



Caracterización manejo y tratamiento en pacientes con esclerosis sistémica

Characterization, management and treatment in patients with systemic sclerosis

Caracterização, manejo e tratamento em pacientes com esclerose sistémica

Tanya Maricela Romero-Escobar ^I
dra_tromeroe@outlook.com
<https://orcid.org/0000-0002-2945-6066>

Alexander Wladimir Huerta-Cordero ^{II}
alexhc17-1989@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1927-0126>

Ismael Patricio Viteri-Paredes ^{III}
ismavite@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4309-6685>

Maximilien Donald Valverde-Erao ^{IV}
massimodc.valverde@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1498-6697>

Correspondencia: dra_tromeroe@outlook.com

Ciencias de la Salud
Artículo de Revisión

***Recibido:** 26 de febrero de 2022 ***Aceptado:** 10 de marzo 2022 * **Publicado:** 29 abril de 2022

- I. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- II. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.
- III. Médico Cirujano, Investigador Independiente, Ecuador.
- IV. Médico, Investigador Independiente, Ecuador.

Resumen

La esclerosis sistémica o esclerodermia, es una patología crónica autoinmune que produce problemas primordialmente en piel, afectando también en su mayoría a los órganos internos (pulmones, intestinos, riñón o corazón). La piel se hace dura y rígida. Al inicio, las lesiones comienzan con una inflamación, que después se va cambiando en un endurecimiento. La determinación de esclerosis sistémica puede ser incuestionable en pacientes con mezclas de las manifestaciones clásicas, como disfagia, y piel tensa. Sin embargo, en algunos pacientes el análisis no puede hacerse en base a la presencia de la enfermedad, aunque su ausencia no lo descarta.

Palabras claves: esclerosis; esclerodermia; autoinmune; disfagia.

Abstract

Systemic sclerosis or scleroderma is a chronic autoimmune pathology that produces problems primarily in the skin, also affecting mostly the internal organs (lungs, intestines, kidney or heart). The skin becomes hard and rigid. At the beginning, the lesions start with an inflammation, which later changes into a hardening. The determination of systemic sclerosis can be unquestionable in patients with mixtures of the classic manifestations, such as dysphagia, and tight skin. However, in some patients the analysis cannot be done based on the presence of the disease, although its absence does not rule it out.

Keywords: sclerosis; scleroderma; autoimmune; dysphagia

Resumo

A esclerose sistêmica ou esclerodermia é uma patologia autoimune crônica que produz problemas principalmente na pele, afetando também principalmente os órgãos internos (pulmões, intestinos, rins ou coração). A pele torna-se dura e rígida. No início, as lesões começam com uma inflamação, que depois se transforma em um endurecimento. A determinação de esclerose sistêmica pode ser inquestionável em pacientes com misturas das manifestações clássicas, como disfagia e pele tensa. No entanto, em alguns pacientes a análise não pode ser feita com base na presença da doença, embora sua ausência não a exclua.

Palavras-chave: esclerose; esclerodermia; autoimune; disfagia

Introducción

La esclerodermia, como su propio indica, define la esclerosis de la dermis, pero abarca un orden de formas muy variadas, no siendo extraño que se realicen errores de nomenclatura. Primeramente, hay que distinguir dos grandes grupos de esclerodermias: Esclerodermias localizadas: son las que afectan, solamente la piel y a su vez también tenemos la Esclerosis sistémica refiriéndonos a ella cuando se afectan la piel y otros órganos internos.

La esclerosis sistémica o esclerodermia, es un trastorno crónico determinado por la aparición de fibrosis difusa de la piel y de órganos internos. Este padecimiento es idiopático, siendo a su vez una enfermedad autoinmune y que puede tener correlación en determinados pacientes con la actividad laboral al que está expuesto. Puede presentarse en mayor porcentaje en mujeres con relación a los hombres. La esclerosis sistémica se presenta en forma confusa y limitante, presentando continuamente calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, afección esofágica, esclerodactilia y telangiectasias (llamado síndrome CREST), estos pacientes difieren de los que padecen esclerosis sistémica difusa en el engrosamiento de la piel que se limita a manos y cara, un riesgo menor de afección renal, mayor de hipertensión pulmonar y mejor pronóstico en general. Se describe un patrón para la patogénesis de esta enfermedad que corrobora la característica multifactorial de esta patología.

Desarrollo

Esclerosis sistémica

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica rara de causa desconocida caracterizada por fibrosis difusa y anormalidades vasculares en la piel, articulaciones, y órganos internos (en especial el esófago, tubo digestivo inferior, pulmones, corazón y riñones). Los síntomas más comunes incluyen el fenómeno de Raynaud, poliartralgia, disfagia, pirosis, hinchazón y finalmente engrosamiento de la piel y contracturas de los dedos. Las afecciones pulmonar, cardíaca y renal son responsables de la mayoría de los casos de muerte. El diagnóstico es clínico, pero los estudios de laboratorio respaldan el diagnóstico y ayudan a definir el pronóstico. El tratamiento específico es difícil, y a menudo se tratan sobre todo las complicaciones.

La esclerosis sistémica es 4 veces más frecuente en mujeres que en hombres. Es más frecuente en personas de entre 20 y 50 años y es rara en niños.

Clasificación

La esclerosis sistémica se clasifica como

- La esclerosis sistémica limitado (síndrome CREST)
- La esclerosis sistémica generalizada (con afectación difusa de la piel)
- Esclerosis sistémica sin escleroderma

En casos de esclerosis sistémica limitada (síndrome de CREST: calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias), los pacientes desarrollan tensión de la piel sobre la cara y distal de los codos y las rodillas y también pueden tener enfermedad por reflujo gastroesofágico. Este tipo se caracteriza por progresión lenta y, a menudo, se complica por el desarrollo de hipertensión pulmonar.

En la esclerosis sistémica generalizada con afectación difusa de la piel, los pacientes presentan fenómeno de Raynaud y complicaciones gastrointestinales. Este tipo suele evolucionar con rapidez. La enfermedad pulmonar intersticial y la crisis de esclerodermia renal son las principales complicaciones.

En la esclerodermia sistémica sin escleroderma, los pacientes tienen anticuerpos relacionados con la esclerosis sistémica y manifestaciones viscerales de la enfermedad, pero no tensión de la piel.

Etiología

La etiología es en parte inmunitaria y hereditaria (ciertos subtipos de human leukocyte antigen [HLA]). Algunos síndromes semejantes a los de la esclerosis sistémica se asociaron con la exposición a cloruro de vinilo, bleomicina, pentazocina, epoxy e hidrocarburos aromáticos, aceite de colza contaminado, o l-triptófano.

Fisiopatología

Se produce daño vascular y activación de fibroblastos; hay sobreproducción de colágeno y otras proteínas extracelulares en diversos tejidos.

En la esclerosis sistémica, la piel produce fibras de colágeno más compactas en la dermis reticular, adelgazamiento epidérmico, pérdida de las crestas epidérmicas (extensiones epiteliales que proyectan hacia el tejido conjuntivo subyacente) y atrofia de los anexos dérmicos. Pueden acumularse células T, y aparece una extensa fibrosis en las capas dérmica y subcutánea. En los pliegues ungueales, las asas capilares se dilatan y se pierden algunas asas microvasculares. En las extremidades se produce una inflamación crónica y fibrosis de la membrana sinovial y superficies y tejidos blandos periarticulares.

La motilidad esofágica se altera, y hay incompetencia del esfínter esofágico inferior; puede aparecer reflujo gastroesofágico y estenosis secundaria. La capa muscular de la mucosa intestinal se degenera, produciendo pseudodivertículos en el colon y en el íleon. Puede aparecer fibrosis intersticial y peribronquial, o hiperplasia de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas; si esto se prolonga, puede producirse una hipertensión pulmonar. Puede haber fibrosis miocárdica difusa o anomalías de la conducción cardiaca. En los riñones puede haber una hiperplasia de la íntima de las arterias interlobulares y arqueadas, lo que produce isquemia renal e hipertensión.

La esclerosis sistémica varía en gravedad y progresión, desde un engrosamiento cutáneo generalizado con afección visceral de rápida progresión a menudo fatal (esclerosis sistémica difusa) hasta una afección cutánea aislada (a menudo solo los dedos y el rostro) y de lenta progresión (varias décadas) antes del desarrollo de enfermedad visceral. Esta última forma se denomina esclerodermia cutánea limitada o síndrome CREST. Además, la esclerosis sistémica puede superponerse con otras afecciones reumáticas autoinmunitarias, como la esclerodermatomiositis (piel tensa y debilidad muscular que no puede distinguirse de la miositis autoinmune) y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Signos y síntomas

Los síntomas y signos iniciales más frecuentes de la esclerosis sistémica son el fenómeno de Raynaud y la hinchazón insidiosa de las extremidades distales con engrosamiento gradual de la piel de los dedos. La poliartralgia también es importante. En ocasiones las primeras manifestaciones son trastornos digestivos (p. ej., pirosis, disfagia) o respiratorios (p. ej., disnea).

Síntomas

Algunos tipos de esclerodermia afectan solo la piel, mientras que otros afectan todo el cuerpo.

La esclerodermia localizada (también llamada morfea) -- por lo regular afecta solo la piel en el tórax, el abdomen o las extremidades, pero usualmente no afecta las manos y la cara. La morfea se desarrolla lentamente y en muy pocas ocasiones se propaga en el cuerpo o causa problemas serios, como daño orgánico interno.

La esclerodermia o esclerosis sistémica -- puede afectar zonas grandes de la piel y órganos como el corazón, los pulmones o los riñones. Hay dos tipos principales, enfermedad limitada (síndrome CREST) y enfermedad difusa.

Los signos cutáneos de la esclerodermia pueden incluir:

- Dedos de las manos y de los pies que se tornan azulados o blancos en respuesta a las temperaturas frías (fenómeno de Raynaud)
- Rigidez y tensión de la piel de los dedos de las manos, las manos, los antebrazos y la cara
- Pérdida del cabello
- Piel más clara o más oscura de lo normal
- Tumoraciones blancas y pequeñas de calcio por debajo de la piel, algunas veces exudando una sustancia blanca que luce como pasta dental
- Llagas (ulceraciones) en las puntas de los dedos de las manos o de los pies
- Piel facial tensa y con aspecto de máscara
- Telangiectasias, que son vasos sanguíneos pequeños, ensanchados y visibles debajo de la superficie de la cara o en las puntas de las uñas de los dedos de las manos

Los síntomas musculares y óseos pueden incluir:

- Dolor, rigidez e inflamación articular, que tiene como resultado la pérdida de movimiento. A menudo, se comprometen las manos debido a la fibrosis alrededor de los tejidos y tendones.
- Entumecimiento y dolor en los pies.

Los problemas respiratorios pueden ser el resultado de la cicatrización de los pulmones y pueden incluir:

- Tos seca
- Dificultad respiratoria
- Sibilancias
- Aumento del riesgo de cáncer pulmonar

Los problemas del tubo digestivo pueden incluir:

- Dificultad para tragar
- Reflujo esofágico o acidez gástrica
- Distensión después de las comidas
- Estreñimiento
- Diarrea
- Problemas para controlar las heces

Los problemas cardíacos pueden incluir:

- Ritmo cardíaco anormal
- Líquido alrededor del corazón
- Fibrosis en el miocardio, disminución de la función cardíaca
- **Los problemas renales y genitourinarios pueden incluir:**
- Desarrollo de insuficiencia renal
- Disfunción eréctil en los hombres
- Resequedad vaginal en las mujeres

Pruebas y exámenes

- El proveedor de atención médica llevará a cabo un examen físico. Este examen puede mostrar:
- Piel estrecha, gruesa en los dedos, la cara, o en otra parte.
- Puede observarse la piel en el borde de las uñas con una lupa con luz, por anomalías de los vasos sanguíneos pequeños.
- Los pulmones, corazón y abdomen serán examinados por anomalías.
- Se revisará su presión arterial. La esclerodermia puede provocar que los vasos sanguíneos pequeños en los riñones se estrechen. Los problemas con los riñones pueden llevar a que se presente presión arterial alta y una disminución en la función renal.

Los exámenes de sangre y orina pueden incluir:

- Pruebas analíticas de anticuerpos antinucleares (AAN)
- Pruebas de anticuerpos para esclerodermia
- Tasa de sedimentación eritrocítica (ESR, por sus siglas en inglés)
- Factor reumatoideo
- Hemograma completo
- Pruebas metabólicas, incluyendo creatinina
- Pruebas del músculo cardíaco
- Análisis de orina

Otros exámenes pueden incluir:

- Radiografía de tórax
- Tomografía computarizada de los pulmones
- Electrocardiograma (ECG)

- Ecocardiografía
- Pruebas para ver qué tan bien están funcionando los pulmones y el tubo digestivo
- Biopsia de piel

Manifestaciones en la piel y en las uñas

La hinchazón de la piel suele ser simétrica y progresa a induración. Puede limitarse a los dedos (esclerodactilia) y las manos, o afectar al resto del cuerpo. La piel finalmente se vuelve tirante, brillante e hipo o hiperpigmentada; el rostro adquiere aspecto de máscara; puede haber telangiectasias en los dedos, el tórax, el rostro, los labios y la lengua. Sin embargo, en algunos pacientes, la piel puede suavizarse en grados variables. Pueden aparecer calcificaciones subcutáneas, generalmente en la punta de los dedos de las manos (pulpejos) y sobre las eminencias óseas. Son frecuentes las úlceras digitales, en especial en la punta de los dedos, sobre las articulaciones de los dedos, o sobre los nódulos calcificados. Con un oftalmoscopio o microscopio de disección pueden verse capilares anormales y asas microvasculares en las uñas.

Manifestaciones articulares

Las poliartralgias o la artritis leve pueden ser prominentes pueden aparecer retracción en flexión en los dedos, muñecas y codos. Pueden sentirse roces por fricción sobre las articulaciones, las vainas tendinosas y las bolsas serosas grandes.

Manifestaciones gastrointestinales

La disfunción esofágica es la alteración visceral más frecuente, que aparece en la mayoría de los pacientes. Primero produce disfagia (sensación retrosternal). El reflujo ácido puede producir pirosis y estenosis. En un tercio de los pacientes se encuentra un esófago de Barrett que predispone a complicaciones (p. ej., adenocarcinoma). La hipomotilidad del intestino delgado produce sobrecrecimiento de bacterias que pueden provocar malabsorción. En la pared intestinal dañada puede penetrar aire, que se ve en la radiografía (neumatosis intestinal). La filtración del contenido intestinal hacia la cavidad peritoneal puede producir una peritonitis. En el colon pueden aparecer divertículos de boca ancha. En pacientes con esclerosis sistémica limitada (síndrome de CREST) puede aparecer una cirrosis biliar.

Manifestaciones cardiopulmonares

La afección pulmonar por lo general progresa sin dolor y lentamente, con gran variabilidad individual, y es una causa común de muerte. La fibrosis pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial son frecuentes y pueden alterar el intercambio gaseoso, produciendo disnea de esfuerzo

y enfermedad restrictiva que termina en una insuficiencia respiratoria. Puede aparecer una alveolitis aguda (que puede responder al tratamiento). La disfunción esofágica puede producir una neumonía aspirativa. Puede producirse hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca, que son signos de mal pronóstico. Puede haber pericarditis con derrame o pleuresía. Son frecuentes las arritmias cardiacas.

Manifestaciones renales

Puede producirse una enfermedad renal grave, a menudo de aparición brusca (crisis renal por esclerodermia), más frecuente en los primeros 4 a 5 años en pacientes que suelen tener esclerodermia difusa y anticuerpo contra la RNA polimerasa III. Suele estar precedida por la aparición repentina de hipertensión grave con características de anemia hemolítica microangiopática trombótica. También puede ocurrir sin hipertensión aguda o en la esclerodermia sinusoidal de esclerosis sistémica, y por lo tanto se requiere una sospecha clínica para hacer el diagnóstico. El uso de corticosteroides es un factor de riesgo para el desarrollo de crisis renal por esclerodermia.

Diagnóstico

Exploraciones complementarias

1. Pruebas de laboratorio

- **análisis de sangre:** la VHS está moderadamente aumentada o normal (una VHS claramente acelerada suele indicar complicaciones orgánicas), anemia (por lo general leve, aumenta en el caso de desarrollar el síndrome de absorción deficiente y la progresión de los cambios renales), hipergammaglobulinemia (aumento de IgG e IgM), FR en suero (20-30 %); un aumento de los niveles de BNP o de NT proBNP indica la presencia de cambios cardíacos (insuficiencia cardíaca y/o hipertensión pulmonar avanzada)
- **pruebas inmunológicas:** autoanticuerpos AAN (presentes en un 90 %), anticuerpos antitopoisomerasa tipo I (los anti-Scl 70, se asocian característicamente a la ES difusa [en un 30 %]), anticuerpos anticentrómero (ACA, se asocian característicamente a la ES limitada [en un 70-80 %]), anticuerpos antinucleolares (patrón de fluorescencia nucleolar), p. ej.: anti-ARN-polimerasa I, anti-ARN-polimerasa III, anti-Th/To, anti-fibrilarina.

- **Pruebas de imagen: la radiografía de las manos** puede revelar osteólisis de las falanges distales en la etapa temprana (es la imagen de lápiz afilado), luego se producirá la resorción total de falange distal, subluxaciones de las articulaciones interfalángicas, calcificaciones. Es menos frecuente observar cambios similares en la radiografía de pies. **Estudios con contraste del tracto digestivo:** valoran el deterioro de la motilidad del **esófago** (en la etapa avanzada todo el esófago tiene la forma de un tubo ancho), del **intestino delgado** (alternados estrechamiento y ampliación de la pared, hipersegmentación) y del **intestino grueso** (diverticulitis y a veces un aumento significativo de la luz intestinal). **Radiografía y TC de alta resolución de tórax:** se evidencian características de la enfermedad pulmonar intersticial, es decir sombreado tipo de vidrio deslustrado, lineal y reticular, de predominio en la base del pulmón subpleural, también bronquiectasias de tracción y quistes (signo de panal). **Ecografía Doppler:** se usa para determinar las características de la hipertensión pulmonar, fibrosis pericárdica, derrame pericárdico, alteración sistólica o diastólica del corazón. La **RMN** y la **TC-SPECT** pueden ser útiles en el diagnóstico de la afección cardíaca en el curso de la ES.
- **Endoscopia del tracto digestivo superior:** en esófago se pueden visualizar lesiones de reflujo gastroesofágico y telangiectasias; en estómago cambios vasculares dispersos, principalmente en la parte del cardias (telangiectasia simple o múltiples, dando la imagen del estómago en forma de sandía).
- **Pruebas funcionales respiratorias:** disminución de DL_{CO} ; si esta es desproporcionada en relación con la FVC ($FVC\%/DL_{CO}\% > 1,6$) o con la gravedad de las lesiones en TC de alta resolución de pulmones, realizar el diagnóstico de hipertensión pulmonar. Hay datos característicos de restricción en la enfermedad pulmonar intersticial avanzada.
- **Capilaroscopia del lecho ungueal:** son típicos (pero no patognomónicos) los denominados megacapilares (a menudo en la ES limitada) y la presencia de áreas sin vasos (predominante en la ES difusa).
- **Otras: pruebas de esfuerzo** (prueba de la marcha de 6 minutos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, para el seguimiento de la capacidad funcional del paciente y el progreso de ES), **ECG** (trastornos del ritmo y conducción), **cateterismo cardíaco** (útil en el diagnóstico de hipertensión pulmonar).

- **Biopsia de piel:** poco útil en la fase inicial de la enfermedad (un alto porcentaje de resultados falsos negativos). En la fase de presencia de los grandes síntomas clínicos el diagnóstico es evidente y una biopsia no es necesaria. Solo está indicada si se sospecha otra enfermedad con la piel dura.

Los criterios ACR/EULAR para la esclerosis sistémica incluyen las siguientes cualidades:

- Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos
- Lesiones en el pulpejo de los dedos (p. ej., úlceras, cicatrices puntiformes)

Telangiectasia

Pueden verse capilares anormales en los surcos ungueales (p. ej., vasos sanguíneos ectásicos, punteado) en el examen capilaroscópico (p. ej., con un oftalmoscopio o un microscopio de disección).

Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial

Fenómeno de Raynaud

Autoanticuerpos relacionados con esclerosis sistémica (anticentrómero, anti-Scl-70, anti-RNA polimerasa III)

Estos criterios se ponderan, en algunos casos de acuerdo con los subcriterios, y se suman para generar una puntuación. Las puntuaciones por encima de un cierto umbral se clasifican como esclerosis sistémica definida.

Si se sospecha una afección pulmonar, se deben hacer estudios de función pulmonar, TC de tórax y ecocardiograma, que pueden ayudar a definir su gravedad. La TC de tórax de alta resolución permite detectar alveolitis aguda.

Diagnóstico diferencial

- Período inicial de la enfermedad: fenómeno de Raynaud de etiología diferente otras enfermedades del tejido conectivo, principalmente la enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, EMTC, síndromes de superposición, dermatomiositis y AR.
- Cambios en la piel: endurecimiento de la piel en el curso de la fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por el endurecimiento de la capa, similar a la madera, eosinofilia en sangre periférica, hipergammaglobulinemia y VHS aumentada), esclerodermia local (no hay cambios simétricos en la piel de las extremidades ni cambios orgánicos ni alteraciones inmunológicas), escleredema clásico (escleredema de Buschke), liquen mixedematoso (scleromyxoedema), liquen escleroso

y atrófico, lipodistrofia, endurecimiento de la piel en el curso de otras enfermedades de los órganos internos (p. ej. hepatitis autoinmune crónica), endurecimiento de la piel causado por sustancias químicas (incluidos los medicamentos que pueden causar cambios parecidos a la esclerodermia, p. ej. bleomicina), porfiria cutánea tardía.

Mecanismos epigenéticos

El complejo mecanismo patogénico por el que los factores ambientales y genéticos interactúan entre sí parece fundamentarse en la existencia de mecanismos epigenéticos; es decir, que no implican alteraciones en la secuencia del ADN, sino que incluyen cambios en la expresión del ADN y de varios micro-ARN (miARN); recientes datos sugieren que estos últimos son elementos clave en la patogénesis de la esclerosis sistémica. - Micro-ARN: son pequeñas cadenas de ARN no codificantes que funcionan como inhibidores endógenos de la expresión genética al unirse a la región 3' del ARN mensajero, inhibiendo su transducción o promoviendo su degradación. Hay datos que confirman que una expresión particular de micro-ARN en pacientes con esclerosis sistémica modularía genes que codifican colágeno, metalopeptidasas e integrinas en los fibroblastos, por lo que estas partículas tendrían un papel fundamental en el proceso de fibrosis.

En la patogénesis de la esclerosis sistémica habría una expresión genética aberrante producto de un control post-transcripcional defectuoso mediado por micro-ARN. No solo los niveles de micro-ARN están alterados en los pacientes con esclerosis sistémica, sino que la detección de micro-ARN específico se correlaciona con el subtipo de esclerosis sistémica y con la severidad de la enfermedad, por lo que se postula que serían potencialmente útiles como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la esclerosis sistémica. - Metilación del ADN: es uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados en la esclerosis sistémica. Implica la adición de un grupo metilo al ADN, lo que promueve una configuración de éste más condensada que bloquea el acceso de los activadores de la transcripción y, por lo tanto, inhibe la transcripción genética. o En concreto, se ha observado un deficiente proceso de metilación (hipometilación) en el gen que codifica para la integrina- $\alpha 9$, una glicoproteína de membrana que media la adhesión célula-célula y matriz celular.

La consecuencia de esto es una sobreexpresión de integrinas que contribuye a la diferenciación de miofibroblastos y la activación del factor de crecimiento transformante β (TGF- β). Asimismo, los linfocitos T CD4 de pacientes con esclerosis sistémica tienen un nivel de metilación del ADN disminuido. Además, la metilación del ADN de secuencias reguladoras en estos linfocitos afecta

al factor de transcripción requerido para la generación de linfocitos T reguladores, alterando su número en estos pacientes. Por otro lado, en los linfocitos T CD4 de estos pacientes se evidencia una sobreexpresión de CD70, molécula coestimuladora de linfocitos B, que se debería a una hipometilación del ADN de su promotor o se encontró hipermetilación de ADN en fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica, y el tratamiento con desoxicitidina (un inhibidor de la ADN metiltransferasa) disminuye los niveles de colágeno en los mismos. También se ha observado hipermetilación del ADN en células endoteliales de pacientes con esclerosis sistémica, que disminuye la expresión del gen *BMPR2* y las vuelve más vulnerables a la apoptosis.

- Proteínas reguladoras implicadas en varios procesos celulares de transcripción, apoptosis y metabolismo celular. En concreto, la sirtuina-1 (*Sirt1*), una proteína reguladora implicada en la desacetilación de histonas y proteínas *SMAD* y que participa en la expresión de antioxidantes, actúa como regulador crucial de la señalización de factor de crecimiento transformante β (*TGF- β*) en la piel de los pacientes con esclerodermia; de hecho, el bloqueo de *Sirt1* ha demostrado inhibir la liberación de colágeno en fibroblastos como consecuencia de la reducción de la señalización con *TGF- β* . Además, la alteración de las vías de *TGF- β* en la esclerosis sistémica se relaciona con un aumento de la síntesis de *IL-13* en los linfocitos T de los pacientes, implicadas en la producción de colágeno, mientras que en sujetos sanos la síntesis de *IL-13* es disminuida por *TGF- β* . - Modificación de histonas (acetilación, fosforilación o metilación) influencia la accesibilidad de la cromatina a factores de transcripción pudiendo estimular o reprimir la expresión genética. Las enzimas histona acetil transferasa catalizan la acetilación de histonas promoviendo una estructura de la cromatina más abierta, mientras que las desacetilasas de histonas remueven los grupos acetilo reprimiendo la expresión genética; finalmente, la metilación de histonas reprime la transcripción del ADN al inducir un estado de cromatina condensada. En fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica el inhibidor de desacetilasa de histonas, *TSA*, inhibe la producción de proteínas de colágeno; por ello, la modificación de histonas en linfocitos B de pacientes con esclerosis sistémica podría contribuir a su activación y al desarrollo de la enfermedad. De hecho, se ha observado hiperacetilación e hipometilación de histonas en linfocitos B de pacientes con esclerosis sistémica que se correlacionan con la fibrosis cutánea y el nivel de actividad de la enfermedad.

Epidemiología

Comparada con otras enfermedades sistémicas, la esclerosis sistémica progresiva es relativamente rara. La frecuencia es mayor en mujeres que hombres 3:1 y significativamente mayor en gente

caucásica. La forma difusa es más común en la población negra. La incidencia en la población adulta es aproximadamente 17 por millón, con una prevalencia de 240 por millón. Representa alrededor del 0.9% de la consulta dermatológica. Los pacientes con esclerosis sistémica progresiva, después del momento del diagnóstico tienen una sobrevida a 7 años en aproximadamente 75%. El inicio de síntomas ocurre generalmente entre los 40 y 50 años de edad; en las mujeres la edad promedio de inicio se encuentra entre los 30 y 39 años. Se ha reportado una sobrevida a 5 años de 34 a 73% en el caso de mujeres. Para los hombres y pacientes de la tercera edad con esclerosis sistémica se ha reportado un rango menor de sobrevida y por lo tanto un peor pronóstico que en mujeres y pacientes jóvenes. Sólo el 10% de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 20 años.

Se han realizado varios estudios que indican que un cierto tipo de genotipo familiar puede tener una predisposición para el desarrollo de esclerosis sistémica.

Pronóstico

La supervivencia global a 10 años es del 92% para la esclerosis sistémica limitada y del 65% para la esclerosis sistémica difusa. Los predictores de mortalidad temprana son el sexo masculino, el inicio tardío, la enfermedad difusa, la hipertensión arterial pulmonar y la crisis renal. La evolución depende del tipo de enfermedad (generalizada o limitada) y del perfil de anticuerpos, aunque puede ser impredecible. Los pacientes con enfermedad cutánea difusa tienden a tener un curso clínico más agresivo y finalmente desarrollan complicaciones viscerales (generalmente dentro de los primeros 3 a 5 años), que, si son graves, pueden llevar a la muerte. La insuficiencia cardíaca puede ser intratable. La ectopia ventricular, incluso asintomática, aumenta el riesgo de muerte súbita. Los pacientes con esclerosis sistémica (síndrome CREST) pueden presentar una enfermedad no progresiva durante largos periodos; el curso suele ser benigno, aunque finalmente se producen cambios viscerales (p. ej., hipertensión pulmonar causada por enfermedad vascular pulmonar, una forma peculiar de cirrosis biliar).

Tratamiento

El tratamiento está dirigido a los síntomas y a los órganos con disfunción. Los fármacos utilizados no influyen en el curso natural de la esclerosis sistémica en general, pero son valiosas para el tratamiento de síntomas o sistemas orgánicos específicos. Los corticoides pueden ser útiles si hay una miositis franca o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, pero pueden predisponer a una crisis renal. Por lo tanto, se utilizan sólo en caso necesario.

La alveolitis pulmonar puede tratarse con diversos inmunosupresores, como metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetilo, y ciclofosfamida. El micofenolato de mofetilo es eficaz para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial y es el tratamiento de primera elección en algunos centros especializados. Se ha informado trasplante pulmonar exitoso. La hipertensión pulmonar puede tratarse con epoprostenol (prostaciclina) y bosentan.

Los bloqueantes de los canales de calcio, como la nifedipina de acción extendida por vía oral (p. ej., 30 a 120 mg al día) pueden ayudar en el fenómeno de Raynaud, pero pueden empeorar una gastritis por reflujo. Otras alternativas para el tratamiento del fenómeno de Raynaud grave son bosentan, sildenafil, tadalafil, y vardenafil. El paciente debe usar ropa abrigada, usar guantes y mantener el calor en la cabeza. La isquemia digital debe tratarse con infusiones IV de prostaglandina E1 (alprostadil) o epoprostenol o bloqueantes simpáticos.

La esofagitis por reflujo se alivia con la ingestión frecuente de pequeñas cantidades de alimentos, altas dosis de inhibidores de la bomba de protones, elevando la cabecera de la cama para dormir y si el paciente no se acuesta en decúbito supino dentro de las 3 h siguientes a la última comida. La estenosis esofágica puede requerir dilataciones periódicas; el reflujo gastroesofágico puede requerir una gastroplastia. La ciprofloxacina oral 500 mg 2 veces al día o la combinación de metronidazol (500 mg 3 veces al día) y trimetoprima/sulfametoxazol de doble potencia (1 comprimido 2 veces al día) durante 7 a 10 días u otro antibiótico de amplio espectro puede suprimir el crecimiento excesivo de flora intestinal y puede aliviar los síntomas de sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, como distensión, flatulencia y diarrea.

La fisioterapia puede ayudar a preservar la fuerza muscular, pero es ineficaz para prevenir retracciones articulares.

No se observaron beneficios claros del tratamiento de la calcinosis.

En casos de crisis renal aguda, una emergencia médica, el tratamiento rápido con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina puede ayudar a prolongar notablemente la supervivencia. La tasa de mortalidad por crisis renal es elevada, pero la crisis suele revertirse si se implementa el tratamiento en forma urgente. La diálisis puede ser necesaria, pero el requerimiento de diálisis puede ser transitorio. El trasplante renal es una opción posible en los pacientes que desarrollan enfermedad renal terminal.

La evidencia reciente mostró que el trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en la esclerosis sistémica generalizada inicial aumenta la supervivencia después del primer año más que

la ciclofosfamida IV; sin embargo, la mortalidad fue mayor durante el primer año. Esto puede convertirse en una opción en el futuro para pacientes seleccionados.

Algunos expertos alientan la detección periódica de la hipertensión pulmonar con pruebas de función pulmonar y/o ecocardiografía cada 1 a 2 años, según los síntomas.

Cuidados personales y estilo de vida

La Asociación Española de Esclerodermia ha elaborado un interesante documento (García, 2014) donde se recogen en forma divulgativa los cuidados personales más relevantes para el paciente en torno a la esclerosis sistémica. Entre ellas, cabe destacar las siguientes:

- Cuidados de la piel: hidratación diaria, vigilar y cuidar las heridas, aunque sean muy pequeñas. Uso de cremas con protección solar para evitar la hiperpigmentación de las zonas afectadas.
- Evitar el frío, mantener la casa a una temperatura constante. Uso de guantes.
- Evitar el estrés. Es recomendable el aprendizaje de técnicas de relajación.
- Eliminar el tabaco.
- Higiene de la boca: son importantes las revisiones periódicas con el dentista, así como la extrema higiene bucal con cremas dentales especiales para la boca seca o alteraciones de la saliva.
- Estiramientos musculares, ejercicios suaves, masajes, fisioterapia y rehabilitación. Evitar la inmovilización de las articulaciones.
- Evitar las comidas abundantes. Son preferibles comidas de menor cuantía y más frecuentes. Evitar determinados alimentos que puedan favorecer el reflujo gastroesofágico, como las grasas, las comidas muy condimentadas, el chocolate, las bebidas gaseosas, el café, el té, etc.
- Masticar la comida detenida y adecuadamente y evitar acostarse hasta 2-3 horas después de las comidas; elevar la cabecera de la cama 15 cm. Desde el punto de vista emocional y social, es fundamental considerar los siguientes aspectos:
- Compartir los sentimientos experimentados tras el diagnóstico con la familia, amigos, o con otros que hayan pasado por la misma experiencia.
- Unirse a grupos de apoyo y asociaciones de pacientes, para encontrar e intercambiar información con otros que tienen problemas similares, así como aprender algo más sobre la enfermedad.

- Intentar superar la incompreensión social a base de información detallada, especialmente en lo relativo a la necesidad de un tiempo extra por la mañana para ponerse en marcha y la práctica imposibilidad de cumplir una jornada laboral completa. Intentar explicar que cualquier actividad extra supone un desgaste mucho mayor que para cualquier otra persona y que el tiempo de recuperación también es mayor.
- La esclerosis sistémica puede provocar cambios del estatus social y laboral, o dificultad para conseguir en el ámbito laboral una adaptación del puesto de trabajo a la discapacidad que se padece.
- En ocasiones se pasa a la situación de pensionista por incapacidad total; a veces es muy difícil obtener una incapacidad absoluta por la falta de información sobre el alcance de la enfermedad.
- Cambios en la utilización del tiempo libre e incremento de los gastos por las necesidades propias de la enfermedad.

Dispensación y seguimiento farmacoterapéutico

La terapia inmunosupresora (ciclofosfamida, azatioprina, rituximab, metotrexato, et.) se ha utilizado comúnmente para controlar la fase inflamatoria en los pacientes en estadio temprano o con enfermedad progresiva, especialmente aquellos con afectación pulmonar. Este tipo de tratamientos requieren una continuidad estricta para conseguir un efecto satisfactorio, por lo que es fundamental estimular la adherencia al tratamiento en estos pacientes, sobre todo teniendo en cuenta que estos medicamentos suelen tener un perfil toxicológico importante y, por tanto, es frecuente la aparición de efectos adversos relativamente importantes. Debe explicarse al paciente la naturaleza de dichos efectos y la importancia de referirlos al médico cuando acuda a la consulta para su control clínico.

Los corticosteroides se indican en dosis bajas para las primeras etapas de las esclerodermias sistémicas, como adyuvante, asociado a otras medicaciones. Sin embargo, es muy importante tener en cuenta que pueden precipitar una crisis renal en los pacientes con esclerosis sistémica, especialmente cuando se utilizan dosis superiores a 15 mg/día de prednisona o dosis equivalentes de otros corticosteroides. Por ello, el paciente debe ser informado de cualquier síntoma o signo que sugiera el inicio de una crisis renal, para acudir lo más rápidamente posible a un centro de urgencias médicas.

Asimismo, conviene informar a los pacientes sobre los posibles efectos adversos asociados más comúnmente a los fármacos utilizados en el tratamiento de los trastornos cutáneos. En el caso del nifedipino u otras antagonistas del calcio de tipo dihidropiridina (amlodipino, felodipino), los efectos adversos más comunes son cefaleas, sofocos, edemas de pies y tobillos, pesadez de las piernas, dificultad respiratoria e hipotensión ortostática; la mayoría de ellos suelen remitir una o dos semanas después del inicio del tratamiento, aunque si persisten deben ser puestos en conocimiento del médico prescriptor. Además, deben tenerse presentes las siguientes recomendaciones para los pacientes:

- Los comprimidos de liberación controlada (retardada y oros) deben ser ingeridos enteros, sin masticar ni triturar.
- No tomar zumo de pomelo durante el tratamiento (riesgo de interacciones con el nifedipino).
- Es importante tener una buena higiene bucal, para reducir el riesgo de gingivitis.
- Informe si está embarazada o dando de mamar a su hijo.

En el caso del losartán (u otros ARA II, como candesartán, valsartán, etc.), los efectos secundarios más frecuentes consisten en mareos, vértigo, hipotensión ortostática, astenia, fatiga e hiperpotasemia. El medicamento no debe ser utilizado por pacientes embarazadas, ni emplear sustitutivos de la sal (en especial, si el sustitutivo contiene potasio) sin conocimiento del médico. Los mareos pueden ser intensos, en especial al inicio del tratamiento; si persisten, deben ser comunicados al médico. Los efectos adversos observados más frecuentemente con pentoxifilina son zumbidos, mareos, cefaleas, náuseas, epigastralgia e hipotensión leve.

Conclusión

La esclerosis se emplea a aquellas situaciones patológicas que suponen un endurecimiento extraño de un tejido u órgano, mayormente como resultado del aumento progresivo de células de tejido conjuntivo que forman parte o están intercaladas en su estructura. Aunque habitualmente, el término se utiliza para describir patologías relacionadas específicamente con determinados órganos o sistemas, como los vasos sanguíneos (arteriosclerosis) o los nervios (esclerosis múltiple), la afectación multiorgánica define a la esclerosis sistémica. Los síntomas más característicos incluyen el fenómeno de Raynaud, el dolor articular diseminado (poliartralgia), disfagia, pirosis, hinchazón y engrosamiento de la piel, y contracturas de los dedos. La esclerosis sistémica varía en gravedad

y progresión, y se caracteriza por un engrosamiento cutáneo generalizado con mayor o menor afectación visceral; precisamente, la evolución de ésta es lo que determina la gravedad de la enfermedad.

Cuando la progresión es lenta, pueden tardar varias décadas en manifestarse el desarrollo de enfermedad visceral; esta forma lentamente progresiva es conocida como esclerodermia cutánea limitada, y su pronóstico varía en función de la extensión de la enfermedad. Por el contrario, los cuadros de esclerosis sistémica rápidamente progresivos son a menudo fatales. Además, la esclerosis sistémica puede superponerse con otras afecciones reumáticas de origen autoinmune, como la esclerodermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Referencias

1. Hao Y, Hudson M, Baron M, et al: Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Arthritis Rheumatol* 69(5):1067–1077, 2017. doi: 10.1002/art.40027.
2. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al: Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): A randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 4(9):708–719, 2016. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
3. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: A randomized clinical trial. *JAMA* 311(24):2490–2498, 2014. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
4. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(7):1207-1218. PMID: 28188239 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188239/.
5. Poole JL, Dodge C. Scleroderma: therapy. In: Skirven TM, Osterman AL, Fedroczyk JM, Amadio PC, Feldscher SB, Shin EK, eds. *Rehabilitation of the Hand and Upper Extremity*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 92.
6. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative autologous stem-cell transplantation for severe scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47. PMID: 29298160 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29298160/.

7. Varga J. Etiology and pathogenesis of systemic sclerosis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Kozlowski GA, McInnes IB, O'Dell JR, eds. Firestein and Kelly's Textbook of Rheumatology. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 88.
8. Varga J. Systemic sclerosis (scleroderma). In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman-Cecil Medicine. 26th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 251.

©2022 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).