

# Esclerosis sistémica

J.J. Alegre Sancho, M. Fernández Matilla, C. Feced Olmos, E. Valls Pascual, A. Martínez Ferrer, D. Ybáñez García, M. Robustillo Villarino, I. De la Morena Barrio.  
Hospital Universitario Dr Peset. Valencia.

## CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

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, de hecho y como bien es sabido, el criterio mayor para la clasificación de la ES<sup>(1)</sup>. 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 está muy discutido porque se establecieron a partir de un estudio en el que se incluyeron fundamentalmente pacientes con afectación difusa y alrededor de 2 años de evolución y, en la práctica clínica, deja fuera a gran parte de pacientes con afectación cutánea limitada, formas precoces y presentaciones sin escleroderma. Tampoco permite diferenciar pacientes con otros cuadros esclerodermiformes y no resulta útil para establecer un pronóstico.

Es también en base a la extensión de la afectación cutánea que se han clasificado los pacientes en dos formas clínicas principales<sup>(2)</sup>: 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

Tabla 1: **Criterios para la clasificación de la esclerosis sistémica (ARA\*, 1980)<sup>(1)</sup>**

### 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%).

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 visceral 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.

En las circunstancias actuales, en las que se ha conseguido mejorar la supervivencia de los pacientes y existen tratamientos eficaces para diversas manifestaciones previamente letales de la enfermedad, resulta necesario la existencia de unos criterios que permitan un diagnóstico precoz e incluyan tantos los autoanticuerpos como los hallazgos capilaroscópicos. En este sentido, se ha llegado a proponer, incluso, una clasificación basada únicamente en el perfil de autoanticuerpos<sup>(3)</sup>. LeRoy y Medsger modificaron en 2001 su clasificación inicial para incluir la ES sin esclerosis cutánea y el término Preesclerodermia, en el que se incluirían aquellos pacientes con fenómeno

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

Esclerosis Sistémica Difusa (ESD)	Esclerosis Sistémica limitada (ESL)
Progresión rápida	Progresión lenta
Afección cutánea proximal (extremidades, tronco y cara)	Afección 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
	<i>Síndrome de CREST</i>
	<i>ES sine scleroderma</i>

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

de Raynaud asociado a alteraciones capilaroscópicas típicas y/o anticuerpos antinucleares (ANA) positivos(4). En 2008 se demostró que más de un 70% de pacientes con patrón capilaroscópico y perfil de autoanticuerpos específico desarrollaban una ES definida en un plazo de 10 años, y se acuñó el término de ES precoz para estos pacientes(5). Estudios posteriores han podido demostrar la existencia de afección orgánica subclínica ya en estos pacientes con formas precoces de la enfermedad(6). Actualmente, el grupo EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials And Research group) está desarrollando un estudio prospectivo que permita la validación de unos criterios para la clasificación de los pacientes en un estadio precoz de la enfermedad (“Very Early Systemic Sclerosis” - VEDOSS Project-)(7).

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 habitantes/año y una prevalencia global de 240 casos/1.000.000; mientras que en Europa se ha estimado que su incidencia es de 4-12 casos/1.000.000 de habitantes/año, y su prevalencia de 70-150 casos/1.000.000. Las tasas de prevalencia actuales se han visto modificadas por dos factores fundamentales: un diagnóstico más precoz y una mejora clara en la supervivencia. En una serie española, se ha descrito una incidencia entre 12 y 23/1.000.000 habitantes/año, y una prevalencia entre 149 y 277/1.000.000 (según se utilizaran criterios ACR o criterios de Le Roy, respectivamente, para la clasificación de los pacientes), en el noroeste de España(9).

**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)(8). Su incidencia y prevalencia presenta una alta variabilidad según la raza y la distribución geográfica, así como según los criterios utilizados para la clasificación de los pacientes. 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 afección 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

**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. La ES se engloba en el grupo de enfermedades genéticamente complejas en las que se cree que la interacción entre factores ambientales y determinados factores genéticos del individuo dan lugar al desarrollo de la enfermedad. A día de hoy, el conocimiento de los factores genéticos implicados en la predisposición a la ES es todavía limitado. Cabe destacar, como hallazgos más recientes, la implicación de los genes

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)

STAT4 e IRF5 en la genética de la enfermedad, así como la importancia creciente de la vía del interferón en su patogenia. Existe, sin embargo, una clara asociación con factores ambientales, y se han postulado diversos agentes como posibles desencadenantes, entre ellos las infecciones por citomegalovirus o retrovirus, la exposición a metales pesados, los solventes orgánicos o los pesticidas (Tabla 3). Sin embargo, ninguno de estos factores ambientales se ha definido de forma contundente como agente causal responsable del desarrollo de la ES. Una de las diferentes hipótesis patogénicas postula que la activación de las células endoteliales por estos y otros estímulos (hormonales, 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 sangre periférica y producción de mediadores extracelulares. La interacción entre fibroblastos, células linfomonocitarias 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.

La activación de linfocitos T (en especial las subpoblaciones de linfocitos Th2) y B es un factor clave en el desarrollo de los fenómenos de lesión vascular, inflamación y fibrosis. El aumento de ciertas citoqui-

nas (IL-4, IL-10, TNF $\alpha$ , IL-6, TGF $\beta$ ,...) y de diferentes autoanticuerpos (anticentrómero, anti-topoisomerasa I, anti-RNA polimerasa III,...) participan iniciando o amplificando el daño vascular que resulta finalmente en la fibrosis de los distintos órganos y sistemas<sup>(10)</sup>. Se han encontrado anticuerpos (Ac) anticardiolipina positivos, asociados a hipertensión arterial pulmonar (HAP) y a marcadores de daño endotelial<sup>(11)</sup>, y Ac anti células endoteliales, capaces de inducir la apoptosis de las células endoteliales y asociados a HAP e isquemia digital. Entre los mediadores extracelulares implicados en los fenómenos de fibrosis y de daño vascular destacan la endotelina 1 (ET-1), el PDGF y el VEGF. Se ha demostrado un aumento de la ET-1 plasmática<sup>(12)</sup>, especialmente en ESD y en estadios precoces de la enfermedad, como marcador de fibrosis y de disfunción vascular<sup>(13)</sup>. A esto debemos unir la existencia de una vasculogénesis insuficiente, demostrada por la relativa escasez y bajo potencial de diferenciación de los precursores de células endoteliales en sangre periférica a pesar de la existencia de un incremento de factores angiogénicos circulantes<sup>(14)</sup>.

**MANIFESTACIONES CLINICAS**

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 afección vascular se inicia como una anomalía funcional, la vasoconstricción, cuyo reflejo es el fenómeno de Raynaud (FR). Clínicamente 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 espontáneamente o, generalmente, desencadenado por el frío y el estrés emocional. Finalmente, el FR conduce a 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". Simultáneamente, el FR y la vasculopatía ocliterativa afectan 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 que conduce a fenómenos de isquemia visceral inducidos por el frío (lecho vascular pulmonar, corazón, riñón, esófago...), y se ha descrito, asimismo, una incidencia aumentada de crisis renal esclerodérmica en los meses de invierno.

Tabla 4. Fenómeno de Raynaud en las enfermedades autoinmunes sistémicas<sup>(40,178)</sup>

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%	??

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<sup>(15)</sup> 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 afección de la piel y de los diferentes órganos y tejidos. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con ES que no presentan FR clínico. Estos constituyen alrededor de un 5% del total y son predominantemente varones. Curiosamente, este hecho constituye un factor de mal pronóstico, ya que se ha descrito en ellos un aumento del riesgo de afección miocárdica y de crisis renal esclerodérmica.

En las manos, la afección 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 limitada, y se presentan fundamentalmente en las puntas de los dedos, en superficies de extensión de articulaciones (principalmente las articulaciones 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. Así pues, su aparición va a limitar de forma importante la calidad de vida de estos pacientes<sup>(16)</sup>.

**Manifestaciones cutáneas**

La esclerodermia es la manifestación más característica y evidenciable de la enfermedad. Es, además, una de las manifestaciones que más repercusión tiene

sobre la capacidad funcional del paciente<sup>(17)</sup>, su calidad de vida y su percepción de la enfermedad<sup>(18)</sup>, en especial cuando existe una afección importante de las manos y de la cara. Sin embargo, la afección cutánea no es una condición “sine qua non” de la enfermedad. Existe una forma de presentación de la enfermedad que se encuadra dentro de la ESL y que cursa con una afección sistémica indistinguible de otras formas clínicas en ausencia de afección cutánea (ES “sine scleroderma”).

La afección de la piel en la esclerodermia pasa por diferentes fases que se corresponden con diferentes hallazgos en la histología<sup>(19)</sup>. 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<sup>(20)</sup>. Estos mismos cambios histopatológicos (lesión endotelial y fibrosis) son comunes, en su evolución y curso, a la afección de otros órganos y tejidos<sup>(21)</sup>. De ahí la correlación existente entre el grado de afección cutánea, el riesgo de afección de órganos internos y el pronóstico de la enfermedad.

Clínicamente, el patrón de afección cutánea presenta una elevada heterogeneidad<sup>(22)</sup>. En general, los cambios suelen iniciarse distalmente en las manos como un edema de los dedos, al igual que puede suceder en formas de inicio de AR, LES y/o en síndromes de solapamiento (“puffy hands”). Esta fase de edema evoluciona con induración cutánea hasta una fase de fibrosis (esclerodactilia) con 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 afección de las manos, estos

mismos cambios pueden extenderse proximalmente, en mayor o menor grado y con mayor o menor rapidez 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 patrón inicial de afección cutánea.

En la ESD, la afección 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 afección 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 estas 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 de forma independiente a 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 frecuen-

tes las expuestas a traumas repetidos: pulpejos de los dedos, antebrazos y superficies de extensión (dedos, olécranon, 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 afección cutánea. Todas las manifestaciones digestivas son consecuencia de la vasculopatía y fibrosis propias de la ES, que conduce a hipomotilidad del tracto digestivo y a la aparición de 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.
- *Afección 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 afección pulmonar. En su evolución puede conducir a una esofagitis e, incluso, 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 afección esofágica.
- *Afección 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 abundantes 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, asimismo, el origen de una anemia crónica ferropénica.
- *Afección 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 del colon transversal 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 neumatoxis intestinal quística, término que define la presencia de gas en las paredes intestinales con disecación 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.
- *Afección hepática*: La afección primaria de 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 a cirrosis biliar primaria (CBP), especialmente en pacientes con formas de ESL de larga evolución. A esta asociación se la denomina síndrome de Reynolds. Analíticamente 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 afección pulmonar es la principal determinante de supervivencia en pacientes con ES. Las principales manifestaciones pulmonares de la ES, la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) 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 estas las únicas complicaciones pulmonares de la enfermedad. En pacientes con afección 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.

#### *Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)*

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 diagnós-

Tabla 5: **Conectivopatías en la clasificación de la hipertensión pulmonar (Dana Point, San Francisco; 2008)**

- Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar:
  - Idiopática
  - Hereditaria
  - Inducida por drogas o toxinas
  - **Asociada a: conectivopatías**, infección por VIH, hipertensión portal, cortocircuito sistémico-pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica
  - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- Grupo 1'. Enfermedad pulmonar venooclusiva. Heman-giomatosis capilar pulmonar
- Grupo 2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda
- Grupo 3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar/hipoxia
- Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
- Grupo 5. Hipertensión pulmonar de causa no clara o mecanismo multifactorial

tico (radiografía de tórax, TAC pulmonar de alta resolución -- o pruebas funcionales respiratorias) y de la forma de presentación de la ES. La forma de presentación más frecuente es la neumonía intersticial no específica (NINE), seguida de la neumonía intersticial usual (NIU). Los pacientes con ESD tienen un riesgo superior de desarrollar una forma de EPID grave y progresiva; mientras que en pacientes con ESL son más frecuentes las formas clínicas con afección intersticial más limitada y oligosintomáticas.

Clínicamente se manifiesta con disnea de esfuerzo y tos seca, pero los síntomas pueden ser escasos o nulos cuando la afección es incipiente o cursa de forma insidiosa. Sólo un 40% llegan a desarrollar un patrón restrictivo moderado o severo. 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.

#### *Hipertensión arterial pulmonar (HAP)*

La ES es la enfermedad del tejido conectivo con un mayor riesgo de desarrollar esta complicación (Tabla 5)<sup>(22)</sup>. Además, es la única que dispone de estudios en los que se hace una selección de los pacientes mediante ecocardiografía Doppler (ECO) para confirmar el diagnóstico mediante cateterismo de cavidades derechas (CCD). La prevalencia "real" de HAP aso-

ciada a ES (HAP-ES) según estos estudios rondaría entre el 7,8%<sup>(23)</sup> y el 12%<sup>(24)</sup>.

La HAP-ES es la consecuencia del desarrollo en el pulmón de la vasculopatía obliterativa no inflamatoria propia de la enfermedad. Los cambios recuerdan a la HAPi, pero presenta características diferenciales, como la ausencia de lesiones plexiformes y una mayor prevalencia de enfermedad venooclusiva<sup>(25)</sup>. Se trata de una complicación progresiva caracterizada 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, lo que conduce a un fallo del ventrículo derecho (VD) y a la muerte prematura<sup>(26)</sup>. Para su diagnóstico debemos demostrar hemodinámicamente la existencia de una hipertensión pulmonar (HP) precapilar (es decir, una elevación de la Presión media en arteria pulmonar (PAPm)  $\geq 25$  mm Hg en reposo, con una presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mm Hg), y descartar otras posibles causas de la misma<sup>(27)</sup>. En este sentido, no es infrecuente en estos pacientes que la HP sea, finalmente, consecuencia de una EPID grave (grupo 3) o una enfermedad venooclusiva pulmonar (grupo 1'). Tampoco es infrecuente el hallazgo de una HP postcapilar, con presión de enclavamiento pulmonar (PCP) elevada, debida a disfunción diastólica (grupo 2). Si el diagnóstico se establece únicamente por ECO, podemos diagnosticar y tratar como HAP muchos casos de HP postcapilar<sup>(28)</sup>.

La HAP-ES ha sido considerada durante mucho tiempo una complicación en pacientes con ES limitada de larga evolución sin evidencia de enfermedad intersticial pulmonar (EPID)<sup>(29)</sup>. Sin embargo, estudios posteriores han permitido constatar que la HAP-ES aparece igualmente en formas difusas y en pacientes con ES de corta evolución<sup>(30)</sup>. De la misma manera, ha podido evidenciarse que las formas "puras" de HAP-ES aislada son muchas veces la excepción y debemos tratar en la práctica a pacientes en los que existe una EPID y/o una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI), siendo difícil dilucidar cuál es el principal determinante de la disnea. Se han descrito también, como factores de riesgo, la edad avanzada al diagnóstico<sup>(31)</sup>, los anticuerpos anti-U3RNP<sup>(32)</sup>, el sexo femenino, la presencia de úlceras digitales y múltiples telangiectasias en la exploración física, así como la pérdida de densidad capilar en la capilaroscopia<sup>(33)</sup>.

Clínicamente, la HAP suele cursar de forma asintomática en fases iniciales. El síntoma inicial más frecuente es la disnea de esfuerzo, que puede acompañarse de fatiga, mareos y palpitaciones con la progresión de la enfermedad. Con la evolución

pueden aparecer tos, síncope recurrente y dolor torácico de características pleuríticas o anginosas. En fases tardías se evidencian signos y síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, tales como edemas, ascitis, hepatomegalia, soplo sistólico paraesternal izquierdo y refuerzo del segundo tono pulmonar a la auscultación cardíaca. La muerte se produce principalmente por el fallo del VD o por trastornos del ritmo asociados.

### Manifestaciones cardíacas

La afección cardíaca es muy frecuente en la ES, y su prevalencia alcanza el 100% en función de la técnica utilizada para el diagnóstico<sup>(34)</sup>. La afección cardíaca en la ES puede ser primaria o aparecer secundariamente en caso de HTA (miocardiopatía hipertensiva) o de HAP (Cor pulmonale). La afección cardíaca primaria ocurre como consecuencia de la afección microvascular propia de la enfermedad y conduce a 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 necrópsico hasta en un 81% de los pacientes. Es más frecuente en pacientes con 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 (aproximadamente 50%). La fibrosis del tejido de conducción es la responsable de la aparición de trastornos de la conducción (bloqueos AV y de rama) y de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares, éstas últimas asociadas a cuadros de muerte súbita.

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 signo 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 exis-

te una diferencia en la prevalencia de muertes por IAM frente a la población normal.

Por último, aunque infrecuente, pueden darse cuadros de *miocardiopatía inflamatoria* en casos de síndromes 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 afección 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. Se trata de una complicación que afecta fundamentalmente a pacientes con ESD y ocurre en más del 75% de casos durante los primeros 4 años de la enfermedad<sup>(35)</sup>. 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. Es importante recordar que alrededor del 10% de los casos pueden presentarse con un cuadro clínico indistinguible pero sin manifestar HTA. Histológicamente, los hallazgos consisten en una proliferación intimal con trombosis in situ, necrosis de la media y fibrosis perivascular, sin infiltrado inflamatorio significativo.

La evolución natural de este cuadro clínico es hacia el fracaso renal agudo con oligoanuria si no se llega rápidamente a un diagnóstico y no se instaura el tratamiento adecuado. Incluso a pesar de recibir un tratamiento adecuado, una parte de los pacientes precisará hemodialización. 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.

Finalmente, aunque existen pocos casos descritos, es importante reseñar que se ha descrito la aparición de síndromes reno-pulmonares en ES. Clínicamente cursan como la crisis renal esclerodérmica, pero aparecen asociados a hemorragia alveolar en pacientes normotensos.

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)<sup>(179)</sup>

### Manifestaciones músculo-esqueléticas

La afección músculo-esquelética (ósea, articular y/o músculo-tendinosa) es más frecuente en la ESD que en la ESL, siendo característica en este subtipo de enfermedad la afección tendinosa con “roces tendinosos”, las contracturas articulares en flexo y la acroosteolisis<sup>(36)</sup>.

La mayoría de los pacientes presentan artralgias y rigidez matutina. Se estima que entre el 46% y el 97% de los pacientes tienen afección articular. La artritis, cuando aparece, tiene un patrón de AR y es típicamente no erosiva. Sin embargo, se ha descrito el hallazgo de una artropatía erosiva radiológica, con frecuente afección de IFD, hasta en un 40% de pacientes con ES. En ocasiones este hallazgo traduce la existencia de un solapamiento con artritis reumatoide (AR). Se ha descrito también una disfunción de la articulación temporomandibular con osteolisis de los cóndilos mandibulares cuando existe una afección cutánea grave de la cara. Finalmente, y sobre todo en las formas de afección difusa, es frecuente la pérdida de función de las manos por la aparición de contracturas articulares en flexo secundarias a fibrosis cutánea y/o tendinosa.

Resulta típica la afección estenosante, 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 afección de vainas tendinosas y/o bursas. Las retracciones tendinosas son la consecuencia última de esta afección.

Es típica la resorción ósea de falanges distales de los dedos o acroosteolisis en la ES de larga evolución, asociada a UDI e HAP, como consecuencia de fenómenos de isquemia digital crónica.

La debilidad muscular proximal es frecuente y puede ser debida a atrofia por desuso o a afección muscular inflamatoria. La miopatía inflamatoria, si

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

- Síndrome de Sjögren secundario
- Afección hepática:
  - Cirrosis biliar primaria (Síndrome de Reynolds)
  - Hepatitis autoinmune
- Hipotiroidismo (generalmente subclínico)
- Afección neurológica periférica:
  - Polineuropatía sensitiva simétrica
  - Síndrome del túnel carpiano
  - Neuropatía del trigémino
- Depresión
- Disfunción sexual
- Presencia de anticuerpos anticardiolipina

no se trata de un síndrome de solapamiento, es una complicación rara de la enfermedad que aparece en pacientes con ESD precoz con progresión rápida de la afección cutánea. Suele acompañarse clínicamente de un cuadro constitucional y cursa con afección proximal y elevación de enzimas musculares.

No debemos olvidar el posible desarrollo de calcinosis extensa con afección muscular, articular, tendinosa y bursal. La afección articular 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 afección 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 corresponde en su mayoría a ESL con anticuerpos anticentrómero positivo<sup>(37)</sup>. Los anticuerpos anti-Ro y anti-La, en cambio, no son marcadores específicos y pueden detectarse en un 50% de los pacientes independientemente de la

existencia de un síndrome seco. La sequedad oral suele ser la manifestación predominante, pero la hipertrofia parotídea es rara. La xerostomía se añade a las importantes limitaciones para la apertura oral y para la realización de cualquier actividad manual, determinando una mala higiene oral y un aumento de la patología dentaria en estos pacientes.

#### 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 RMN<sup>(38)</sup>. Estas lesiones son habitualmente silentes, pero se han asociado a disfunción cognitiva. Resulta, por otro lado, mucho más frecuente la afección neurológica periférica, la cual incluye neuropatías por atrapamiento, meralgia parestésica, polineuropatía sensitivo-motora, afección 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 afección de manos y “roces tendinosos”.

#### Cirrosis biliar primaria

La asociación de esta entidad con la ESL (síndrome de Reynolds) es característica.

#### Alteraciones psicológicas

El trastorno ansioso es muy frecuente en pacientes con ES (83%), y casi un 50% pueden presentar un síndrome depresivo reactivo, especialmente en sujetos jóvenes con afección cutánea extensa y/o cuando existe afección grave de órganos internos<sup>(39)</sup>.

#### Disfunción sexual

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 disfunción sexual son la afección cutánea extensa (especialmente en varones con afección 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 afección esofágica predispone a 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 calcinosis. El riesgo de infecciones oportunistas, por el contrario, se relaciona con el uso de ciertos fármacos (ciclofosfamida, terapias biológicas, etc...).

### 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, basadas en las evidencias disponibles, 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<sup>(40,41)</sup>.

#### *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 existencia de EPID 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 EPID, el tipo de neoplasia más frecuente es el adenocarcinoma (carcinoma 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. El posible efecto carcinogénico de 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, etc...). 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 más frecuentemente

asociados al cáncer de mama. En estos casos, es común el inicio tardío de la enfermedad (>50 años), la ausencia de ANA y la presencia de EPID<sup>(42)</sup>. En su patogenia participarían alteraciones de la inmunidad celular y humoral, así como mecanismos inmunológicos y hormonales. Se ha descrito una sobreproducción de TGF $\beta$  en algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, riñón y ovario. La serotonina, por otro lado, está implicada en los casos de ES asociados al síndrome carcinoide. Por otro lado, es bien conocido 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<sup>®</sup>) y paclitaxel (taxol<sup>®</sup>), con un cuadro cutáneo indistinguible de la ES que se desarrolla 6-12 meses tras el inicio de la quimioterapia<sup>(43)</sup>; máxime cuando se ha descrito una mejoría "in vitro" de la fibrosis cutánea con dosis bajas de paclitaxel, actuando a través de una modulación de la señal del TGF $\beta$ <sup>(44)</sup>.

## 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 anti-centrómero y anti-Scl-70 es muy específico de ES aún en ausencia de afección cutánea y obliga a una evaluación más exhaustiva. Cuando se inicia la afección 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 son abordados en otro capítulo.

### Hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio, a excepción del estu-

dio 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.

- **Hemograma:** 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 vitamina 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 de alteración de la función hepática eminentemente colostásico. La función renal debe vigilarse siempre ante el riesgo de afección 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 progresión cutánea rápida.  
Tanto el BNP (brain natriuretic peptide) como el NT-proBNP (fragmento N-terminal del proBNP) son marcadores plasmáticos inespecíficos que indican fallo cardíaco, y resultan de utilidad en la evaluación basal y monitorización de pacientes con afección miocárdica primaria y/o asociada a HP.
- **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) generalmente sugiere la existencia de complicaciones, relacionadas (miopatía inflamatoria, artritis, etc...) o no con la ES (infecciones, neoplasias, etc...), o la existencia de otra conectivopatía asociada (síndromes de solapamiento); aunque puede verse también en formas de inicio de ESD. Puede detectarse también consumo de complemento en esta última situación clínica o en caso de solapamiento con algunas entidades.
- **Proteinograma:** Resulta fundamental en aquellos pacientes con induración cutánea simétrica en ausencia de FR, autoanticuerpos y/o alteraciones capilaroscópicas, para descartar la posible exis-

tencia de una gammapatía monoclonal en relación con ciertos síndromes esclerodermiformes (escleromixedema, escleredema tipo II, síndrome POEMS, amiloidosis). El hallazgo de hipergammaglobulinemia 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 necesidad de solicitar catecolaminas (feocromocitoma) o ácido 5-OH-indolacético (síndrome carcinoide) en orina de 24 horas.
- **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 los pacientes con ESL tienen AAC positivos, frente a sólo un 10% de los que sufren 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 afección 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 desenrollado 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, y un peor pronóstico.

Otros anticuerpos muy específicos de la enfermedad y vinculados a formas graves son los Ac antinucleolares, entre los que cabe destacar los Ac anti-RNA polimerasa I y III, antifibrilarina o anti-U3-RNP, anti-PM/Scl 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 afección visceral. Los Ac anti-RNA polimerasa III se han encontrado también en pacientes

Tabla 8. **Principales anticuerpos en ES. Asociaciones clínicas (Adaptado de Matucci et al)<sup>(180)</sup>**

	ACA	Th/To	U1RNP	U3RNP	Scl-70	RNA Pol III	PM-Scl
<b>Pacientes</b>	Mujeres		EMTC	afroamericanos			PM-ES
<b>Tipo de ES</b>	ESL	ESL	ESL	ESD	ESD	ESD	ESL
<b>Piel</b>				↑	↑	↑↑	DM-like
<b>Articular</b>	↓	↓	↑				↑
<b>Muscular</b>			↑	↑			↑
<b>Calcinosis</b>	↑						↑
<b>Acroosteolisis</b>	↑				↑		
<b>UDI</b>	Si				Si		
<b>HAP / EPID</b>	HAP	HAP	HAP	HAP + EPID	EPID	↓↓ EPID	Raro
<b>Crisis renal</b>				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; EPID: Fibrosis pulmonar; PM-ES: Síndrome de solapamiento PM-ES; DM-like: Lesiones cutáneas tipo DM y mano de mecánico.

con ESD, relacionándose con afección cutánea extensa y un mayor riesgo de crisis renal. Los Ac anti-U3-RNP van dirigidos contra la fibrilarina, una proteína del nucleolo que se encuentra aumentada en los fibroblastos de pacientes con ES, y se asocia con el desarrollo de EPID y HAP. Los anti-PM/Scl son característicos de un cuadro de solapamiento que cursa con miositis. Finalmente, los Ac anti-Th/To pueden detectarse en pacientes jóvenes con ESL, HAP y un mayor compromiso gastrointestinal (Tabla 8).

Se ha descrito, asimismo y en pacientes con ES, el hallazgo de Ac anti-células endoteliales y anti-fibroblastos. Los Ac anti-células endoteliales se detectan con mayor frecuencia en la ESD, asociados a isquemia digital e HAP. A los Ac anti-fibroblastos se les atribuye un papel proinflamatorio y de activación de los fibroblastos<sup>(45)</sup>.

También podemos encontrar positividad para otros anticuerpos en pacientes con ES. Pueden detectarse anticuerpos anti-DNA nativo a títulos muy bajos, pero su presencia debe alertar generalmente de la 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 con ES, asociados a HAP y a marcadores de daño endotelial<sup>(46)</sup>.

### 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 casos de ES de larga evolución (resorción de falange distal que se inicia en el penacho, palmarmente, y progresa con afinamiento de ésta) 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 afección articular el hallazgo más frecuente es un aumento de partes blandas, así como pinzamientos y deformidades residuales como consecuencia de las contracturas articulares en flexo asociadas a la fibrosis cutánea y/o tendinosa. No obstante, pueden evidenciarse erosiones radiológicas con afección de IFD hasta en un 40% de pacientes con ES. Se ha descrito también osteolisis de los cóndilos mandibulares asociada a afección 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 cribado de EPID y/o HAP. La existencia de un patrón intersticial, reticular o reticulonodular, bilateral y de predominio en los dos tercios inferiores es característico de la EPID,

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 de los hilios pulmonares con hiperclaridad pulmonar y aumento de cavidades derechas. Sin embargo, estos hallazgos son tardíos y no se correlacionan con el grado y/o gravedad de la HAP.

#### *Tomografía computerizada (TC)*

El estudio pulmonar por TC de alta resolución (TCAR) es la técnica más sensible en el diagnóstico de EPID, siendo capaz de mostrar la existencia de afección intersticial en estadios muy precoces, preclínicos, de la enfermedad. El patrón del TCAR guarda una buena correlación con el patrón anatomopatológico y, en ausencia de biopsia, permite una aproximación al tipo de EPID ante la que podemos encontrarnos. Los cambios se inician, generalmente, en las bases y segmentos posteriores, y son de predominio subpleural. En el caso de la NINE, el patrón más común en pacientes con ES, podemos encontrar imágenes reticulares por engrosamiento del intersticio y fibrosis, bronquiolectasias, y un patrón de afección alveolar “en vidrio deslustrado”, que se ha considerado 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. En el caso de la NIU, existe un predominio de la fibrosis con distorsión de la arquitectura del parénquima pulmonar y panalización. Más comunmente, y desde un punto de vista práctico, se ha propuesto el estudio semicuantitativo de la extensión de la afección intersticial como herramienta de decisión y por su valor pronóstico. Así, se considera afección extensa cuando es superior al 20% del parénquima.

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

#### *Ecografía Doppler cardíaca*

Esta técnica es fundamental en el diagnóstico precoz y monitorización tanto de la afección cardíaca como de la HP. En la fibrosis miocárdica, el eco-doppler car-

díaco nos revela precozmente la existencia de una disfunción ventricular diastólica. Esta disfunción se encuentra por igual en pacientes con ESD o ESL, y se ha relacionado con la duración de la enfermedad. La fibrosis miocárdica evoluciona con un aumento de la masa del VI, y con una afección parcheada de ambos ventrículos que consiste en un engrosamiento e hipoquinesia de paredes y septos con reducción de la fracción de eyección (FE)<sup>(47)</sup>.

Por otro lado, la ecocardiografía Doppler es la técnica de elección para el despistaje de HP<sup>(48)</sup>, a la vez que permite evaluar otras causas de HP y de disnea. Como técnica accesible y no invasiva resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad y, además, posee un valor pronóstico. En ausencia de obstrucción del tracto de salida del VD, permite una estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) mediante la fórmula de Bernouilli:  $4VRT^2 + PAD$  (siendo VRT la velocidad de regurgitación tricuspídea, y PAD la presión estimada en AD, corregida por el calibre de la vena cava inferior). Otros hallazgos característicos de la HP son un aumento de cavidades derechas (principalmente el VD) con movimiento anormal (hacia la izquierda) del tabique interventricular en diástole, y compromiso de volumen del VI, así como dependencia marcada de la sístole auricular para el llenado ventricular.

Las principales guías recomiendan el CCD si esta PAPs es mayor de 50 mmHg, y considerar su realización entre 36 y 50 mmHg sólo si existen síntomas sugestivos<sup>(2)</sup>. Sin embargo, se sabe que en los pacientes con HP no existe una buena correlación entre ECO y hemodinámica. A este respecto, Hsu et al compararon en 2008 la ECO con el CCD, y establecieron como punto de corte óptimo una PAPs >47 mmHg<sup>(49)</sup>. Sin embargo, Sánchez-Román J y el grupo EPOSS-OMERACT, en una revisión posterior, concluyeron que no existe un punto de corte totalmente fiable, y que resulta más útil la combinación de diferentes técnicas no invasivas<sup>(50)</sup>. Recientemente, este mismo grupo, tras una revisión sistemática de la literatura, concluye que la ecocardiografía es una técnica, a día de hoy, sólo parcialmente validada en la HP<sup>(51)</sup>. A pesar de todas sus limitaciones, continúa siendo considerada la mejor herramienta de cribado de HP en pacientes con ETC<sup>(2)</sup>.

Otros hallazgos morfofuncionales, indicativos de sobrecarga de cavidades derechas, aportan información pronóstica adicional muy valiosa. El derrame pericárdico, la dilatación de la AD y el desplazamiento del tabique son predictores de mal pronóstico en HAP grave<sup>(52)</sup>. También podemos obtener información pronóstica evaluando y cuantificando la repercusión de la HAP avanzada sobre la función de los

ventrículos mediante el TAPSE (movimiento del plano del anillo tricuspídeo durante la sístole)<sup>(53)</sup>, el índice de excentricidad (que mide el impacto del VD sobre el VI)<sup>(28)</sup>, y el índice de Tei (índice de función global del VD)<sup>(54)</sup>.

La ECO de esfuerzo sólo ha demostrado claramente su valor pronóstico en algunas formas de HAPi familiar y las principales guías no recomiendan su uso sistemático<sup>(2)</sup>. Se ha confirmado una prevalencia elevada de HAP de esfuerzo en pacientes con ES, pero en algunos estudios se ha demostrado que parte de ellas se correspondían con HAP postcapilares por disfunción diastólica de ventrículo izquierdo.

### *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 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<sup>(55)</sup>.

La RM cardiopulmonar funcional se ha demostrado superior a la ECO, y se considera actualmente el “patrón-oro” en el estudio del VD<sup>(56)</sup>. Mediante esta técnica se puede evaluar el diámetro de la arteria pulmonar así como el grosor y la masa estimada del VD, habiéndose demostrado una buena correlación entre todas estas variables y la PAPm<sup>(57)</sup>. A pesar de ello, cuestiones como el precio elevado, el tiempo de exploración, y la disponibilidad, limitan su uso como técnica de cribado sistemático de HAP.

El estudio del SNC con RM permite detectar pequeñas lesiones hipóxico-isquémicas asociadas, en ocasiones, a cuadros de disfunción cognitiva<sup>(27)</sup>. La angio-RM, al igual que la arteriografía y la ecografía-Doppler, son útiles en la evaluación de oclusiones vasculares y de la afección de grandes vasos<sup>(58)</sup>. La RM también permite el diagnóstico precoz de la afección articular (sinovitis, 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 afección del SNC<sup>(59)</sup>.

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 hipo-

quinesia del VI y a una reducción de la FE que se incrementan con el ejercicio<sup>(60)</sup>. 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 de elección en el estudio de la microcirculación en pacientes con enfermedades del tejido conectivo. Se trata de una técnica no invasiva que mediante un sistema óptico y una fuente de luz 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<sup>(61)</sup>. Las asas capilares se disponen paralelas a la superficie epidérmica y perpendiculares a la cutícula, con una morfología filiforme 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<sup>(62,63)</sup>. El FR unido a alteraciones capilaroscópicas típicas constituyen, 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<sup>(64)</sup>. 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)<sup>(65)</sup>. 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 subpatrones 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<sup>(34,35)</sup>. Se han publicado diversos

Tabla 9. **Capilaroscopia en la ES. Patrones evolutivos**<sup>(34)</sup>

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

estudios que correlacionan patrones más avanzados con formas difusas, anti-Scl 70 y con la existencia de afección microvascular en otros órganos y sistemas<sup>(37,66)</sup>.

*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 de VD (87%) y la desviación del eje a la derecha (79%). Su sensibilidad es baja para poder ser útil 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 AD en el ECG (aumento de la amplitud de la onda P>2,5 mm en II, III y aVF)<sup>(67)</sup>.

*Exploración funcional respiratoria (EFR)*

La EFR, en la que debe incluirse la determinación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la pletismografía, es una pieza clave en el diagnóstico precoz y en la monitorización de las complicaciones pulmonares (HAP y EPID) en la ES. Su realización puede ser difícil en algunos pacientes con ES difusa, que pueden precisar el uso de boquillas pediátricas. Los pacientes con EPID presentan un patrón espirométrico restrictivo con reducción proporcional de volúmenes y de la DLCO. Los pacientes con HAP, en cambio, tienen una DLCO reducida de forma aislada o desproporcionada frente a la capacidad vital forzada (CVF). Sin embargo, es frecuente la combinación de EPID y HAP en un mismo paciente.

El cálculo del cociente CVF(%) / DLCO(%) resulta de gran utilidad para diferenciar cuál es el princi-

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

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

pal determinante de la clínica cuando coexiste una EPID o existe un patrón restrictivo por otras causas (atrofia de la musculatura respiratoria o afección cutánea extensa, en pacientes con ES difusa). Pacientes con HAP presentarán valores superiores a 1,6-1,8, mientras que estos serán menores de 1,4 en pacientes con EPID (Tabla 10). Finalmente, en algunos pacientes no ha de resultar extraño encontrar un patrón obstructivo o mixto, que se asocia a EPID avanzada, con fibrosis peribronquial, al hábito tabáquico o a la existencia de aspiración repetida.

La EFR aporta, además, un valor pronóstico: una DLCO<55% y un cociente CVF(%) / DLCO(%)>1,8 basales son predictores de HAP en pacientes con ES, y se asocian a su gravedad y a la supervivencia<sup>(68)</sup>. En pacientes con HAP-ES y EPID, una reducción desproporcionada de la DLCO se ha asociado a una mayor mortalidad. Asimismo, una CVF basal <75 % en el primer año de evolución de la ES o una reducción de la CVF superior al 10 % anual son factores que ensombrecen el pronóstico en la EPID 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). Puede encontrarse un aumento de neutrófilos, linfocitos y eosinófilos, así como de inmuno-complejos y fibronectina. Se considera que existe alveolitis activa cuando se objetivan 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. En diferentes estudios se ha evidenciado una falta de asociación entre la celularidad del BAL y la respuesta terapéutica, razón por la cual ha quedado prácticamente relegada al estudio de posibles complicaciones y/o en pacientes con patrones atípicos en el TCAR.

### *Cateterismo cardíaco de cavidades derechas (CCD)*

El CCD es el "patrón-oro" en el diagnóstico de HAP, permitiendo, además, excluir otras etiologías (p.ej., cortocircuitos cardíacos), valorar la gravedad del impacto hemodinámico y medir la vasorreactividad. Consideraremos que existe HAP cuando la PAPm  $\geq 25$  mm Hg en reposo, con una presión de enclavamiento capilar pulmonar o telediastólica (PCP)  $\leq 15$  mm Hg y una resistencia vascular pulmonar (RVP)  $>3$  unidades Wood. Aunque deben evaluarse diferentes parámetros, los más importantes son, junto a la PCP, la PAPm, la PADm (presión media en AD) y el IC (índice cardíaco), por su valor pronóstico. Puede completarse el estudio con un test vasodilatador como predictor de respuesta a calcio-antagonistas<sup>(69)</sup>. En el test de vasorreactividad se puede emplear la adenosina y el epoprostenol endovenosos, o el óxido nítrico inhalado para inducir la respuesta vasodilatadora. Sin embargo, se ha demostrado que menos del 10% de los pacientes con ES son respondedores, y que menos de la mitad mantienen esta respuesta al año. Si a ello sumamos los riesgos implícitos del procedimiento y el hecho de que la mayoría de los pacientes con ES se encuentran recibiendo, o han recibido ya en algún momento, calcioantagonistas para el tratamiento del fenómeno de Raynaud, se entiende el por qué no se aconseja su realización en pacientes con HAP-ES.

En base a las evidencias disponibles y a las recomendaciones de otros grupos de trabajo y de las principales sociedades científicas<sup>(70,71)</sup>, nuestro grupo propuso un algoritmo diagnóstico para la HAP-ES que combina los hallazgos ecocardiográficos y de las PFR con la clínica (Figura 1).

### EXPLORACIONES SISTEMÁTICAS

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

- Análítica general, que incluya hemograma, bioquímica completa (glucosa, creatinina, urea, Na, K, P, Ca, CPK, LDH, ALT, AST, GGT, FA, albúmina y proteínas totales), VSG, PCR, C3, C4, proteinograma, coagulación, TSH, T4 y básico de orina.
- Estudio inmunológico: ANA por IFI, ENA (Ro, La, Sm y RNP), ac. anti-centrómero y anti-Scl 70. Los ac anti-RNA-polimerasa III pueden aportarnos información pronóstica en pacientes con ESD anti-Scl 70 negativos. 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.
- TCAR pulmonar, especialmente en pacientes con ESD de corta evolución.
- Ecografía Doppler cardíaca.

### EXPLORACIONES ORIENTADAS EN CADA PACIENTE

#### **Pacientes 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 afección esofágica con una manometría (y eventualmente pHmetría). Si existe sospecha de complicaciones (esofagitis, estenosis esofágica, esófago de Barrett, etc...), debe solicitarse una endoscopia digestiva alta. 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 afección intestinal en pacientes sintomáticos. Debemos evitar la práctica de enemas opacos en caso de afección intestinal grave, por el riesgo de pseudoobstrucción. Finalmente, podemos solicitar una manometría de esfínter anal y un estudio del suelo pélvico si existe incontinencia.

#### **Pacientes con manifestaciones músculoesqueléticas**

Practicaremos estudio radiológico de las áreas anatómicas con afección articular y/o calcinosis. Esta eva-

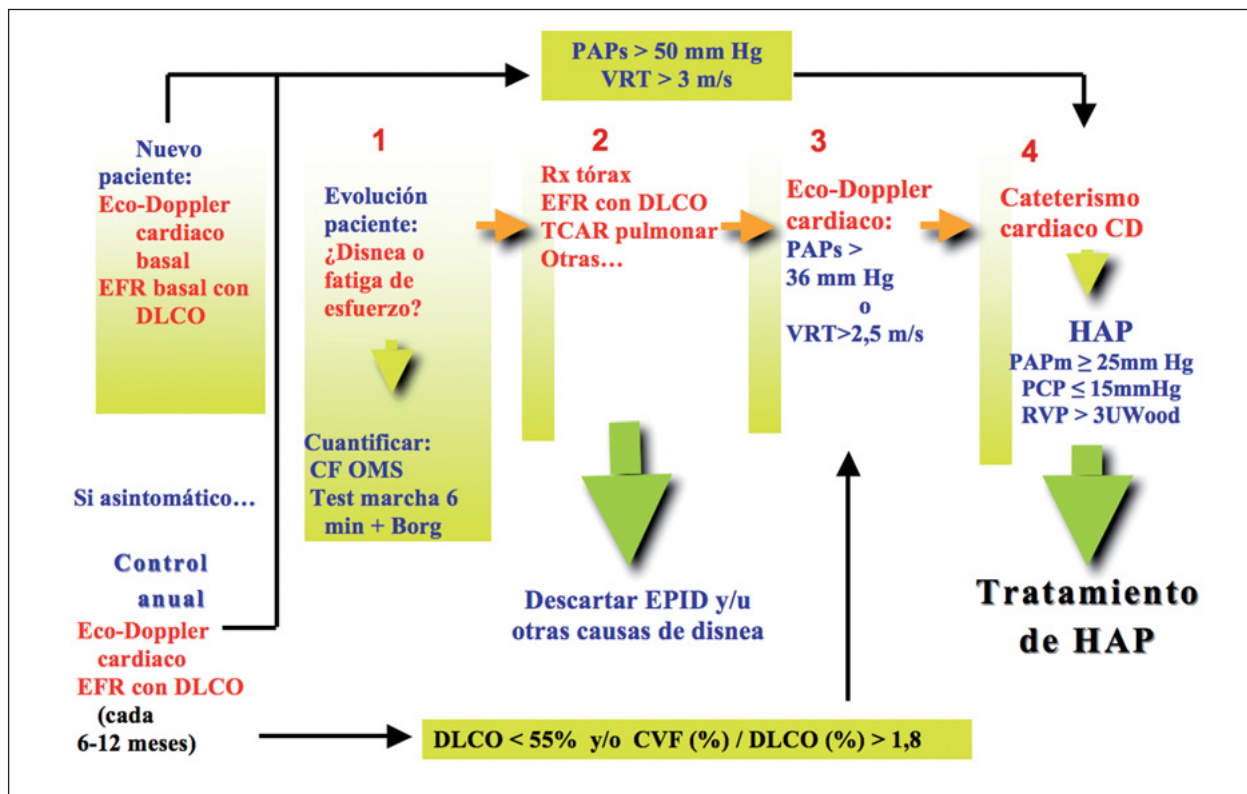


Figura 1. **Algoritmo para el diagnóstico de HAP-ES**

\* Adaptado de: J.A. Román Ivorra, J.J. Alegre Sancho. Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar. Una aproximación actual<sup>177</sup>.

# 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; PAPs: Presión sistólica arteria pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea; TCAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

luación puede completarse con un estudio ecográfico. En caso de afección muscular, deberemos considerar 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).

**Pacientes con manifestaciones vasculares graves**

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

**Pacientes con HTA y/o afección renal**

Completaremos el estudio renal con una proteinuria de 24 horas, valoraremos la posible repercusión de la HTA, en caso de que exista, sobre otros órganos (fondo de ojo,...) y completaremos el estudio con una eco-doppler renal. La HTA, orina, y función renal deben vigilarse estrechamente, especialmente 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 ayudará a confirmar el diagnóstico, especialmente en formas normotensivas, así como a descartar otras causas de fallo renal.

**Pacientes con manifestaciones cardiopulmonares**

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 NT-pro-BNP o del BNP (brain natriuretic peptide) en plasma puede ayudarnos a orientar el diagnóstico y resulta útil en la monitorización de los pacientes con fallo cardíaco de cualquier etiología (primario y/o asociado a HP).

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

Solituaremos un TCAR pulmonar (en aquellos pacientes en que todavía no se haya solicitado en un inicio) para descartar afección intersticial pulmonar si se evidencia un patrón restrictivo en la EFR, existe un patrón sugestivo en la Rx de tórax y/o existe sospecha clínica de ésta (crepitantes teleinspiratorios “en velcro” en las bases). Consideraremos la posible práctica de estudio fibrobroncocópico si deseamos descartar otras causas, ante patrones atípicos del TCAR y sólo si el balance-beneficio puede resultar favorable (no debemos practicar BTB en pacientes con HP, por incremento del riesgo de hemorragia).

En pacientes sintomáticos con signos ecográficos de hipertensión pulmonar, el diagnóstico ha de confirmarse siempre con un cateterismo cardíaco de cavidades derechas (ver Evaluación de la enfermedad, en este capítulo).

### Otras exploraciones

Solicitaremos un estudio electrofisiológico (EMG, ENG) en caso de sospechar afección 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 las 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 afección 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 más frecuentes de la ES con la AR, el SS y DM/PM. Una vez se afecta la piel, el diagnóstico diferencial debe incluir otras entidades que cursan con indura-

ción cutánea similar a la ES. Estas patologías son abordadas exhaustivamente en otro capítulo de este libro.

Así pues, en un paciente con sospecha de ES debemos considerar la existencia de otras causas de FR que puedan desencadenar y/o agravar éste, 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 tenerlas en cuenta y descartarlas razonablemente ante la existencia de una distribución atípica de la afección cutánea o si el cuadro se acompaña de otras manifestaciones/hallazgos atípicos (patologías endocrinometabólicas, neoplasias, gammapatías monoclonales, infecciones, etc...). 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, etc...) y la ausencia de autoanticuerpos.

### EVALUACIÓN Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

---

Una vez diagnosticada la enfermedad, todo paciente debe ser sometido a un estudio exhaustivo que permita evaluar la posible afección 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 afección de muchos órganos pasa por ser silente en fases iniciales, lo que obliga a ser muy metódicos en la evaluación y monitorización de nuestros pacientes, conociendo siempre bien 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 afección 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 afección cutánea. La monitorización cardiopulmonar, con EFR y eco-doppler cardíaco, se hace generalmen-

Tabla 11. **Fenómeno de Raynaud. Diagnóstico diferencial**<sup>(181)</sup>

<b>Idiopático</b>	Fenómeno de Raynaud primario
<b>Inmunomediado</b>	ES, EMTC, SS 1º, LES, PM-DM, S. solapamiento, AR, arteritis de grandes vasos (Takayasu, células gigantes), SAAF, CBP, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, enfermedad por crioaglutininas
<b>Ocupacional</b>	Factores físicos (frío, vibración); tóxicos (cloruro de polivinilo, solventes orgánicos)
<b>Enfermedad vascular obstructiva</b>	Arterioesclerosis, microembolias, tromboangeítis obliterante, síndromes del desfiladero torácico, presión axilar por muletas, microangiopatía diabética
<b>Enfermedades endocrinometabólicas</b>	Hipotiroidismo, síndrome carcinoide, feocromocitoma, uremia
<b>Fármacos / Drogas</b>	Ergóticos y otros antimigrañosos, betabloqueantes, citotóxicos, metisergida, ciclosporina, bromocriptina, clonidina, sulfasalazina, minociclina, interferón $\alpha$ y $\beta$ , cocaína, efedrina, pseudoefedrina, fenilefrina, anfetaminas
<b>Infecciones</b>	Hepatopatías crónicas por VHB y VHC, CMV, Parvovirus B19, VIH, H. Pylori
<b>Síndromes de hiperviscosidad</b>	Paraproteinemias, policitemias.
<b>Miscelánea</b>	Enfermedades vasoespásticas (Prinzmetal, migraña), fístula arteriovenosa, Síndrome POEMS, neoplasias, trastornos de la conducta alimentaria, encefalitis miálgica, fibromialgia, trastornos por ansiedad, DSR

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, SAAF: Síndrome antifosfolipídico, 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.

te con una periodicidad 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 así como el pronóstico de los pacientes.

Por su simplicidad, accesibilidad y relevancia de la información que puede aportarnos, debemos conocer cómo evaluar adecuadamente la afección cutánea. Asimismo, es necesario saber evaluar y monitorizar las complicaciones pulmonares, en especial la HAP, por su importante repercusión pronóstica.

#### **Evaluación de la afección cutánea de la ES**

La evaluación de la afección 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 inter-

venciones terapéuticas. Tiene, además, un enorme valor como factor pronóstico en pacientes con ES.

La evaluación clínica de la afección 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<sup>(72)</sup>. En la actualidad, el score cutáneo de Rodnan modificado (mRSS) es la única herramienta validada para la evaluación clínica de la afección cutánea. 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)<sup>(73)</sup>. Se trata de una evaluación semicuantitativa y explorador-dependiente, pero proporcionan una valoración global, sencilla, rápida, accesible y barata, por lo que resulta muy útil en la práctica clínica. 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 el surco nasogeniano por delante. No debe valorarse la frente.
- Brazos y antebrazos: Puede examinarse la región volar pero debe centrarse la atención en la afección 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. Los pechos deben ser valorados pero suelen afectarse en menor medida, por lo que no resulta necesaria su valoración. El paciente debería permanecer sentado.
- Abdomen: Desde xifoides y arco costal hasta pelvis, explorando el paciente en decúbito supino y con las caderas flexionadas.
- Muslos y piernas: Región anterior fundamentalmente, con el paciente en decúbito supino y caderas, rodillas y tobillos ligeramente flexionados.
- Pies: Dorso del pie únicamente, 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<sup>(74)</sup>.

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 ( $\geq 20$ ) 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<sup>(75)</sup>. Asimismo, una mejoría en el mRSS, bien espontánea o como respuesta al tratamiento, se asocia a una mejoría de la supervivencia<sup>(76)</sup>.

Se ha estimado la fiabilidad de la técnica en diversos estudios, 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<sup>(77)</sup>. Sin embargo, la variabilidad de la técnica

puede ser elevada si la formación y la experiencia del observador no es la adecuada<sup>(78)</sup>. 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 score cutáneo de Rodnan modificado es la técnica de elección, y la única totalmente validada, en la evaluación y monitorización de la afección cutánea en la ES. Sin embargo, esta afirmación únicamente es cierta si los pacientes son monitorizados siempre por el mismo observador<sup>(79)</sup>.

### Evaluación y monitorización de la HAP

El síntoma principal de la HAP es la disnea de esfuerzo, pero éste es un síntoma tardío e inespecífico, atribuible a múltiples causas en pacientes con ETC (atrofia muscular, miopatía, anemia, afección cardíaca, EPID,...), razón por la que el diagnóstico suele demorarse si no existe un alto índice de sospecha del clínico y se ponen en marcha las estrategias adecuadas para el diagnóstico. La alta prevalencia de la HAP en la ES hace que la mayoría de las sociedades científicas recomienden el cribado anual, aún en ausencia de síntomas, en estos pacientes. Sólo la Sociedad Europea de Cardiología considera poco rentable esta estrategia y aconseja estudiar sólo a pacientes sintomáticos.

Ante todo paciente sintomático, resulta fundamental evaluar periódicamente la disnea de forma cualitativa (clase funcional de la NYHA/OMS) y cuantitativa (test de 6 minutos marcha y escala de Borg), por su valor pronóstico y como herramienta de monitorización de los pacientes (Apéndices 2 y 3). Valores reducidos en el test de 6 minutos marcha se asocian a mal pronóstico en otras formas de HAP<sup>(80)</sup>, pero este test sólo está parcialmente validado en la ES, por la existencia de múltiples variables de confusión que pueden artefactar su resultado (afección articular y/o cardíaca, EPID, etc...) y por su falta de correlación con otras medidas de función pulmonar y cardíaca<sup>(81)</sup>. Valoraremos la frecuencia cardíaca, TA y sO<sub>2</sub> pre- y post-test (esta última difícil en pacientes con FR, porque aumenta con la hipoxia), ya que desaturaciones mayores del 10% también se asocian a una mayor mortalidad<sup>(82)</sup>.

El diagnóstico precoz de la HAP-ES es vital para poder iniciar rápidamente un tratamiento específico y poder mejorar, sólo 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 los hallazgos en la exploración física, evaluando la posible existencia de patología asociada

(crepitantes en bases, etc...), apoyándonos en herramientas accesibles como la Rx de tórax, el ECG y la gasometría arterial (Figura 1)<sup>(83)</sup>.

La ecocardiografía Doppler es la técnica de elección para el despistaje de HAP en pacientes con ES, pero también es importante la exploración funcional respiratoria por su doble valor, diagnóstico y pronóstico. Se ha demostrado que los valores de NT-proBNP son más elevados en la HAP-ES que en la HAPi<sup>(84)</sup>, y que se relacionan con variables hemodinámicas y con la capacidad de esfuerzo. Asimismo, valores basalmente elevados de NT-proBNP, junto con un cociente DLCO/VA <60%, han demostrado ser factores predictores del desarrollo de HAP<sup>(85)</sup>, y se ha demostrado que un aumento de sus concentraciones plasmáticas durante el tratamiento predice un fallo terapéutico<sup>(86)</sup>. Sin embargo, estos valores deberán ser evaluados con cautela en pacientes con afección cardíaca primaria o con insuficiencia renal.

El diagnóstico definitivo requiere siempre de una confirmación mediante cateterismo derecho, excluyendo otras posibles etiologías mediante las pruebas oportunas (p. ej., cortocircuitos cardíacos, TEP crónico, etc...).

#### **Evaluación y monitorización de la afección intersticial pulmonar**

El estudio incluye la Rx de tórax (poco sensible), TCAR pulmonar (permite evaluar la presencia, extensión, actividad y daño residual), EFR y fibrobroncoscopia (en caso de requerirse). La técnica de elección en su monitorización es la EFR, que debemos realizar basalmente en todos los pacientes. En pacientes con ESD precoz, anti-Scl 70 positivos, o con CVF 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 serían anuales. En cualquier caso, ante cambios sustanciales en la clínica, con un aumento de 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 sugeriría un empeoramiento de la EPID, pero también puede ser debido a una extensión al tronco de la afección cutánea, miopatía, u otra patología pulmonar (infecciosa, neoplásica, etc...). Completaríamos el estudio con una Rx de tórax y un TCAR. Si el deterioro del paciente se atribuye finalmente a una EPID asociada, y siempre tras haber descartado la posibilidad de HP como causa del agravamiento de la disnea, debemos considerar la necesidad de ajuste o de inicio de tratamiento específico en pacientes con CVF basal <75% o una caída

de volúmenes >10%. Las recomendaciones actuales son las de iniciar tratamiento en pacientes con afección extensa, entendida ésta como una CVF <70% y/o una extensión de la afección parenquimatosa pulmonar en el TCAR superior al 20%<sup>(87)</sup>.

#### **Otras herramientas en la evaluación de los pacientes con ES**

Se han propuesto escalas de actividad<sup>(88)</sup> y de gravedad<sup>(89)</sup> para la valoración de la actividad, el daño y la gravedad de la enfermedad, pero todavía 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 han demostrado su utilidad como marcadores pronósticos y como variables de respuesta terapéutica (Apéndice 4). En los últimos años, se han propuesto otras escalas que permiten valorar la capacidad funcional y/o calidad de vida relativa a la afección particular de una o varias estructuras, órganos o sistemas (Cochin Hand Function Score, Mouth Handicap in Systemic Sclerosis Score...).

#### **TRATAMIENTO**

En la actualidad no disponemos todavía 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<sup>(90)</sup>. En muchos casos se emplean fármacos cuyas evidencias en el tratamiento de la ES son, en el mejor de los casos, débiles y derivadas fundamentalmente de estudios observacionales. 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 su desarrollo. 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<sup>(91)</sup>. A pesar de todas estas limitaciones, la mejoría en el conocimiento sobre la fisiopatogenia de la ES 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 grandes fenómenos que caracterizan la enfermedad: el daño vascular, la fibrosis y la inflamación. 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 estos fármacos ha demostrado, hasta la fecha, poder frenar y/o impedir el daño estructural vascular evitando las temibles complicaciones derivadas del mismo. Con los antagonistas del calcio se consigue, en el mejor de los casos y si pueden ser tolerados, sólo una mejoría moderada<sup>(92)</sup>. El losartán puede añadir el beneficio de un hipotético efecto antifibrótico<sup>(93)</sup>. El uso de prostanoides acaba siendo habitual en caso de FR grave, ya que es frecuente el fracaso terapéutico con los fármacos convencionales. Entre ellos, el iloprost endovenoso 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<sup>(63,94)</sup>. Su uso intermitente no ha demostrado ser perjudicial en pacientes con HAP-ES. Una buena alternativa oral al uso de prostanoides son los ARE o antagonistas de receptores de ET-1 (bosentán, ambrisentán,...) y los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafilo,...), fármacos eficaces en el tratamiento del FR así como de otras complicaciones de la ES<sup>(95,96)</sup>. 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.

Por otro lado, 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<sup>(97)</sup>. Dosis reducidas de corticoides son útiles para reducir el edema en fases iniciales de la enfermedad, pero debemos evitar su uso a dosis elevadas por su escasa utilidad y por el riesgo de desencadenar una crisis renal, especialmente en ESD. La D-Penicilamina quedó desplazada hace años tras la publicación de un EAC en el que no se encontraron diferencias entre el uso de dosis altas (750-1.000 mg/día) o bajas (125 mg/días alternos) del fármaco<sup>(98)</sup>. Tanto el metotrexato<sup>(99)</sup> como la ciclosporina<sup>(100)</sup> y la fotoaféresis extracorporea también demostraron una eficacia modesta sobre la fibrosis cutánea en pequeños ensayos, pero esta eficacia no ha podido confirmarse en ensayos con un

mayor número de pacientes. Además, en alguno de estos ensayos, el metotrexato se asoció a fibrosis hepática<sup>(101)</sup>, y la ciclosporina duplicó el riesgo de crisis renal<sup>(102)</sup>. Ni el interferón- $\alpha$  ni el interferón- $\gamma$  han demostrado ser útiles en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados (EAC)<sup>(103,104)</sup>. 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<sup>(105)</sup>. Se han descrito mejorías de la fibrosis cutánea, además de la pulmonar, en pacientes tratados con ciclofosfamida (CYC)<sup>(106)</sup>, así como en pacientes en tratamiento con iloprost endovenoso<sup>(107)</sup>. También micofenolato mofetilo ha demostrado ser capaz de mejorar el mRSS en estudios de cohortes<sup>(108)</sup>. Existen datos discordantes acerca del beneficio del tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas sobre la afección cutánea y articular<sup>(109)</sup>. Se ha propuesto que bosentan también podría ejercer un efecto beneficioso sobre la piel en la ES, tanto en ESD como en ESL<sup>(110)</sup>. Una diana terapéutica sobre la que se depositaron grandes esperanzas fue el TGF $\beta$ . Sin embargo, el tratamiento con un anti-TGF  $\beta$ 1 (CAT-192) fue ineficaz en un ensayo fase I/II<sup>(111)</sup>. 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, una enzima clave en la vía del TGF $\beta$  y del PDGF, demostró ser capaz de inhibir la fibrosis cutánea tanto “in vitro” como “in vivo” en un estudio preclínico<sup>(112)</sup>. En estudios posteriores, con dosis generalmente elevadas del fármaco y escaso número de pacientes, se ha evidenciado una tendencia a la mejora en el mRSS y en la función pulmonar, aunque estos estudios se vieron limitados por la elevada tasa de retiradas por efectos secundarios<sup>(113,114)</sup>. Fasudil, un inhibidor de la Rho-kinasa ha demostrado ser eficaz en diferentes modelos de fibrosis, pero en pacientes con ES sólo ha podido demostrar ser ineficaz en el tratamiento del FR<sup>(115)</sup>.

En los últimos años se han ido incorporando distintas terapias biológicas al arsenal terapéutico, en general con un balance riesgo-beneficio satisfactorio. En este sentido, se han comunicado recientemente (2º Congreso Mundial de Esclerosis Sistémica) datos actualizados de diferentes registros de pacientes en tratamiento con rituximab, tocilizumab y abatacept. En ausencia de EAC, los resultados apuntan a un beneficio del tratamiento con abatacept en pacientes con clínica articular y miopática, del tocilizumab sobre la artritis (los datos son insuficientes para concluir un beneficio sobre la afección cutánea, a pesar

de comunicaciones previas favorables en este sentido<sup>(116)</sup> y del rituximab sobre manifestaciones articulares y miopáticas, con una mejora significativa de la afección cutánea y de la función pulmonar en pacientes con afección intersticial, tal como se había comunicado en diversos estudios piloto, abiertos, desarrollados previamente<sup>(117)</sup>.

#### 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<sup>(118)</sup>, sildenafilo<sup>(119,120)</sup>, bosentán<sup>(121-123)</sup>, y algunos prostanoides parenterales (iloprost endovenoso<sup>(124,125)</sup>, epoprostenol endovenoso<sup>(126)</sup> y treprostinil subcutáneo<sup>(127)</sup>) 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. Sólo bosentan dispone, entre estos fármacos, de EAC cuya medida de desenlace primario son las UDI. En los estudios RAPIDS-1<sup>(128)</sup> y RAPIDS 2<sup>(129)</sup>, bosentán 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 EMA para reducir el número de nuevas UDI en pacientes con ES. Con posterioridad a los estudios RAPIDS, se publicó un pequeño EAC en el que atorvastatina, a dosis de 40 mg al día, demostró ser capaz de mejorar el FR y de prevenir el desarrollo de nuevas UDI<sup>(130)</sup>. 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 endovenosa

(iloprost 0,5-2 ng/Kg/minuto), antibioterapia 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 de anestésicos locales o toxina botulínica en la base de los dedos<sup>(131)</sup>, simpatectomía selectiva de las arterias digitales<sup>(132)</sup> 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<sup>(133)</sup>.

##### 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<sup>(134)</sup>. Se ha descrito una mejoría con warfarina a dosis de 1 mg/día, por vía oral, sin necesidad de monitorización del INR<sup>(135)</sup>. 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. Recientemente, se ha comunicado el posible beneficio de rituximab (RTX)<sup>(136)</sup> e infliximab en el tratamiento de esta complicación.

##### Tratamiento de las manifestaciones renales

Trataremos la HTA de primera elección con IECA o, en su defecto, con 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. Es bien conocido que 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 las dosis agresivamente para conseguir un control rápido y exhaustivo 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 endovenoso. No obs-

tante, 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 afección 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 O<sub>2</sub> debería considerarse en todo paciente que mantenga SO<sub>2</sub> <90%.

#### *Tratamiento de la afección intersticial pulmonar*

Como sucede en otras complicaciones de la ES, ningún tratamiento ha sido capaz hasta la fecha de frenar la progresión de la EPID asociada. 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 bosentán, BUILD-1 y BUILD-2, no consiguieron demostrar una mejoría en las medidas de desenlace analizadas<sup>(137)</sup>). Son muchas las publicaciones que confirman el beneficio de la CYC en el tratamiento de la afección 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 EPID y no existe un consenso sobre la mejor pauta a emplear, duración de la misma ni sobre cuál debería ser el siguiente tratamiento de mantenimiento. Dos EAC evaluaron 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 CVF, afección 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 TCAR previo fueron predictores de la respuesta al tratamiento<sup>(138)</sup>. No hubo diferencias en la respuesta entre ESD y ESL, excepto para la mejoría cutánea (superior en ESD)<sup>(139)</sup>. 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/m<sup>2</sup>) 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 CVF, no encontrando diferencias en la DLCO, TCAR 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<sup>(140)</sup>. En formas menos graves y en caso de contraindicaciones para el uso de CYC, el ácido micofenólico y, cada vez más, el rituximab son alternativas que pueden ser igualmente eficaces. Micofenolato mofetilo (MM) y la AZA son las alternativas más utilizadas como terapia de mantenimiento<sup>(141)</sup>.

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 un estudio en que se evaluaba la eficacia de pulsos mensuales de CYC<sup>(142)</sup>.

#### *Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar*

En la última reunión de la OMS sobre HAP de 2008 (Dana Point, EEUU), se revisaron las directrices para su manejo y tratamiento, y se actualizó el algoritmo de tratamiento basándose en las evidencias disponibles (Figura 2)<sup>(143)</sup>. En el manejo terapéutico de los pacientes con HAP-ES, a pesar de lo limitado de las evidencias en este subgrupo de pacientes, se recomienda aplicar esta estrategia de manejo con algunas particularidades. Así, cabe destacar la escasa utilidad de los calcioantagonistas, por las razones ya expuestas. Por otro lado, se recomienda evaluar el balance riesgo-beneficio antes de considerar el uso de anticoagulantes orales, por el riesgo de sangrado digestivo en caso de asociar ectasia vascular gástrica. Los diuréticos deben ser manejados con cautela en estos/as pacientes y monitorizar de cerca la función renal, por el riesgo de precipitar una crisis renal. Asimismo, debemos evitar el uso de digoxina en caso de disfunción diastólica cardíaca.

La base del tratamiento lo constituyen fármacos que actúan específicamente sobre vías claves en la patogenia de la HAP, como son la vía de la endotelina (antagonistas de receptores de endotelina o ARE), la vía del óxido nítrico (inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 o IPDE) o la vía de la prostaciclina (prostanoides)<sup>(144)</sup>. Los ARE (bosentan, sitaxsentan y ambrisentan) antagonizan los efectos de la endoteli-

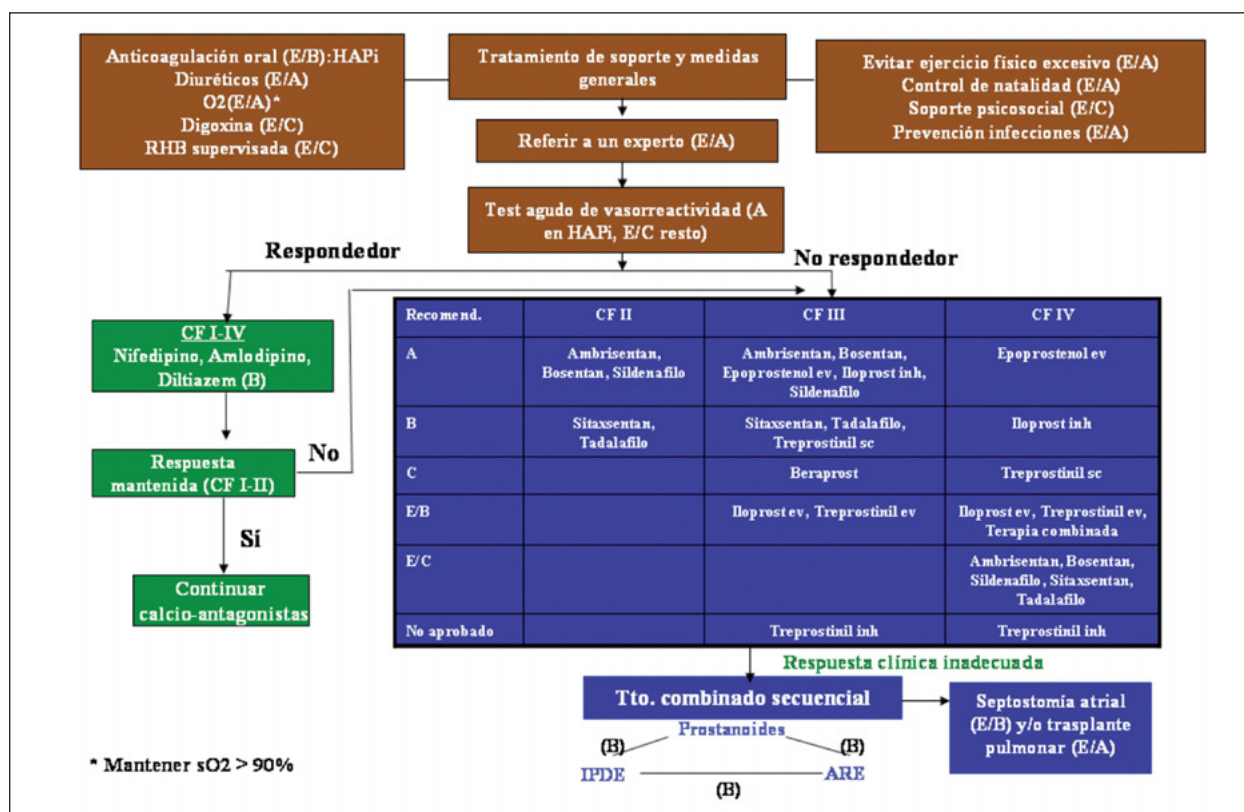


Figura 2. **Algoritmo terapéutico de la OMS para la HAP** †

† 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Dana Point, 2008.

# Nivel de recomendación entre paréntesis.

## Abreviaturas: RHB: rehabilitación; HAPi: hipertensión arterial pulmonar idiopática; CF: Clase Funcional; Recom.: nivel de recomendación; ARE: Antagonistas de receptores de endotelina; IPDE: inhibidores de Fosfodiesterasa-5.

na sobre los vasos pulmonares, esto es, vasoconstricción, inflamación, proliferación y fibrosis. Los IPDE (sildenafil y tadalafil) ejercen su acción impidiendo la degradación del GMPC, el mediador del efecto vasodilatador del óxido nítrico. Inhiben, además, la agregación plaquetaria, y son capaces de reducir la permeabilidad endotelial, la adhesión de células inflamatorias y la producción local de citoquinas proinflamatorias. Finalmente, los prostanoides (epoprostenol, iloprost y treprostinil) actúan como la prostaciclina, aumentando las concentraciones de AMPc en las células musculares lisas vasculares. Con ello, se consigue un efecto neto de vasodilatación, inhibición de la proliferación vascular, inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la activación del endotelio, mejora del estado protrombótico y aclaramiento pulmonar de la endotelina.

Todos los fármacos indicados previamente disponen de evidencias de eficacia en pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC). Sin embargo, sólo el epoprostenol dispone de un estudio específico, en el que se demostró su eficacia en

pacientes con HAP-ES. Las evidencias de la eficacia del resto de fármacos en HAP-ETC provienen exclusivamente de subanálisis de los principales ensayos troncales, en los que se evaluaron de forma conjunta los escasos pacientes con ETC que participaron en ellos. Las diferencias en el comportamiento clínico, el pronóstico y el tratamiento de la HAP en cada una de las ETC hace que estos resultados, aunque satisfactorios, deban analizarse con cautela. Bosentan es el único de estos fármacos en que se analizó específicamente la respuesta en HAP-ES, demostrando ser capaz únicamente de evitar el deterioro clínico de los pacientes. En general, y desde un punto de vista práctico, el tratamiento suele iniciarse con fármacos orales en monoterapia<sup>(145)</sup>, para pasar luego a las combinaciones entre ellos. La eficacia y la seguridad de las terapias combinadas se han confirmado en diferentes estudios y, aunque los estudios en HAP-ETC son pocos y demuestran un escaso beneficio<sup>(146)</sup>, estas combinaciones se utilizan en la práctica clínica habitual con buen resultado. Resulta útil y de fácil manejo

la combinación por vía oral de ARE e IPDE<sup>(147)</sup>; sin embargo, debemos considerar que el bosentán reduce la eficacia del sildenafil. En clase funcional II, lo adecuado sería iniciar el tratamiento con bosentán, único fármaco que ha demostrado una mejoría hemodinámica y un retraso en la progresión en un ensayo específico (estudio EARLY<sup>(148)</sup>). Los prostanoides suelen introducirse, en general, en caso de fracaso de las opciones previas. Si el paciente se encuentra en clase IV, el fármaco de elección es el epoprostenol, a pesar de que la mejora en la supervivencia con este fármaco sólo ha sido demostrada en pacientes con HAPi. Debemos balancear, en este caso, los riesgos asociados al mantenimiento de una vía central en pacientes que pueden estar inmunocomprometidos y asociar un posible aumento del riesgo trombótico.

No debemos olvidar las posibles ventajas adicionales que pueden aportarnos cada uno de estos fármacos, ya que pueden acabar siendo el argumento principal por el que nos acabemos decantando por una u otra opción terapéutica. Así, si se trata de un paciente varón con ES y disfunción eréctil, probablemente nos decantemos por los IPDE. Si planteamos tratar a una paciente con ES y úlceras digitales, la primera opción debería ser el bosentán, dado que es el único fármaco que ha demostrado prevenir las úlceras digitales en pacientes con ES en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados (estudios RAPIDS<sup>(149)</sup>). La existencia de comorbilidades, la posibilidad de interacciones, la disponibilidad de los fármacos y el control del gasto farmacéutico son otros factores que van a condicionar nuestra elección terapéutica.

En la tabla 12 se resumen las características de los tratamientos con indicación en HAP que han demostrado su eficacia en la HAP-ETC y HAP-ES. La HAP clase I no justificaría por sí sola un inicio de tratamiento específico. En caso de progresión a clase IV, debería asociarse epoprostenol u otro análogo de prostaciclina, para lo que se recomienda el manejo conjunto con neumólogos o cardiólogos experimentados en HAP. En última instancia, si existe una progresión o falta de mejoría con el resto de terapias, y tras valoración por un centro experimentado, debe considerarse el trasplante pulmonar (y/o la septostomía atrial como paso previo, intermedio y paliativo, antes del trasplante). Esta última posibilidad suele rechazarse en pacientes con HAP-ES debido a la afección multiorgánica y/o a las comorbilidades. La afección esofágica y el riesgo de aspiraciones es la razón principal por la que se rechaza el trasplante en pacientes con ES. Sin embargo, en una revisión reciente de la literatura, se concluye que no existen

diferencias en las tasas de mortalidad, de rechazo o de infección entre pacientes con HAP-ES y el resto de pacientes trasplantados por otras causas<sup>(150)</sup>. En la tabla 13 se enumeran las indicaciones y contraindicaciones, según recomendación de la OMS, para el trasplante de pulmón.

Se encuentran en investigación nuevas opciones terapéuticas que actúan a otros niveles en la patogenia de la HAP. Resultan prometedores los resultados con imatinib mesilato (Glivec®) en diferentes casos de HAP refractaria y en HAP-ES<sup>(151)</sup> (de hecho, el programa de investigación de este fármaco en HAP se encuentra actualmente en desarrollo). Se trata de un inhibidor de tirosín-quinasa que actúa bloqueando la respuesta a TGFβ y PDGF, dos mediadores claves de los fenómenos de proliferación vascular y fibrosis en la ES, por lo que se estimó que podría aportar otros beneficios adicionales en esta patología. Sin embargo, gran parte de estos beneficios todavía no han podido ser confirmados.

### **Tratamiento de las manifestaciones gastrointestinales**

Los antiácidos, los inhibidores de bomba de protones y los proquinéticos (cinitaprida, clebopride, domperidona, metoclopramida) están indicados en los pacientes con manifestaciones esofágicas. Otras medidas no farmacológicas (elevación de la cabecera de la cama, etc...) pueden ayudar en el manejo del RGE. Si existe estenosis esofágica, 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 y las medidas de soporte. En caso de persistir éstas, puede utilizarse el octreótido subcutáneo a dosis  $\geq 25-50$  µg/día. 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<sup>(152)</sup>. En pacientes con ectasia vascular gástrica puede ser necesaria la cauterización de las dilataciones vasculares en caso de evidencia de sangrado.

### **Tratamiento de la afección 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.

Tabla 12. **Hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica. Tratamientos**

Principio activo	Nombre comercial	Mecanismo acción	Pauta habitual	Eficacia en HAP-ES	Seguridad
<b>Epoprostenol</b>	Flolan®	Prostanoide	10-40 ng/Kg/min ev (perfusión continua) Inicio: 2 ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>182</sup> Supervivencia? <sup>i</sup> 183	Mialgias, síntomas GI, Dolor mandibular. Catéter central
<b>Iloprost inh</b>	Ventavis®	Prostanoide	2,5-5 µg/inhalación; 6-9inh/día (4-10 min)	Mejoría sólo en HAPi clase III <sup>184</sup>	Dolor mandibular, mialgias.
<b>Iloprost ev</b>	Ilomedin® Ilocit®	Prostanoide	0,5-2 µg/Kg/min ev (perfusión continua)	NO datos en HAP-ETC	Perfil idéntico a epoprostenol
<b>Treprostinil</b>	Remodulin®	Prostanoide	5-40 ng/Kg/min sc (perfusión continua) Inicio: 1,25ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>185</sup>	Reacción local frecuente dosis-dependiente
<b>Bosentan</b>	Tracleer®	ARE dual††	62,5 mg/12h x1 mes -> 125mg/12h vo.	HAP-ES: no deterioro† <sup>186</sup> . HAP-ETC: tendencia a mejora <sup>187</sup> . Mejoría supervivencia <sup>188, 189</sup>	Hepatotoxicidad <sup>ii</sup> , edema, interacciones(CYP3A4), teratogenia <sup>v</sup> , flushing.
<b>Sitaxsentan</b>	Thelin®	ARE ET <sub>A</sub>	100 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>190</sup> (también supervivencia al año <sup>191</sup> )	Hepatotoxicidad <sup>iii</sup> , teratogenia, flushing, interacción warfarina
<b>Ambrisentan</b>	Volibris®	ARE ET <sub>A</sub>	5-10 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>192</sup>	Edema <sup>vi</sup> , Hepatotoxicidad <sup>iv</sup> , pocas interacciones, flushing, teratogenia.
<b>Sildenafil</b>	Revatio®	IPDE	20-80 mg/8h vo (dosis-indepdte.)	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>193</sup>	Interacción con nitratos, hipotensión, alt.visuales.
<b>Tadalafil</b>	Adcirca®	IPDE	40mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>194</sup>	Interacción con nitratos, hipotensión, alt.visuales.

# Abreviaturas: ARE dual: Antagonista dual de receptores de endotelina (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>); ARE ET<sub>A</sub>: Antagonista específico de receptor ET<sub>A</sub> de endotelina; IPDE: Inhibidor de fosfodiesterasa 5; CYP3A4: Citocromo 3A4.

(i) Mejoría de supervivencia en HAPi no demostrada en HAP-ES; (ii) ALT/AST >3 x LSN (9,4-12,7%), dosis-dependiente y reversible. Monitorización basal y mensual; (iii) retirado por hepatotoxicidad grave; (iv) ALT/AST >3 x LSN sólo en 0,8-2,8%, reversible. Monitorización basal y mensual; (v) común a los ARE; (vi) ARE con mayor riesgo de edema, dosis-dependiente.

\* Unico fármaco con estudio específico en HAP-ES.

† Unico fármaco oral con subanálisis en HAP-ES. †† Unico fármaco con ensayo específico en CF II (EARLY).

Tabla 13: **Indicaciones de la OMS para el trasplante pulmonar en la HAP**

**Indicaciones**

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

- PADm  $\geq 10$  mm Hg
- PAPm  $\geq 50$  mm Hg
- IC  $\leq 2,0$  l/min/m<sup>2</sup>

**Contraindicaciones**

Límites de edad:

- 65 años para trasplante 1 pulmón
- 65 años para trasplante 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 cardiaco; 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.

Diversos estudios han demostrado que el uso de nifedipino<sup>(153)</sup>, dipiridamol<sup>(154)</sup>, nicardipino<sup>(155)</sup> o captopril<sup>(156)</sup> mejora la perfusión medida por SPECT con Talio; y el nifedipino a dosis de 60 mg/día también mejora ésta medida por RMN<sup>(157)</sup>. 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<sup>(158)</sup>. Se ha demostrado también la mejora a corto plazo de la perfusión

y función cardíaca con bosentán<sup>(159)</sup>. En caso de trastornos del ritmo cardíaco 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 artralgiás responden de forma variable a los antiinflamatorios no esteroides, 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 EPID, tal como se ha descrito en la AR y también en la ES con el uso de adalimumab<sup>(160)</sup>. Si existe miopatía inflamatoria, debemos manejar siempre con extrema precaución los corticoides, utilizando siempre dosis inferiores a las habituales de la PM/DM y monitorizando TA y orina/función renal. Como se ha comentado previamente, abatacept, tocilizumab y rituximab podrían ser alternativas eficaces en el manejo de estas manifestaciones.

**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 puede 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 ISRS que inhibe simultáneamente la recaptación de noradrenalina).

**TRASPLANTE DE CELULAS 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. El TCM demostró, desde un inicio, asociarse a una mejora del mRSS y una estabilización de la FVC y DLCO, pero a

costa de una morbilidad elevada, con un 8,7% de muertes relacionadas con el procedimiento<sup>(161)</sup>. Esta mortalidad inmediata se ha conseguido reducir significativamente en los últimos años hasta un 2,5% en muchos casos. Los datos a largo plazo 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<sup>(162)</sup>.

Existen tres grandes ensayos clínicos fase III en curso para evaluar la eficacia y seguridad de esta opción terapéutica frente al tratamiento inmunosupresor: el Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) en Europa, el Scleroderma Cyclophosphamide Or Transplant (SCOT) en EEUU, y el American Systemic Sclerosis Immune Suppression versus Transplant (ASSIST) en EEUU. Los criterios de selección (pacientes con ES precoz, afección cutánea extensa y respuesta inflamatoria acusada y/o afección no terminal de órgano mayor), características del estudio y medidas de desenlace son similares. Los datos de que se dispone hasta la fecha apoyan los hallazgos de estudios preliminares<sup>(163)</sup>.

### 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 afección renal, pulmonar y/o cardíaca. En especial los pacientes que presentan una extensión rápida de la afección 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, EPID, HAP y afección 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 afección renal y pulmonar son las responsables del 70% de las muertes<sup>(164)</sup>. En un principio, la crisis renal era la principal causa de mortalidad, hasta que

Tabla 14. **Factores pronósticos de supervivencia en la HAP-ES**

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

# Abreviaturas: AD: aurícula derecha; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; CVF: capacidad vital forzada; HAP-ETC: hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo; TAPSE: "Tricuspid Annular Plane Systolic Excursión"; IC: índice cardíaco; NYHA: New York Heart Association; OMS: Organización Mundial de la Salud; PADm: presión media aurícula derecha; PAPm: presión arterial pulmonar media.

\* Test sólo parcialmente validado en HAP-ES; \* TAPSE y derrame pericárdico son las variables ecográficas pronósticas más utilizadas porque pueden ser fácilmente medidos en la mayoría de los pacientes.

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<sup>(165)</sup>. 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 afección 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. Esta ha demostrado ser clínicamente más grave, presentar una menor respuesta terapéutica y asociarse a un peor pronóstico vital que la HAPi<sup>(166,167)</sup>, a pesar de su menor gravedad hemodinámica. Se estima que la mortalidad de la HAP-ES es muy superior a la de la HAPi<sup>(168)</sup> y a la de los pacientes con ES sin HAP<sup>(169)</sup>. Esto se atribuye a una menor

Tabla 15. **Marcadores de gravedad y de respuesta al tratamiento en HAP-ES**

Bajo riesgo Estable y buen pronóstico	Marcador	Alto riesgo Inestable y mal pronóstico
No	Evidencia clínica de fallo VD	Sí
Gradual	Velocidad de progresión	Rápida
No	Síncope	Sí
I,II	Clase OMS/NYHA	III,IV
Largo >500 m (¿?)	T6MM*	Corto <300 m (¿?)
Normal o mínimo aumento	BNP/NT-proBNP	Muy elevado y en aumento
Consumo pico O <sub>2</sub> >15 mL/min/Kg	Test ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico O <sub>2</sub> <12 mL/min/Kg
No derrame pericárdico TAPSE >2 cm	Eco-Doppler cardiaco	Derrame pericárdico TAPSE <1.5 cm
IC ≥2,5 L/min/m <sup>2</sup>	Hemodinámica	IC ≤2.0 L/min/m <sup>2</sup>

Adaptado de: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2009; 30: 2493–2537.

\* Medida de utilidad limitada en HAP-ES<sup>(195)</sup>. Punto de corte no establecido en esta patología.

capacidad de adaptación y fallo del VD, secundario a una afección miocárdica por la propia enfermedad<sup>(170)</sup>. La asociación a EPID ensombrece, aún más, este pronóstico<sup>(171)</sup>. En la tabla 14 se enumeran todos los marcadores de gravedad que se han relacionado con un mal pronóstico vital en la HAP-ES. En la actualidad, se utiliza una combinación de estos marcadores para evaluar si la respuesta al tratamiento es o no satisfactoria y, por tanto, si deberíamos cambiar u optimizar éste (tabla 15). Se entiende por respuesta inadecuada una falta de mejora en clases II y III, o una estabilidad/deterioro en clase funcional IV. Se recomienda repetir la evaluación clínica cada 3-6 meses, y ecocardiográfica 3-4 meses tras el inicio y en caso de empeoramiento. En este último caso, se recomienda repetir el estudio hemodinámico. Los tratamientos actualmente disponibles han demostrado mejorar la supervivencia en el global de los pacientes con HAP<sup>(172)</sup>. Sin embargo, existe controversia sobre si esto mismo está ocurriendo en los pacientes con HAP-ES<sup>(173)</sup>.

Alrededor de un 25% de las muertes relacionadas con la enfermedad son actualmente debidas a la afección intersticial. Se sabe que los pacientes con ESD de reciente diagnóstico con progresión rápida de la afección cutánea y anti-Scl-70 positivos, así como los pacientes con ESL y Ac anti-Scl70 positivos, tienen un mayor riesgo de desarrollo de una EPID grave. Cuando ésta existe, se ha descrito que una CVF basal <75% (primeros 18 meses de enfermedad) o una

reducción anual de la CVF 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. También una afección extensa en el TCAR >20%, y una CVF <70% son marcadores de mal pronóstico que deberían conducir al inicio de un tratamiento específico.

Finalmente, hablar de la afección cardíaca en la ES implica siempre hablar de 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)<sup>(174)</sup>. 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<sup>(175)</sup>. La escasez de síntomas iniciales (astenia, baja tolerancia al esfuerzo con disnea y palpitaciones) y su confusión con otras entidades (HAP, EPID, anemia, etc,...) 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<sup>(176)</sup>.

#### ESCLEROSIS SISTÉMICA Y EMBARAZO

Esta situación clínica se aborda ampliamente en otro capítulo del libro.

**PACIENTE:** \_\_\_\_\_ **NHC:** \_\_\_\_\_

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**FORMA:**  DIFUSA  LIMITADA  PRECOZ

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

<b>0</b>	<b>NO AFECTADA</b>
<b>1</b>	<b>ENGROSAMIENTO LIGERO</b>
<b>2</b>	<b>ENGROSAMIENTO MODERADO</b>
<b>3</b>	<b>ENGROSAMIENTO SEVERO</b>

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

CARA	___0___	___1___	___2___	___3___
ANT. TORAX	___0___	___1___	___2___	___3___
ABDOMEN	___0___	___1___	___2___	___3___

	<u>DERECHA</u>	<u>IZQUIERDA</u>
DEDOS	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___
MANOS	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___
ANTEBRAZOS	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___
BRAZOS (SUP.)	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___
MUSLOS	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___
PIERNAS	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___
PIES	___0___ ___1___ ___2___ ___3___	___0___ ___1___ ___2___ ___3___

**PUNTUACIÓN TOTAL:**

(Suma de puntos de las 17 áreas)

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

**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 2. **Evaluación de la disnea: Estadios funcionales de la OMS**

## Enfermedades reumáticas: Actualización SVR

### INDICE 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 3. *Evaluación de la disnea: Índice de disnea de Borg*

#### ESCALAS ANALÓGICAS VISUALES EN LA EVALUACION DE LA ES

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

¿Cuanto dolor le ha producido su enfermedad?

\_\_\_\_\_ |  
 0 100  
 Sin dolor Dolor muy intenso

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

\_\_\_\_\_ |  
 0 100  
 Los problemas intestinales no limitan mis actividades Limitación muy grave

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

\_\_\_\_\_ |  
 0 100  
 Los problemas respiratorios no limitan mis actividades Limitación muy grave

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

\_\_\_\_\_ |  
 0 100  
 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?

\_\_\_\_\_ |  
 0 100  
 Las úlceras de los dedos no han limitan mis actividades 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?

\_\_\_\_\_ |  
 0 100  
 Si enfermedad Enfermedad muy grave

**Raynaud's Condition Score** (en el día actual)  
 Sin limitación 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 Limitación extrema

### Apéndice 4. *sHAQ: Escalas analógicas visuales*

**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. Steen VD. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis N Am* 2008; 34: 1-15.
4. LeRoy BC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-76.
5. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3902-912.
6. Valentini G, Cuomo G, Abignano G, Petrillo A, Vettori S, et al. Early Systemic Sclerosis: assessment of clinical and pre-clinical organ involvement in patients with different disease features. *Rheumatology* 2010; 50: 317-23.
7. Avouac J, Franssen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus study from EULAR Scleroderma Trials and research group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476-81.
8. Mayes MD, Lacey JV, Jr, Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2246-2255.
9. Arias-Núñez MC, Llorca J, González-Gay MA, et al. Systemic Sclerosis in northwestern Spain. A 19-year epidemiologic study. *Medicine* 2008; 87: 272-80.
10. Zuber JP, Spertini F. Immunological basis of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45: iii23-iii25.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 603-610.
15. 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.
16. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:293-313.
17. 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.
18. Richards HL, Herrick AL, Griffin K et al. Systemic sclerosis: patients' perceptions of their condition. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 689-696.
19. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-140.
20. 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.
21. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 181-191.
22. Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 48-54.
23. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-3800.
24. 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; 62:1088-93.
25. Orfanos SE, Langleben D. Pulmonary arterial hipertensión in systemic sclerosis: a distinct endotheliopathy? *Eur Respir J* 2010; 35:223-229.
26. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, Haworth S, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 523-66.
27. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2537.
28. Hachulla E, De Grotte P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, et al. The 3-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multi-center nationwide longitudinal study in France (itiné-

- rair-sclérodemie study). *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831-39.
29. 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.
30. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009; 136: 1211-1219.
31. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003; 124: 2098-2104.
32. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA Jr. Anti-U3RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1112-8.
33. Le Pavéc J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010 Jan 12. [Epub ahead of print].
34. 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.
35. Teixeira L, Mahr A, Berezne 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.
36. Avouac J, Guerini H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, Allanore Y. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1088-1092.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 697-699.
41. Wenzel J. Scleroderma and malignancy. Mechanisms of interrelationship. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 296-300.
42. Derk CT. Associations of breast cancer development in patients with systemic sclerosis: an exploratory study. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1615-1619.
43. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol* 2007; 156: 363-367.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 721-7.
48. 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.
49. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, Shinnar M, Shindler DM, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008; 35: 458-65.
50. Sánchez-Román J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Pittrow D. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology* 2008; 47: v33-v35.
51. Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, Huscher D, Behrens F, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS group. *J Rheumatol* 2010; 37: 105-15.
52. 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;39:1214-9.
53. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-1041.
54. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 838-847.
55. 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.
56. Benza R, Biederman R, Murali S, Gupta H. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the management

- of patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1683-92
57. 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.
  58. 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.
  59. 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.
  60. 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.
  61. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001;357:2042.
  62. Maricq HR, Harper FE, Khan MM, Tan EM, LeRoy EC. Microvascular abnormalities as possible predictor of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:195-205.
  63. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000;27:155-60.
  64. 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.
  65. Grassi W, Medico PD, Izzo F, Cervini C. Microvascular involvement in Systemic Sclerosis: capillaroscopic findings. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30 (1): 397-402.
  66. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719-726.
  67. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-518.
  68. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522.
  69. Sitbon O, Humbert M, Ios V. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167: A440.
  70. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3792-800.
  71. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 Suppl 1:14S-34S.
  72. 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.
  73. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
  74. Akesson A, Fiori G, Krieg T, Van den Hoogen FHJ, Siebold JR. Assessment of skin, joint, tendon and muscle involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21 (suppl 29): S5-S8.
  75. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Siebold 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.
  76. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2828-2835.
  77. 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.
  78. 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.
  79. Clements PJ, Siebold 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.
  80. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, 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: 487-92.
  81. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, Huscher D, Behrens F, et al. Validation of the 6 min walk test according to the OMERACT filter: a systematic literature review by the EPOSS-OMERACT group. *Ann Rheum Dis* published online May 14, 2010. doi: 10.1136/ard.2009.120303.
  82. Paciocco G, Martinez FJ, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M, et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated

- primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-52.
83. Alegre-Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Román-Ivorra JA. Hipertensión arterial pulmonar en conectivopatías. En: Cuadernos multidisciplinares de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP). Subirana T, Segovia J, Román-Ivorra JA, Gaudó Navarro J, Ortego Centeno N (ed). Madrid, 2011, 52-68.
84. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, Boyce D, Lechtzin N, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35: 95-104.
85. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hipertensión in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-291.
86. Williams MH, Handler CE, Akram R, Smith CJ, Das C, Smee J, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:1485-94.
87. Wells AU. High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2008; 47 (suppl 5): v59-61.
88. 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.
89. 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.
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.
91. Román Ivorra J. Tratamiento del fenómeno de Raynaud. *Med Clin* 2004; 122: 499-500.
92. 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.
93. 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.
94. 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
95. 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
96. Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1190-1199.
97. Sapadin AN, Fleischmajer R. Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 99-105
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000; 39: 865-869.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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].
107. 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.
108. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1104-7.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. Pope J, McBain D, Petrlich L, Watson S, Vanderhoek K, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3547-51.
114. Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, Abtin F, Clements PJ, et al. A one-year, phase I/II, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3540-6.
115. Fava A, Wung PK, Wigley FM, Hummers LK, Daya NR, et al. Efficacy of Rho-Kinase inhibitor fasudil in secondary Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res* 2012 Jan 24. doi: 10.1002/acr.21622. [Epub ahead of print].
116. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology* 2010; 49: 2408-12.
117. Daoussis D, Lioussis SN, Yiannopoulos G, Andronopoulos AP. B-cell depletion therapy in systemic sclerosis: experimental rationale and update on clinical evidence. *Int J Rheumatol* 2011; 2011:214013. Epub 2011 Aug 3.
118. 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.
119. 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.
120. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985.
121. 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.
122. 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).
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. Engel G, Rockson SG. Treprostinil for the treatment of severe digital necrosis in systemic sclerosis. *Vascular Medicine* 2005; 10: 29-32.
128. 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.
129. 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.
130. Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35: 1801-8.
131. Sycha T, Graninger M, Auff E, Schneider P. Botulinum toxin in the treatment of Raynaud's phenomenon: a pilot study. *Eur J Clin Invest*. 2003; 34:312-3.

132. 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.
133. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:293-313.
134. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in Rheumatic Diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-812.
135. 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.
136. Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andronopoulos AP. Treatment of Systemic Sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012 Jan 3. [Epub ahead of print].
137. 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.
138. 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.
139. 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].
140. Bérézne 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.
141. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011; 10: 248-55.
142. 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.
143. Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2009; 54 (suppl.S): S78-S84.
144. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
145. Launay D, Humbert M, Hachulla E. Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Presse Med* 2006; 35: 1929-1937.
146. Simonneau G, Rubin LJ, Galié N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-530.
147. 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.
148. Galié N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100.
149. 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.
150. Shritit D, Amital A, Peled N, Raviv Y, Medalion M, et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant* 2009; 23: 178-83.
151. Freyhaus HT, Dumitrescu D, Bovenschulte H, Erdmann E, Rosenkranz S. Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *C Res Cardiol* 2009; 98: 265-67.
152. Allanore Y, Kahan A. Treatment of systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 363-368.
153. 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.
154. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. Pharmacodynamic effect of dipyridamole on thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 718-25.
155. Kahan A, Devaux JY, Amor B. Nifedipine improves myocardial perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1988, 15:1395-1400.
156. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, Weber S, Legmann P, Kahan A. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: A magnetic reso-

- nance imaging and tissue-doppler echography study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2464-2469.
- 160.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.
- 161.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.
- 162.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].
- 163.Millanetti F, Bucha J, Testori A, Burt RK. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011; 6: 16-28.
- 164.Allanore Y, Kahan A. Treatment of systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 363-368.
- 165.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.
- 166.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.
- 167.Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 866-872.
- 168.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.
- 169.Koh E, Lee P, Gladman D, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Rheumatology* 1996; 35: 989-993.
- 170.Overbeek MJ, Lankhar JW, Westerhof N, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008; 31: 1160-66.
- 171.Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-77.
- 172.Galié N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
- 173.Girgis RE, Mathai SC, Wigley FM, Hassoun PM. Survival in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension in the modern Treatment Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 1280.
- 174.Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
- 175.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.
- 176.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.
- 177.Román Ivorra JA, Alegre Sancho JJ. Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar. Una aproximación actual. *Acción Médica Grupo*. Depósito legal: M-7.453-2006.
- 178.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.
- 179.Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315-333.
- 180.Matucci-Cerinic M, Steen VD, Furst DE, Seibold JR. Clinical trials in systemic sclerosis: lessons learned and outcomes. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9: S7.
- 181.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.
- 182.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.
- 183.McLaughlin VV, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
- 184.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.
- 185.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.
- 186.Denton CP, Black CM, for the 351 and BREATHE-1 Study Group. Bosentan for scleroderma associated pulmonary hypertension. A subgroup analysis of two

- controlled trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2003; 48 (suppl): S456.
187. 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.
188. Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006; 92: 926-932.
189. Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1222-8.
190. 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.
191. 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.
192. 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.
193. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective-tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-2422.
194. Galié N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2894-903.
195. Pamidi S, Mehta S. Six-minute walk test in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: are we counting what counts? *J Rheumatol* 2009; 36: 216-218.