



Guía de Práctica Clínica GPC

**Diagnóstico, Tratamiento y
Pronóstico de la
Esclerosis Sistémica**

Guía de Referencia Rápida

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-439-11

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

M34 Esclerosis sistémica

GPC

Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad crónica autoinmune y sistémica de etiología desconocida que causa un daño microvascular extenso y excesivo depósito de colágeno en la piel y órganos internos. Su presentación es infrecuente pero con alteraciones severas caracterizadas por un alto nivel de heterogeneidad clínica, curso impredecible, alta mortalidad y resistencia al tratamiento, que producen deterioro en la calidad de vida, discapacidad funcional y depresión.

DIAGNÓSTICO

- Los criterios preliminares de clasificación de la esclerosis sistémica propuestos por el Colegio Americano de reumatología, reconocen a pacientes con daño orgánico crónico o establecido. Requieren la presencia de un criterio mayor ó 2 o más criterios menores). La especificidad de estos criterios es del 98%.
- Los criterios preliminares de clasificación de la ES propuestos por el Colegio Americano de Reumatología tienen una pobre utilidad clínica en pacientes con enfermedad cutánea limitada o en etapas tempranas de la enfermedad.
- Existen criterios preliminares para establecer el diagnóstico temprano de ES (European League Against Rheumatism) [EULAR]) en los que se incluyen variables clínicas, vasculares y serológicas, particularmente Fenómeno de Raynaud, edema de dedos con tendencia a esclerodactilia, capilaroscopia anormal con patrón de esclerodermia y anticuerpos anticentrómero y anti-topoisomerasa-I positivos.
- En la actualidad no existe una prueba diagnóstica específica para la ES, por lo que la enfermedad se diagnostica con base en la presencia de un conjunto de signos y síntomas clínicos.
- Los criterios preliminares de clasificación de la esclerosis sistémica, no tienen la intención de establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica en el paciente individual, sino que pretenden establecer enfermedad definida en grupos de pacientes de distintos centros, favorecer la comparación entre ellos e interpretar de forma correcta los resultados derivados de estudios de investigación clínica.
- Las manifestaciones clínicas características de la ES incluyen: Fenómeno de Raynaud y alteraciones cutáneas (engrosamiento y endurecimiento de la piel). La extensión de la afección cutánea clasifica a la enfermedad como limitada (respeto área proximal de extremidades y tronco, presenta curso insidioso, mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar) o difusa (involucra extremidades proximales y/o tronco, curso progresivo, involucro afección a otros órganos).
- Una vez establecido el diagnóstico clínico de ES, lo primordial es detectar precozmente la presencia de afectación visceral.

- El grado de engrosamiento cutáneo depende del subtipo y el tiempo de evolución de la enfermedad. En la fase temprana de la enfermedad, la inflamación difusa de los dedos y manos, puede preceder el engrosamiento cutáneo. Otras manifestaciones cutáneas y musculo esqueléticas incluyen: piel brillante, áreas hipo e hiperpigmentadas (lesiones en sal y pimienta), alopecia, calcinosis cutánea, miopatía, teleangiectasias en cara, mucosa oral, pecho y manos. En la fase crónica, se puede observar: esclerodactilia, limitación para la apertura bucal, adelgazamiento y retracción de los labios, arrugas verticales alrededor de la boca, úlceras digitales dolorosas (hasta en el 50% de los casos), afección tendinosa, contracturas de flexión y osteólisis.
- El fenómeno de Raynaud, es la manifestación clínica más común de ES, ocurre en > 95% de los pacientes. Los dedos de los pacientes pueden cambiar de un color blanco (isquemia), a azul violáceo (desoxigenación) y rojo (reperusión). El fenómeno puede ser precipitado por exposición a temperaturas bajas o estrés emocional.
- Después de la piel, el tracto gastrointestinal es el órgano más afectado, con una frecuencia del 75 al 90%. El esófago se afecta en un 90%, seguido del área anorrectal (50-70%), gástrico (40-70%), colon (10-50%) e intestino delgado (40%).
- La dismotilidad esofágica es la manifestación gastrointestinal (GI) más común en ES y una de las complicaciones más frecuentes es la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
- El tratamiento de la ERGE en la ES, es importante para: aliviar los síntomas de acidez, reducir las cicatrices en tercio distal de esófago que eventualmente puede producir estenosis, impedir el posible desarrollo de la metaplasia celular en la unión gástrico esofágica (esófago de Barrett), que aumenta el riesgo de cáncer de esófago y, reducir la contribución potencial a la inflamación de los pulmones por aspiración de contenido gástrico inadecuado que pueda promover la cicatrización y fibrosis del tejido pulmonar.
- Para el diagnóstico de las manifestaciones esofágicas, se debe realizar radiografías con bario, manometría esofágica, endoscopia y pH-metría. La manometría esofágica es el estándar para evidenciar la hipomotilidad esofágica, con disminución del esfínter esofágico inferior (EEI) y la amplitud de las contracciones. Estas anomalías producen un retraso en el vaciamiento esofágico que afecta principalmente los dos tercios distales del esófago.
- Ante el paciente con ES que desarrolla esófago de Barrett, se recomienda realizar seguimiento mediante endoscopia cada 2-3 años, siempre y cuando no existe evidencia de displasia.
- La piedra angular en el tratamiento de la dismotilidad esofágica, incluye: dieta, cambios en estilo de vida y los medicamentos. Es esencial el uso de inhibidores de la bomba de protones. La elección del agente procinético depende de la condición del paciente y la extensión de la dismotilidad gastrointestinal: metoclopramida (para todo el intestino), la domperidona (para el estómago y el intestino delgado) y eritromicina (para el estómago). La octreotida es eficaz sólo para alteración de la motilidad del intestino delgado y se puede utilizar en combinación con procinéticos.
- Los inhibidores de la bomba de protones deben ser utilizados para la prevención del reflujo gastroesofágico asociado a ES, úlcera esofágica y estenosis.
- Las principales manifestaciones gástricas en la ES, incluyen la dismotilidad manifestada por gastroparesia y las anomalías vasculares como las telangiectasias y el estómago en sandía. La hemorragia de tubo digestivo debido a ectasia vascular incrementa la morbi-mortalidad del paciente.
- Los procinéticos, como la metoclopramida (antagonista de la dopamina), la domperidona (bloqueador de los receptores (D2) de la dopamina) y la eritromicina (agonista de la motilina), están indicados si se documenta vaciamiento gástrico retardado.

- En la ES, las principales manifestaciones clínicas intestinales son: el síndrome de absorción intestinal deficiente y la diarrea por sobrecrecimiento bacteriano; también puede haber pseudoobstrucción intestinal y neumatosis intestinal que puede condicionar neumoperitoneo. Por otra parte la constipación intestinal grave produce impacto fecal y es una de las manifestaciones más importantes del intestino grueso, otras son el megacolon, los divertículos de boca ancha y el prolapso rectal.
- La prevalencia de la enfermedad pericárdica clínica en la ES, se ubica entre el 5 y el 16%, mientras que en los estudios de necropsia varía entre el 33 y el 77.5%.
- La presencia de síntomas y signos de enfermedad cardíaca en el paciente con ES, constituyen un signo de mal pronóstico y predice una disminución de la supervivencia. La enfermedad cardíaca en ES se ha asociado con 70% de mortalidad a 5 años.
- Las arritmias más frecuentes en el paciente con ES, son las extrasístoles ventriculares; con menor frecuencia se observan extrasístoles auriculares, taquicardias supraventriculares y alteraciones de la conducción AV e intraventricular.
- La edad, sexo masculino, úlceras digitales, miositis y la afección pulmonar, son factores independientes asociados a un incremento en la prevalencia de disfunción del ventrículo izquierdo.
- Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentemente identificados en pacientes con ES, incluyen: elevación de la presión sistólica del ventrículo derecho, derrame pericárdico, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo izquierdo e hipertensión arterial pulmonar.
- Los defectos de la perfusión cardíaca son frecuentes en el paciente con ES y existe una asociación significativa en los pacientes que tienen historia de úlceras digitales, engrosamiento cutáneo grave e involucreo gastrointestinal.
- El ecocardiograma doppler, el electrocardiograma de monitorización ambulatoria (Holter) y la gamagrafía cardíaca son métodos útiles y sensibles para evaluar afección cardíaca en el paciente con ES.
- Las complicaciones pulmonares, hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar y la enfermedad pulmonar intersticial, son las principales causas de muerte en ES.
- La enfermedad pulmonar intersticial, es la forma de afección pulmonar más frecuente en ES difusa (16 – 100%). La presentación clínica generalmente es gradual y progresiva, los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga. La disnea puede estar presente aun cuando no haya cambios radiológicos o evidencia en las pruebas de función respiratoria, lo cual indica enfermedad vascular pulmonar. A la auscultación de tórax se escuchan estertores finos crepitantes bibasales.. Con el incremento de la gravedad de la fibrosis pulmonar se pueden presentar signos de insuficiencia cardíaca derecha con incremento del segundo ruido cardíaco o dolor de tipo pleurítico. La hemoptisis es muy rara.
- La alteración de las pruebas de función respiratoria a menudo precede los síntomas o cambios en las radiografía de tórax. Sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial temprana no puede excluirse por una espirometría normal. La reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono correlaciona con la gravedad de la enfermedad intersticial difusa detectada por la tomografía de alta resolución y predice un mal pronóstico.
- Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. La anomalía más temprana que se detecta en las pruebas de función respiratoria es la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), que está relacionado con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos.
- Se recomienda realizar pruebas de función respiratoria, al menos una vez al año, durante los primeros cinco años de la enfermedad, con la intención de investigar cambios restrictivos en la función

pulmonar, con una reducción de los volúmenes respiratorios. Es importante reconocer que la radiografía de tórax, permite identificar daño establecido de enfermedad pulmonar intersticial (opacificación en vidrio despulido con un patrón reticular superpuesta), lo que limita su utilidad clínica en etapas tempranas de la enfermedad.

- La tomografía de alta resolución (TCAR) es más precisa en comparación a la radiografía de tórax, para detectar y caracterizar la enfermedad pulmonar difusa. La (TCAR) se ha establecido como el estándar para el diagnóstico en enfermedad pulmonar intersticial. Los cambios que pueden evidenciarse por TCAR en la ES son imágenes en vidrio esmerilado aislado o con opacidades reticulares, que se relacionan con alveolitis en la histología, o una imagen con patrón reticular con o sin imágenes en panal de abeja, con cambios fibróticos histológicos.
- En la ES, se recomienda evaluar la fibrosis pulmonar mediante la TCAR y realizar seguimiento mediante el uso de pruebas de función respiratoria, al menos de forma anual.
- La hipertensión arterial pulmonar (HAP) de forma aislada se presenta más frecuentemente en la ES de tipo limitado como el síndrome de CREST (Calcinosis, Raynaud, alteraciones de Esófago, eSclerodactilia y Telangiectasias), y se asocia fuertemente con la presencia de anticuerpos anticentrómero. Los síntomas más frecuentes son disnea, fatiga, en ocasiones dolor torácico o síncope. A la exploración física, se puede observar elevación paraesternal derecha, segundo ruido cardíaco acentuado en el foco pulmonar, soplo pansistólico (regurgitación tricúspidea), tercer ruido cardíaco y un soplo diastólico (insuficiencia de la válvula pulmonar). Los pacientes generalmente tienen telangiectasias, fenómeno de Raynaud y úlceras cutáneas más severas. La ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías, son características en pacientes con un estado más avanzado de falla ventricular derecha al reposo.
- Los factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en ES, incluyen: esclerosis sistémica limitada, edad avanzada, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, telangiectasia múltiple, densidad capilar disminuida y reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono.
- En el paciente con ES e hipertensión arterial pulmonar, las pruebas de función respiratoria muestran una disminución aislada de la DLCO, en la radiografía de tórax se aprecia crecimiento de la arteria pulmonar, puede haber cardiomegalia y los campos pulmonares son normales. La tomografía computada de alta resolución muestra la normalidad del parénquima pulmonar, con dilatación de la arteria pulmonar. El estudio de elección es la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco.
- La realización de gamagrama ventilatorio/perfusorio está recomendado en pacientes con hipertensión pulmonar de etiología desconocida para excluir hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.
- La espirometría debería incluir la medida de los volúmenes estáticos, dinámicos y de la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO).
- El examen físico, el electrocardiograma (ECG) y la radiografía de tórax pueden identificar a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar significativa e hipertrofia del VD, pero no son sensibles para la detección temprana de la enfermedad. Un ECG con desviación hacia la derecha del eje, la ampliación de la aurícula derecha y la hipertrofia del ventrículo derecho sugiere HAP, mientras que la desviación izquierda del eje, aumento de la aurícula izquierda y la hipertrofia ventricular izquierda sugiere insuficiencia cardíaca diastólica. La radiografía de tórax puede mostrar hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha, así como incremento del tamaño de la arteria pulmonar y áreas de hipoperfusión pulmonar.
- Durante el examen físico, se debe poner especial atención para investigar el componente pulmonar del segundo ruido cardíaco y palpar la región precordial. En enfermedad avanzada se puede escuchar un soplo de insuficiencia tricúspidea.

- La caminata de seis minutos, es una prueba no invasiva, sensible y reproducible que evalúa la capacidad de ejercicio, permite clasificar la gravedad de la HAP y estima el pronóstico. Esta prueba mide la distancia caminada en seis minutos y predice la supervivencia en la HAP idiopática.
- La prueba de caminata de 6 minutos es recomendada en pacientes con HAP al momento del diagnóstico y durante el seguimiento, para evaluar el deterioro funcional y la respuesta al tratamiento.
- La hipertensión arterial pulmonar de presentación temprana (< 5 años, después del primer signo de ES) ocurre en aproximadamente el 50 % de los pacientes con ES. La HAP temprana es más común en pacientes con ES difusa, edad avanzada al momento del diagnóstico, enfermedad pulmonar vascular grave, índice cardíaco bajo, y resistencia vascular pulmonar elevada.
- Se recomienda realizar detección anual de HAP inmediatamente después que se establece el diagnóstico de ES.
- Se recomienda realizar ecocardiograma doppler de forma anual, para la detección de HAP asociada a ES. El diagnóstico oportuno de esta complicación puede mejorar el desenlace y tener un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes.
- El cateterismo cardíaco derecho está indicado en todos los casos de sospecha de hipertensión arterial pulmonar asociado a ES, en particular si se considera el empleo de tratamiento farmacológico.
- El cateterismo cardíaco derecho es el estándar de oro para confirmar el diagnóstico de HAP y para evaluar la severidad de la disfunción hemodinámica. Esto se debe realizar en una institución con experiencia y en posibilidad de realizar las pruebas de reactividad vascular.
- La prueba de reactividad vascular está indicada en pacientes con HAP idiopática para detectar pacientes que pueden ser tratados con dosis altas de calcio antagonistas.
- En la ES, se ha reportado alta frecuencia de alteraciones tiroideas: hipotiroidismo clínico (19%), hipotiroidismo subclínico (35%) y presencia de los anticuerpos antitiroglobulina (54%). La frecuencia de hiperprolactinemia es del 13 al 59%, mientras que la frecuencia de los prolactinomas es de hasta el 66%.
- Los pacientes con afectación significativa de órganos internos son a menudo asintomáticos en etapas tempranas de la enfermedad, por lo que se recomienda vigilancia estrecha posterior al diagnóstico inicial.
- Para el diagnóstico temprano y el tratamiento inmediato de las complicaciones de la enfermedad, es indispensable una estrategia de detección oportuna que involucre la participación y cooperación de un equipo multidisciplinario.

CAPILAROSCOPIA

- El fenómeno de Raynaud es esencialmente una respuesta exagerada al frío o a emociones. En la respuesta trifásica clásica, los dedos al inicio se tornan blancos o pálidos (isquemia), a continuación, azules o cianóticos (desoxigenación), y posteriormente rojizos (reperfundación). En el FR leve, existe mínimo impacto en la calidad de vida, característicamente es lo que ocurre en el FR primario, mientras que en el FR secundario, existe una tendencia a progresar a daño irreversible del tejido con ulceración y en algunas ocasiones a gangrena.
- El FR primario o idiopático se caracteriza por ataques episódicos de palidez acral o cianosis, pulsos periféricos fuertes y simétricos, sin evidencia de úlceras puntiformes, úlceras digitales o gangrena, capilaroscopia normal, anticuerpos antinucleares negativos y velocidad de sedimentación globular normal.

- La capilaroscopia es una herramienta útil, fiable, no invasiva que permite discriminar pacientes con ES de aquellos con FR primario y controles sanos. Tiene relación con el pronóstico de la enfermedad y permite evaluar la progresión de la enfermedad. Se realiza con un videocapilaroscopio de lecho ungueal (VCLU) obteniendo una imagen de video magnificada de alta calidad. Con menor detalle y con menor sensibilidad al cambio, puede usarse también un oftalmoscopio o un dermatoscopio.
- Con base en los hallazgos de la capilaroscopia Se han descrito tres patrones anormales: patrón precoz caracterizado por capilares dilatados, hemorragias capilares con distribución capilar conservada sin disminución en su número, patrón activo, al que se agrega alteración en la distribución de capilares y disminución moderada en el número de capilares y patrón tardío, que además presenta neovascularización con capilares ramificados.
- Los pacientes con patrón tardío presentan un incremento en el riesgo de tener enfermedad activa, úlceras digitales, afección cutánea, pulmonar y cardíaca, en comparación a los pacientes con patrón temprano y activo.
- La presencia de los anticuerpos anti-Scl70 es significativamente menos frecuentes en el patrón precoz en comparación al patrón activo y tardío. No existe correlación significativa entre estos anticuerpos y la duración del FR o de la ES.
- El patrón tardío es predictor de desarrollo de hipertensión arterial pulmonar y úlceras digitales.
- La capilaroscopia de lecho ungueal tiene valor predictivo para las complicaciones clínicas y desenlace de la ES.
- Se recomienda evaluar el patrón capilaroscópico en el paciente con ES
- En los pacientes con FR, dedos tumefactos y anticuerpos antinucleares positivos, se recomienda realizar estudio de capilaroscopia y determinar anticuerpos anti-centrómero y anti-Scl 70, ante la probabilidad de establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.

AUTOANICUERPOS ESPECÍFICOS

- En general, > 95% de los pacientes con ES tienen anticuerpos antinucleares (ANA) positivos. Entre 3 y 11% de los pacientes con ES, pueden ser ANA negativos.
- Los anticuerpos específicos más frecuentemente observados en la ES son: anticuerpos anticentromero [ACA] (especificidad 99 - 100%/sensibilidad 33%), anti-topoisomerasa-1 (especificidad 97 - 100%) y anti-RNA polimerasa III (especificidad 98- 100%). No se les conoce con exactitud un papel patogénico, sin embargo son predictores significativos del curso y desenlace de la enfermedad.
- La ES difusa ocurre más frecuentemente en pacientes con anticuerpos antitopoisomerasa-1 (71%) y anti-RNA polimerasa III (84%).
- Los anticuerpos ACA son predictores de buen pronóstico y los anti-topoisomerasa-1 correlacionan con un pobre pronóstico y mortalidad en ES.
- Los anticuerpos anti-centrómero (ACA) están presentes en la afección cutánea limitada (CREST), se asocian con hipertensión arterial pulmonar, cirrosis biliar primaria, calcinosis y se consideran relativamente protectores para fibrosis pulmonar y crisis renal.
- Se recomienda determinar los ACA para distinguir pacientes con CREST de otros pacientes con ES o fenómeno de Raynaud primario, además de que predicen una menor posibilidad de fibrosis pulmonar radiográfica y es un predictor a largo plazo de hipertensión pulmonar.

- Los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 predominan en la afección cutánea difusa, ocasionalmente en la cutánea limitada y se asocia con fibrosis pulmonar y vasculopatía digital grave.
- Se recomienda determinar los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 para distinguir pacientes ES cutánea difusa de aquellos con afección cutánea limitada, además de que predicen una mayor posibilidad de desarrollar, fibrosis pulmonar radiográfica, alteraciones en pruebas de función respiratoria, vasculopatía digital grave, afección cardíaca y crisis renal.
- El anticuerpo anti-RNA polimerasa, se observan con una frecuencia de 4 a 25%, y se asocia con afección cutánea difusa y crisis renal. Por otra parte, el anticuerpo anti-U1 RNP (frecuencia 5 – 35%) y se asocia con el síndrome de sobreposición y afección cutánea limitada.
- Los anticuerpos anti-Th/To (frecuencia 1 – 7%, especificidad 99%), se asocian a la forma cutánea limitada, a fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar.
- El anticuerpo anti-U3 RNP (frecuencia 1 – 6%), se presente más frecuentemente en la ES cutánea difusa, curso grave de la enfermedad, afección muscular e hipertensión arterial pulmonar.
- No existe suficiente evidencia científica que justifique la medición seriada de autoanticuerpos.
- Se recomienda que la determinación de autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica sea solicitada por el médico reumatólogo.

CRISIS RENAL

- La prevalencia de la crisis renal en pacientes con esclerosis sistémica es del 5 al 10%, en aquellos con afección difusa la frecuencia es del 20 al 25%.
- El riesgo para desarrollar crisis renal es mayor en pacientes con esclerosis sistémica difusa en comparación con los pacientes que tienen ES localizada.
- Los factores de riesgo que se asocian a desarrollo de crisis renal son: esclerodermia difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad < 4 años, contracturas de grandes articulaciones, anticuerpos anti- ARN polimerasa III, anemia reciente, afección cardíaca reciente (cardiomegalia, pericarditis, arritmia), empleo de altas dosis de esteroides y terapia hormonal de reemplazo.
- Otros factores asociados con el desarrollo de crisis renal son: embarazo, sepsis, cualquier situación clínica que induzca deshidratación, antiinflamatorios no esteroideos, raza negra.
- Se debe tener precaución en la prescripción de esteroides ante el riesgo de crisis renal, particularmente en el paciente con esclerosis sistémica difusa temprana, con engrosamiento cutáneo y contracturas de grandes articulaciones. En todo paciente con ES que inicia el uso de esteroides de se debe vigilar estrechamente la presión arterial y la función renal.
- En caso de utilizar prednisona se recomienda no exceder dosis mayores a 10 mg/día.
- Existe asociación entre crisis renal en esclerodermia y la presencia de anticuerpos antinucleares patrón moteado fino.
- Aproximadamente el 90% de los pacientes que desarrollan crisis renal hipertensiva (típica), los síntomas cardinales son hipertensión arterial sistémica (>150/90) y deterioro de la función renal (\geq 30% de reducción de filtración de tasa de filtración glomerular), otros signos clínicos están asociados a hipertensión maligna con encefalopatía hipertensiva (letargia, fatiga, confusión, cefalea, retinopatía hipertensiva y convulsiones), insuficiencia cardíaca congestiva, pericarditis, arritmia y edema pulmonar.

- El examen general de orina comúnmente muestra proteinuria en rangos no nefróticos, hematuria y cilindros granulares.
- Las alteraciones renales en el momento de la crisis generalmente son asintomáticas y rara vez existen síntomas de insuficiencia renal avanzada. Las alteraciones son comunes una vez que se identifica la hipertensión arterial y entre ellas destaca proteinuria en rangos no nefróticos, hematuria microscópica, cilindros granulares y elevación de la creatinina sérica rápida y progresiva.
- Los hallazgos de laboratorio en los episodios de crisis renal son: 1) parámetros renales: proteinuria (por arriba de 2.5 g/24 horas), eritrocituria, cilindros hialinos en el sedimento, creatinina sérica incrementada (0.5 a 1 mg/dl/día), incremento en la actividad de renina plasmática. 2) parámetros hematológicos: anemia hemolítica microangiopática, anemia normocrómica con eritrocitos fragmentados, valores de reticulocitos elevados y trombocitopenia.
- La sola determinación de la creatinina sérica constituye un pobre marcador de la función renal en pacientes con esclerosis sistémica.
- Es importante reconocer que los síntomas clínicos de la crisis renal no son característicos, especialmente en la fase temprana, situación particular que retrasa el diagnóstico, por lo que se recomienda investigar su presencia en el paciente con factores de riesgo, realizar una exploración física completa y solicitar estudios de laboratorio que permitan documentar el deterioro de la función renal y alteraciones hematológicas.
- Los estudios que se deben solicitar en el paciente con evidencia de crisis renal son: examen general de orina, creatinina sérica, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, biometría hemática, recuento de reticulocitos, determinación de DHL, bilirrubinas, frotis de sangre periférica.
- El ultrasonido doppler es un estudio de imagen útil que permite excluir estenosis de la arteria renal, disección o nefropatía obstructiva.
- El diagnóstico diferencial del paciente con esclerosis sistémica difusa e insuficiencia renal aguda debe considerar: estenosis de la arteria renal, glomerulonefritis asociada a ANCA, toxicidad por AINES, toxicidad renal por D- penicilamina, hipovolemia.
- El reconocimiento y tratamiento temprano de la crisis renal son cruciales para alcanzar un desenlace terapéutico exitoso. Se recomienda una estricta vigilancia de la presión arterial particularmente en los pacientes que tienen factores de riesgo.
- La crisis renal normotensa representa el 10% de los casos y se asocia con la exposición a esteroides, microangiopatía trombótica y pobre pronóstico. La sobrevida es más reducida significativamente en pacientes normotensos (13% vs 35%). En los pacientes con crisis renal normotensa se recomienda vigilar el incremento rápido y progresivo de azoados así como el desarrollo de anemia hemolítica microangiopática con trombocitopenia.
- El uso de IECA a mejorado el desenlace y sobrevida (al año de sobrevida 15% sin IECA vs 76% con IECA $P < 0.001$) de pacientes con crisis renal. Sin embargo, si el diagnóstico de la crisis renal es tardío o los IECA no son empleado correctamente el daño renal es irreversible.
- Se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en forma temprana ante la presencia de crisis renal, incrementando la dosis diariamente para alcanzar una reducción de la presión arterial de 20 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg en la diastólica a las 24 horas. En caso de que la dosis máxima de IECA no permita alcanzar el control puede ser útil el empleo de bloqueadores de canales de calcio o nitratos (especialmente si existe edema pulmonar), propanolol, losartan, alfa metil dopa y otros vasodilatadores.

- Se debe vigilar estrechamente la presión arterial y contralar en forma óptima en las primeras 72 horas, con incrementos graduales de la dosis del fármaco cada 6 a 12 horas.
- Ante un paciente con esclerosis sistémica e hipertensión arterial reciente se debe investigar intencionadamente crisis renal.
- Los hallazgos de la biopsia renal tienen significancia pronóstica en el desenlace de la crisis renal. La presencia de trombosis vascular, el colapso isquémico glomerular grave y el depósito de C4 capilar peritubular correlaciona con incremento en el riesgo de falla para recuperar la función renal.
- Los pacientes que desarrollan crisis renal pueden continuar tomando IECA incluso después de iniciar la diálisis.
- El riesgo de recurrencia de la crisis renal posterior a trasplante renal ha sido reportado entre 20 al 50%. No se recomienda considerar trasplante renal previo a 2 años después de la crisis renal, debido a que existe la posibilidad de recuperar la función renal.%.

ÚLCERAS DIGITALES

- Las úlceras digitales constituyen una complicación mayor y frecuente durante el curso de la ES (hasta el 50% de los pacientes han tenido úlceras digitales).
- Los factores de riesgo que incrementan la probabilidad (88%) de presentar úlceras digitales en el paciente con ES son: sexo masculino (OR 2.24, IC95% 1.57 – 3.20, $p < 0.0001$), Fenómeno de Raynaud de presentación temprana, velocidad de sedimentación globular > 30 mm/hr., anticuerpos anti-Scl70 e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Otros factores incluyen: afección esofágica, esclerosis cutánea difusa (únicamente cuando la HAP está presente).
- En pacientes con ES difusa, las úlceras digitales se asocian con reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono e involucreo de esófago.
- Se debe considerar el empleo de calcio antagonistas del tipo dihidropiridina (nifedipino) vía oral como opción terapéutica de primera línea en el tratamiento de Fenómeno de Raynaud asociada a ES, debido a que reduce la frecuencia y gravedad de los ataques de Fenómeno de Raynaud.
- Bosentan reduce en un 30% la ocurrencia de nuevas úlceras digitales en pacientes con ES, pero no tiene efecto sobre la curación de las úlceras.
- No se recomienda la administración de Bosentan en el tratamiento de úlceras digitales activas. Sin embargo, su uso puede ser considerado en pacientes con ES difusa con múltiples úlceras cutáneas que han documentado falla terapéutica con el empleo de calcio antagonistas e incluso prostanoides.
- Se requieren estudios clínicos controlados que permitan documentar eficacia y seguridad de sildenafil en el tratamiento de úlceras digitales asociadas a ES.

TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

MEDIDAS GENERALES

- Se recomienda evitar la actividad física excesiva en el paciente con HAP.
- El empleo de diuréticos está indicado en pacientes con HAP que presentan signos de falla ventricular derecha y retención de líquidos.

- La administración de oxígeno suplementario continuo a largo plazo está indicada en pacientes cuando la presión arterial de O₂ es consistentemente menor a 60 mmHg.
- Se debe considerar el empleo de anticoagulación oral en pacientes con HAP idiopática y asociada.
- La digoxina puede ser empleada en pacientes con HAP de frecuencia ventricular lenta, que desarrollan taquiarritmias auriculares.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE HAP

- La meta del tratamiento de los pacientes con HAP asociada a ES, es limitar la progresión de la enfermedad y mejorar la calidad de vida.
- Los antagonistas del calcio (nifedipina 120 - 240 mg/día, amlodipino 20 mg y diltiazem 240 - 720 mg/día) constituyen una opción terapéutica en el manejo de HAP clase funcional I y II de la OMS, que tienen prueba de reactividad vascular positiva. Los factores que limitan el incremento en la dosis de éstos fármacos incluyen: hipotensión y edema de extremidades pélvicas.
- Los pacientes que son tratados con calcio antagonistas deben ser vigilados estrechamente para evaluar la eficacia y seguridad de la intervención. El paciente que no mejora hasta clase funcional I o II después de un mes de tratamiento con calcio antagonistas o no hay mejoría hemodinámica a los 3 meses, se consideran como no respondedor.
- Bosentan mejora la capacidad del ejercicio, la clase funcional y algunas medidas hemodinámicas en HAP. La administración de bosentan mejora o estabiliza el estado clínico del paciente con HAP, principalmente en el primer y segundo año.
- La administración de bosentan vía oral (125 mg dos veces/día) debe ser considerado en el tratamiento de la HAP asociada a ES clase funcional II y III. Ante las recientes publicaciones que asocian sitaxsentan con daño hepático grave e incluso muerte, no se recomienda su empleo. Es importante considerar que interacciona con warfarina potenciando su efecto anticoagulante, lo que exige un mayor control.
- Ambrisentan (antagonista selectivo del receptor A de endotelina) mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP, es bien tolerado y se asocia con un bajo riesgo de alteraciones de las aminotransferasas, edema periférico e insuficiencia cardiaca congestiva.
- Sildenafil mejora la capacidad al ejercicio, clase funcional y algunas medidas hemodinámicas en HAP. Puede ser empleado en el paciente con HAP clase funcional III. Su uso está contraindicado en pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica y en tratamiento con nitritos.
- El sildenafil podría ser considerado como una opción de tratamiento en pacientes con HAP asociado a ES, en quienes el bosentan haya sido infectivo o no puede ser usado por razones de seguridad.
- En individuos con HAP que muestran una respuesta inadecuada a monoterapia, se debe considerar la combinación de dos o más terapias.
- El tratamiento con epoprostenol intravenoso continuo mejora la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP asociada a ES.
- Los efectos secundarios de la terapia con epoprostenol incluyen dolor de mandíbula, náuseas y anorexia. Los eventos adversos relacionados con la vía de administración incluyeron sepsis, celulitis, hemorragia y neumotórax (4% de incidencia para cada condición).
- A pesar de la eficacia potencial de los agentes de la prostaciclina en HAP; se deben considerar las siguientes limitantes para su empleo: necesidad de infusión continua, los cuidados permanentes del catéter, la preparación diaria del fármaco y requerimiento de personal capacitado.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

- La administración de ciclofosfamida (CF) versus placebo durante 12 meses, en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar asociada a ES, muestra mejoría de la disnea y capacidad pulmonar total en el grupo de intervención. La TCAR permite identificar los cambios en el tejido pulmonar y evaluar el efecto del tratamiento.
- la administración de ciclofosfamida oral (≤ 2 mg/Kg) vs placebo, durante un año, en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES sintomática, mostró una diferencia media absoluta en la capacidad vital forzada de 2.53% (IC 95%, 0.28 a 4.79) a favor de la ciclofosfamida versus placebo ($p < 0.03$), así como un efecto benéfico significativo pero modesto sobre la disnea, el engrosamiento de la piel y la calidad de vida.
- Los efectos secundarios más comunes entre los pacientes que reciben ciclofosfamida versus placebo incluyen: hematuria, leucopenia, neutropenia, anemia y neumonía. La diferencia entre los grupos fue significativa para leucopenia y neutropenia ($p < 0.05$.)
- Derivado de los resultados procedentes de ensayos clínicos y a pesar de su toxicidad conocida, el uso de ciclofosfamida debe ser considerado para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES.
- Es posible que los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada ES, que sean tratados con CF en estadios tempranos de la enfermedad pulmonar, puedan tener una mejor respuesta al tratamiento.
- Se requieren estudios clínicos controlados de adecuada calidad metodológica que permitan sustentar la eficacia de mofetil micofenolato respecto a la mejoría de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES.
- Hasta el momento, los hallazgos de estudios clínicos no apoyan el uso de bosentan en el tratamiento de enfermedad pulmonar intersticial asociada a ES.

SOBREVIDA, CAUSAS DE MUERTE Y EVALUACIÓN

- Los factores de riesgo independientes que incrementan la mortalidad son: involucro renal, afección cardiaca, involucro pulmonar y presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa 1.
- El involucro de órganos internos y los anticuerpos anti-topoisomerasa 1 son factores determinantes de mortalidad.
- El paciente que presenta afección grave de un órgano, tiene mayor probabilidad de tener afección grave en otro órgano durante la evolución de la enfermedad. La presencia de esclerosis cutánea difusa al inicio de la enfermedad correlaciona con el involucro renal, afección cardiaca y la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa 1.
- Los factores genéticos predictores de mortalidad en esclerosis sistémica temprana son los alelos HLA DRB1*0802 y DQA1*0501.
- La edad > 65 años (HR 4.37, IC95% 1.98 – 9.67, $p < 0.001$), la capacidad vital forzada $< 50\%$ de lo normal (HR 4.83, IC85% 2.06 – 11.31, $p < 0.001$), la presencia de arritmia clínicamente significativa en el electrocardiograma (2.18, IC95% 1.05 – 4.50, $p = 0.035$), hipertensión arterial $\geq 140/90$ mmHg (HR 3.14, IC95% 1.59 – 6.17, $p < 0.001$), el índice de masa corporal < 18.5 , $p < 0.001$) y la presencia de fibrosis pulmonar en la radiografía de tórax (HR 2.46, IC95% 1.20 –

5.02, $p=0.014$) son predictores significativos de mortalidad en el paciente con esclerosis sistémica temprana.

- La tasa de supervivencia en un cohorte de 204 pacientes con ES (seguimiento de 8 años, 1635 pacientes/año) fue de 95, 85, 75 y 55% al primer año, a los 5, 10 y 20 años, respectivamente, después del primer síntoma de la enfermedad. La supervivencia fue menor en los pacientes con enfermedad renal e hipertensión pulmonar.
- La hipertensión arterial pulmonar (HR 7.246, IC 95% 4.0 – 13.1), la edad al primer síntoma (HR 1.052 IC95% 1.025 – 1.080), la duración de la enfermedad (HR 1.047 por año, IC95% 1.008 – 1.087) y el score cutáneo de Rodnan (HR 1.045, IC95% 1.023 – 1.066) se asocian con incremento en la mortalidad.
- Las principales causas de muerte asociada con la enfermedad son la hipertensión arterial pulmonar, fibrosis pulmonar y causas cardíacas (insuficiencia cardíaca y arritmias).
- Las principales causas de muerte no relacionada con la enfermedad incluyen cáncer, infección y alteraciones cardíacas.
- La mejoría en el pronóstico del paciente con ES, es resultado de un diagnóstico temprano, atención médica multidisciplinaria, manejo terapéutico por un experto en el manejo de la enfermedad y el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de la enfermedad en el paciente con crisis renal.
- Los instrumentos diseñados para evaluar la evolución de la esclerosis sistémica pueden dividirse en tres grupos: a) los que evalúan sólo el grado de afección dérmica (Índice cutáneo modificado de Rodnan), b) los instrumentos que exploran la extensión y la magnitud de alteración de los diferentes órganos y sistemas (ejemplo Medsger TA y cols.) y, c) cuestionarios que evalúan capacidad funcional.
- El sistema de evaluación de la afección dérmica modificado de Rodnan, emplea una escala del grado de engrosamiento de la piel (0 a 3) y se limita a 17 áreas anatómicas que incluyen: zonas centrales (cara, superficie anterior del tórax y abdomen) y zonas bilaterales (dedos, dorso de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas y dorso de los pies). La puntuación máxima que puede presentar un paciente es de 51 puntos.
- El EUSTAR ha creado una escala para evaluar si la enfermedad está activa; para ello se valoran 10 aspectos de la enfermedad y se debe obtener una puntuación ≥ 3 para considerarse que la enfermedad está activa.
- Es recomendable evaluar el curso de la enfermedad, el grado de afección sistémica y la funcionalidad de todo paciente con ES.

CRITERIOS DE REFERENCIA

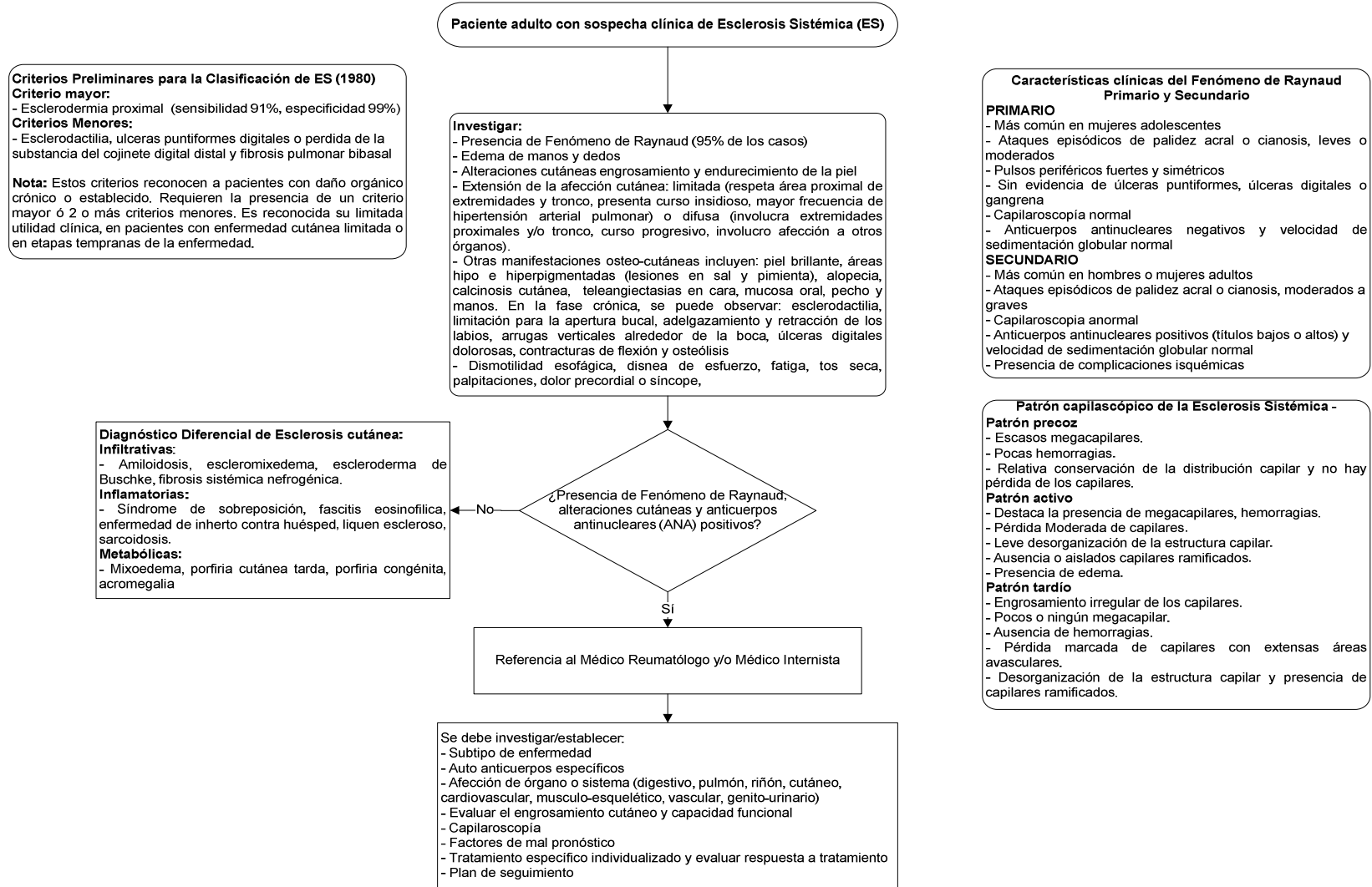
- Se recomienda referir al médico Reumatólogo y/o Médico Internista, a aquel paciente con evidencia de FR, edema de dedos y anticuerpos antinucleares positivos.
- Los pacientes con factores de riesgo para desarrollar crisis renal asociada a esclerosis sistémica se tendrán que referir a segundo nivel de atención de forma inmediata a Reumatología y/o Medicina Interna para su estudio y tratamiento.
- Los pacientes que desarrollan hipertensión arterial grave se deberán tratar en Unidad de Cuidados Intensivos con manejo transdisciplinario dependiendo de la situación clínica.
- Los datos iniciales importantes que deben tomarse en cuenta para referir al paciente son fenómeno de Raynaud, anticuerpos antinucleares y dedos tumefactos. En caso de presentar además un estudio

positivo como anormalidades en la capilaroscopia, presencia de anticuerpos anti-centrómero, anti-Scl70 o anti-topoisomerasa-I, se establece el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.

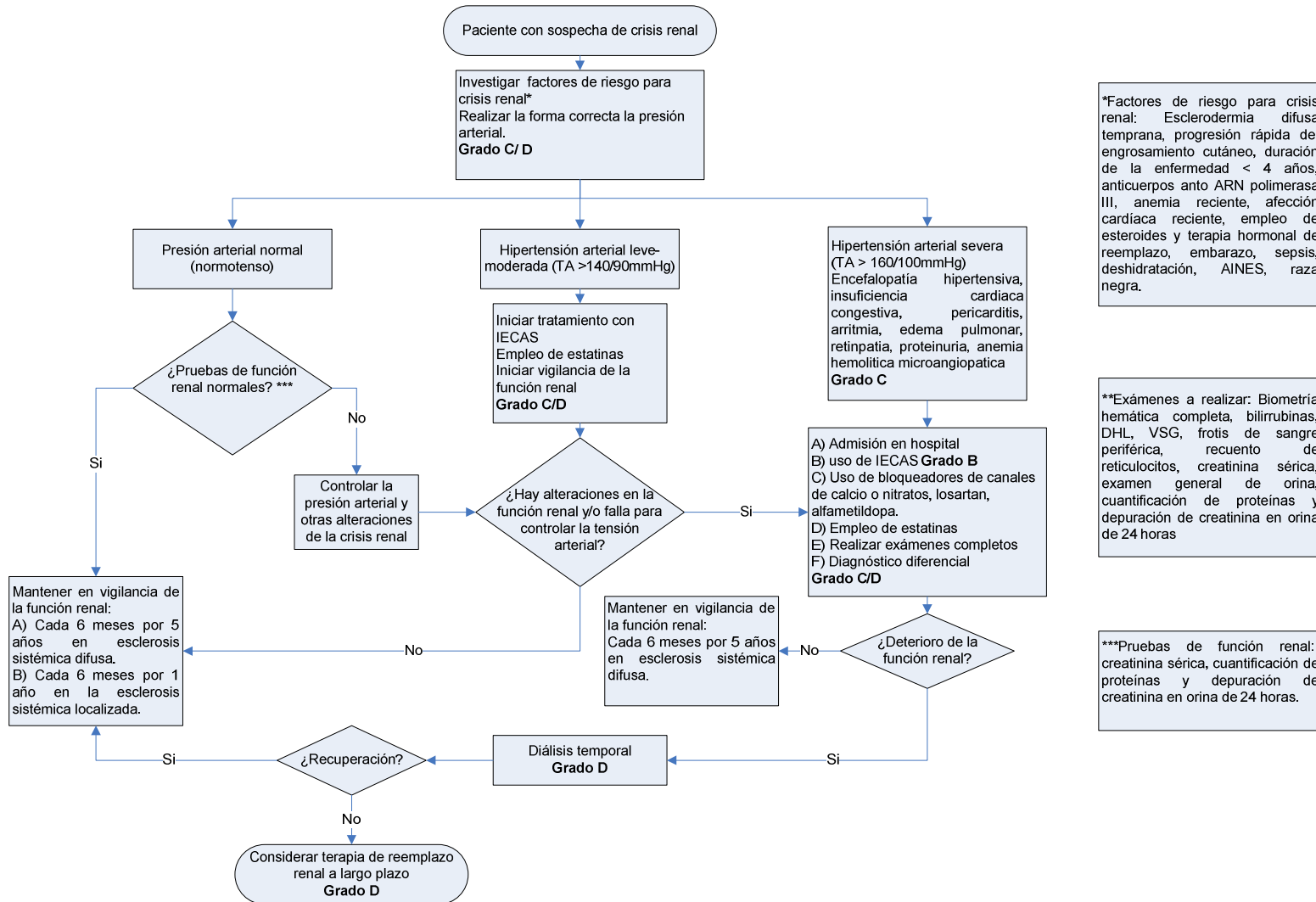
- Los pacientes con fenómeno de Raynaud, dedos tumefactos y anticuerpos antinucleares positivos, deben ser evaluados en segundo nivel para realizar capilaroscopia, determinación de anticuerpos anticentrómero y anti-topoisomerasa-I o anti-Scl 70, lo que incrementa la posibilidad de establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica de muy reciente inicio.
- Se debe referir al segundo nivel de atención (Medicina Interna) a todo paciente con ES cuando presenten datos clínicos de disnea inexplicable, dolor torácico asociado, síncope e intolerancia al ejercicio.
- Se debe referir a segundo nivel de atención al paciente con ES cuando la auscultación clínica revele reforzamiento de segundo ruido cardiaco en foco pulmonar y/o tricúspide o soplo en los mismos focos o datos de insuficiencia cardiaca o bien un electrocardiograma con datos de hipertrofia de cavidad derecha más datos de insuficiencia cardiaca congestiva derecha.
- Se debe referir a segundo nivel de atención al paciente con ES cuando la radiografía de tórax muestre imágenes en vidrio despulido y/o patrón intersticial en panal de abeja, hipertrofia de cavidades derechas e hipertrofia de arteria pulmonar.
- Se debe referir a tercer nivel de atención al paciente con diagnóstico establecido de ES con evidencia clínica y de imagen de HAP para realizar evaluación transdisciplinaria, indicar tratamiento, definir el seguimiento y establecer el pronóstico.

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO CLÍNICO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE ESCLEROSIS SISTÉMICA



ALGORITMO 2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

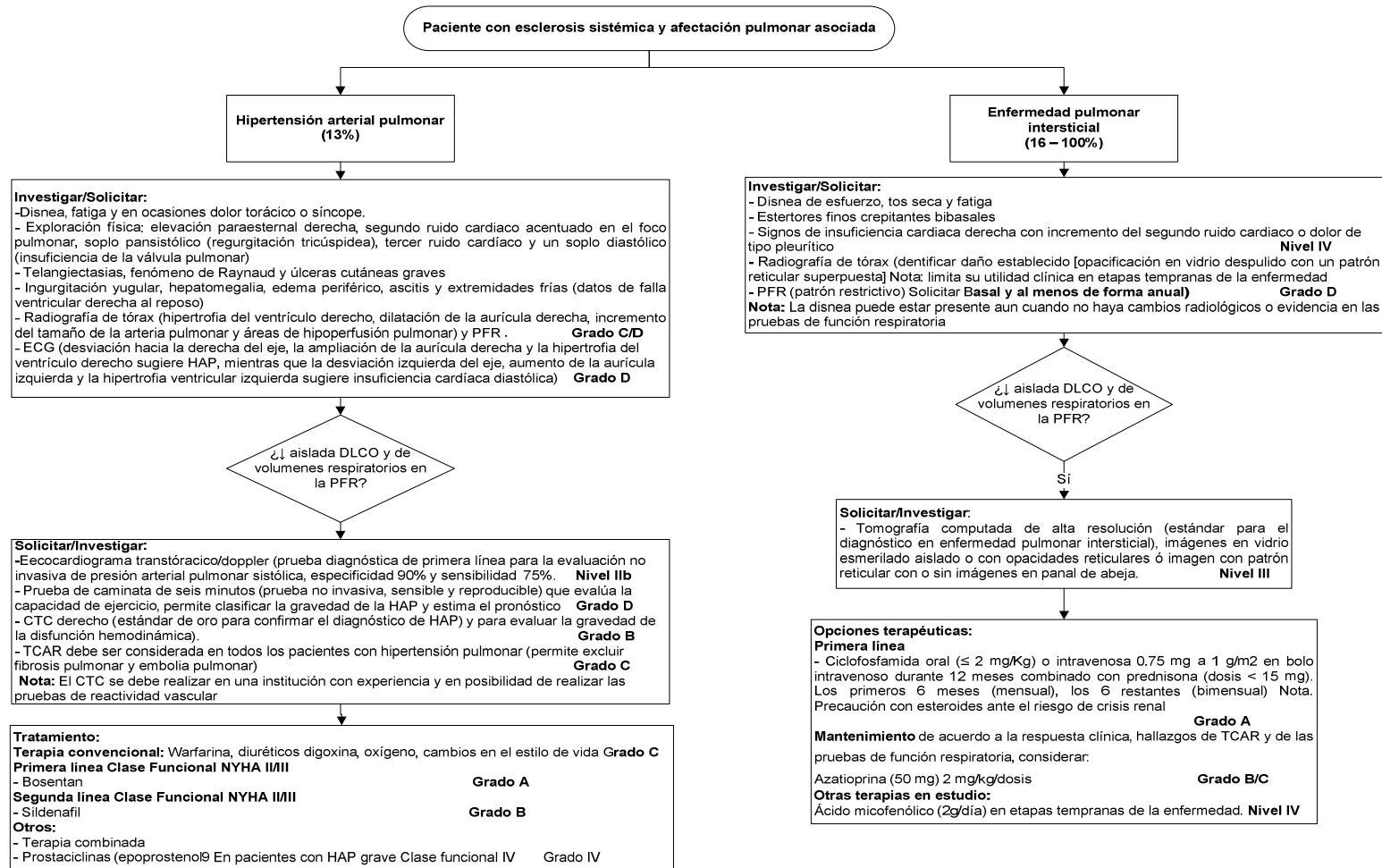


*Factores de riesgo para crisis renal: Esclerodermia difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad < 4 años, anticuerpos anto ARN polimerasa III, anemia reciente, afección cardíaca reciente, empleo de esteroides y terapia hormonal de reemplazo, embarazo, sepsis, deshidratación, AINES, raza negra.

**Exámenes a realizar: Biometría hemática completa, bilirrubinas, DHL, VSG, frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos, creatinina sérica, examen general de orina, cuantificación de proteínas y depuración de creatinina en orina de 24 horas

***Pruebas de función renal:: creatinina sérica, cuantificación de proteínas y depuración de creatinina en orina de 24 horas.

ALGORITMO 3. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA



Abreviaturas: PFR (Pruebas de función respiratoria), TCAR (Tomografía computada de alta resolución), ECG (electrocardiograma), CTC (Cateterismo cardiaco), DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono)