

Esclerosis sistémica

J. J. Alegre Sancho, E. Beltrán Catalán, I. Chalmeta Verdejo, N. Fernández Llanio, J. Ivorra Cortés, J. A. Román Ivorra
Sección Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

CONCEPTO

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad del tejido conectivo crónica, generalizada y progresiva, caracterizada por disfunción vascular y alteraciones microvasculares que conducen a fenómenos de isquemia y fibrosis de diversos tejidos y órganos: vasos sanguíneos, piel, articulaciones, músculos y órganos internos (tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón, principalmente). Se trata de una enfermedad autoinmune en cuya patogénesis se implican tanto la inmunidad celular como la humoral. Su curso clínico es muy heterogéneo, con diferentes grados de afectación de la piel y del resto de órganos, y su pronóstico depende del compromiso visceral, en especial de la afectación renal, pulmonar y cardíaca.

La esclerodermia (engrosamiento y endurecimiento de la piel) es la manifestación más característica de la enfermedad. La afectación cutánea proximal a las articulaciones metacarpofalángicas constituye el criterio mayor para la clasificación de la ES⁽¹⁾. Este criterio es muy específico, de forma que lo podemos hallar en un 91% de casos de ES definitiva, en un 51% de casos probables, y sólo en un 0,2% en caso de otras conectivopatías. La existencia de esclerodactilia, lesiones isquémicas digitales y/o de fibrosis pulmonar bibasal constituyen el resto de criterios menores (Tabla 1). Para la clasificación de un paciente como ES se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores. La sensibilidad de estos criterios es del 97%, y su especificidad del 98%. El valor de estos criterios es, tan sólo, el de homogeneizar a los pacientes para estudios, pudiendo existir pacientes cuyo diagnóstico va a ser altamente probable pero que, sin embargo, no cumplen estrictamente estos criterios.

Es también en base a la extensión de la afectación cutánea que se han clasificado los pacientes en dos formas clínicas principales⁽²⁾: Esclerosis sistémica difusa (ESD) y esclerosis sistémica limitada (ESL). En este último grupo se incluye el síndrome de CREST y la ES "sine scleroderma", forma clínica esta última que cursa como la ESL pero en ausencia de afectación cutánea (Tabla 2). Ambas formas clínicas se asocian a autoanticuerpos específicos. La ESL se caracteriza por una afectación cutánea de la cara y distal a rodillas y codos, el compromiso vis-

Tabla 1: **Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica (ARA*, 1980)⁽¹⁾**

Criterio mayor:

- Esclerodermia proximal: engrosamiento, tensión e induración de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas

Criterios menores:

- Esclerodactilia: cambios limitados a dedos.
- Lesiones digitales isquémicas: cicatrices puntiformes o pérdida de sustancia en los pulpejos
- Fibrosis pulmonar bibasal. Estos cambios no pueden ser atribuidos a alguna enfermedad pulmonar primaria

* ARA: American Rheumatology Association (EE UU)

Para la clasificación de un paciente como esclerosis sistémica se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores (sensibilidad: 97%; especificidad: 98%).

ceral es menos frecuente y tardío, y la progresión más lenta. En la ESD la afectación de la piel es precoz y se extiende proximalmente (extremidades y tronco), la progresión es rápida y se asocia a compromiso visceral precoz, en los 5 primeros años de evolución. En algunos casos, los pacientes pueden presentar un síndrome de solapamiento, es decir, reúnen simultáneamente criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía. Algunos autores han propuesto el término "preesclerodermia", en el que se incluirían aquellos pacientes con fenómeno de Raynaud asociado a alteraciones capilaroscópicas típicas y/o anticuerpos antinucleares (ANA) positivos y/o lesiones digitales isquémicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad afecta con más frecuencia al sexo femenino (3-5:1), en la cuarta y quinta década de la vida (30-50 años)⁽³⁾. Su incidencia y prevalencia presenta una alta variabilidad según la raza y la distribución geográfica. Se ha detectado una elevada prevalencia, muy superior a la detectada entre otros grupos étnicos, entre los indios Choctaw de Norteamérica (4.690/1.000.000). Las formas de

Tabla 2. **Clasificación de la esclerosis sistémica (ES)**⁽²⁾

Esclerosis Sistémica Difusa (ESD)	Esclerosis Sistémica limitada (ESL)
Progresión rápida	Progresión lenta
Afectación cutánea proximal (extremidades, tronco y cara)	Afectación cutánea distal (a rodillas y codos) y perioral
Compromiso visceral precoz (5 años)	Compromiso visceral menos frecuente y tardío
Capilaroscopia: predominio de áreas avasculares sobre megaasas	Capilaroscopia: predominio de megaasas sobre áreas avasculares
Anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70): 30-40%. Anticuerpos anticentrómero < 5%	Anticuerpos anticentrómero hasta en el 80% de pacientes
	Síndrome de CREST
	ES sine scleroderma

+ Síndromes de solapamiento (pacientes que reúnen, simultáneamente, criterios de ESD o ESL y de otra conectivopatía).

afectación limitada son más frecuentes que las formas difusas, en la raza caucásica. En la raza negra, en cambio, predomina la ESD siendo, además, más grave y de inicio más precoz que en la población caucásica. En cuanto a la distribución geográfica, parece ser una enfermedad más frecuente en el continente americano que en el europeo. En EEUU se ha descrito una incidencia de 19 casos/1.000.000 de habitantes y una prevalencia global de 240 casos/1.000.000; mientras que en Europa se ha estimado que su incidencia es de 4-5 casos/1.000.000 de habitantes y su prevalencia de 30-126 casos/1.000.000.

ETIOPATOGENIA

Su etiología es desconocida, pero cada vez se dispone de más conocimientos sobre los mecanismos patogénicos que conducen a las diferentes alteraciones características de la enfermedad, como son las alteraciones de la microcirculación, la fibrosis y las alteraciones de la inmunidad celular y humoral. Se considera que pueden contribuir factores genéticos y, aunque no existen claras asociaciones genéticas y la agregación familiar es rara, se ha descrito una relación de la enfermedad con los antígenos de histocompatibilidad HLA A1, B8, DR3, DR5 y Drw52; habiéndose relacionado el HLA DR5 con formas de ESD que progresan lentamente, y el Drw52 con una progresión rápida de la enfermedad y fibrosis pulmonar temprana. Existe, sin embargo, una clara asociación con factores ambientales, muchas veces en relación con exposición a diver-

Tabla 3: **Esclerosis sistémica. Etiología**

Factores genéticos

- Sexo femenino
- Asociación a grupos étnicos concretos
- Agregación familiar
- Asociaciones débiles con HLA
- Microquimerismo de células fetales ?

Factores ambientales

ES "típica"

- Polvo de sílice
- Silicona
- Solventes orgánicos: tricloroetileno, tricloroetano, benceno, xileno, cloruro de metileno, tolueno, percloroetileno, metafenilendiamina

Síndromes esclerodermiformes

- Aceite de colza adulterado
- Bleomicina
- Cloruro de polivinilo
- L-Triptófano contaminado
- Pentazocina
- Vapor de resina epoxy
- taxanes (paclitaxel, docetaxel)

* ARA: American Rheumatology Association (EE UU)

Para la clasificación de un paciente como esclerosis sistémica se precisa el criterio mayor o, al menos, dos menores (sensibilidad: 97%; especificidad: 98%).

sos productos químicos y asociados a formas atípicas (Tabla 3). Una de las diferentes hipótesis patogénicas postula que la activación de las células endoteliales por estos y otros estímulos (hormona-

les, químicos, mecánicos, etc) daría lugar a un desequilibrio, con una reducción en la producción de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina) y de óxido nítrico, extravasación de células mononucleares de la sangre periférica y producción de mediadores extracelulares. La interacción entre fibroblastos, células linfo-monocitarias y células endoteliales, a través de diferentes interleuquinas y factores de crecimiento, daría lugar a los fenómenos de vasoconstricción, inflamación y fibrosis, característicos de la enfermedad.

Entre los mediadores extracelulares que se han implicado en la patogenia de la enfermedad destacan la ET-1 (Endotelina 1) y el TGF β 1 (Factor transformador de crecimiento β 1, seguidos del PDGF (Factor de crecimiento derivado de las plaquetas), el CTGF (Factor de crecimiento del tejido conectivo) y el VEGF (Factor de crecimiento derivado del endotelio vascular).

El TGF β (posee un potente efecto profibrótico, demostrado en diversos estudios *in vitro* e *in vivo*). Existen tres isoformas conocidas de este factor (TGF β 1, TGF β 2 y TGF β 3; pero es la primera de ellas, el TGF β 1, la que juega un papel más importante en la patogenia de la enfermedad. Este factor ejerce su acción a través de la unión a dos receptores específicos: el tipo I (T β RI) y el tipo II (T β RII). Se ha demostrado la sobreexpresión de TGF β 1⁽⁴⁾ y de sus receptores en lesiones cutáneas iniciales^(5, 6) y en fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica^(7, 8).

La Endotelina-1 (ET-1) es otro de los principales mediadores extracelulares en la patogenia de la ES. Se trata de un polipéptido de 21 aminoácidos que se sintetiza principalmente en el endotelio y que ejerce su acción a través de la unión a receptores específicos (ETA y ETB). Estos receptores se expresan en diversas líneas celulares, pero especialmente en fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales. La ET-1 puede detectarse en muchos tejidos (riñón, hígado, pulmones y piel) en las fases iniciales de la enfermedad, y su papel es clave en el desarrollo de los procesos de vasoconstricción, hipertrofia vascular, proliferación celular, inflamación y fibrosis, propios de la enfermedad. La ET-1 es uno de los más potentes vasoconstrictores, posee un efecto mitógeno, e incrementa la expresión de TGF β 1, de la actina α del músculo liso (α SMA) y de las moléculas de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1). En pacientes con ES se ha demostrado un incremento de las concentraciones plasmáticas de ET-1⁽⁹⁾, especialmente en la ESD y en estadios precoces de la enfermedad, como un marcador de fibrosis y de disfunción vascular⁽¹⁰⁾. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar aso-

ciada (HAP-ES), las concentraciones son aún más elevadas⁽¹¹⁾ y se correlacionan tanto con la gravedad de la HAP⁽¹²⁾ como con la supervivencia⁽¹³⁾.

Estudios recientes demuestran que la activación del sistema inmune constituye también un factor clave en el desarrollo de los fenómenos de lesión vascular, inflamación y fibrosis. Los linfocitos T (en especial las subpoblaciones de linfocitos Th2) y los macrófagos infiltran la piel en fases iniciales de la enfermedad y producen diferentes citoquinas (IL-4, IL-10, IL-17, TNF α , IL-1, IL-6,...) que participan en la patogenia de la enfermedad, directamente, o a través de la activación de otras células. La IL-4 tiene una especial relevancia en los procesos de fibrosis, ya que es capaz de activar directamente los fibroblastos e induce la producción de TGF β . La expansión oligoclonal de linfocitos T en la piel de pacientes con ES sugiere una respuesta mediada por antígenos. Tomando como base este hallazgo, se ha propuesto la hipótesis patogénica del microquimerismo fetal, la cual postula que la ES es una forma de enfermedad de injerto contra el huésped, en la que los antígenos contra los que reaccionarían los linfocitos T provendrían del intercambio de células maternas y fetales, en uno u otro sentido, que se produce fisiológicamente durante el embarazo⁽¹⁴⁾.

Se ha demostrado, además, una activación de linfocitos B que también contribuye en la patogenia de la enfermedad a través de la síntesis de diferentes autoanticuerpos y de la producción de IL-6, IL-10 y TGF I. La importancia de los linfocitos B ha sido evidenciada al demostrarse una reducción de la fibrosis en modelos animales asociados al déficit de poblaciones CD19. Las alteraciones de la inmunidad humoral (Ac anti célula endotelial y antifibroblasto,...) pueden participar iniciando o amplificando el daño vascular y, ello, conducirá finalmente a la fibrosis de los distintos órganos y sistemas⁽¹⁵⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La ES es una enfermedad cuyo inicio, manifestaciones clínicas y curso son sumamente heterogéneos.

Manifestaciones vasculares

Las manifestaciones vasculares son dominantes en la ES. La afectación vascular se inicia como una anomalía funcional, la vasoconstricción, cuyo reflejo es el fenómeno de Raynaud (FR). Este se caracteriza por episodios de palidez y/o cianosis de los dedos, seguido por una fase de hiperemia con reperusión de los tejidos, cuya intensidad, duración y frecuencia son variables. Puede aparecer en otras partes

acras (punta de la nariz, lóbulo de la oreja, etc) y se ha descrito también una afectación visceral, sobre todo de la vascularización renal, cardíaca, pulmonar y esofágica. Puede aparecer de forma espontánea, aunque generalmente es desencadenado por el frío y el estrés emocional. En la ES, el FR es grave y condiciona la aparición de lesiones isquémicas que dificultan el tratamiento y empeoran el pronóstico.

El FR representa la manifestación clínica más habitual y precoz en pacientes con ES, pero no resulta exclusivo de esta entidad, pudiendo aparecer en un 2,8-3,4% (varones y mujeres, respectivamente) de la población general⁽¹⁶⁾ y en otras conectivopatías (Tabla 4). En pacientes con ES, se estima una prevalencia de FR del 80-90 %, y supone la manifestación inicial de la enfermedad en cerca del 100% de ESL y alrededor de un 70% de ESD. En ocasiones, y especialmente en la ESL, puede preceder en muchos años a la afectación de la piel y de los diferentes órganos y tejidos. En su patogenia se ha descrito un desequilibrio entre factores vasodilatadores (prostaciclina, óxido nítrico, factor de relajación dependiente del endotelio -EDRF-, monoamino oxidasa endotelial,...) y vasoconstrictores (ET-1, tromboxano A2, serotonina,...), con un predominio de estos últimos.

Finalmente, el FR conduce al desarrollo de cambios estructurales vasculares permanentes, consistentes en hiperplasia de la media, proliferación de la íntima y fibrosis de la adventicia, con estenosis de la luz vascular (>75%) y fenómenos de trombosis "in situ". El FR y la vasculopatía oclerativa afectan por igual los diferentes órganos y tejidos, siendo responsables de fenómenos de hipoxia tisular, que conducen a muchas de las manifestaciones de la enfermedad. Existen múltiples evidencias de la existencia de un FR a nivel visceral y, asimismo, se ha descrito una incidencia

aumentada de crisis renal esclerodérmica en los meses de invierno.

Un subgrupo de pacientes con ES no presenta FR; constituyen alrededor de un 5% del total y son predominantemente varones. Este rasgo clínico supone un factor de mal pronóstico, ya que el riesgo de afectación miocárdica y de crisis renal esclerodérmica es mayor en estos sujetos.

Las alteraciones de la microvascularización, propias de la enfermedad, son fácilmente detectables mediante una técnica sencilla, rápida, incruenta y accesible, como es la capilaroscopia del lecho ungueal. Los hallazgos consisten típicamente en una distorsión del patrón capilar con un aumento de la tortuosidad, dilataciones ("megacapilares") y pérdida de asas ("áreas avasculares").

En las manos, la afectación de las pequeñas arterias digitales puede causar la aparición de úlceras digitales isquémicas (UDI). Las UDI aparecen en un tercio de los pacientes con ES, tanto en la forma difusa como en la limitada, y se presentan fundamentalmente en los pulpejos de los dedos (fig.1), en las superficies de extensión de las articulaciones (principalmente las interfalángicas), y en asociación con calcinosis subyacente. Las UDI causan dolor local y limitación funcional, curan lentamente (3-15 meses), con cicatrización y reabsorción digital y, cuando se infectan, pueden causar osteomielitis o infecciones graves de los tejidos blandos. Finalmente, pueden llevar a la amputación (fig. 2). Así pues, su aparición va a limitar de forma importante la calidad de vida de estos pacientes⁽¹⁷⁾.

Manifestaciones cutáneas

La esclerodermia es la manifestación más característica y evidenciable de la enfermedad. Es, además, una de las manifestaciones que más repercusión tienen sobre la capacidad funcional del

Tabla 4. **Fenómeno de Raynaud en las enfermedades autoinmunes sistémicas**⁽⁴⁰⁾

Enfermedad autoinmune	Frecuencia del fenómeno de Raynaud	Fenómeno de Raynaud como manifestación inicial
Esclerosis sistémica	95%	70%
Enfermedad mixta del tejido conectivo	95%	70%
Lupus eritematoso sistémico	30-40%	< 5%
Dermatopolimiositis	20%	10%
Síndrome de Sjögren primario	13-30%	45%
Artritis Reumatoide	11,4%	??

paciente⁽¹⁸⁾, sobre su calidad de vida y su percepción de la enfermedad⁽¹⁹⁾, en especial cuando existe una afectación importante de las manos y de la cara. Sin embargo, la afectación cutánea no es una condición "sine qua non" de la enfermedad. Existe una forma de presentación clínica que se encuadra dentro de la ESL y que cursa con alteraciones sistémicas características, en ausencia de lesiones cutáneas (ES "sine scleroderma").

La afectación de la piel en la esclerodermia pasa por diferentes fases que se corresponden con hallazgos típicos en la histología⁽²⁰⁾. Existe una fase inicial edematosa, debida a edema e inflamación perivascular, a la que sucede una fase indurativa, consecuencia del depósito de colágeno y matriz extracelular, con fibrosis de la dermis. Finalmente, la piel evoluciona a una fase de atrofia, con adelgazamiento de la misma⁽²¹⁾. Estos mismos cambios histopatológicos (lesión endotelial y fibrosis) son comunes, en su evolución y curso, a la afectación de otros órganos y tejidos⁽²²⁾. De ahí la correlación existente entre el grado de afectación cutánea, el riesgo de alteración de los órganos internos y el pronóstico de la enfermedad.

Clínicamente, el patrón de afectación cutánea presenta una elevada heterogeneidad⁽²³⁾. En general, los cambios suelen iniciarse distalmente en las manos como un edema de los dedos, al igual que puede suceder en ciertas formas de inicio de AR, LES y en síndromes de solapamiento ("puffy hands"). Esta fase de edema evoluciona hacia la induración cutánea y, finalmente, hasta la fibrosis (esclerodactilia); también aparece un aumento de la pigmentación y del brillo de la piel, junto a una pérdida de pliegues y de anejos cutáneos. Típicamente, la piel adopta un aspecto en "sal y pimienta", que consiste en la alternancia de áreas de hiper- e hipopigmentación, con un patrón punteado. A continuación o simultáneamente a la afectación de las manos, estos mismos cambios pueden extenderse proximalmente, en mayor o menor grado y, con rapidez variable, según la forma de presentación clínica de la enfermedad (ESD o ESL) o, incluso, según el paciente. En un mismo paciente resulta habitual la coexistencia de lesiones cutáneas en diferentes estadios evolutivos; y se ha descrito, incluso, una regresión espontánea de los cambios cutáneos. Finalmente, la piel pasa a una fase de adelgazamiento y atrofia. En esta fase pueden reaparecer los pliegues cutáneos pero no los anejos. Este estadio atrófico final suele afectar fundamentalmente la piel de manos y pies, pero puede extenderse proximalmente siguiendo el mismo patrón inicial de afectación cutánea.



Figura 1. **Úlceras digitales isquémicas en pulpejos, en diferentes estadios evolutivos**



Figura 2. **Amputación quirúrgica en paciente con ESL y úlceras digitales isquémicas que presentó como complicación una osteitis de falange distal por St Aureus**

En la ESD, la afectación cutánea se inicia distal y precozmente, con edema e induración, acompañado con frecuencia de prurito, rigidez matutina de manos, artralgias y manifestaciones clínicas secundarias al compromiso del nervio mediano en el túnel del carpo. A continuación suele afectarse la piel de cara y cuello originando rigidez y pérdida de expresión facial, fruncimiento perioral y dificultad para la apertura completa de la boca. Resulta característica la palidez y esclerosis del frenillo lingual. Durante los primeros 2-3 años el curso es progresivo, con afectación proximal de extremidades y tronco. Aproximadamente a los 3 ó 4 años de evolución, la progresión de la piel suele estabilizarse, y es entonces cuando algunos pacientes pueden presentar una regresión parcial espontánea de las lesiones. Esta regresión, cuando ocurre, evoluciona a la inversa que la progresión inicial de la fibrosis cutánea (se inicia en el tronco y se extiende distalmente a las extremidades) y se asocia clínicamente a una recuperación de anejos cutáneos, mejoría del prurito y de la capacidad funcional del paciente. En la ESL es frecuente que el edema de las manos y el FR sean durante años la única manifestación clínica de la enfermedad, antes de que lleguen a apreciarse los cambios de fibrosis cutánea.

Otros hallazgos comunes en la piel de pacientes con ES, junto a los cambios de pigmentación, sequedad y pérdida del vello, son las telangiectasias, la calcinosis y las úlceras en los pulpejos de los dedos y sobre las articulaciones interfalángicas, pero éstas ya han sido comentadas ampliamente en el apartado previo. Las telangiectasias suelen aparecer de forma tardía, tanto en la ESL como en la ESD y tienden a evolucionar independientemente de la progresión de la enfermedad. Su localización más habitual es la cara palmar de las manos y dedos, la cara, labios y mucosa oral. La calcinosis subcutánea afecta a la mitad de los pacientes con ESL y a un 10 % de pacientes con ESD, siendo sus localizaciones más frecuentes las expuestas a traumas repetidos (fig. 3): pulpejos de los dedos, antebrazos y superficies de extensión (dedos, olecranon, prepatelar,...). En ocasiones pueden drenar espontáneamente, dando salida a un material blanco, denso, que recuerda la "pasta de dientes", simulando un tofo gotoso.

Manifestaciones digestivas

Constituyen las manifestaciones más frecuentes tras el FR y la afectación cutánea. Todas las manifestaciones digestivas son la consecuencia última de la evolución de la afectación vascular propia de la ES y que va a condicionar finalmente fibrosis con hipomotilidad del tracto digestivo, así como dilataciones vasculares. La mayor parte de la sintomatología puede ser atribuida a la alteración esofágica, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada, dando lugar a las siguientes manifestaciones:

- **Microstomía (boca "en bolsa de tabaco"):** La dificultad para la apertura completa de la boca genera problemas para una correcta alimentación e higiene bucal.
- **Afectación esofágica:** La dismotilidad esofágica distal (2/3 distales) condiciona disfagia baja y clínica de reflujo gastroesofágico (RGE) hasta en un 75-90% de los pacientes. El RGE grave con aspiraciones nocturnas puede agravar la afectación pulmonar en estos pacientes. En su evolución puede conducir a una esofagitis por RGE, a estenosis esofágica, hemorragia y esófago de Barrett. No existe una diferencia entre ESL y ESD en cuanto a la prevalencia y/o gravedad de esta afectación esofágica.
- **Afectación del estómago:** La hipomotilidad gástrica suele dar lugar a sintomatología generalmente leve (dispepsia, saciedad precoz,...), pero puede complicarse con un cuadro de gastroparesia. Otro hallazgo frecuente en los estudios endoscópicos es la presencia de telangiectasias en la mucosa gástrica. Cuando estas son muy abundan-



Figura 3. *Calcinosis en antebrazo en paciente con una ESL*

tes y prominentes dan lugar al llamado "watermelon stomach" o ectasia vascular gástrica, cuya complicación más importante es la hemorragia digestiva. En caso de sangrado crónico, puede ser el origen de una anemia ferropénica. La posibilidad de hemorragia debe ser considerada especialmente en pacientes en los que pueda plantearse la necesidad de terapia anticoagulante.

- **Afectación intestinal:** La sintomatología debida a dismotilidad intestinal es frecuente en pacientes con ES (40%). La manifestación más frecuente es el estreñimiento crónico, que da lugar a la formación de divertículos colónicos y puede complicarse con cuadros de oclusión o suboclusión intestinal. Los divertículos en la ES aparecen característicamente en el borde antimesentérico de colon transverso y descendente, son de base ancha y no suelen asociarse a complicaciones (hemorragia y/o formación de abscesos). La diarrea puede aparecer por malabsorción o por sobrecrecimiento bacteriano en áreas de estasis. La complicación más temible en fases avanzadas de la enfermedad es la neumatosis intestinal quística, térmi-

no que define la presencia de gas en las paredes intestinales con disección de las mismas y riesgo de perforación. Otras complicaciones (vólvulos, etc...) son infrecuentes.

- **Incontinencia fecal:** Aparece por fibrosis y disfunción de los músculos del esfínter anal, y puede asociarse a prolapso rectal. Empeora enormemente la calidad de vida de los pacientes que la sufren, por lo que nunca se debe subestimar.
- **Afectación hepática:** La afectación primaria del hígado y vías biliares por la enfermedad es rara. Se han descrito cuadros similares a la colangitis esclerosante por fibrosis del tracto biliar. También se han descrito casos de hipertensión portal "primaria" en ausencia de hepatopatía, enfermedad venooclusiva y/o cardiopatía asociada. Resulta más común la asociación de la ES con cirrosis biliar primaria (CBP), especialmente en pacientes con formas de ESL de larga evolución. A esta asociación se la denomina síndrome de Reynolds. Desde el punto de vista analítico, se caracteriza por el hallazgo de un patrón de colostasis y por anticuerpos antimitocondriales positivos. La asociación de una hepatitis autoinmune resulta, en cambio, menos frecuente.

Manifestaciones pulmonares

Actualmente la afectación pulmonar es la principal determinante de la mortalidad en pacientes con ES. Las principales manifestaciones pulmonares de la ES, la fibrosis pulmonar (FP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), son la consecuencia última del desarrollo en el pulmón de los fenómenos de daño vascular, inflamación y fibrosis propios de la enfermedad. Su prevalencia es muy variable y con frecuencia concurren en el mismo paciente. Pero no son éstas las únicas complicaciones pulmonares de la enfermedad. En pacientes con afectación grave de la motilidad esofágica y RGE, las aspiraciones nocturnas repetidas dan lugar a un cuadro caracterizado por broncorreactividad, tos productiva y la posible aparición de infiltrados pulmonares. Puede aparecer hemoptisis secundaria a la existencia de telangiectasias bronquiales o a sobreinfección. Se ha descrito también la aparición de un síndrome renopulmonar, con insuficiencia renal rápidamente progresiva y hemorragia alveolar, como complicación muy infrecuente. El compromiso pleural, por otro lado, es infrecuente. También se ha observado una asociación de ES con el carcinoma broncoalveolar, el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de células pequeñas, probablemente debido a que la fibrosis intersticial supone un factor de riesgo para su desarrollo.

Tabla 5: **Clasificación de la hipertensión arterial pulmonar**⁽²²⁾

Idiopática (HAPi)

Familiar

Relacionada con factores de riesgo u otras patologías:

- Enfermedades del tejido conectivo
- Cardiopatías congénitas
- Hipertensión portal
- VIH
- Fármacos y tóxicos
- Otros

HAP asociada a afectación capilar y/o venosa significativa

HAP persistente del recién nacido

* 3er Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar de la OMS; Venecia,

- **Fibrosis pulmonar:** Su prevalencia oscila entre un 33% y un 90 %, dependiendo del diseño de los estudios, de la raza, de la sensibilidad de la técnica utilizada para su diagnóstico (radiografía de tórax, TAC pulmonar de alta resolución (TACAR) o pruebas funcionales respiratorias) y de la forma de presentación de la ES. Sin embargo, sólo un 40% desarrollan un patrón restrictivo moderado o severo. Los pacientes con ESD tienen un riesgo superior de desarrollar una FP grave, progresiva; mientras que formas con afectación intersticial más limitada, oligosintomáticas, son más frecuentes en pacientes con ESL.

Se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos seca, pero los síntomas pueden ser escasos o nulos cuando la afectación es incipiente o cursa de forma insidiosa. En la exploración física destaca el hallazgo de crepitantes secos teleinspiratorios de predominio basal, ya que las lesiones iniciales se localizan subpleuralmente en segmentos posteriores de las bases pulmonares. No obstante, en algunas ocasiones los primeros crepitantes se auscultan en las líneas axilares de las zonas basales. Las alteraciones anatomopatológicas más frecuentes son la neumonía intersticial no específica (NINE) y la neumonía intersticial usual (NIU).

- **Hipertensión arterial pulmonar:** La ES es la enfermedad del tejido conectivo con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación (Tabla 5)²², habiéndose estimado que su prevalencia es del 7%-15%, según la técnica empleada para el

diagnóstico. Sin embargo, un cribaje prospectivo y sistemático (evaluación clínica, ecocardiográfica y confirmación por cateterismo de cavidades cardíacas derechas) nos aproxima más a una prevalencia real del 12%⁽²⁴⁾. Clásicamente se describió como una complicación que se daba sólo en estadios avanzados de ESL, con FR de larga evolución y en ausencia de FP⁽²⁵⁾. Aunque ésta es la situación clínica más frecuente y típica, se sabe que aparece tanto en la ESL como en la ESD y que con frecuencia se asocia, en mayor o menor grado, a afectación intersticial pulmonar. Así pues, aunque la clasificación por mecanismo patogénico divide la HAP relacionada con la ES (HAP-ES) en aislada o asociada a FP, en la mayoría de los casos resulta difícil dilucidar cuál es el principal determinante de la disnea en un determinado paciente.

La HAP es una complicación progresiva que se caracteriza por un aumento de presiones en la arteria pulmonar (PAP) y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, asociado a una vasculopatía marcada del lecho vascular pulmonar. Para su definición, en cambio, se utiliza el criterio hemodinámico: "Presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mm Hg en reposo, o > 30 mm Hg durante el esfuerzo, con presión de enclavamiento capilar pulmonar o telediastólica < 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood" (3er Simposio Mundial en Hipertensión Pulmonar de la OMS; Venecia, 2003)⁽²⁶⁾. Resulta característica la lesión vascular proliferativa no inflamatoria o lesión plexiforme, que comparte características con las lesiones vasculares de la piel. El aumento de PAP conlleva una hipertrofia del ventrículo derecho, una disminución del gasto cardíaco y, finalmente, insuficiencia cardíaca y muerte.

Clínicamente, la HAP suele cursar de forma asintomática en las fases iniciales. El síntoma de presentación más frecuente es la disnea de esfuerzo, que se manifiesta durante el ejercicio o al realizar actividades que requieren un esfuerzo superior al habitual. La exploración física suele ser normal en estas fases iniciales. Con la progresión de la enfermedad, puede acompañarse de disnea, mareos y palpitaciones. Otros síntomas inespecíficos que pueden observarse durante la evolución de la enfermedad son la tos, el síncope recurrente y, más raramente, el dolor torácico de características pleuríticas o anginosas. Es frecuente encontrar un refuerzo del segundo tono pulmonar y, asimismo, puede auscultarse un soplo sistólico paraesternal izquierdo. En fases tardías pueden aparecer síntomas y signos de insuficiencia cardíaca derecha, tales como edema de los miembros inferiores, ascitis e incluso anasar-

Tabla 6: **Crisis renal esclerodérmica. Factores de riesgo**

- ESD con progresión cutánea rápida y roces tendinosos.
- Primeros 4 años de evolución (80%)
- Uso de corticoides *
- Deplección aguda de volumen
- Anemia reciente inexplicable
- Anticuerpos anti-RNA-polimerasa III y anti Scl-70

* Dosis superiores a 15 mg/d de prednisona (o equivalente)

ca, hepatomegalia, reflujo hepatoyugular, hipotensión, etc. La muerte se produce principalmente por la propia insuficiencia cardíaca o por trastornos del ritmo asociados a la misma.

Manifestaciones cardíacas

La afectación cardíaca es muy frecuente en la ES, y su prevalencia puede alcanzar el 100% en función de la técnica utilizada para el diagnóstico⁽²⁷⁾. La afectación cardíaca en la ES puede ser primaria o aparecer secundariamente en caso de HTA (miocardiopatía hipertensiva) o de HAP (Cor pulmonale). La afectación cardíaca primaria es, al igual que en otros tejidos y órganos, la consecuencia última de la evolución de la afectación vascular propia de la ES y que va a condicionar finalmente fibrosis, con trastornos de la contractilidad y de la conducción.

- La fibrosis miocárdica es una de las complicaciones más temibles y uno de los principales determinantes de la supervivencia en pacientes con ES. La distribución parcheada típica de las lesiones no guarda relación con la de los vasos coronarios, al contrario de lo que sucede en la miocardiopatía isquémica crónica. Se ha descrito como hallazgo necrótico hasta en un 81 % de pacientes. Es más frecuente en la ESD (10%) que en la ESL (5%) y constituye un factor de mal pronóstico en el curso de la enfermedad. Afecta por igual a ambos ventrículos y cursa clínicamente como una insuficiencia cardíaca de desarrollo paulatino. Los hallazgos en la exploración física son tardíos e incluyen signos de fallo cardíaco, taquicardia con ritmo de galope y, ocasionalmente, el hallazgo de roce pericárdico.
- Se han descrito trastornos del ritmo cardíaco hasta en un 20 % del total de pacientes con ES, pero su prevalencia es muy superior en pacientes con ESD (~ 50%). La fibrosis del tejido de conducción es la responsable de la aparición de los trastornos de la conducción (bloqueos AV y de rama) y de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, éstas últimas asociadas a cuadros de muerte súbita.

Tabla 7: **Esclerosis sistémica. Asociación a otras patologías**

Síndrome de Sjögren secundario

Afectación hepática:

- Cirrosis biliar primaria (Síndrome de Reynolds)
- Hepatitis autoinmune

Hipotiroidismo (generalmente subclínico)

Afectación neurológica periférica:

- Polineuropatía sensitiva simétrica
- Síndrome del túnel carpiano
- Neuropatía del trigémino

Depresión

Disfunción sexual

Presencia de anticuerpos anticardiolipina

- La pericarditis, asociada o no a derrame pericárdico, resulta también frecuente (40-50%) y suele cursar de forma subclínica. El hallazgo de derrame pericárdico se ha descrito también como hallazgo de mal pronóstico en pacientes con HAP.
- Puede aparecer ángor e IAM por vasoespasmo, con coronarias normales; aunque existen estudios en que se ha comprobado la existencia de cambios estructurales típicos en las coronarias. Sin embargo, no existe una diferencia en la prevalencia de muertes por IAM frente a la población normal.
- Por último, aunque infrecuente, pueden darse cuadros de miocardiopatía inflamatoria, especialmente en conectivopatías de solapamiento.

Manifestaciones renales

A pesar de que la crisis renal es la complicación renal más temible de la ES, su prevalencia es sólo de alrededor del 10%. Sin embargo, la afectación renal es muy frecuente en la ES. Así, se pueden observar cambios vasculares típicos en el 80% de los pacientes y distintos grados de disfunción renal en un 50% (insuficiencia renal crónica, HTA y/o sedimento anormal con presencia de proteinuria escasa y/o microhematuria).

La crisis renal era la principal causa de muerte en pacientes con ES hasta el uso de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en su tratamiento. Puede desarrollarse en un 10% de los casos, pero es una complicación que afecta fundamentalmente a pacientes con ESD y ocurre, la mayo-

ría de las veces, durante los primeros 4 años de la enfermedad⁽²⁸⁾. Consiste en el desarrollo de una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva, asociado a la instauración abrupta de una HTA maligna, anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y alteraciones del sedimento urinario (proteinuria y microhematuria) en un contexto de hiperreninemia. Alrededor del 10% de los casos pueden presentarse con un cuadro clínico indistinguible de descrito, aunque sin HTA. Histológicamente, los hallazgos consisten en una proliferación de la capa íntima de los vasos, con trombosis in situ, necrosis de la media y fibrosis perivascular, sin infiltrado inflamatorio significativo.

La evolución natural de este cuadro es hacia el fracaso renal agudo, con oligoanuria, de no realizarse un diagnóstico y tratamiento precoz. Incluso a pesar de recibir un tratamiento adecuado, una parte de los pacientes precisará tratamiento con hemodiálisis. Se han descrito unos factores de riesgo cuyo conocimiento puede ayudar a su detección precoz (Tabla 6). La elevación de renina plasmática, sin embargo, no resulta útil como factor predictor del desarrollo de una crisis renal, ya que se trata de un hallazgo común en pacientes con ES.

También se ha descrito, aunque de forma excepcional, la aparición de síndromes reno-pulmonares. Suelen cursar como una crisis renal esclerodérmica normotensiva, asociada a hemorragia alveolar.

Manifestaciones músculo-esqueléticas

La afectación músculo-esquelética (ósea, articular, muscular o tendinosa) es más frecuente en la ESD que en la ESL, siendo características de aquel subtipo de enfermedad la afectación tendinosa con "roces tendinosos", las contracturas articulares en flexo y la acroosteolisis⁽²⁹⁾.

- Afectación articular: Se estima que entre el 46% y el 97% de los pacientes tienen afectación articular, habitualmente en forma de artralgiyas y rigidez matutina. La artritis, cuando aparece, remeda el patrón de la AR, aunque suele originar erosiones. Sin embargo, se ha descrito el hallazgo de una artropatía erosiva radiológica, con frecuente afectación de IFD, hasta en el 40% de pacientes con ES. En ocasiones, este hallazgo traduce la existencia de un solapamiento con la AR. Se ha descrito también una disfunción de la articulación témporomandibular, con osteolisis de los cóndilos mandibulares, cuando existe una afectación cutánea grave de la cara. Especialmente en las formas de afectación difusa, es frecuente la pérdida de funcionalidad de las manos, debido a la apari-

ción de contracturas articulares en flexo, secundarias al desarrollo fibrosis cutánea y/o tendinosa.

- **Afectación tendinosa:** Resulta típica la afectación estenosante y fibrosante, de las vainas tendinosas de los flexores de las manos, con el hallazgo clínico de "roces tendinosos". Estos roces pueden ser detectables en cualquier otra localización cuando exista afectación de vainas tendinosas y/o bursas. Las retracciones tendinosas son la consecuencia última de estas lesiones. Los roces tendinosos y la afectación esclerodérmica de la piel del tronco son dos signos clínicos precoces y muy orientativos de ESD.
- **Afectación ósea:** Es típica la resorción ósea de falanges distales de los dedos (acroosteólisis), en ES de larga evolución, asociada a UDI e HAP, como consecuencia de fenómenos de isquemia digital crónica.
- **Afectación muscular:** La debilidad muscular proximal es frecuente en pacientes con ES, y puede ser debida a atrofia por desuso o a afectación muscular inflamatoria en el contexto de la enfermedad. La miopatía inflamatoria, si no se trata de un síndrome de solapamiento, es una complicación rara y suele aparecer en pacientes con ESD precoz y una progresión rápida de la afectación cutánea. Es habitual que se acompañe de un cuadro constitucional y cursa con afectación proximal y elevación de enzimas musculares.
- La calcinosis puede ser muy extensa con afectación muscular, articular, tendinosa y bursal. La calcinosis de localización articular y periarticular se ha relacionado con el desarrollo de artropatía erosiva.

Manifestaciones sistémicas

La astenia es frecuente y contribuye a limitar aún más la calidad de vida de estos pacientes. También resulta habitual la pérdida de peso, incluso en ausencia de afectación intestinal.

Otras manifestaciones / patologías asociadas

Resulta muy frecuente el hallazgo concomitante de otras patologías asociadas a la ES (Tabla 7), en particular la existencia de un Síndrome de Sjögren (SS) secundario, el hipotiroidismo y la aparición de un síndrome del túnel carpiano (STC).

- **Síndrome de Sjögren secundario (SS):** Existe una elevada prevalencia de síndrome seco en la ES (68%), tanto en la ESL como en la ESD, consecuencia de la fibrosis glandular en más de la mitad de los casos. Sólo en un 14% puede detectarse sialoadenitis linfocitaria en la biopsia de glándula salival menor. Este subgrupo de pacientes correspon-

de en su mayoría a ESL con anticuerpos anticentrómero positivo⁽³⁰⁾. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La, en cambio, no son marcadores específicos y pueden detectarse en un 50% de pacientes independientemente de la existencia de un síndrome seco. La sequedad oral suele ser la manifestación clínica predominante, sin embargo la hipertrofia parotídea es rara. Esta xerostomía no es el único determinante de una mala higiene oral y de un aumento de la patología dentaria en estos pacientes. A ello contribuyen también, en gran medida, las importantes limitaciones que presentan para una adecuada apertura oral y para la realización de cualquier actividad manual.

- **Patología tiroidea:** El hipotiroidismo es frecuente (25 %), pero suele ser subclínico en su presentación. La patología tiroidea resulta secundaria a fenómenos de fibrosis (20 %) o, más raramente, a inflamación glandular (tiroiditis autoinmune). En este último caso, se asocia a infiltración linfocitaria de la glándula y al hallazgo de anticuerpos antitiroideos positivos.
- **Patología neurológica:** Aunque suele aceptarse que la ES respeta el SNC, se ha descrito el hallazgo de anomalías en la perfusión cerebral con evidencia de pequeñas lesiones hipóxico-isquémicas en la RM⁽³¹⁾. Estas lesiones son habitualmente silentes, pero se han asociado a disfunción cognitiva. Resulta, por otro lado, mucho más frecuente la afectación neurológica periférica, la cual incluye neuropatías por atrapamiento, meralgia parestésica, polineuropatía sensitivo-motora, afectación de los pares craneales V y VII, y disfunción autonómica. El STC es la manifestación neurológica más frecuente, especialmente en formas de inicio de ESD con afectación de manos y "roces tendinosos".
- **Cirrosis biliar primaria:** La asociación de esta entidad con la ESL (síndrome de Reynolds) es característica.
- El trastorno ansioso es muy frecuente en pacientes con ES (83%), y casi un 50% de los pacientes pueden presentar un síndrome depresivo reactivo, especialmente en personas jóvenes con afectación cutánea extensa y/o cuando existe afectación grave de órganos internos⁽³²⁾.
- La disfunción sexual no resulta, tampoco, infrecuente. La impotencia aparece precozmente en varones con ES, y se cree que es debida a una disfunción vascular peneana. Otros factores que contribuyen a la aparición de una disfunción sexual son una afectación cutánea extensa (especialmente en varones cuando existe afectación peneana), la existencia de un cuadro depresivo asociado y el uso de ciertos tratamientos.

ES e infección

Existe un aumento del riesgo de infecciones en los pacientes con ES, bien como consecuencia de la propia enfermedad o por el uso de terapias inmunosupresoras. La afectación esofágica predispone a sufrir neumonías por aspiración, y existe un aumento de infecciones cutáneas y de partes blandas favorecido por la hipoxia tisular, fenómenos de isquemia digital y/o calcicosis. El riesgo de infecciones oportunistas, por el contrario, se relaciona con el uso de ciertos fármacos inmunosupresores (ciclofosfamida,...).

ES y malignidad

Existen múltiples evidencias de la asociación entre ES y cáncer, especialmente con el cáncer de pulmón y el cáncer de mama. El riesgo de cáncer en pacientes con ES aparece multiplicado por dos en la mayoría de los estudios, y este aumento de riesgo global se mantiene tanto para ESD como para la ESL. En el caso del cáncer de pulmón, este riesgo es superior (RR: 1.8-16.5). Se han propuesto diversas explicaciones para esta asociación, pudiendo todas ellas englobarse en dos grandes grupos: 1) ES como factor de riesgo para cáncer, y 2) ES secundaria a enfermedad neoplásica^(33, 34).

ES como factor de riesgo para cáncer

Se ha postulado este mecanismo para el desarrollo de cáncer de pulmón y de esófago. Múltiples estudios relacionan el cáncer de pulmón con la FP que ocurre en la ES (FP-ES) de larga evolución (media de 9 años). Además, a diferencia de lo que sucede en población normal y tal como ocurre en pacientes con otras formas de FP, el tipo de neoplasia más frecuente es el adenocarcinoma bronquial, lo que apoya esta relación. De la misma manera, y aunque su incidencia es mucho menor, el carcinoma esofágico se ha relacionado con la dismotilidad esofágica, la esofagitis por reflujo y el esófago de Barrett. Algunos estudios también han puesto de manifiesto un incremento de neoplasias cutáneas, excluyendo el melanoma, así como de neoplasias hematológicas y hepáticas primarias. El posible efecto carcinogénico de los fármacos inmunosupresores empleados en el tratamiento no ha sido, en cambio, suficientemente estudiado.

ES secundaria a enfermedad neoplásica

Se ha comunicado en múltiples ocasiones el debut de una ES o de cuadros esclerodermiformes en relación con el cáncer de mama o en pacientes con otros tipos de neoplasias (síndrome carcinoide, linfoma,...). La relación causal viene apoyada, en algunos

casos, por la comprobación clínica de una mejoría con el tratamiento del cáncer y, a su vez, un empeoramiento con la recidiva. Algunos autores estiman que entre un 3% y un 7% de casos de ES pueden ser paraneoplásicos y, la mayoría de las veces, asociados al cáncer de mama. En estos casos, es común el debut tardío de la enfermedad (>50 años), la ausencia de ANA y la presencia de FP⁽³⁵⁾. En su patogenia participarían alteraciones de la inmunidad celular y humoral, así como mecanismos inmunológicos y hormonales. Se ha descrito una sobreproducción de TGFβ en algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, riñón y ovario. La serotonina se ha implicado desde el punto de vista etiopatogénico en los casos de ES asociados al síndrome carcinoide. Por otro lado, es bien conocida la expresión de rasgos de autoinmunidad en diversas enfermedades neoplásicas, en especial las hematológicas.

La posibilidad de desarrollo de cuadros esclerodermiformes en relación con tratamientos quimioterápicos es ampliamente conocida, en especial en relación con la bleomicina. Sin embargo, existen otras combinaciones, como el uracilo-tegafur, el carboplatino y los taxanes que también se han relacionado con cuadros similares. Se han descrito, incluso, casos desencadenados por la radioterapia. Cabe destacar la asociación de diferentes taxanes, docetaxel (taxotere[®]) y paclitaxel (taxol[®]), con un cuadro cutáneo indistinguible de la ES, que se desarrolla 6-12 meses tras el inicio de la quimioterapia⁽³⁶⁾; máxime cuando se ha descrito una mejoría "in vitro" de la fibrosis cutánea con dosis bajas de paclitaxel, actuando a través de la modulación de la señal del TGFβ⁽³⁷⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la esclerosis sistémica es principalmente clínico, y se apoya en hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias. El desafío diagnóstico, en realidad, son las etapas tempranas de la enfermedad. El estudio analítico y la capilaroscopia son las técnicas fundamentales en que debemos apoyarnos para diferenciar inicialmente el FR primario de otras entidades clínicas que cursan con FR. La presencia de un patrón capilaroscópico característico y/o de anticuerpos anticentrómero y anti-Scl-70 es muy específico de ES aún en ausencia de afectación cutánea y obliga a una evaluación más exhaustiva (Preesclerodermia). Cuando se inicia la afectación cutánea, el estudio histológico no es necesario para confirmar el diagnóstico, pero puede resultar de ayuda en algunos casos para

diferenciar la ES de otros síndromes esclerodermiformes, los cuales se abordan más adelante.

Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio, a excepción del estudio de autoinmunidad, no contribuyen al diagnóstico de la ES, pero resultan imprescindibles en la monitorización clínica y terapéutica de los pacientes, así como en el diagnóstico de determinadas complicaciones.

- Aunque en general es normal, podemos encontrar alteraciones de todas las series. La anemia, cuando aparece, puede tener múltiples causas: anemia de proceso crónico, déficit de B12 y/o folatos, sangrado digestivo, hemólisis intravascular, fármacos, etc. Podemos encontrar leucopenia y linfopenia, en especial en pacientes con síndromes de solapamiento. Menos frecuente resulta la neutropenia en ausencia de fármacos. El hallazgo de plaquetopenia junto a anemia, con evidencia de esquistocitos en sangre periférica, nos debe alertar de una posible crisis renal
- Bioquímica: La función hepática no suele alterarse si no es por fármacos o por la existencia de una CBP asociada, en cuyo caso evidenciaremos un patrón analítico colostásico. La función renal debe vigilarse con regularidad debido al riesgo de afectación renal. Los enzimas musculares (CK, Aldolasa, AST y ALT) pueden elevarse en caso de miopatía inflamatoria, y pueden verse ligeramente elevados en la ESD de inicio, asociada a progesión cutánea rápida.

- Reactantes de fase aguda: Pueden ser normales aunque la enfermedad sea clínicamente activa. Una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) o de la proteína C reactiva (PCR) sugiere, generalmente, la existencia de complicaciones, relacionadas o no, con la enfermedad (miopatía inflamatoria, artritis, infecciones, neoplasias, etc...). En determinadas ocasiones, se debe a la existencia de otra conectivopatía asociada (síndromes de solapamiento). Por último, puede también observarse en algunas formas de inicio de ESD. Un descenso de los niveles de complemento puede aparecer también en esta última situación clínica o en caso de solapamiento con otras conectivopatías.
- Proteinograma: Su determinación resulta fundamental en aquellos pacientes que presentan induración cutánea simétrica, en ausencia de FR, autoanticuerpos y/o alteraciones capilaroscópicas. En estos casos, es preciso descartar la existencia de una gammapatía monoclonal, que puede guardar relación con ciertos síndromes esclerodermiformes (escleromixedema, esclerodema tipo II, síndrome POEMS y amiloidosis). El hallazgo de hipergamaglobulinemia policlonal es más común en el contexto de síndromes de superposición.
- Alteraciones hormonales: Resulta frecuente el hallazgo de un hipotiroidismo, en general subclínico. En casos atípicos de ES, debe considerarse la posibilidad de determinar los niveles de catecolaminas en sangre y orina, para descartar el

Tabla 8. Principales anticuerpos en ES. Asociaciones clínicas (Adaptado de Matucci et al)

	ACA	Th/To	U1RNP	U3RNP	Scl-70	RNA Pol III	PM-Scl
Pacientes	Mujeres		EMTC	afroamericanos			PM-ES
Tipo de ES	ESL	ESL	ESL	ESD	ESD	ESD	ESL
Piel				↑	↑	↑↑	DM-like
Articular	↓	↓	↑				↑
Muscular			↑	↑			↑
Calcinosis	↑						↑
Acroosteolisis	↑				↑		
UDI	Si				Si		
HAP / FP	HAP	HAP	HAP	HAP + FP	FP	↓↓ FP	Raro
Crisis renal				Si	Si	↑	

* ACA: Ac anticentrómero; RNA Pol III: Ac anti-RNA polimerasa III; ESL: Esclerosis sistémica limitada; ESD: Esclerosis sistémica difusa; UDI: Ulceras digitales isquémicas; HAP: Hipertensión arterial pulmonar; FP: Fibrosis pulmonar; PM-ES: Síndrome de solapamiento PM-ES; DM-like: Lesiones cutáneas tipo DM y mano del maquinist.

feocromocitoma, así como los de ácido 5-OH-indolacético para excluir el síndrome carcinoide.

- Inmunidad humoral: La prevalencia de anticuerpos antinucleares (ANA) en la ES es del 90%, y puede detectarse la presencia de un factor reumatoide positivo en casi la mitad de los pacientes. Sin embargo, el hallazgo analítico más específico es la presencia de anticuerpos (Ac) anticentrómero (50%) y/o anti-Scl 70 (20-25%).

Los anticuerpos anticentrómero (AAC) son característicos de la ESL y resultan infrecuentes en otras conectivopatías. Así pues, el hallazgo de AAC tiene un elevado valor diagnóstico en el estudio de pacientes con FR. Entre un 50% y un 96% de pacientes con ESL tienen AAC positivos, frente a sólo un 10% de ESD. Su hallazgo, en pacientes con ESL, se relaciona con un mayor riesgo de telangiectasias y calcinosis, así como un riesgo menor de desarrollo de una afectación intersticial pulmonar.

Los Ac anti-Scl 70 se dirigen contra un antígeno nuclear extraíble de 70 kDa denominado DNA topoisomerasa I, un enzima intracelular que participa en el desdoblamiento del DNA previo a la transcripción y que contiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la de algunos retrovirus. Entre un 20 y un 40% de pacientes con ESD tienen Ac anti-Scl 70, siendo infrecuentes en la ESL. Su hallazgo sugiere un mayor compromiso sistémico, especialmente pulmonar y cardíaco, así como un peor pronóstico.

Otros anticuerpos muy específicos de la enfermedad y vinculados a las formas más severas son los anticuerpos (Ac) antinucleolares, entre los que cabe destacar los Ac anti-RNA polimerasa I y III, antifibrilarina (anti-U3-RNP), anti-Scl-PM y anti-Th/To. Los Ac anti-RNA polimerasa se dirigen contra una enzima que interviene en la transcripción de genes que codifican el ARN ribosomal. Los pacientes con Ac anti-RNA polimerasa I presentan formas de ESD de inicio y progresión rápida, con frecuente afectación visceral. Los Ac anti-RNA polimerasa III se han encontrado también en pacientes con ESD, relacionándose con afectación cutánea extensa y con un mayor riesgo de crisis renal. Los Ac anti-U3-RNP van dirigidos contra la fibrilarina, una proteína del nucleólo que se encuentra aumentada en los fibroblastos de pacientes con ES, y se asocian con afectación intersticial pulmonar. Los anti-Scl-PM son característicos de un cuadro de solapamiento que cursa con miositis. Finalmente, los Ac anti-Th/To pueden detectarse en pacientes jóvenes, que presentan ESL con afectación cutánea extensa, HAP y un mayor compromiso gastrointestinal (Tabla 8).



Figura 4. **Acroosteolisis en paciente con ESL y úlceras digitales isquémicas recurrentes**

Los Ac anti células endoteliales se detectan con mayor frecuencia en la ESD, asociados a isquemia digital e HAP. También pueden detectarse Ac anti fibroblastos, a los que se atribuye un papel proinflamatorio y de activación de los fibroblastos³⁸. La presencia de Ac anti-DNA nativo, generalmente a títulos bajos, debe alertar sobre la posible existencia de un síndrome de solapamiento. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La aparecen en relación con la existencia de un SS, pero pueden detectarse aún en ausencia de síndrome seco. Cabe reseñar, por último, que se ha descrito el hallazgo de anticuerpos anticardiolipina positivos en el 14% de los pacientes, asociados a HAP y a marcadores de daño endotelial⁽³⁹⁾.

Pruebas de imagen

Radiología simple (Rx)

La Rx simple permite detectar de forma rápida y sencilla la existencia de calcinosis en cualquiera de sus localizaciones. Es típica la acroosteolisis en ES de larga evolución (resorción de falange distal que se inicia en la cara palmar del penacho y progresa con afilamiento de ésta- fig.4) y en algunos casos de síndromes esclerodermiformes asociados a tóxicos (acroosteolisis "en banda", descrita en casos relacionados con PVC). Ambos hallazgos son más frecuentes en pacientes con ES y otras manifestaciones vasculares. En caso de afectación articular, los hallazgos radiológicos más frecuentes son el aumento de partes blandas, el pinzamiento de la interlínea articular y las deformidades residuales, que ocurren como consecuencia de las contracturas articulares. No obstante, pueden evidenciarse erosiones radiológicas, con afectación de IFD, hasta en un 40% de pacientes con ES. Se ha descrito también la osteolisis de los cóndilos mandibulares asociada a afectación cutánea facial grave.

La radiografía de tórax es fundamental en el diagnóstico de complicaciones pulmonares, asociadas o no la enfermedad, así como para la monitorización de éstas. El principal inconveniente de la técnica es su escasa sensibilidad, lo que le da un valor limitado en la evaluación inicial y en el cribaje de FP o HAP. La existencia de un patrón intersticial, reticular o reticulonodular, bilateral y de predominio en los dos tercios inferiores es característico de la FP (Fig. 5), pero el hallazgo de una Rx de tórax normal tampoco descarta la existencia de la misma. Los hallazgos típicos en la HAP son un aumento del tamaño de los hilos pulmonares con hiperclaridad pulmonar y crecimiento de las cavidades derechas del corazón. Sin embargo, estos hallazgos son tardíos y no se correlacionan con el grado y/o gravedad de la HAP.

Tomografía axial computerizada (TAC)

El estudio pulmonar por TAC de alta resolución (TACAR) es la técnica más sensible en el diagnóstico de FP, siendo capaz de mostrar la existencia de afectación intersticial en estadios muy precoces, preclínicos, de la enfermedad. Los cambios se inician en las bases pulmonares y son de predominio subpleural. Podemos encontrar imágenes reticulares debidas al engrosamiento del intersticio y fibrosis (Fig. 6), y/o un patrón de afectación alveolar "en vidrio deslustrado" indicativo de alveolitis activa. Sin embargo, el patrón en vidrio deslustrado no es siempre indicativo de alveolitis, pudiendo representar conglomerados de fibrosis, cuando se acompaña de imágenes reticulares (patrón en vidrio deslustrado "con textura"), o aparecer en caso de infección, insuficiencia cardíaca o atelectasias. La afectación pasa a ser más extensa con la evolución de la enfermedad, y se acompaña de panalización y pérdida de volumen del parénquima pulmonar. Existen diferentes escalas para la cuantificación del daño pulmonar por TACAR, pero ninguna ha sido validada en la ES. Entre ellas, se ha propuesto el uso de la escala de Warrick, que tiene en cuenta la gravedad y la extensión de la afectación pulmonar⁽⁴⁰⁾.

El estudio con TAC torácico permite también evidenciar la existencia de dilataciones o estenosis esofágicas, cambios sugestivos de HAP (dilatación y engrosamiento de cavidades derechas cardíacas, aumento del calibre de las arterias pulmonares), así como otros hallazgos menos frecuentes (derrame pleural y/o pericárdico, etc...). La práctica de angio-TAC pulmonar puede ser necesaria en el estudio de una HAP-ES, cuando exista sospecha de TEP. La TAC tóraco-abdomino-pélvica puede ayudarnos en el diagnóstico de una posible neoplasia.



Figura 5. **Rx de tórax. Fibrosis pulmonar en bases**

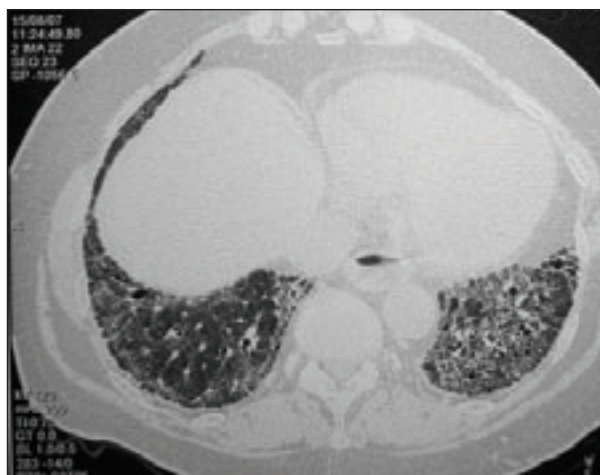


Figura 6. **TAC pulmonar de alta resolución. Patrón de fibrosis en bases, con apanalamiento, sin evidencia de imágenes en vidrio deslustrado**

Ecografía Doppler cardíaca

Esta técnica es fundamental en el diagnóstico precoz y monitorización tanto de la afectación cardíaca como de la HAP. En la fibrosis miocárdica, el ecodoppler cardíaco nos revela precozmente la existencia de una disfunción ventricular diastólica. Esta disfunción se encuentra por igual en pacientes con ESD y ESL, y se ha relacionado con la duración de la enfermedad. Posteriormente, esta alteración evoluciona con un aumento de la masa del ventrículo izquierdo (VI), y con una afectación parcheada de ambos ventrículos; éstos sufren un engrosamiento e hipoquinesia de sus paredes y septos, lo cual origina una reducción de la fracción de eyección (FE)⁽⁴¹⁾.

Por otro lado, la ecocardiografía Doppler es la técnica recomendada para el despistaje de HAP⁽⁴²⁾, a la vez que permite evaluar otras causas de HAP y

de disnea. Se trata de un método diagnóstico práctico y no invasivo que resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad y que, además, posee un valor pronóstico. Los hallazgos característicos de la HAP son: a) el crecimiento de las cavidades derechas del corazón (principalmente el ventrículo derecho -VD-); b) la movilidad anormal del tabique interventricular hacia la izquierda durante la diástole, produciendo un compromiso del volumen de llenado del VI y c) el llenado del VI guarda una marcada dependencia de la sístole auricular. La exploración con eco doppler permite estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) midiendo la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) y añadiendo la presión estimada en aurícula derecha (PAD) corregida por el calibre de la vena cava inferior, según la siguiente fórmula: $4VRT^2 + PAD$. En general, y aunque todavía no se ha alcanzado un consenso al respecto, se considera que existe una HAP ligera cuando la PAPs es mayor de 35-40 mmHg o la VRT es superior a 2,5 m/s. Valores de PAPs > 50 mmHg o VRT > 3 m/s corresponderían a una HAP moderada.

A pesar de ser considerada actualmente la mejor herramienta de "screening", presenta una serie de limitaciones que debemos conocer. Se trata de una técnica cuyos resultados son muy dependientes de la experiencia y habilidad del sujeto que la realiza. Por otra parte, es necesaria una buena ventana acústica y una buena señal Doppler, adecuadamente alineada, para obtener unos resultados fiables. Además, esta determinación puede verse afectada en caso de estimar incorrectamente la PAD, como puede suceder en pacientes obesos. Con el fin de minimizar estos inconvenientes, se ha propuesto utilizar únicamente la VRT para estimar la existencia de una posible HAP. Sin embargo, se sabe que la regurgitación tricuspídea es detectable, en el mejor de los casos, sólo en un 85% de los pacientes con HAP⁽⁴³⁾.

En cualquier caso, se sabe que no existe una buena correlación entre la eco-Doppler y el estudio hemodinámico, en la población de HAP-ES, a diferencia de lo que sucede en formas de HAP idiopática. Se ha descrito también una mayor discordancia en pacientes más graves (PAPs > 100 mm Hg y clase IV), en las formas asociadas a enfermedad pulmonar avanzada y en valores límites (PAPs < 50 mmHg y/o VRT < 3m/s)⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto, si la ecocardiografía sugiere HAP, deberá practicarse siempre un cateterismo cardíaco para confirmar el diagnóstico y excluir otras etiologías (p. ej., cortocircuitos cardíacos).

El estudio cardíaco con ecografía doppler nos aporta, además, una valiosa información pronóstica. Se han descrito unos marcadores ecocardiográficos de mal pronóstico, como son el hallazgo de derrame pericárdico y de dilatación de la aurícula derecha, así como unos índices que nos informan de la repercusión de la HAP avanzada sobre los ventrículos: el índice de excentricidad del VI y el índice Tei.

La ecocardiografía de esfuerzo es una técnica sensible para identificar a aquellos pacientes que sólo presentan una elevación de las resistencias vasculares pulmonares con el ejercicio, pero requiere un laboratorio ecocardiográfico con experiencia, aún no se ha concretado el rango de presiones fisiológicas (se han encontrado valores más elevados en atletas, por ejemplo), y sólo ha demostrado ser capaz de predecir el desarrollo de una HAP de reposo en algunas formas familiares de HAP. Se necesitan, pues, más estudios para precisar su utilidad como screening pre-clínico en la HAP-ES, así como su posible valor pronóstico.

Resonancia Magnética (RM)

La RM cardíaca permite una evaluación cuantitativa no invasiva de la perfusión miocárdica, analizando el primer paso miocárdico del agente de contraste. Con el uso de la alta resolución se pueden detectar

Tabla 9. **Capilaroscopia en la ES. Patrones evolutivos**⁽³⁴⁾

	PRECOZ	ACTIVO	TARDIO
Hemorragias	++	++++	+
Dilataciones	++	++++ (Megaasas)	+
Desestructuración	No/Leve	++	++++
Pérdida capilar	No	++	++++ (áreas avasculares)
Ramificaciones	No	+	+++

defectos subendocárdicos en áreas que no se corresponden con la distribución de los vasos coronarios. Se ha propuesto también su uso para el estudio de la disfunción cardíaca en la HAP⁽⁴⁵⁾. Mediante esta técnica se puede evaluar el diámetro de la arteria pulmonar, así como el grosor y la masa estimada del ventrículo derecho, habiéndose demostrado una buena correlación entre todas estas variables y la PAPm⁽⁴⁶⁾. A pesar de ello, no ha podido demostrarse que esta técnica sea superior a la ecografía-doppler cardíaca en el cribado sistemático de la HAP en pacientes con ES.

El estudio del SNC con RM permite detectar pequeñas lesiones hipóxico-isquémicas asociadas, en ocasiones, a cuadros de disfunción cognitiva⁽²⁷⁾. La angio-RM, al igual que la arteriografía y la ecografía-Doppler, son útiles en la evaluación de oclusiones vasculares y de la afectación de grandes vasos⁽⁴⁷⁾. La RM también permite el diagnóstico precoz de la afectación articular (sinovitis y erosiones).

Medicina Nuclear

Se ha utilizado el SPECT con Tc99m-HMPAO para el estudio de la perfusión cerebral regional en pacientes con ES, habiéndose detectado hipoperfusión de dos o más regiones cerebrales en la mitad de los pacientes sin evidencia clínica de afectación del SNC⁽⁴⁸⁾.

El SPECT con Talio-201 es útil en el estudio de la perfusión miocárdica, pero tiene la desventaja de permitir, como mucho, una evaluación semicuantitativa.

El uso de la ventriculografía isotópica permite evaluar la disfunción segmentaria característica de la fibrosis miocárdica, unido con frecuencia a una hipoquinesia del VI y a una reducción de la fracción de eyección (FE) que se incrementan con el ejercicio⁽⁴⁹⁾. En general, los pacientes con defectos en el estudio con talio muestran una peor FE, y viceversa.

Otras exploraciones complementarias

Capilaroscopia del lecho ungueal

La capilaroscopia del lecho ungueal es la técnica más utilizada en el estudio de la microcirculación en pacientes con enfermedades del tejido conectivo desde hace más de 25 años. Se trata de una técnica no invasiva que mediante un sistema óptico y una fuente de luz fría permite determinar la morfología, el tamaño, la distribución y la densidad de los capilares, los cuales son fácilmente visualizables en el lecho ungueal por la especial distribución de las papilas dérmicas⁽⁵⁰⁾. Las asas capilares se disponen paralelas a la superficie epidérmica y perpendiculares a la cutícula, con una morfología fili-

Tabla 10. **Valor diagnóstico del cociente espirométrico FVC (%) / DLCO (%) en la ES**

FVC (%) / DLCO (%) < 1,4	FP aislada (reducción simultánea de FVC y DLCO)
FVC (%) / DLCO (%) > 1,8	HAP aislada (reducción desproporcionada de la DLCO)
FVC (%) / DLCO (%) entre 1,4 y 1,8	Afectación pulmonar mixta (HAP + FP)

forme en "U", siendo el asa eferente (venosa) de mayor calibre que la aferente (arterial).

Es una técnica de gran utilidad en la evaluación del FR, permitiendo la distinción entre FR primario y secundario. La capilaroscopia posee, además, un indudable valor diagnóstico y pronóstico en fases iniciales de la ES, constituyendo uno de los instrumentos más útiles en el diagnóstico precoz de la enfermedad^(51, 52). El FR unido a alteraciones capilares típicas constituye, de hecho, la única manifestación de la enfermedad durante años en muchos pacientes con ESL.

Se ha descrito un patrón de anormalidad en la capilaroscopia característico de la ES, presente en más del 95% de los pacientes⁽⁵³⁾. El patrón esclerodérmico se caracteriza por la combinación, en grado variable, de los siguientes hallazgos: hemorragias, dilataciones (megacapilares), y alteración de la arquitectura del lecho vascular con pérdida (áreas avasculares) y neoformación de asas capilares (ramificaciones)⁽⁵⁴⁾. El hallazgo de este patrón tiene una sensibilidad del 82-97% y una especificidad del 89-97% para el diagnóstico de ES. Sin embargo, pueden también encontrarse dilataciones vasculares, hemorragias y ramificaciones en otras conectivopatías, principalmente en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y dermatomiositis. Cutolo et al establecen tres sub-patrones dentro del patrón esclerodérmico (precoz, activo y tardío), atribuyéndoles un valor evolutivo (Tabla 9). Se considera que existe progresión del daño microangiopático cuando se observa una desorganización de la distribución capilar y una progresiva disminución de la densidad capilar, asociada a extensas áreas avasculares en el lecho ungueal^(34,35). Se han publicado diversos estudios que correlacionan los patrones capilares más avanzados, con las formas difusas de ES, con la positividad de los anticuerpos anti-Scl70 y con la existencia de afectación microvascular en otros órganos y sistemas^(37,55).

La técnica de capilaroscopia más utilizada se basa en una observación directa del lecho capilar con un microscopio óptico adaptado a una cámara y, con una fuente de iluminación de luz fría, externa, con un ángulo de incidencia de 45°. Habitualmente, la visión a 30-50 aumentos es suficiente para valorar aspectos morfológicos del asa capilar. Técnicas más sofisticadas como la videocapilaroscopia (con o sin tinción) con sonda óptica y lentes de diferentes aumentos (100x, 200x), conectada a un monitor y con un software específico, permiten almacenar, procesar las imágenes y monitorizar la evolución de los hallazgos⁽⁵⁶⁾. Algunos autores han postulado el uso del oftalmoscopio o de lupas de 30 aumentos, con luz propia, para realizar el examen capilaroscópico; aunque esta técnica tiene el inconveniente de obtener un campo pequeño para el estudio del lecho vascular⁽⁵⁷⁾, su utilidad en la práctica clínica está fuera de toda duda. Más ventajas parece aportar el uso de dermatoscopios, con una buena sensibilidad y especificidad en la detección de alteraciones capilaroscópicas en diferentes conectivopatías⁽⁵⁸⁾. En este sentido, se ha comunicado la utilidad de un dispositivo de epiluminiscencia digital 30x, y se ha propuesto su uso dada su disponibilidad, fácil manejo y posibilidad de registro digital de las imágenes, permitiendo la comparación de las mismas⁽⁵⁹⁾.

Electrocardiograma (ECG)

Aunque los hallazgos son generalmente inespecíficos, es una exploración útil en el diagnóstico de la HAP y resulta imprescindible para descartar trastornos del ritmo cardíaco. En la HAP los hallazgos son tardíos e indican sobrecarga de cavidades derechas, siendo los más frecuentes la hipertrofia ventricular derecha (87%) y la desviación del eje a la derecha (79%). Su sensibilidad es baja como herramienta de "screening", pero puede aportar una valiosa información pronóstica en pacientes con HAP conocida. De hecho, el riesgo de muerte a los 6 años de evolución se triplica en pacientes con evidencia de dilatación de la aurícula derecha en el ECG (aumento de la amplitud de la onda P > 2,5 mm en D II, D III y aVF)⁽⁶⁰⁾.

Exploración funcional respiratoria (EFR)

La EFR, en la que debe incluirse la determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), es una pieza clave en el diagnóstico precoz y en la monitorización de las complicaciones pulmonares (HAP y FP) en la ES. Algunos pacientes pueden tener dificultad para realizar el estudio, si la microstomía es marcada, y precisar

el uso de boquillas pediátricas. Los pacientes con FP presentan un patrón espirométrico restrictivo con reducción proporcional de volúmenes y de la DLCO. La reducción aislada o desproporcionada de la DLCO, en cambio, es característico de la HAP. Sin embargo, es frecuente la combinación de FP y HAP en un mismo paciente. La EFR con DLCO también resulta una técnica muy útil para diferenciar cuál es el principal determinante de la clínica, bien la afectación intersticial o la HAP-ES. Para ello se utiliza el cociente entre capacidad vital forzada (FVC) y DLCO. Se considera que valores por debajo de 1,4 son propios de FP, y que cocientes > 1,8 son característicos de la HAP aislada. Valores de FVC (%) / DLCO (%) entre 1,4 y 1,8 indicarían una afectación pulmonar mixta (Tabla 10). Finalmente, en algunos pacientes no ha de resultar extraño encontrar un patrón obstructivo o mixto, que se asocia a FP avanzada, con fibrosis peribronquial, al hábito tabáquico o a la existencia de aspiración repetida. Debemos considerar que una afectación cutánea extensa o una atrofia de la musculatura respiratoria condicionan también un patrón restrictivo y pueden agravar o artefactar la EFR.

La EFR, además, tiene un importante valor pronóstico. Una DLCO baja (< 55 %) y un cociente FVC/DLCO elevados (>1,8) basalmente, son excelentes predictores del desarrollo de HAP en pacientes con ES⁽⁶¹⁾. El hallazgo de una DLCO aislada < 40 % confiere un mal pronóstico vital a pacientes con HAP-ES y FP. Asimismo, una FVC basal < 75 % en el primer año de la ES o una reducción de la FVC superior al 10 % anual son factores que ensombrecen el pronóstico en la FP y que se utilizan como herramientas de decisión para seleccionar aquellos pacientes que serían tributarios de tratamiento específico.

Fibrobroncoscopia (FBS)

La FBS con lavado broncoalveolar (BAL) y biopsia transbronquial (BTB) permite confirmar la existencia de alveolitis activa, así como descartar otras complicaciones (infección, hemorragia, malignización); razón por la cual debería realizarse a todo paciente sintomático con TACAR patológico y en el que se plantee iniciar tratamiento específico. Puede encontrarse un aumento de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, así como de inmunocomplejos y fibronectina. Se considera que existe alveolitis activa cuando existe más de un 3% de polimorfonucleares (PMN) y/o un mínimo del 2% de eosinófilos. La neutrofilia se ha relacionado con la extensión, y la eosinofilia con la progresión.

Cateterismo cardíaco de cavidades derechas

El cateterismo cardíaco de cavidades derechas es el "patrón-oro" en el diagnóstico de la HAP. Se considera que existe HAP cuando se objetiva una PAPm > 25 mm Hg en reposo o > 30 mm Hg durante el esfuerzo, con una presión de enclavamiento capilar pulmonar o telediastólica < 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Word. Esta técnica permite, asimismo, excluir otras causas y practicar un test vasodilatador (Vd) agudo o de vasoreactividad. En el test de vasoreactividad se puede emplear la adenosina y el epoprostenol endovenosos (ev) o el óxido nítrico inhalado, para inducir la respuesta vasodilatadora. El objetivo es reducir las resistencias vasculares pulmonares o la PAPm por debajo de un valor preestablecido. Sin embargo, no se ha acabado de alcanzar un consenso sobre cuál debería ser ese valor. De momento, la definición más aceptada de "respuesta positiva" sería: "Reducción de la PAPm superior al 10% hasta valores por debajo de 40 mmHg, acompañado de un aumento o no modificación del gasto cardíaco"⁽⁶²⁾. Sin embargo, la respuesta global al test Vd es muy escasa en pacientes con HAP-ES (8,6%), y sólo la mitad de los respondedores la mantienen todavía al año. Además, una respuesta al test Vd agudo sólo es capaz de predecir la respuesta al tratamiento con calcio-antagonistas.

Criterios diagnósticos o de clasificación

Ver apartado Concepto (tabla 1).

Exploraciones sistemáticas

Todo paciente con preesclerodermia o con diagnóstico clínico de ES debe ser sometido a un estudio inicial que debe constar de las siguientes exploraciones:

- Laboratorio:
 - Analítica general, que incluya: hemograma, bioquímica completa (incluyendo glucosa, creatinina, urea, Na, K, P, Ca, CK, LDH, ALT, AST, GGT, FA, albúmina y proteínas totales), VSG, PCR, C3/C4, proteinograma, coagulación, TSH/T4 y estudio básico de orina.
 - Estudio inmunológico: ANA, anti-DNA, anti-ENA (Ro, La, Sm y RNP), Ac anti-centrómero y anti-Scl-70. Los ac anti-RNA-polimerasa III pueden aportarnos información pronóstica en caso de formas de ESD, pero no se realizan en la mayoría de centros. Puede ser útil la determinación de anti-PM-Scl en caso de que existan, de entrada, datos de miopatía.
- Rx de tórax PA y lateral.
- Electrocardiograma.
- Capilaroscopia periungueal.

- Tránsito esófago-gastro-duodenal (TEGD).
- Exploración funcional respiratoria con DLCO.
- TACAR pulmonar, en pacientes con ESD de corta evolución.
- Ecografía Doppler cardíaca.

Exploraciones

orientadas / seleccionadas en cada paciente

Paciente con manifestaciones digestivas

Cuando el TEGD aún no es diagnóstico, especialmente en fases precoces de la enfermedad, puede ser necesario completar el estudio de la afectación esofágica con una manometría y una pHmetría. Si existe sospecha de complicaciones (esofagitis, estenosis esofágica, esófago de Barrett,...), debe solicitarse una fibrogastroscoopia. Puede ser necesario el estudio de malabsorción (D-xilosa,...), o la práctica de cultivos y test del aliento para descartar sobrecrecimiento bacteriano. El tránsito con un contraste baritado es la técnica de elección para confirmar la afectación intestinal en pacientes sintomáticos. Debemos evitar la práctica de enemas opacos en caso de afectación intestinal grave, por el riesgo de pseudoobstrucción. Finalmente, podemos solicitar una manometría de esfínter anal y un estudio de suelo pélvico si existe incontinencia.

Paciente con manifestaciones músculoesqueléticas.

Practicaremos estudio radiológico de las áreas anatómicas con afectación articular y/o calcinosis. Esta evaluación puede completarse con un estudio ecográfico. En caso de afectación muscular, solicitaremos la aldolasa plasmática y consideraremos otras causas de miopatía (ver capítulo de miopatías inflamatorias). Puede ser necesaria la práctica de un EMG y biopsia muscular para completar el estudio. El hallazgo más habitual en la biopsia es una atrofia de fibras y fibrosis intersticial, en ocasiones acompañada de un escaso infiltrado inflamatorio (a diferencia de la DM/PM).

Paciente con manifestaciones vasculares graves.

En caso de isquemia crítica, claudicación intermitente u otras manifestaciones isquémicas, debemos descartar una posible afectación vascular oclusiva proximal con eco-doppler, angio-RM y/o arteriografía. Determinadas maniobras (test de Allen,..) son de gran utilidad en la evaluación inicial del paciente con estas complicaciones. En estos casos, es recomendable completar la evaluación del paciente con un estudio de trombofilia.

Paciente con HTA y/o afectación renal

Se completará el estudio renal con una proteinuria de 24 horas; también se ha de valorar la posible

repercusión de la HTA, en caso de que exista, sobre otros órganos (fondo de ojo,...) y se debe realizar una eco-doppler renal. La HTA, el análisis de orina y la función renal deben vigilarse estrechamente, sobre todo en pacientes con formas tempranas de ESD. En caso de elevación de las cifras tensionales y/o nueva aparición de microhematuria, proteinuria, anemia con esquistocitos en sangre periférica, trombocitopenia y/o deterioro de la función renal, debemos sospechar una posible crisis renal esclerodérmica e iniciar el tratamiento cuanto antes. La biopsia renal nos ayuda a confirmar el diagnóstico, especialmente en las formas normotensivas, así como a descartar otras causas de fallo renal.

Paciente con clínica cardiopulmonar

En caso de disnea, dolor torácico, presíncope y/o palpitaciones, orientaremos inicialmente el cuadro

(causa pulmonar y/o cardíaca) con el ECG, Rx de tórax, eco-doppler cardíaco y EFR solicitados inicialmente. La determinación del fragmento N-terminal del pro-BNP (brain natriuretic peptide) en plasma no supone una gran ayuda en el diagnóstico, ya que su elevación se ha encontrado en muchas enfermedades que implican una sobrecarga cardíaca izquierda o derecha, pero no distingue la causa. Algunos estudios han mostrado su utilidad en la HAP como marcador de gravedad, en la monitorización de la respuesta al tratamiento y como factor de riesgo de mortalidad.

Si se evidencia o existe la sospecha de un trastorno del ritmo cardíaco, solicitaremos un estudio Holter. Si se evidencian hallazgos compatibles con afectación miocárdica, podemos completar el estudio con una RM cardíaca, gammagrafía con Talio, o ventriculografía isotópica.

Realizaremos un TACAR pulmonar (en aquellos

Tabla 11. **Fenómeno de Raynaud. Diagnóstico diferencial**

Idiopático	Raynaud 1º
Inmunomediado	ES, EMTC, SS 1º, LES, PM-DM, S. solapamiento, AR, arteritis de grandes vasos (Takayasu, células gigantes), SAF, CBP, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, enfermedad por crioglobulinas.
Ocupacional	Factores físicos (frío, vibración,) tóxicos (cloruro de polivinilo, solventes orgánicos,)
Enfermedad vascular obstructiva	Arterioesclerosis, microembolias, tromboangeitis obliterante, síndromes de desfiladero torácico, presión axilar por muletas, microangiopatía diabética.
Enfermedades endocrinometabólicas	Hipotiroidismo, sd. carcinoide, feocromocitoma, uremia
Fármacos / Drogas	Ergóticos y otros antimigrañosos, betabloqueantes, citotóxicos, metisergida, ciclosporina, bromocriptina, clonidina, sulfasalazina, minociclina, interferón y , cocaína, efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, anfetaminas,.
Infecciones	Hepatopatías crónicas por VHB y VHC, CMV, PVB19, VIH, H.Pylorii,
Síndromes de hiperviscosidad	Paraproteinemias, policitemias.
Miscelánea	Enfermedades vasoespásticas (Prinzmetal, migraña,), fístula arteriovenosa, Síndrome POEMS, neoplasias, trastornos de la conducta alimentaria, encefalitis miálgica, fibromialgia, trastornos por ansiedad,

ES: Esclerosis Sistémica, EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo, SS 1º: Síndrome de Sjögren 1º, LES: Lupus eritematoso sistémico, PM-DM: Polimiositis-Dermatomiositis, AR: Artritis reumatoide, SAF: Síndrome antifosfolípido, CBP: Cirrosis biliar primaria, VHB: Virus de la hepatitis B, VHC: Virus de la hepatitis C, CMV: Citomegalovirus, PVB19: Parvovirus B19, VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana, DSR: Distrofia simpático refleja.

Tabla 12. **Síndromes esclerodermiformes. Diagnóstico diferencial**

Síndromes esclerodermiformes con afectación de dedos de las manos	Síndromes esclerodermiformes que respetan los dedos de las manos
• Queiroartropatía diabética	• Escleredema adutorum de Buschke
• Sd esclerodermiformes por bleomicina	• Escleromixedema (mucinosi)
• Sd esclerodermiformes por PVC	• Fascitis eosinofílica
• ES asociada a neoplasia	• Síndrome eosinofilia-mialgia
• Distrofia simpático refleja crónica	• Síndrome del aceite tóxico
• Enfermedad por vibración	• Morfea generalizada
• EICH crónica esclerodermiforme	• Sd esclerodermiformes por pentazocina
• Acrodermatitis crónica atrófica	• Síndrome carcinoide
• Amiloidosis primaria	• EICH
• Enfermedad celíaca del adulto	• Síndrome carcinoide
• Síndrome POEMS	• Porfiria cutánea tarda

* EICH: Enfermedad de injerto contra huésped.

pacientes en los que todavía no se haya realizado) para descartar afectación intersticial pulmonar, si se evidencia un patrón restrictivo en la EFR, si existe un patrón sugestivo en la Rx de tórax y/o existe sospecha clínica de ésta. Si se evidencia patrón en vidrio deslustrado en el TACAR, solicitaremos fibrobroncoscopia con BAL. Se ha de considerar la práctica de biopsia transbronquial sólo si deseamos descartar otras causas del infiltrado y el balance riesgo-beneficio pudiera resultar favorable (no practicar si el riesgo de hemorragia es elevado).

En pacientes sintomáticos con evidencia ecográfica de hipertensión arterial pulmonar, el diagnóstico ha de confirmarse siempre con un cateterismo cardíaco de cavidades derechas (ver Evaluación de la enfermedad, más adelante, en este mismo capítulo).

Otras exploraciones

Solicitaremos un estudio electrofisiológico (EMG, ENG) en caso de sospechar afectación neurológica periférica. En caso de existir un síndrome seco, completaremos su estudio con las exploraciones pertinentes (serologías de VHC y HIV, test de Schirmer, flujo salival basal, etc.)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En fases iniciales de la enfermedad, cuando sólo existe el FR, debemos considerar todas las posibles causas que pueden desencadenarlo y/o agravarlo (Tabla 11). Una vez aparecen otros hallazgos, pero en ausencia de afectación cutánea, el diagnóstico diferencial abarca la AR, LES y otras conectivopatías, con las que puede compartir rasgos clínicos y analíticos. Debemos considerar, lógicamente, la

posibilidad de un síndrome de solapamiento, siendo las asociaciones de la ES con la AR, el SS o DM/PM, las más frecuentes.

Una vez se afecta la piel, el diagnóstico diferencial debe incluir otras entidades que cursan con induración cutánea similar a la ES (Tabla 12). Algunas de ellas mimetizan clínica e histológicamente la ES, pero carecen de hallazgos típicos en la capilaroscopia y pueden cursar sin FR ni autoanticuerpos característicos. Aquí se incluyen los síndromes esclerodermiformes asociados a cáncer (ver ES y malignidad) y a tóxicos/fármacos (PVC, quimioterapia antineoplásica, resinas epoxy,...), así como la enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el síndrome POEMS. Otras son enfermedades con unas manifestaciones clínicas e histológicas características y diferentes a la ES, entre las que destaca la fascitis eosinofílica, el síndrome eosinofilia-mialgia, la porfiria cutánea tarda, el escleredema adutorum de Buschke y las mucinosi. Finalmente, cabe considerar también la posibilidad de una morfea generalizada, que cursa sin afectación sistémica

Enfermedad injerto contra huésped (EICH)

Es una complicación frecuente del trasplante de médula ósea alogénica (18-56%). Las formas crónicas cursan con afectación cutánea en el 90-100% de casos y suelen debutar a los 3-6 meses del trasplante, pero pueden parecer incluso años después. Existen dos formas de presentación, una liquenoide y otra esclerodermiforme. Se ha estimado que la incidencia acumulada de esta última forma clínica es del 15,5% a los 5 años en pacientes con EICH crónica.

La EICH crónica esclerodermiforme puede presentarse con una afectación cutánea difusa, indistin-

guible de la ES, o en forma de placas hiper o hipopigmentadas, como la morfea. Histológicamente, se caracteriza por el depósito de haces de colágeno en la dermis papilar, afectándose progresivamente la dermis profunda y en ocasiones la hipodermis. Aunque, en general, tiende a producir una afectación más central (tronco, nalgas y muslos), en las formas difusas también se ven implicados manos y pies produciendo contracturas en flexión y una importante limitación funcional y de la calidad de vida del paciente. Clínicamente asocia un síndrome constitucional y, con frecuencia, un síndrome seco y clínica de disestesias acras, pero no suele acompañarse de FR. Estos casos generalizados suelen cursar de forma progresiva y presentan una mala respuesta al tratamiento inmunosupresor. La presencia de eosinofilia en sangre periférica, la positividad de los ANA y el desarrollo de hiperpigmentación previo son los factores que se han asociado al desarrollo de esta complicación⁽⁶³⁾.

Síndrome POEMS

El síndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) es un tipo raro de enfermedad proliferativa de células plasmáticas que cursa con afectación multiorgánica y manifestaciones clínicas variadas. Los rasgos que lo definen son la coexistencia de una polineuropatía sensitivomotora periférica desmielinizante, poliadenopatías, visceromegalias, endocrinopatías y cambios cutáneos característicos (lesiones esclerodermiformes, angiomas, hiperpigmentación y/o hipertrichosis). Se asocia a una gammapatía policlonal IgG o IgA con un componente de cadenas ligeras λ . También puede aparecer afectación de serosas, FR, síndrome seco, glomerulonefritis, etc. Todo ello hace que su diagnóstico diferencial abarque diversas conectivopatías, principalmente la ES. El síndrome POEMS cursa con lesiones cutáneas localizadas o difusas, idénticas a la ES; pero la normalidad en la capilaroscopia, la ausencia de autoanticuerpos y la presencia del componente monoclonal típico permiten realizar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. El tratamiento de esta enfermedad es difícil, habiéndose descrito mejorías de la piel al desaparecer el componente monoclonal en sangre periférica⁽⁶⁴⁾.

Fascitis eosinofílica

La fascitis eosinofílica⁽⁶⁵⁾ cursa con inflamación y engrosamiento de las fascias musculares que se extiende superficialmente a la dermis, y que se acompaña del hallazgo de eosinofilia en sangre periférica. Resulta más frecuente en varones y

suele iniciarse tras una sobrecarga o esfuerzo no habitual afectando antebrazos y piernas, pudiéndose luego extender a manos, pies y tronco, pero respetando los dedos. Algunos casos se han asociado a infección por *B. Burgdorferi*. El cuadro clínico debuta habitualmente con dolor y edematización distal de extremidades, simétrica, con un aspecto "en piel de naranja". El cuadro evoluciona rápidamente con una induración de la piel que puede recordar a la esclerodermia, sin embargo, presenta un aspecto "en empedrado" y, a la palpación, se aprecia una localización más profunda de la zona indurada. Con frecuencia se acompaña de la aparición de un síndrome del túnel carpiano y puede originar, de forma rápida, contracturas articulares en flexión. Resulta característico observar una depresión lineal en la cara interna de los brazos, secundaria a la ausencia de fibrosis a lo largo de los trayectos vasculares ("signo del canal"). No es infrecuente la concurrencia de placas de morfea (esclerodermia localizada) en el mismo paciente. A diferencia de la ES, esta entidad no se acompaña de FR ni de afectación de órganos internos. Puede aparecer afectación articular en forma de poliartitis simétrica. Las alteraciones analíticas características son la eosinofilia en sangre periférica, la hipergammaglobulinemia policlonal y la elevación de VSG. El diagnóstico se confirma con una biopsia profunda, en cuña, que incluya piel, tejido celular subcutáneo, fascia y músculo. Desde el punto de vista histopatológico se observa un engrosamiento de la fascia, con edema, y un infiltrado inflamatorio que afecta a la fascia y dermis profunda, extendiéndose a planos adyacentes. Es característico el hallazgo de infiltrados eosinófilos en la intersección dermis-hipodermis.

La evolución y el pronóstico de esta enfermedad son muy variables. Se ha descrito la evolución natural hacia la mejoría e incluso la resolución completa en algunos pacientes. En otros, esta mejoría acontece en un plazo de 2 a 5 años tras iniciar tratamiento corticoideo. Finalmente, la enfermedad sigue un curso crónico con exacerbaciones en otros pacientes, en los cuales es necesario el uso de fármacos modificadores de la enfermedad.

Síndrome eosinofilia-mialgia

Este síndrome fue descrito en 1989 en EEUU afectando una cohorte de pacientes que ingirieron L-triptófano como "suplemento dietético" para el tratamiento del insomnio y la depresión. El cuadro se relacionó con la utilización de una nueva

cepa de *Bacillus amyloliquefaciens* en la fabricación del producto, a la vez que se redujo el uso de carbón activado en su proceso de purificación. Se trataba de una enfermedad inflamatoria de la fascia muscular, dermis y perimisio. Las manifestaciones clínicas fueron fiebre, induración cutánea de extremidades (con predominio en las extremidades inferiores), mialgias incapacitantes, eosinofilia periférica, síntomas respiratorios (disnea, tos seca e hipoxemia secundarios a neumonitis eosinofílica), neuropatía periférica y hepatitis. Se han descrito cuadros similares en relación con otros tóxicos, como sucedió en España con el síndrome del aceite tóxico.

Porfiria cutánea tarda

Entre un 18 y un 27% de pacientes con porfiria cutánea tarda (PCT) pueden presentar lesiones esclerodermiformes. Estas aparecen generalmente en las formas de larga evolución no tratadas, no se asocian a FR, y tienen predilección por la cara y las manos, a las que confiere aspecto de ES. Por otro lado, es conocida la asociación de la PCT a diferentes conectivopatías, habiéndose descrito casos aislados de asociación a ES. El diagnóstico diferencial se establece en base a la anatomía patológica, al hallazgo o no de un patrón esclerodérmico en la capilaroscopia, a la existencia o no de FR y de afectación visceral⁽⁶⁶⁾.

Escleredema adutorum de Buschke

El escleredema adutorum de Buschke es una enfermedad caracterizada por el depósito de colágeno y ácido hialurónico en la dermis e hipodermis, con engrosamiento e induración de las mismas. Clínicamente cursa con la aparición de placas induradas, brillantes, bien delimitadas, que afectan la piel de la cara, cuello, tronco y regiones proximales de las extremidades, respetando manos y pies. Su distribución, junto a la ausencia de FR y de afectación sistémica, permite diferenciarla de la ES. Se han descrito tres formas clínicas diferenciadas, con un curso y un pronóstico totalmente diferentes; en algunos casos se asocia a paraproteinemias (tipo 2) y diabetes mellitus (tipo 3)⁽⁶⁷⁾.

Mucinosis

Son enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por el depósito de mucina (sustancia amorfa gelatinosa compuesta de ácido hialurónico y glucosaminoglicanos sulfatados) en la dermis, rechazando las fibras de colágeno. Se han clasificado en primarias y secundarias⁽⁶⁸⁾. En las formas

secundarias, el depósito de mucina es un hallazgo adicional que se superpone a otras enfermedades, sin significado clínico, y puede ser un hallazgo en la ES así como en LES y DM. En las formas primarias se incluye el escleromixedema, el liquen mixe-dematoso y la mucinosis reticular eritematosa, pero también se ha descrito un cuadro asociado a insuficiencia renal crónica al que se ha denominado dermatopatía fibrosante nefrogénica. Clínicamente cursa como una erupción papular liquenoide, confluyente, que puede aparecer en manos, codos, antebrazos, cara y cuello. En el escleromixedema la induración cutánea es difusa, se acompaña de afectación sistémica (neurológica, miopática, esofágica y vascular) y puede asociarse a gammapatía monoclonal IgG lambda, por lo que se requiere la confirmación histológica para el diagnóstico diferencial de la ES⁽⁶⁹⁾.

Morfea generalizada

Se trata de una variedad de esclerodermia localizada poco frecuente en adultos y caracterizada por la aparición de placas de morfea en múltiples localizaciones. Las lesiones pueden aparecer simultánea o paulatinamente y pueden evolucionar a la atrofia con hiperpigmentación residual, pueden mejorar o incluso resolverse espontáneamente. Estas lesiones confluyen y dan lugar a una afectación indistinguible de la ES. La evolución de la afectación cutánea y la ausencia de afectación sistémica permiten el diagnóstico diferencial.

Así pues, en un paciente con sospecha de ES debemos considerar la existencia de otras causas de FR, así como la posible existencia de un síndrome de solapamiento. Una posible exposición a tóxicos, drogas o fármacos debe recogerse siempre en la anamnesis inicial del paciente. Hay que considerar, además, que existe una larga lista de patologías que puedan cursar con induración cutánea, y debemos descartarlas razonablemente ante la existencia de una distribución atípica de la afectación cutánea o si el cuadro se acompaña de otras manifestaciones/hallazgos atípicos (patologías endocrinometabólicas, neoplasias, gammapatías monoclonales, infecciones,...). Una serie de datos deben alertarnos de la posible existencia de una neoplasia subyacente y/o concurrente, obligando a su despistaje, como son un inicio tardío de la enfermedad (>50 años), una progresión rápida con rasgos atípicos (distribución cutánea, ausencia de FR,...) y la ausencia de autoanticuerpos. En caso de duda diagnóstica, finalmente, es recomendable practicar una biopsia cutánea, la cual debería incluir tejido celular subcutáneo, fascia y músculo.

EVALUACION Y MONITORIZACION DE LA ENFERMEDAD

Una vez diagnosticada la enfermedad, todo paciente debe ser sometido a un estudio exhaustivo que permita evaluar la posible afectación de órganos internos, así como la extensión y gravedad de ésta. Una buena evaluación del paciente con ES se fundamenta en una anamnesis dirigida detallada y en una exploración física, general y por aparatos, minuciosa. A pesar de todo, como ya se ha comentado, la afectación de muchos órganos pasa por ser silente en fases iniciales, lo que obliga a ser muy metódicos en la evaluación y monitorización de los pacientes, conociendo siempre la utilidad y limitaciones de las diferentes pruebas complementarias para el diagnóstico de cada complicación. Esta monitorización debe ser especialmente estrecha en pacientes con ESD de corta evolución (< 3 años), por el elevado riesgo de afectación orgánica precoz. Se recomienda evaluar trimestralmente a los pacientes con ESD precoz, mientras que en el resto de pacientes suele bastar con un control semestral. Esta evaluación periódica incluye una anamnesis dirigida, una exploración física completa, analítica con función renal y orina elemental (ver exploraciones sistemáticas), y evaluación de la afectación cutánea. La monitorización cardiopulmonar, con EFR y eco-doppler cardíaco, es generalmente anual. En cualquier caso, si la situación clínica o el tratamiento lo requieren, se realizarán los controles que sean oportunos. Sólo de esta manera seremos capaces de optimizar el resultado de los diferentes tratamientos, para poder así mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Por su simplicidad, accesibilidad y relevancia de la información que puede aportar, debemos evaluar de una forma sistemática la afectación cutánea, en todos los casos. Asimismo, es necesario evaluar y monitorizar las complicaciones pulmonares, en especial la HAP, por su importante repercusión pronóstica.

Evaluación de la afectación cutánea en la ES

La evaluación de la afectación cutánea es necesaria para el diagnóstico y la clasificación de la ES, y permite monitorizar tanto la evolución de la enfermedad (rapidez de la progresión) como la respuesta a intervenciones terapéuticas. Tiene, además, un enorme valor como factor pronóstico.

La evaluación clínica de la afectación cutánea por palpación es la técnica más utilizada frente a la biopsia cutánea, la ecografía de alta frecuencia u otras técnicas, por su sencillez, rapidez y aplicabilidad⁽⁷⁰⁾. Se han descrito y utilizado diversas escalas

o "scores" que miden diferentes características de la piel, fácilmente detectables por palpación de la misma, como son la movilidad (score de Furst/UCLA)⁽⁷¹⁾ o el engrosamiento cutáneo (scores de Rodnan⁽⁷²⁾ y de Kahaleh)⁽⁷³⁾. Se trata de una evaluación semicuantitativa y dependiente del explorador, pero proporcionan una valoración global, sencilla, rápida, accesible y barata, por lo que resultan muy útiles en la práctica clínica. De todos ellos, el score cutáneo de Rodnan modificado (mRSS) es el más utilizado tanto en la práctica clínica habitual como en ensayos clínicos. El mRSS mide de forma semicuantitativa y global la induración o engrosamiento cutáneo mediante la palpación de 17 áreas anatómicas y su valoración con una escala del 0 al 3 (Apéndice 1)⁽⁷⁴⁾. Las recomendaciones sobre cómo situar al paciente y cómo valorar las distintas áreas anatómicas son las siguientes:

- Cara: Área entre el arco zigomático y la mandíbula en cada hemicara, hasta surco nasogeniano por delante. No debe valorarse la frente.
- Brazos y antebrazos: Puede examinarse la región volar pero debe centrarse la atención en la afectación de la superficie dorsal.
- Manos: Dorso de la mano, entre MCF y muñecas.
- Dedos: Dorso de los dedos, principalmente entre MCF e IFP, ya que distalmente a las IFP es más difícil de evaluar.
- Tórax: Cara anterior, del manubrio esternal a xifoides y lateralmente hasta la línea axilar media. La piel de la zona mamaria debe ser evaluada pero suele afectarse en menor medida, por lo que no resulta necesaria su valoración. El paciente debería permanecer sentado.
- Abdomen: Desde la apófisis xifoides y arcada costal inferior hasta la pelvis, realizando la exploración en decúbito supino.
- Muslos y piernas: Se explora la región anterior, fundamentalmente, con el sujeto en decúbito supino y con las caderas, rodillas y tobillos ligeramente flexionados.
- Pies: Sólo se evalúa la piel del dorso del pie, con el tobillo flexionado.

Se recomienda promediar los hallazgos en el momento de asignar un valor a cada área, recordando que valoramos la induración y no la adherencia a planos profundos. Así, la puntuación que asignaríamos a un área en que la piel aparece delgada y atrófica pero adherida debería ser un 0. El total de los valores parciales de cada región se suma para obtener un valor global, entre 0 y 51. Resulta fundamental mantener esta metodología en la evaluación del mRSS para optimizar la fiabilidad y reproducibilidad de la técnica⁽⁷⁵⁾.

Se ha demostrado que el mRSS se correlaciona con diferentes variables de evaluación de la enfermedad (HAQ-DI, recuento articular, distancia dedo-mano, etc.) y que tiene un valor pronóstico. Valores elevados de mRSS⁽²⁰⁾ predicen el desarrollo de crisis renal (OR 10) y son predictivos de mortalidad (OR 3,59) en un plazo de 4 años, en pacientes con ESD precoz⁽⁷⁶⁾. Asimismo, una mejoría en el mRSS, ya sea espontánea o como respuesta al tratamiento, se asocia con una mejoría de la supervivencia⁽⁷⁷⁾.

Se ha estudiado la fiabilidad de la técnica en diversos trabajos, habiéndose estimado un coeficiente de variación (CV) interobservador del 25% y un CV intraobservador del 12%. Este es similar al encontrado para el recuento articular de 64/66 articulaciones o para el índice de Ritchie en la artritis reumatoide⁽⁷⁸⁾. Sin embargo, la variabilidad de la técnica puede ser elevada si la formación y la experiencia del observador no es la adecuada⁽⁷⁹⁾. Otras limitaciones de la técnica son la poca sensibilidad al cambio, y la incapacidad para diferenciar entre engrosamiento y edema, frente a otras técnicas.

A pesar de estas limitaciones, el mRSS es la técnica de elección, y la única totalmente validada, en la evaluación y monitorización de la afectación cutánea en la ES. No obstante, esta afirmación únicamente es cierta si los pacientes son monitorizados siempre por el mismo observador⁽⁸⁰⁾.

Evaluación y monitorización de la hipertensión arterial pulmonar

El síntoma príncipes de la HAP-ES es la disnea de esfuerzo, pero éste es un síntoma tardío e inespe-

cífico, atribuible a múltiples causas en pacientes con ES (atrofia muscular, miopatía, anemia, afectación cardíaca, FP, trastornos psicológicos, etc...), y que no ayuda en el diagnóstico de la HAP. Sin embargo, resulta fundamental evaluar periódicamente el grado de disnea de forma cualitativa (clase funcional de la NYHA/OMS) y cuantitativa (valoración de la capacidad de esfuerzo mediante el test de los 6 minutos de marcha y la escala de Borg), dado que tienen valor pronóstico (Apéndices 2 y 3). Valores reducidos en el test de 6 minutos de marcha (<332-380 m) se consideran de mal pronóstico en otras formas de HAP⁽⁸¹⁾, pero este test no ha podido ser totalmente validado en la ES, por la existencia de múltiples variables de confusión que pueden artefactar su resultado (afectación articular y/o cardíaca, FP,...). Se ha de valorar la frecuencia cardíaca y la sO₂ antes y después del test (esta última difícil, por el vasospasmo inducido por la hipoxia), ya que desaturaciones mayores del 10% también se asocian a una mayor mortalidad.

El diagnóstico precoz de la HAP-ES es vital para poder iniciar rápidamente un tratamiento específico y, mejorar así, el pronóstico de nuestros pacientes. Dado que la clínica no resulta útil para ello, debemos practicar sistemáticamente un screening anual de HAP en todo paciente asintomático y estar atentos a la posible aparición de clínica o a cambios en la exploración física, ECG y Rx de tórax que sugieran el desarrollo o progresión de esta complicación (Figura 7). La ecocardiografía Doppler es la técnica de elección para el despistaje de HAP en pacientes con ES, pero también es importante la

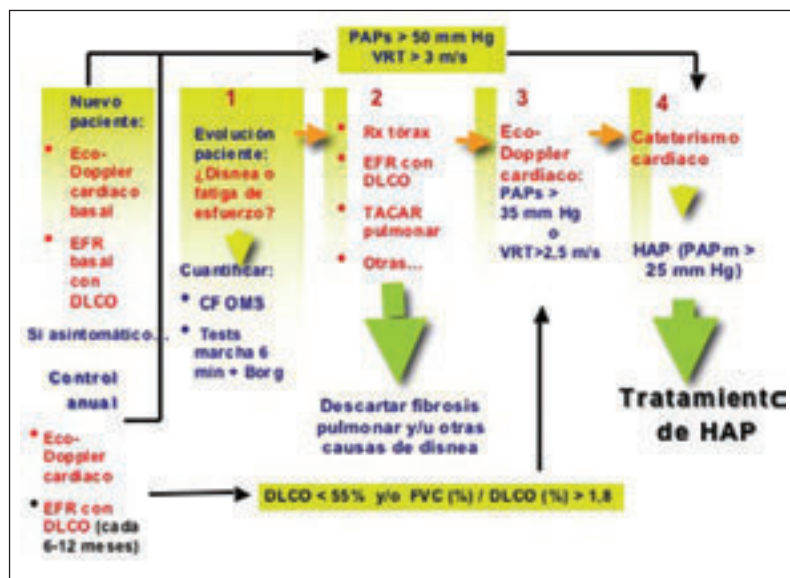


Figura 7. Manejo clínico de la HAP en pacientes con ES*

* Basado en ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 36S / European Society of Cardiology Guidelines / American College of Chest Physicians Consensus Statement 2003 / Symposium de la OMS, Venecia 2003 / Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar 2001.

Abreviaturas: CF OMS: clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; EFR: exploración funcional respiratoria; FVC: capacidad vital forzada; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ES: esclerosis sistémica; PAPm: presión media arteria pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

exploración funcional respiratoria por su doble valor, diagnóstico y pronóstico. El diagnóstico definitivo requiere siempre de una confirmación mediante cateterismo derecho y de la exclusión de otras posibles etiologías mediante las pruebas oportunas (p. ej., cortocircuitos cardíacos, TEP crónico, etc). En este caso, el test vasodilatador sólo puede considerarse útil, con limitaciones, si se plantea tratamiento con calcio-antagonistas.

Evaluación y monitorización de la afectación intersticial pulmonar

El estudio incluye la Rx de tórax (poco sensible), TACAR pulmonar (permite evaluar la presencia, extensión, actividad y daño residual), EFR y fibrobroncoscopia (sólo en caso de ser requerida). La técnica de elección para la monitorización de la FP es la EFR, que debemos realizar basalmente en todos los pacientes. En casos de ESD precoz, con Ac anti-Scl-70 positivos, o con FVC basal < 75%, se recomienda repetir esta prueba cada 3-6 meses durante 3 años, o hasta la estabilización del paciente, y seguir luego con evaluaciones anuales. En el resto de pacientes, los controles deben ser anuales. En cualquier caso, ante un cambio sustancial en la clínica, con un aumento de la disnea, debe reevaluarse completamente al paciente para descartar todas las posibles causas (ver figura 1). Un deterioro paralelo de volúmenes y DLCO en la EFR sugiere un empeoramiento de la FP, pero también puede ser debido a una extensión al tronco de la afectación cutánea, al desarrollo de una miopatía, o a otra patología pulmonar (infecciosa, neoplásica,...). Se debe complementar el estudio con una Rx de tórax y un TACAR pulmonar. El hallazgo en esta última prueba de un patrón en vidrio deslustrado es muy sugestivo de alveolitis, pero no patognomónico, por ello debería confirmarse siempre con un estudio fibrobronoscópico y BAL. Si el deterioro del paciente se atribuye finalmente a la FP, y siempre tras haber descartado la posibilidad de HAP como causa del agravamiento de la disnea, debemos considerar la necesidad de ajuste o de inicio de tratamiento específico, sobre todo en pacientes con una caída de volúmenes > 10% en la EFR, con un patrón en vidrio deslustrado en el TACAR y, especialmente, si existe un aumento de PMN > 3% y de eosinófilos > 2% en el BAL.

Otras herramientas en la evaluación de los pacientes con ES

Se han propuesto escalas de actividad⁽⁸²⁾ y de gravedad⁽⁸³⁾ para la valoración de la actividad, el daño y la gravedad de la enfermedad, pero toda-

vía presentan muchas limitaciones y se encuentran en fase de validación. En la evaluación del FR podemos utilizar un instrumento de medida específico, el "Raynaud's Condition Score". Finalmente, en la evaluación práctica de los pacientes con ES debemos incluir herramientas que nos permitan valorar su capacidad funcional y calidad de vida. Tanto el HAQ, como el SF-36 y las escalas analógicas visuales han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos y como variables de respuesta terapéutica (Apéndice 4).

TRATAMIENTO

En la actualidad no disponemos aun de un fármaco modificador de la evolución de la enfermedad, por lo que el tratamiento debe individualizarse en cada paciente en función de las manifestaciones y/o complicaciones que pueda presentar⁽⁸⁴⁾. Sin embargo, se emplean habitualmente fármacos cuyas evidencias de eficacia en el tratamiento de la ES son, en general, débiles y derivan fundamentalmente de estudios observacionales, retrospectivos y prospectivos. La escasez de estudios randomizados controlados para la evaluación de las distintas opciones terapéuticas es, en gran parte, consecuencia de la escasa prevalencia de la enfermedad y de la gran variabilidad en su expresión clínica, lo que ha dificultado el desarrollo de este tipo de estudios. Además, el análisis de los trabajos de investigación clínica sobre la ES es generalmente difícil, dada la gran variabilidad en sus diseños y en las medidas de desenlace elegidas para la evaluación de los diferentes parámetros de eficacia. El problema se incrementa cuando los estudios se plantean a largo plazo y cuando se evalúa el potencial efecto modificador de la enfermedad de algunos fármacos⁽⁸⁵⁾. A pesar de todas estas limitaciones, la mejoría en el conocimiento sobre la fisiopatogenia de la ES en la última década ha permitido la detección de nuevas dianas terapéuticas y el desarrollo de fármacos capaces de mejorar la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes.

El tratamiento general de la enfermedad busca el control de los dos grandes fenómenos que caracterizan la enfermedad: el daño vascular y la fibrosis.

Tratamiento del daño vascular

Para el control del FR y sus complicaciones en la ES, se han empleado varios fármacos que actúan en diferentes puntos de la secuencia reguladora de la microcirculación (ver Fenómeno de Raynaud.

Tratamiento). Ninguno de ellos ha demostrado, hasta la fecha, poder frenar y/o impedir el daño estructural vascular y evitar así las temibles complicaciones derivadas del mismo. Con los antagonistas del calcio se consigue, en el mejor de los casos, sólo una mejoría moderada⁽⁸⁶⁾. El losartán podría añadir el beneficio de un efecto antifibrótico, lo cual no ha pasado de ser sólo una sugerencia en pacientes con ES⁽⁸⁷⁾. El uso de prostanoides es habitual en caso de FR severo, ya que es frecuente el fracaso terapéutico con los fármacos convencionales. Entre ellos, el iloprost endovenoso (ev) ha demostrado ser eficaz a corto y a largo plazo, aporta un efecto adicional antiagregante y antifibrótico, y podría modificar la evolución del FR y de la ES^(63, 88). Desde que se conoce la posibilidad de efecto "rebote"(incremento brusco de las resistencias pulmonares que se produce tras su retirada)⁽⁸⁹⁾, se ha recomendado evitar su uso intermitente en pacientes con HAP-ES por el riesgo de deterioro, pero este supuesto no ha sido confirmado⁽⁹⁰⁾. Una buena alternativa oral al uso de prostanoides son los ARE o antagonistas de receptores de ET-1 (bosentan, sitaxsentan,...) y los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafilo,...), fármacos eficaces en el tratamiento del FR, así como de otras complicaciones de la ES^(91, 92). La posibilidad de incremento del RGE con nifedipino es ampliamente conocida, sin embargo esto también puede suceder con los ARE y con los inhibidores de fosfodiesterasa.

Tratamiento de la fibrosis

A pesar de que se han ensayado múltiples tratamientos con distintos inmunosupresores y antifibróticos, tampoco existe ninguno que haya demostrado ser capaz de frenar los procesos de fibrosis cutánea y multiorgánica en un ensayo adecuadamente diseñado⁽⁹³⁾. Las dosis bajas de corticoides son útiles para reducir el edema, en fases iniciales de la enfermedad, pero debemos evitar su uso en dosis elevadas por su escasa utilidad y por el riesgo de desencadenar una crisis renal, especialmente en la ESD. La D-Penicilamina ha sido utilizada durante años en el tratamiento de estos pacientes en base a los resultados de varios estudios no controlados; sin embargo, su eficacia quedó en entredicho finalmente en un ensayo clínico aleatorizado controlado (EAC) al no encontrar diferencias entre el uso de dosis altas (750-1000 mg/d) o bajas (125 mg/días alternos) del fármaco⁽⁹⁴⁾. Tanto el metotrexato⁽⁹⁵⁾ como la ciclosporina A⁽⁹⁶⁾ y la fotoaféresis extracorpórea, también demostraron una eficacia modesta sobre la fibrosis cutánea en pequeños ensayos, pero esta eficacia no ha podido confirmarse en estudios con un mayor número de pacientes. Además, en alguno de estos ensayos,

el metotrexato se asoció a fibrosis hepática⁽⁹⁷⁾, y la ciclosporina A duplicó el riesgo de crisis renal⁽⁹⁸⁾. Ni el interferón- α , ni el interferón- γ han demostrado ser útiles en dos EAC^(99, 100). La relaxina recombinante humana demostró un beneficio inicial, a las 24 semanas, en otro EAC; sin embargo, se comprobó que su eficacia se desvanecía a largo plazo y el ensayo se concluyó prematuramente⁽¹⁰¹⁾. Se han descrito mejorías de la fibrosis cutánea, además de la pulmonar, en pacientes tratados con ciclofosfamida (CYC)⁽¹⁰²⁾; así como en pacientes en tratamiento con iloprost ev⁽¹⁰³⁾. El tratamiento con inmunoglobulinas ev logró una mejoría significativa de la afectación cutánea y articular en un pequeño estudio piloto⁽¹⁰⁴⁾. El antagonismo de la ET-1 con bosentan, asimismo, también ha demostrado un beneficio a largo plazo sobre la piel en la ES, logrando mejorías del 46% tanto en ESD como en ESL⁽¹⁰⁵⁾. Finalmente, y aunque el tratamiento con un anti-TGF β 1 (CAT-192) fue ineficaz en un ensayo fase I/II⁽¹⁰⁶⁾, existen amplias esperanzas depositadas en nuevas terapias antifibróticas dirigidas contra varios mediadores intracelulares del TGF β , las cuales minimizarían los importantes efectos adversos asociados a un bloqueo directo de esta citoquina⁽¹⁰⁷⁾. En este sentido, el imatinib mesilato (Glivec[®]), un fármaco utilizado en el tratamiento de tumores estromales gastrointestinales y en la leucemia mieloide crónica y que actúa inhibiendo la tirosin-kinasa, un enzima clave en la vía del TGF β y del PDGF, ha demostrado inhibir la fibrosis cutánea, tanto "in vitro" como "in vivo", en un estudio preclínico reciente⁽¹⁰⁸⁾. Fasudil, un inhibidor de la Rho-kinasa ha demostrado ser eficaz en diferentes modelos de fibrosis, pero no se ha testado en pacientes con ES.

Ante la ausencia de tratamientos que permitan un control "global" de la enfermedad, debemos conocer todas y cada una de las distintas opciones terapéuticas que podemos y debemos ofrecer a nuestros pacientes en cada situación clínica.

TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES

Tratamiento de las úlceras digitales isquémicas

El tratamiento de las UDI se basa en el control de cada uno de los mecanismos implicados en su génesis, prestando una especial atención al control del FR. Debe evitarse la exposición al frío, el consumo de tabaco y el uso de drogas o fármacos con acción vasoconstrictora, así como la sobreinfección y los traumatismos locales, para lo que resultan útiles las curas oclusivas con apósitos hidrocoloides. En su tratamiento se utilizan los mismos fármacos que

para el manejo del FR a pesar de que sólo nifedipino⁽¹⁰⁹⁾, sildenafilo^(110, 111), bosentan^(112, 113, 114) y algunos prostanoides parenterales (iloprost ev^(115, 116), epoprostenol ev⁽¹¹⁷⁾ y treprostinil sc⁽¹¹⁸⁾) tienen hasta la fecha evidencias de eficacia en la prevención y/o curación de UDI. Sin embargo, la mayoría de estos trabajos son comunicaciones de casos aislados, series de casos tratados por FR resistente o ensayos con escasos pacientes y cuyo criterio de inclusión era el FR. Actualmente, sólo bosentan dispone de EAC cuya medida de desenlace primario son las UDI. En los estudios RAPIDS-1⁽¹¹⁹⁾ y RAPIDS 2⁽¹²⁰⁾, bosentan demostró su eficacia en la prevención de UDI, mejorando la funcionalidad de las manos y la calidad de vida de los pacientes, pero no pudo demostrar en un EAC (RAPIDS-2) sus datos previos de eficacia en la curación de UDI. Este fármaco es, de hecho, el único aprobado por la EMEA para reducir el número de nuevas UDI en pacientes con ES. En cualquier caso, se aconseja complementar el tratamiento con el uso de analgésicos y antiagregantes, así como añadir antibióticos en caso de UDI crónicas (se recomienda el uso de cloxacilina, cefalexina o ciprofloxacino como primera línea de tratamiento).

En caso de isquemia crítica se recomienda hospitalizar al paciente para iniciar tratamiento con análogos de prostaciclina en perfusión intravenosa (iloprost ev 0,5-2 ng/Kg/min), antibioterapia ev y anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular. Resulta fundamental tratar intensamente el dolor y evaluar la posible existencia de obstrucciones fijas al flujo vascular mediante el test de Allen. Una alternativa eficaz en estos casos refractarios puede ser la administración local de anestésicos locales o toxina botulínica en la base de los dedos⁽¹²¹⁾, simpatectomía selectiva de las arterias digitales⁽¹²²⁾ o la revascularización microquirúrgica de las arterias radial o cubital, cuando se demuestre una oclusión de éstas. Lamentablemente, en algunos casos ha de recurrirse a la amputación⁽¹²³⁾.

Tratamiento de la calcinosis

Se han empleado diversos tratamientos con escasos resultados: Hidróxido de aluminio, probenecid, colchicina (0,6-1,2 mg al día durante 7-14 días) y diltiazem (240-480 mg/día) entre otros⁽¹²⁴⁾. Se ha descrito una mejoría con warfarina a dosis de 1 mg/d vo, sin necesidad de monitorización del INR⁽¹²⁵⁾. Puede ser necesario recurrir a la excisión quirúrgica, especialmente cuando el paciente presenta úlceras asociadas a esta calcinosis. En ocasiones, pueden fistulizar y sobreinfectarse, en cuyo caso debemos informar al paciente de la necesidad de iniciar precozmente tratamiento antibiótico en caso de infección local.

Tratamiento de las manifestaciones renales

Hipertensión arterial (HTA)

Los fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA son los IECA o, en su defecto, los ARA-2. Este tratamiento debe iniciarse cuando las cifras tensionales sean superiores a 140/90 mmHg. En caso de falta de respuesta a estos fármacos, pueden añadirse calcio-antagonistas (en pacientes que aún no los reciban). El uso de diuréticos debe restringirse por el riesgo de crisis renal.

Crisis renal esclerodérmica

Se trata de una urgencia vital que requiere siempre el ingreso del paciente. El tratamiento de elección son los IECA; sin embargo, la clave para conseguir un buen resultado terapéutico y un buen pronóstico es el diagnóstico precoz y un inicio temprano de este tratamiento. A pesar del deterioro inicial de la función renal al iniciar los IECA, es importante ajustar adecuadamente las dosis para conseguir un control rápido y estricto de las cifras tensionales. El objetivo es mantener tensiones diastólicas por debajo de 80 mm Hg, para lo que podemos valernos de la adición de calcio-antagonistas o, incluso, iloprost ev. No obstante, a pesar de recibir un tratamiento adecuado, una parte de los pacientes acaba precisando hemodialización. Afortunadamente, el 30-40% de los pacientes que requieren diálisis recuperan la función renal. Puede plantearse el trasplante renal tras 2 años en hemodiálisis.

Tratamiento de las manifestaciones pulmonares

Existen una serie de medidas generales aplicables a todo paciente con afectación pulmonar, como es el tratamiento adecuado del RGE, para prevenir aspiraciones que agravarían el cuadro. Debemos, asimismo, informarles de la necesidad de la vacunación antigripal y antineumocócica, y es necesario concienciarles sobre la necesidad de tratamiento precoz de las infecciones respiratorias, en caso de que aparezcan. Finalmente, el uso de O₂ debería considerarse en todo paciente que mantenga saturación de O₂ < 90%.

Tratamiento de la fibrosis pulmonar

Como sucede en otras complicaciones de la ES, ningún tratamiento ha sido capaz hasta la fecha de frenar la progresión de la FP. La ciclofosfamida sigue siendo el inmunosupresor de elección, no existiendo todavía ningún fármaco con propiedades antifibróticas que haya demostrado eficacia en su tratamiento (dos EAC con bosentan, BUILD-1 y BUILD-2, no consiguieron demos-

trar una mejoría en las medidas de desenlace analizadas⁽¹²⁶⁾. Son muchas las publicaciones que confirman el beneficio de la CYC en el tratamiento de la afectación intersticial en la ES, pero el beneficio no pasa de ser ligero-moderado, no ha podido demostrar concluyentemente que sea capaz de modificar la evolución de la FP, y no existe un consenso sobre la mejor pauta a emplear, duración de la misma ni sobre cuál debería ser el subsiguiente tratamiento de mantenimiento. Dos recientes EAC evalúan dos pautas diferentes de CYC. El Scleroderma Lung Study (SLS), desarrollado en EEUU, incluyó 158 pacientes que recibieron CYC oral a dosis entre 1,5 y 2 mg/Kg/día frente a placebo durante un año, y fueron seguidos un año más. Completaron el seguimiento cerca del 70% de los pacientes. Se observó una mejoría pequeña pero significativa en el grupo tratado con CYC, en cuanto a la FVC, afectación cutánea, índice de disnea y calidad de vida a los 12 meses, que se mantuvo hasta los 24 meses; siendo mayor el beneficio en los casos más graves. Cabe destacar de este estudio que ni el BAL ni el TACAR previo fueron predictores de la respuesta al tratamiento⁽¹²⁷⁾. No hubo diferencias en la respuesta entre ESD y ESL, excepto para la mejoría cutánea (superior en ESD)⁽¹²⁸⁾. El otro estudio europeo, denominado FAST (Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial), incluyó 45 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 6 pulsos mensuales de CYC ev (600 mg/m²) seguidos de azatioprina (AZA) más 20 mg de prednisolona/día vs placebo durante un año. Completaron el seguimiento el 62% de los pacientes. Se observó sólo una tendencia a la mejoría, no significativa, en el grupo activo en cuanto a la FVC, no encontrando diferencias en la DLCO, TACAR ni en el índice de disnea. Por todo ello, se propone seleccionar adecuadamente los pacientes más graves, con progresión de la enfermedad, para iniciar tratamiento con CYC⁽¹²⁹⁾. En cuanto al uso de corticoides, y a pesar de que se han descrito buenos resultados tanto con dosis bajas como elevadas, existe controversia sobre su uso por el riesgo de crisis renal. En un estudio de Pakas et al se demostró un beneficio mayor con dosis de 1 mg/kg/día frente a dosis bajas (<10 mg/día); en dicho ensayo se evaluaba la eficacia de pulsos mensuales de CYC⁽¹³⁰⁾.

Existen pocas evidencias de otros fármacos en la FP-ES. Sólo el micofenolato mofetilo (MM) la AZA han demostrado poder ser eficaces en la estabilización clínica de la enfermedad.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

En la última reunión de la OMS sobre HAP de 2003, en Venecia, se establecieron unas directrices para su manejo y tratamiento. En esa reunión se consensó un algoritmo de tratamiento que aún sigue vigente basado en las evidencias disponibles hasta ese momento (Figura 8). Dado que los estudios disponibles incluyeron fundamentalmente a pacientes en clase funcional III y IV, este algoritmo debería utilizarse en la toma de decisiones sólo en este subgrupo de pacientes o, como mucho, en pacientes en clase II. En los pacientes en clase funcional III, el tratamiento que se considera de primera línea es el bosentan; y, en la clase IV, el epoprostenol. En clase II, existen evidencias de que bosentan consigue una mejoría hemodinámica y un retraso en la progresión (estudio EARLY)⁽¹³¹⁾, por lo que también podría considerarse la primera línea de tratamiento. Para pacientes en clase I todavía no existe ninguna opción terapéutica que haya demostrado aportar algún beneficio.

En cualquier caso, la HAP-ES presenta unas particularidades que debemos conocer antes de aplicar este algoritmo terapéutico. Así, y respecto a las recomendaciones generales, cabe destacar, en primer lugar, que la respuesta a calcioantagonistas es muy pobre (<10%). No obstante, en caso de decidir su uso, se recomienda evitar los inotropos negativos (verapamil), utilizar nifedipino si existe bradicardia y diltiazem en caso de taquicardia. El amlodipino no merece una consideración especial, ya que tiene poco efecto sobre el cronotropismo cardíaco. Por otro lado, los anticoagulantes orales han demostrado mejorar la supervivencia en HAPi pero no han sido evaluados en HAP-ES, por lo que se recomienda evaluar el balance riesgo-beneficio antes de considerar su uso (riesgo de sangrado digestivo...). Los diuréticos pueden ser necesarios en caso de cor pulmonale, pero debemos manejarlos con cautela en pacientes con ES y monitorizar de cerca la función renal, por el riesgo de precipitar una crisis renal. Asimismo, la digoxina puede ser útil para mejorar el inotropismo y tratar posibles trastornos del ritmo, pero monitorizando estrechamente sus niveles.

En la tabla 13 se resumen las características de los tratamientos con indicación en HAP que han demostrado su eficacia en la HAP-ES. La HAP clase I no justificaría por sí sólo un inicio de tratamiento específico. Los ARE (bosentan y sitaxsentan son opciones disponibles, con evidencias de mejoría en la supervivencia) y el sildenafil tienen indicación en clase III, podrían ser utilizados en clase II,

Tabla 13. **Hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica. Tratamientos**

Principio activo	Nombre comercial	Mecanismo acción	Pauta habitual	Eficacia en HAP-ES	Seguridad
Epoprostenol	Flolan®	Prostanoide	10-15 hasta 25-40 ng/Kg/min, perfusión continua ev Inicio: 2 ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica ^{161, 162} Supervivencia? ^{i 163}	Mialgias, síntomas GI, Dolor mandibular. Catéter central
Iloprost inh	Ventavis®	Prostanoide	2,5-5 g/inhalación 6-9inh/día (4-10 min)	Mejoría funcional y hemodinámica sólo en HAPi clase III ¹⁶⁴	Dolor mandibular, mialgias.
Iloprost ev	Ilomedin® Ilocit®	Prostanoide	0,5-2 g/Kg/min ev (perfusión continua)	NO EAC y no datos en HAP-ES.	Mialgias, síntomas GI, Dolor mandibular. Catéter central
Treprostinil	Remodulin®	Prostanoide	5-15 hasta 25-40 ng/Kg/min, perfusión continua sc Inicio:1,25ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica ¹⁶⁵	Reacción local frecuente dosis-dependiente
Beraprost *		Prostanoide	60-200 g/d vo	Mejoría funcional transitoria clase III ¹⁶⁶	Cefalea, flushing
Bosentan	Tracleer®††	ARE dual	62,5 mg/12h x1 mes 125mg/12h vo.	No deterioro. Mejoría supervivencia ^{167, 168}	Hepatotoxicidad ⁱⁱ , edema, teratogenia, flushing, interacciones(CYP3A4)
Sitaxsentan	Thelin®††	ARE ET _A	100 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica ¹⁶⁹ (y supervivencia al año ¹⁷⁰)	Hepatotoxicidad ⁱⁱⁱ , teratogenia, flushing, interacción warfarina
Ambrisentan	Letairis®	ARE ET _A	5-10 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica ¹⁷¹	Flushing, edema, Hepatotoxicidad ^{iv} , pocas interacciones.
Sildenafil	Revatio®††	I. PDE-5	20 mg/8h vo	Mejoría funcional y hemodinámica (pocos pacientes HAP-ES) ¹⁷²	Interacción con nitratos, hipotensión, alt.visuales.

Abreviaturas: ARE dual: Antagonista dual de receptores de endotelina (ETA y ETB); ARE ETA: Antagonista de receptores de endotelina específico selectivo ETA; I. PDE-5: Inhibidor de fosfodiesterasa 5; CYP3A4: Citocromo 3A4; EAC: ensayo aleatorizado controlado;

* Aprobado sólo en Japón y Corea del Sur. No prevista comercialización en Europa.

† Indicación aprobada por FDA, no EMEA. †† Indicación sólo para HAP clase III.

(i) Mejoría de supervivencia en HAPi no pudo demostrarse en HAP-ES; (ii) Elevación de transaminasas > 3 x LSN (9,4-12,7%), dosis-dependiente y reversible. Monitorización basal y mensual; (iii) Elevación de transaminasas > 3 x LSN (5-7%), reversible tras retirada. Monitorización basal y mensual; (iv) Elevación de transaminasas > 3 x LSN sólo en 0,8-2,8%, reversible. Monitorización basal y mensual.

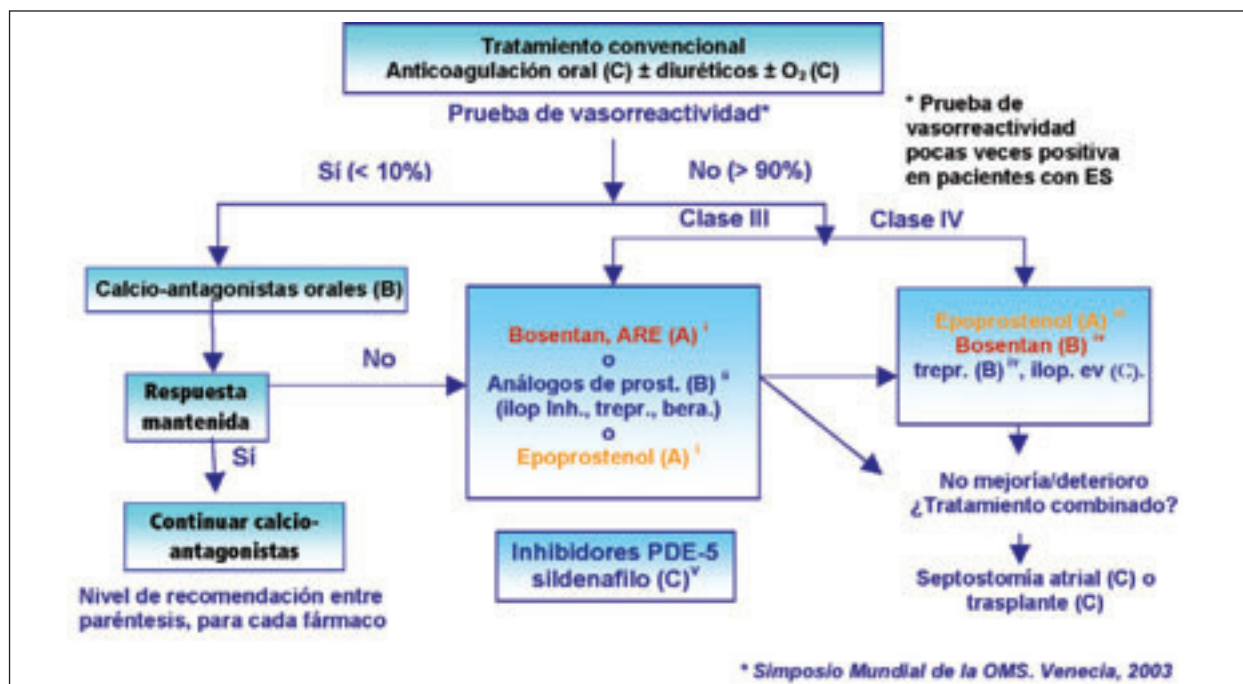


Figura 8. Algoritmo terapéutico de la OMS para la HAP*

Nivel de evidencia entre paréntesis. (i) 2 ensayos aleatorizados controlados; (ii) 1 ensayo aleatorizado controlado; (iii) 25% de pacientes del ensayo en clase IV, con evidencia de mejoría de supervivencia; (iv) Sólo 10% de pacientes del ensayo en clase IV; (v) 1 ensayo aleatorizado controlado, todavía no publicado cuando se establecieron estas recomendaciones. # # Abreviaturas: ARE: Antagonistas de receptores de endotelina; prost: prostaciclina; ilop inh: iloprost inhalado; trepr: treprostnil; bera: beraprost; ilop ev: iloprost endovenoso ; PDE-5: fosfodiesterasa-5

y son la primera opción en pacientes con HAP-ES (administración oral, fácil manejo, ventajas adicionales en ES)⁽¹³²⁾. La eficacia y la seguridad de las terapias combinadas se han confirmado en diferentes ensayos y, aunque los estudios en HAP-ES son pocos y demuestran un escaso beneficio⁽¹³³⁾, estas combinaciones se utilizan en la práctica clínica habitual con buen resultado. Resulta útil y de fácil manejo la combinación de ARE y sildenafilo⁽¹³⁴⁾; sin embargo debemos considerar que el bosentan reduce la eficacia del sildenafilo y el sitaxsentan la aumenta, por lo que puede ser necesario ajustes de dosis de este último. En caso de progresión a clase IV, deberían asociarse análogos de prostaciclina, para lo que se recomienda el manejo conjunto con neumólogos o cardiólogos experimentados en HAP. En última instancia, si el paciente lo desea, el riesgo es aceptable y existe una progresión o falta de mejoría con el resto de terapias, debe considerarse el trasplante pulmonar (y/o la septostomía atrial como paso previo, intermedio y paliativo, antes del trasplante). Resulta fundamental, por ello, mantener un contacto cercano con unidades de trasplante pulmonar. En la tabla 14 se enumeran las indicaciones y contrain-

dicaciones, según recomendación de la OMS, para el trasplante de pulmón; aunque éstas deben considerarse siempre, y en última instancia, de forma individualizada para cada paciente.

Se encuentran en investigación nuevas opciones terapéuticas que actúan a otros niveles en la patogenia de la HAP: sobre las plaquetas y los factores derivados de éstas, sobre la serotonina y el tromboxano, y sobre la actividad de los canales iónicos en la célula muscular lisa. El imatinib mesilato puede ser una opción viable y accesible actualmente si nos atenemos a la eficacia demostrada en dos casos de HAP refractaria a tratamiento con prostanoideos, sildenafilo y bosentan⁽¹³⁵⁾.

Tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales

Los antiácidos, los inhibidores de bomba de protones y los proquinéticos (cinitaprida, clobopride, domperidona, metoclopramida) están indicados en los pacientes con manifestaciones esofágicas. Otras medidas no farmacológicas (elevación de la cabecera de la cama,...) pueden ayudar en el manejo del RGE⁽⁸⁾. Si existen estenosis esofágicas, el único tratamiento son las dilataciones periódicas. Dosis bajas

diarias de soluciones evacuantes (preparación colonoscopia) o enemas periódicos de limpieza son medidas eficaces en caso de estreñimiento pertinaz refractario a proquinéticos y laxantes convencionales. En caso de gastroparesia y/o suboclusión es necesario el ingreso hospitalario y las medidas de soporte. En caso de persistir éstas, puede utilizarse el octreótido sc a dosis 25-50 µg/d. Puede recomendarse una estrategia rotatoria de tratamiento periódico con antibióticos de amplio espectro (tetraciclina, eritromicina, ciprofloxacino y/o metronidazol) si se comprueba sobrecrecimiento bacteriano intestinal, y puede requerirse nutrición parenteral en caso de cuadros malabsortivos graves⁽¹³⁶⁾. En pacientes con ectasia vascular gástrica puede ser necesaria la cauterización de las dilataciones vasculares en caso de evidencia de sangrado.

Tratamiento de la afectación cardíaca

Se ha demostrado una mejoría de la perfusión y de la función miocárdica con el uso de varios fármacos vasodilatadores, lo que apoya la importancia del vasospasmo en la patogenia de esta complicación. Diversos estudios han demostrado que el uso de nifedipino⁽¹³⁷⁾, dipiridamol⁽¹³⁸⁾, nicardipino⁽¹³⁹⁾ o captopril⁽¹⁴⁰⁾ mejora la perfusión medida por SPECT con Talio; y el nifedipino a dosis de 60 mg/d también mejora ésta medida por RM⁽¹⁴¹⁾. El nicardipino a dosis de 40 mg/d ha demostrado, asimismo, ser capaz de mejorar la funcionalidad cardíaca mejorando la FE tanto del VI como del VD⁽¹⁴²⁾. Existen evidencias más recientes de mejora a corto plazo de la perfusión y función cardíaca con bosentan⁽¹⁴³⁾. En caso de trastornos de ritmo puede ser necesario iniciar tratamiento con antiarrítmicos o, incluso, implantar un desfibrilador a demanda. Finalmente, si todas las opciones fracasan, no existe contraindicación formal y el paciente lo acepta, siempre existe la posibilidad del trasplante cardíaco.

Tratamiento de las manifestaciones músculoesqueléticas

La rigidez y las artralgias responden de forma variable a los antiinflamatorios no esteroideos, pudiendo mejorar con el uso de dosis bajas de corticoides. Estos últimos, junto al metotrexato, se utilizan con frecuencia en el tratamiento de la artritis, por analogía con la AR, aunque su eficacia no ha sido testada a este respecto en la ES. Se han utilizado los anti-TNF en casos aislados; sin embargo, debemos estar atentos a la posibilidad de un empeoramiento de la FP, tal como se ha descrito en la AR y también en la ES con el uso de adalimumab⁽¹⁴⁴⁾. Si existe miopatía inflamatoria, debemos manejar

Tabla 14: **Indicaciones de la OMS para el trasplante pulmonar en la HAP**

Indicaciones

Fracaso del tratamiento médico en HAP clase funcional III o IV:

- PADm ≥ 10 mm Hg
- PAPm ≥ 50 mm Hg
- IC ≤ 2,0 l/min/m²

Contraindicaciones

Límites de edad:

- 65 años para trasplante de un pulmón
- 65 años para trasplante de pulmón bilateral
- 55 años para trasplante corazón-pulmón

Absolutas:

- ClCr < 50 ml/min
- Infección VIH
- Enfermedad neoplásica activa en los últimos 2 años
- Positividad del HBs Ag
- Hepatopatía crónica activa por VHC (biopsia)

Relativas:

- Ventilación mecánica
- Osteoporosis "sintomática"
- Enfermedad músculo-esquelética grave (limitación funcional grave)
- IMC > 30
- Hiperbilirrubinemia > 2,0 mg/dl
- Tabaquismo o consumo activo de drogas de abuso
- Problemática psicosocial
- Colonización por hongos y/o micobacterias atípicas

Abreviaturas: HAP: Hipertensión arterial pulmonar; IC: Índice cardíaco; OMS: Organización Mundial de la Salud; PADm: Presión media aurícula derecha; PAPm: Presión media arteria pulmonar; ClCr: Aclaramiento de creatinina; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HBs Ag: Antígeno Australia; VHC: virus de la hepatitis C; IMC: índice de masa corporal.%).

siempre con extrema precaución los corticoides, utilizando siempre dosis inferiores a las habituales de la PM/DM y monitorizando la tensión arterial, el análisis de orina y la función renal.

Tratamiento de otras manifestaciones y/o patologías concomitantes

El manejo del síndrome seco no difiere significativamente del tratamiento sintomático utilizado habitualmente en el SS.

La ansiedad puede exacerbar el FR y la depresión artefactar la evolución del paciente, por lo que es importante el control por un psiquiatra y el inicio de tratamiento, evitando fármacos que puedan exacerbar la clínica (la venlafaxina, por ejemplo, puede incrementar el vasoespasmo al ser un inhibidor selectivo de los receptores de serotonina que inhibe simultáneamente la recaptación de noradrenalina).

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE EN EL TRATAMIENTO DE LA ES

En 1996 empezó a utilizarse el trasplante de células madre (TCM) en el tratamiento de pacientes con ES de corta evolución y signos de mal pronóstico. En la mayoría de los casos se trata de TCM autólogo, con células madre obtenidas de sangre periférica. Se han comunicado unos 1000 TCM desde la fecha, de los que se cerca de 170 corresponden a un registro multicéntrico europeo de estudios fase I/II. La mortalidad en las primeras experiencias alcanzaba el 12,5%. En 2004 se publicaron los resultados a 3 años de este registro (57 pacientes), encontrando una mejoría del 35% del mRSS y una estabilización de la FVC y DLCO a costa de una morbilidad elevada, con un 8,7% de muertes relacionadas con el procedimiento⁽¹⁴⁵⁾. Esta mortalidad inmediata se ha conseguido reducir hasta un 2,5% en muchos casos. Recientemente, se han comunicado datos a largo plazo de dos centros europeos (26 pacientes, con un seguimiento hasta 7 años), con resultados que demuestran una eficacia duradera del procedimiento: mejoría de más del 70% en el mRSS, estabilización mantenida de la función pulmonar, y una supervivencia del 96,2% a los 5 años y del 84,8% a los 7 años⁽¹⁴⁶⁾.

Actualmente existen dos grandes ensayos clínicos fase III en curso para evaluar la eficacia y seguridad de esta opción terapéutica frente al tratamiento con CYC durante un año: el Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) en Europa, y el Scleroderma Cyclophosphamide Or Transplant (SCOT) en EEUU. Los criterios de selección (pacientes con ES precoz, afectación cutánea extensa y respuesta inflamatoria acusada y/o afectación no terminal de órgano mayor), características del estudio y medidas de desenlace son similares, pero el estudio americano utiliza radiación y menos CYC. Los datos de que se dispone hasta la fecha apoyan los hallazgos de estudios preliminares⁽¹⁴⁷⁾.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Tanto la presentación clínica como el curso evolutivo de la ES son muy variables. La mayoría de los enfermos, sin embargo, tiene un curso prolongado y no es infrecuente una supervivencia superior a los 20 años después del diagnóstico, especialmente en pacientes con ESL. La ESD suele tener peor pronóstico que la ESL. Resulta fundamental monitorizar estrechamente estos pacientes durante los primeros años por el riesgo de afectación renal, pulmonar y/o cardíaca. En especial los pacientes que presentan una extensión rápida de la afectación cutánea tienen un riesgo elevado de complicaciones y de progresión rápida hacia el deterioro multiorgánico y la muerte. En general, los pacientes con ES tienen una tasa de mortalidad hasta 7 veces superior a la población normal, y también superior a muchas otras conectivopatías. Esta elevada mortalidad, por suerte, se ha conseguido reducir claramente por la mejora en el tratamiento de las principales complicaciones (crisis renal, FP, HAP y afectación cardíaca). Se estima que la supervivencia actual a los 10 años es del 72-77%, mientras que antes de 1990 era del orden del 48-60%, y es superior en pacientes con ESL (80-90%) que en la ESD (62-76%). La afectación renal y pulmonar son las responsables del 70% de las muertes⁽¹⁴⁸⁾. En un principio, la crisis renal era la principal causa de mortalidad, hasta que se introdujeron los IECA en su tratamiento. Con ellos, se ha conseguido que la supervivencia mejore de un 15 a un 75% al año, y a un 60% a los 5 años⁽¹⁴⁹⁾. No obstante, esto sólo es posible si realizamos un diagnóstico y tratamiento precoz, para lo cual es necesario conocer los factores de riesgo de desarrollo de esta complicación (tabla 6). Al mejorar el desenlace de la crisis renal, la afectación pulmonar y cardíaca han pasado a ser los principales determinantes de morbilidad en relación con la enfermedad; en especial las complicaciones pulmonares, responsables de más del 50% de las muertes relacionadas con la enfermedad y de un 25% del total de muertes en pacientes con ES.

El 27 % de muertes debidas a la enfermedad son por la HAP-ES. Se estima que la mediana de supervivencia en pacientes con HAP-ES es de 2,8 años, y que su mortalidad a los dos años del diagnóstico es del 60%, muy superior a la de la HAP⁽¹⁵⁰⁾ y a la de los pacientes con ES sin HAP⁽¹⁵¹⁾. La mortalidad en la HAP-ES no se asocia a la edad ni al sexo. En la tabla 15 se enumeran todos los factores que se han relacionado con un mal pronóstico vital en la HAP-ES. En la práctica clínica, la evaluación funcional es la herramienta más sencilla y rápida, y guarda muy buena correlación con la supervivencia, indepen-

dientemente del tratamiento empleado. El hallazgo de una DLCO baja y un cociente FVC % / DLCO % elevados se asocian a una menor supervivencia en la HAP-ES. Ecocardiográficamente, se ha comprobado que el derrame pericárdico, la dilatación de la AD y el desplazamiento del tabique son anomalías que reflejan la gravedad de la insuficiencia cardíaca derecha y son predictores de mal pronóstico en pacientes con HAP-ES grave. Por otro lado, una reducción del índice de excentricidad del VI, que evalúa el impacto del VD sobre el VI⁽¹⁵²⁾, y/o del índice de Tei, que refleja la función global del VD⁽¹⁵³⁾, son otros signos evidentes de mal pronóstico. Ya en el estudio hemodinámico, los valores elevados de PAPm y PADm, así como la reducción del IC predicen una menor supervivencia. Sólo tres fármacos tienen hasta la fecha evidencias de mejora en la supervivencia: epoprostenol, bosentan y sitaxsentan (ver tabla 13). Se han publicado dos amplias series en las que se demuestra que epoprostenol puede mejorar la supervivencia al 65% en 3 años en pacientes con HAP; pero en estas series no se incluyeron pacientes con HAP-ES. Bosentan ha demostrado ser capaz de mejorar la supervivencia tanto en pacientes con HAPi (89% a los 2 años) como en la HAP-ES (81-86% al año, 71-73% a los 2 años). Finalmente, los datos más favorables provienen de la extensión abierta del estudio STRIDE-2 con sitaxsentan, donde la supervivencia al año, específicamente en pacientes con HAP asociada a conectivopatía, fue del 96%.

Alrededor de un 25 % de las muertes relacionadas con la enfermedad son actualmente debidas a la FP. Se sabe que los pacientes con ESD de reciente diagnóstico con progresión rápida de la afectación cutánea y anti-Scl-70 positivo, así como los pacientes con ESL y Ac anti-Scl70 positivos, tienen un mayor riesgo de desarrollo de una FP grave. Cuando ésta existe, se ha descrito que una FVC basal < 75 % (primeros 18 meses de enfermedad) o una reducción anual de la FVC mayor del 10 % son factores de mal pronóstico que deben indicarnos la necesidad de tratamiento, especialmente si se detecta un aumento de PMN y eosinófilos en el BAL.

Finalmente, la afectación cardíaca en la ES implica siempre un mal pronóstico. Se ha estimado que un 20% de las muertes en la ESD durante los primeros 10 años de enfermedad son de causa cardíaca, pero el riesgo es aún mayor al inicio (5 años)⁽¹⁵⁴⁾. En otras series, la mortalidad de causa cardíaca oscila entre un 11 y un 36%. A partir de la primera manifestación clínica, la mortalidad alcanza el 60% a los dos años, y el 75% a los 5 años⁽¹⁵⁵⁾. La escasez de síntomas iniciales (astenia, baja tolerancia al esfuerzo con

Tabla 15. **Factores pronósticos de supervivencia en la HAP-ES**

Capacidad funcional cualitativa	Clase funcional de la NYHA / OMS
Capacidad de esfuerzo	Test de 6 minutos marcha Test de Borg
Exploración funcional respiratoria	DLCO basal < 55% FVC (%) / DLCO (%) basal > 1,8 DLCO aislada < 40%
Eco-Doppler cardíaco	Índice de Tei Derrame pericárdico Índice de excentricidad Área de AD
Hemodinámica	PAPm PADm IC

Abreviaturas: AD: aurícula derecha; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada; HAP-ES: hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica; IC: índice cardíaco; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; PADm: presión media aurícula derecha; PAPm: presión arterial pulmonar media.

disnea y palpitaciones) y su confusión con otras entidades (HAP, FP, anemia,...) contribuye a esta elevada mortalidad, ya que el diagnóstico suele ser tardío. La desviación izquierda del eje en el ECG y el derrame pericárdico parecen ser los principales predictores de mortalidad en esta complicación⁽¹⁵⁶⁾.

ESCLEROSIS SISTÉMICA Y EMBARAZO

Esta situación clínica se aborda ampliamente en otro capítulo de este manual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
3. Mayes MD, Lacey JV, Jr, Beebe-Dimmer J. et al. Prevalence, incidence, survival, and disease character-

- ristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2246-2255.
- Ong VH, Evans LA, Shiwen X, Fisher IB, Rajkumar V, Abraham DJ, et al. Monocyte chemoattractant protein 3 as a mediator of fibrosis: Overexpression in systemic sclerosis and the type 1 tight-skin mouse. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1979-1991.
 - Higley H, Persichitte K, Chu S, Waegell W, Vancheeswaran R, Black C. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor beta 1. Association with type I procollagen and inflammatory cell markers in diffuse and limited systemic sclerosis, morphea, and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37: 278-288.
 - Querfeld C, Eckes B, Huerkamp C, Krieg T, Sollberg S. Expression of TGF-beta 1, -beta 2 and -beta 3 in localized and systemic scleroderma. *J Dermatol Sci* 1999; 21: 13-22.
 - Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Derm* 1998 ; 110: 47-51.
 - Yamane K, Ihn H, Kubo M, Tamaki K. Increased transcriptional activities of transforming growth factor beta receptors in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46: 2421-2428.
 - Maeda M, Kachi H, Takagi H, et al. Is there circadian variation of plasma endothelin (ET-1) in patients with systemic scleroderma (SSc)? *J Dermatol Sci* 1997; 16: 38-44.
 - Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21: 1838-1844.
 - Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1995; 99:255-260.
 - Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-1569.
 - Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. [Abstract 273.] *Eur J Clin Invest.* 1996; 26(Suppl 1): A48.
 - Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet* 1998; 351: 559-62.
 - Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45: iii23-iii25.
 - Román Ivorra JA, González JL, Fernández C, Graña J, Torres MJ. Prevalence of Raynaud's phenomenon in general practice in the East of Spain. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 88-90.
 - Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:293-313.
 - Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
 - Richards HL, Herrick AL, Griffin K et al. Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 689-696.
 - Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-140.
 - Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ et al. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166: 255-263.
 - Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 181-191.
 - Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 48-54.
 - Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-1093.
 - Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977; 86: 394-399.
 - Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl S): 5S-12S.
 - Candell-Ria J, Armadans-Gil L, Simeón CP, et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1138-45.
 - Teixeira L, Mahr A, Berezné A, Noël LH, Guillevin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis, still a life-threatening complication. *Ann N Y Acad Sci* 2007 Jun; 1108: 249-258.
 - Avouac J, Guerini H, Wipff J, Asosus N, Chevrot A, Kahan A, Allanore Y. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1088-1092.
 - Avouac J, Sordet C, Depinay C, Ardizzone M, Vacher-Lavenu MC, Sibilia J, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2243-2249.

31. Sardanelli F, Iozzelli A, Cotticelli B, Losacco C, Cutolo M, Sulli A, et al. White matter hyperintensities on brain magnetic resonance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 777-779.
32. Legendre C, Allanore Y, Ferrand I, Kahan A. Evaluation of depression and anxiety in patients with systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2005; 72: 408-411.
33. Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 697-699.
34. Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 296-300.
35. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1615-1619.
36. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007; 156: 363-367.
37. Liu X, Zhu S, Wang T, Hummers L, Wigley FM, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Paclitaxel modulates TGFbeta signaling in scleroderma skin grafts in immunodeficient mice. *PLoS Med* 2005; 2 (12): e354. Epub 2005 Nov 1.
38. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1602-1613.
39. Assous N, Allanore Y, Batteux F, Meune C, Toulon P, Weill B, Kahan A. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 199-204.
40. García de la Peña Lefebvre P, Gallego Rivera I, Valero Expósito M, Rodríguez Rubio S, Gaudó Navarro J, Zea Mendoza A. Utilización del score de Warrick para la valoración de la enfermedad pulmonar intersticial difusa asociada a la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin* 2005; 1 (Espec Congr): 90 (abstract).
41. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 721-7.
42. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
43. Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, Oh JK, Tajik AI. Frequency of Doppler measurable pulmonary arterial pressures. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 832-837.
44. Denton CP, Cailles JB, Phillis GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239-243.
45. Laffon E, Vallet C, Bernard V, et al. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 2004; 96: 463-468.
46. Frank H, Globits S, Glogar D, et al. Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 27-31.
47. Allanore Y, Seror R, Chevrot A, Kahan A, Drapé JL. Hand vascular involvement assessed by magnetic resonance angiography in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2747-2754.
48. Cutolo M, Nobili F, Sulli A, Pizzorni C, Briata M, Faelli F, et al. Evidence of cerebral hypoperfusion in scleroderma patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1366-1373.
49. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* 1993; 125: 194-203.
50. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042.
51. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:195-205.
52. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-60.
53. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases. A future tool for the analysis of microvascular heart involvement?. *Rheumatology* 2006; 45: iv43-iv46.
54. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in Systemic Sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30 (1): 397-402.
55. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719-726.
56. Cutolo M, Grassi W, Cerinic MM. Raynaud's Phenomenon and the role of Capillaroscopy. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3023-3030.
57. Ranft J, Lammersen T, Heidrich H. In vivo capillary microscopy findings and ophthalmoscopy findings in scleroderma. *Arthritis and Rheum* 1987;30:1173-5.
58. Sontheimer RD. A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmune connective tissue diseases. *J Rheumatol*. 2004 Mar;31(3):539-44.
59. Beltran E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol* 2007; 156: 892-898.

60. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-518.
61. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 765-770.
62. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 405-475.
63. Skert C, Patriarca F, Sperotto A, Cerno M, Fili C, Zaja F, et al. Scleroderma chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, predictors and outcome. *Haematologica* 2006; 91: 258-261.
64. Toussaint P, Sibaud V, Labbe L, Geniaux M. POEMS syndrome revealed by a scleroderma-like skin thickening. *Ann Dermatol Venereol* 2000 Jan; 127: 73-76.
65. Antic M, Lautenschlager S, Itin Ph. Eosinophilic fasciitis 30 years after - what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. *Dermatology* 2006; 213: 93-101.
66. Porcel JM, Mirada A, Jordana R, Muñoz A. Systemic sclerosis and porphyria cutanea tarda. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 270.
67. Beers WH, Ince A, Moore TL. Scleredema adultorum of Buschke: a case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 355-359.
68. Edward M, Fitzgerald L, Thind C, Leman J, Burden AD. Cutaneous mucinosis associated with dermatomyositis and nephrogenic fibrosing dermopathy: fibroblast hyaluronan synthesis and the effect of patient serum. *Br J Dermatol* 2007; 156: 473-479.
69. Cokonis Georgakis CD, Falasca G, Georgakis A, Heymann WR. Scleromyxedema. *Clin Dermatol* 2006; 24: 493-497.
70. Merkel PA, Clements PJ, Reveille JD, Suarez-Almazor ME, Valentini G, Furst D. Current status of outcome measure development for clinical trials in systemic sclerosis. Report from OMERACT 6. *J Rheumatol* 2003; 30: 1630-1647.
71. Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC, Simmons M, Sterz M, et al. Skin score : a semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-1263.
72. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1892-1896.
73. Kahaleh MB, Sultany GL, Smith EA, Huffstutter JE, Loadholt CB, et al. A modified scleroderma skin scoring method. *Clin Exp Rheumatol* 1986; 4: 367-369.
74. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
75. Akesson A, Fiori G, Krieg T, Van den Hoogen FHJ, Seibold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 29): S5-S8.
76. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000; 11: 2445-2454.
77. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2828-2835.
78. Brennan P, Silman A, Black C et al. Reliability of skin involvement measures in scleroderma. The UK Scleroderma Study Group. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 457-460.
79. Czirják L, Nagy Z, Aringer M, Riemekasten G, Matucci-cerinic M, Furst DE. The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 966-969.
80. Clements PJ, Seibold JR, Furst DE, Mayes M, White B, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 249-263.
81. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-492.
82. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, et al. European multicentre study to define disease activity for systemic sclerosis. II Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-598.
83. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl): S42-46.
84. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
85. Román Ivorra J. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Med Clin* 2004; 122: 499-500.
86. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-1847.
87. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, Black C. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical

- findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999 Dec; 42: 2646-2655.
88. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Mateos Romero L, Molinillo López J, Arias Zambrano A, González León R, et al. Iloprost en el fenómeno de Raynaud grave y las úlceras isquémicas de las enfermedades sistémicas. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 501-504
 89. Emmel M, Keuth B, Schickendantz S. Paradoxical increase of pulmonary vascular resistance during testing of inhaled iloprost. *Heart* 2004; 90: e2
 90. Caramaschi P, Biasi D, Ferrari M, Volpe A, Martinelli N, Carletto A, et al. Long-term evaluation of lung function in patients affected by scleroderma treated with cyclic iloprost infusions. *Rheumatol Int* 2005; 25: 250-254.
 91. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, Weihrauch J, Wassermann K, Erdinaun E. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the Raynaud phenomenon. *Ann Int Med* 2003; 139: 871-872
 92. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1190-1199.
 93. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 99-105
 94. Clements PJ, Furst DE, Wong WK et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
 95. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-1358.
 96. Clements PJ, Lachenbruch PA, Aterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 75-83.
 97. Van der Hoogen FH, Boerbooms AM, Swack AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24-week randomised, double-blind trial, followed by a 24-week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364-372.
 98. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000; 39: 865-869.
 99. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998; 139: 639-648.
 100. Black CM, Silman AJ, Herrick AI et al. Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 299-305.
 101. Seibold JR, Korn JH, Simms R et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 871-879.
 102. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma Lung Study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007 May 7; [Epub ahead of print].
 103. Stratton R, Shiwen X, Martini G, Holmes A, Leask A, Haberberger T, et al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest* 2001 Jul; 108: 241-250.
 104. Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 977-979.
 105. Alegre-Sancho JJ, Roman-Ivorra JA, Chalmeta-Verdejo C, Fernandez-Carballido C, Fernández-Llanio N, Ivorra-Cortes J, et al. Bosentan therapy for cutaneous fibrosis in Systemic Sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2007; 23 (suppl 2): S89-S96.
 106. Denton CP, Merkel PA, Furst DE, et al. Anti-TGFβ1 therapy for diffuse cutaneous systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl): S691-692.
 107. Varga J. Antifibrotic therapy in scleroderma: extracellular or intracellular targeting of activated fibroblasts? *Curr Rheumatol Rep* 2004; 6: 164-170.
 108. Distler JH, Jünger A, Huber LC, Schulze-Horsel U, Zwerina J, Gay RE, et al. Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2007 Jan; 56: 311-322.
 109. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud' phenomenon in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 1841-1847.
 110. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1387.
 111. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of R' phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;112: 2980-2985.
 112. Launay D, Diot E, Pasquier E, et al. Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Presse Med* 2006; 35: 587-592.

113. Alegre-Sancho JJ, Fernández-Llanio N, Hortal-Alonso R, Muñoz-Gil S, Pareja-Lázaro MA, Román-Ivorra JA, et al. Long-term efficacy and safety of bosentan in the treatment of ischemic digital ulcers due to severe Raynaud's phenomenon in patients with Systemic Sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl III): 287 (abstract).
114. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Nardi N, et al. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1454-1456.
115. Wigley FM, Wise RA, Sibold JR, McCloskey DA, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud's Phenomenon secondary to Systemic Sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med* 1994; 120: 199-206.
116. Zulian F, Corona F, Gerloni V, Falcini F et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 229-233.
117. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
118. Engel G, Rockson SG. Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. *Vascular Medicine* 2005; 10: 29-32.
119. Korn JH, Mayes M, Matucci M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-3993.
120. Seibold J, Denton CP, Furst DE, Matucci-Cerinic M, Mayes MD, Morganti A, et al. Bosentan prevents occurrence but does not speed healing of digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc). *ACR* 2005. Poster presentation L2: 552.
121. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schnider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2003;34:312-3.
122. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA. Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up. *J Hand Surg [Am]* 2002 Mar; 27(2): 258-264.
123. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
124. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-812.
125. Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1341-1343.
126. Seibold JR, Black CM, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, et al. Bosentan versus placebo in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: the BUILD 2 study [abstract A243]. *ATS Poster*, May 19-24 2006, San Diego, CA, USA.
127. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
128. Clements PJ, Roth MD, Elashoff R, Tashkin DP, Goldin J, Silver RM, et al. Scleroderma Lung Study (SLS): Differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007 May 7; [Epub ahead of print].
129. Bérézine A, Valeyre D, Ranque B, Guillevin L, Mouthon L. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: what is the evidence for efficacy of cyclophosphamide? *Ann N Y Acad Sci* 2007 Sep; 1110: 271-84.
130. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 298-304.
131. Galie N et al. Bosentan improves hemodynamics and delays time to clinical worsening in patients with mildly symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (PAH): results of the EARLY study. *European Heart Journal* 2007; 28 (Abstract Supplement), 140.
132. Launay D, Humbert M, Hachulla E. Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Presse Med* 2006; 35: 1929-1937.
133. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29: 469-475.
134. Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-1010.
135. Patterson KC, Weissman A, Ahmadi T, Farber HW. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006; 145: 152-153.
136. Allanore Y, Kahan A. Treatment of systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 363-368.
137. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1397-1402.
138. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with dif-

- fuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 718-25.
139. Kahan A, Devaux JY, Amor B. Nicardipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988; 15:1395-1400.
 140. Kahan A, Devaux JY, Amor B. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 483-489.
 141. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of nifedipine efficacy on myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1268-1273.
 142. Meune C, Allanore Y, Devaux JY, et al. High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1941-5.
 143. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, Weber S, Legmann P, Kahan A. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: A magnetic resonance imaging and tissue-doppler echography study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2464-2469.
 144. Allanore Y, Devos-François G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 834-835.
 145. Farge D, Passweg J, Van Laar JM, Marjanovic Z, Besenthal C, Finke J, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 974-981.
 146. Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FHJ, Zohar S, Schattenberg AVMB, Fibbe WE, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007 May 25; [Epub ahead of print].
 147. Tyndall A, Furst DE. Adult stem cell treatment of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 604-610.
 148. Allanore Y, Kahan A. Treatment of systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 363-368.
 149. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger Jr TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-357.
 150. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-350.
 151. Koh E, Lee P, Gladman D, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Rheumatology* 1996; 35: 989-993.
 152. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
 153. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-847.
 154. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
 155. Clements PJ, Lachenbruch PA, Furst DE, Paulus HE, Sterz MG. Cardiac score. A semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1371-1380.
 156. Furst DE, Clements PJ, Hill S, et al. Immunosuppression with chlorambucil versus placebo in scleroderma; results of a three-year parallel, randomized double blind study. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 584-593.
 157. Roman Ivorra JA, Trenor P, Abad L, Fuertes A, Millán J. Prevalencia del fenómeno de Raynaud en artritis reumatoide. *Rev Esp Reumatol* 1999; 26: 378-381.
 158. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315-333.
 159. Matucci-Cerinic M, Steen VD, Furst DE, Seibold JR. Clinical trials in systemic sclerosis: lessons learned and outcomes. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9: S7.
 160. Al-Allaf AW, Belch JF. Raynaud's phenomenon. En : *Practical Rheumatology*. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH eds. Mosby. Philadelphia 2004 : 467-472.
 161. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
 162. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
 163. McLaughlinVV, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
 164. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
 165. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-427.
 166. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125.

167. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a subgroup analysis of the pivotal studies and their extensions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1336-1340.
168. Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92: 926-932.
169. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1467-1472.
170. Highland KB, Strange C, Girgis R, et al. Comparison of sitaxsentan and bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (suppl II): 393.
171. Galié N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
172. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.

Apéndice 1. **Score cutáneo de Rodnan modificado**

Paciente _____ **NHC** _____

Fecha _____

Forma Difusa Limitada Precoz

Valorar engrosamiento cutáneo por palpación y asignarles un valor según la tabla siguiente:

- | | |
|--------------------------|------------------------|
| 0 NO AFECTADA | 1 ENGROSAMIENTO LIGERO |
| 2 ENGROSAMIENTO MODERADO | 3 ENGROSAMIENTO SEVERO |

Aplicar la tabla superior a la puntuación de 17 áreas cutáneas:

Cara	_____0	_____1	_____2	_____3
Atn. Tórax	_____0	_____1	_____2	_____3
Abdomen	_____0	_____1	_____2	_____3
	Derecha		Izquierda	
Dedos	_____0	_____1	_____2	_____3
Manos	_____0	_____1	_____2	_____3
Antebrazos	_____0	_____1	_____2	_____3
Brazos (Sup.)	_____0	_____1	_____2	_____3
Muslos	_____0	_____1	_____2	_____3
Piernas	_____0	_____1	_____2	_____3
Pies	_____0	_____1	_____2	_____3

Puntuación Total. _____

(Suma de puntos de las 17 áreas)

Apéndice 2. **Estadio funcional de la OMS (modificado tras la clasificación funcional de la NYHA)**

- **CLASE I:** Pacientes con HTP que no resulta en limitación de la actividad física. La actividad física habitual no produce disnea excesiva o fatiga, dolor torácico o un estado cercano al síncope.
- **CLASE II:** Pacientes con HTP que resulta en una limitación leve de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. La actividad física habitual origina disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o un estado cercano al síncope.
- **CLASE III:** Pacientes con HTP que resulta en una marcada limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Una actividad menor que la habitual produce una disnea o fatiga excesiva, dolor torácico o un estado cercano al síncope.
- **CLASE IV:** Pacientes con HTP e incapacidad para llevar a cabo ninguna actividad física sin originar síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. La disnea y/o fatiga pueden estar presentes en reposo. El malestar aumenta con cualquier actividad física.

Apéndice 3. **Índice de disnea de Borg**

Inmediatamente tras el test de la marcha de 6', se cuantificará el grado de disnea usando la ESCALA DE BORG. Se instruirá al paciente sobre como valorar ésta tal como sigue:

“Agradecería que ahora me indicara hasta que punto ha notado falta de aliento/respiración y/o ahogo durante el test de la marcha. Para ello, me gustaría que se fije en la siguiente escala e intente expresar su ahogo/fatiga de acuerdo con ella (señalar y mostrar ESCALA DE BORG). Si no ha notado el más mínimo ahogo, deberá puntuar 0; si ha notado poco ahogo, deberá escoger entre 0.5 y 2; si ha sido algo superior pero de ninguna forma limitante, deberá elegir el 3; pero si ha notado una dificultad importante para respirar, deberá señalar del 4 al 9 dependiendo de lo dificultoso que considere que le haya sido. El 10 debe reservarse para el mayor ahogo que pueda imaginar que pueda pasarse en la vida, como notar que no existe aire que pueda llegar a sus pulmones.”

Disnea percibida (escala de Borg)

0	NINGUNA
0,5	MINIMA
1	MUY LIGERA
2	LIGERA
3	MODERADA
4	EN OCASIONES IMPORTANTE
5	IMPORTANTE
6	
7	MUY IMPORTANTE
8	
9	EXTREMA
10	MÁXIMA

Apéndice 4. *Escalas analógicas visuales en la evaluación de la ES*

Ponga una marca en la línea para indicar la intensidad del dolor o la limitación EN LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS

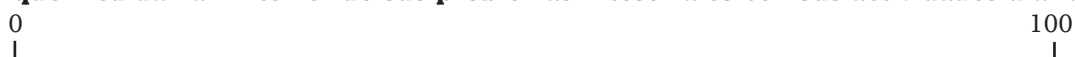
¿ Cuánto dolor le ha producido su enfermedad?



Sin dolor

Dolor muy intenso

¿En qué medida han interferido sus problemas intestinales con sus actividades diarias?



Los problemas intestinales no limitan mis actividades

Limitación muy grave

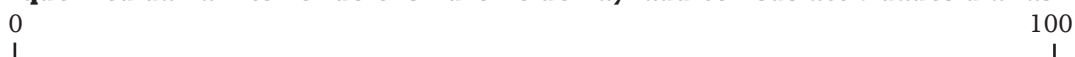
¿ En qué medida han interferido sus problemas respiratorios con sus actividades diarias?



Los problemas respiratorios no limitan mis actividades

Limitación muy grave

¿ En qué medida ha interferido el síndrome de Raynaud con sus actividades diarias?



El síndrome de Raynaud no ha limitado mis actividades

Limitación muy grave

¿ En qué medida han interferido las úlceras de los dedos con sus actividades diarias?



Sin dolor

Limitación muy grave

Globalmente, considerando la intensidad de dolor, las molestias, las limitaciones en su vida diaria y otros cambios en su cuerpo y en su vida, ¿cómo calificaría hoy la gravedad de su enfermedad?



Sin dolor

Enfermedad muy grave