ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

RESUMEN

La esclerosis sistémica se caracteriza por un engrosamiento cutáneo generalizado con mayor o menor afectación visceral; precisamente, la evolución de ésta es lo que determina la gravedad de la enfermedad. Cuando la progresión es lenta, pueden tardar varias décadas en manifestarse el desarrollo de enfermedad visceral; esta forma lentamente progresiva es conocida como esclerodermia cutánea limitada, y su pronóstico varía en función de la extensión de la enfermedad. Por el contrario, los cuadros de esclerosis sistémica rápidamente progresivos son a menudo fatales. Además, la esclerosis sistémica puede superponerse con otras afecciones reumáticas de origen autoinmune, como la esclerodermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo. La patogénesis de la esclerosis sistémica se caracteriza por tres características esenciales: vasculopatía de vasos pequeños, desregulación de la inmunidad innata y adaptativa, y fibrosis extensa de la piel y de las vísceras. Por el momento no se dispone de ningún tratamiento etiológico; ni siquiera estamos en condiciones de inhibir eficazmente o retrasar la progresión de la enfermedad. Por ello, el tratamiento está dirigido al control de los síntomas y de las disfunciones orgánicas, lo que permite incrementar la calidad de vida de los pacientes. Los farmacéuticos españoles han mantenido un interés permanente en el ámbito de las enfermedades raras, colaborando desde hace muchos años con las organizaciones de pacientes, tanto desde una perspectiva profesional sanitaria como en la sensibilización social sobre grave problema. La participación profesional de los farmacéuticos, más allá de sus obvias responsabilidades asistenciales y de control de los medicamentos en el ámbito de su actuación (comunitaria u hospitalaria), se complementa particularmente en el caso de los farmacéuticos comunitarios con la posibilidad de suministrar información a la población y redirigir a posible pacientes no diagnosticados y a sus cuidadores a los centros sanitarios y dependencia oficiales, donde pueden recibir una respuesta especializada y eficaz a su problema.

INTRODUCCIÓN

El término **esclerosis** se aplica a aquellas condiciones patológicas que suponen un endurecimiento anómalo de un tejido u órgano, generalmente como consecuencia del aumento progresivo de células de tejido conjuntivo que forman parte o están intercaladas en su estructura. Aunque habitualmente, el término se utiliza para describir patologías relacionadas específicamente con determinados órganos o sistemas, como los vasos sanguíneos (arteriosclerosis) o los nervios (esclerosis múltiple), la afectación multiorgánica define a la **esclerosis sistémica**. El término **esclerodermia** se refiere específicamente a la manifestación externa más característica de la esclerosis sistémica, el endurecimiento y engrosamiento de la piel.

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una **enfermedad rara** de carácter crónico e incapacitante caracterizada por afectación microvascular, activación del sistema inmunitario y aumento de la deposición proteínas de la matriz extracelular en la piel y en los órganos internos, que se traduce en fibrosis difusa, cambios degenerativos y anomías vasculares en la piel, articulaciones y órganos internos, particularmente en esófago, intestino, pulmones, corazón y riñones. Los síntomas más característicos incluyen el fenómeno de Raynaud, el dolor articular diseminado (poliartralgia), disfagia, pirosis, hinchazón y engrosamiento de la piel, y contracturas de los dedos. Las afectaciones pulmonar, cardíaca y renal son responsables de la mayoría de los casos de muerte asociados a la esclerosis sistémica.

La esclerosis sistémica varía en gravedad y progresión, y se caracteriza por un engrosamiento cutáneo generalizado con mayor o menor afectación visceral; precisamente, la evolución de ésta es lo que determina la gravedad de la enfermedad. Cuando la progresión es lenta, pueden tardar varias décadas en manifestarse el desarrollo de enfermedad visceral; esta forma lentamente progresiva es conocida

como esclerodermia cutánea limitada, y su pronóstico varía en función de la extensión de la enfermedad. Por el contrario, los cuadros de esclerosis sistémica rápidamente progresivos son a menudo fatales. Además, la esclerosis sistémica puede superponerse con otras afecciones reumáticas de origen autoinmune, como la esclerodermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

Las **formas clínicas** más típicas de la esclerosis sistémica son:

- **Forma limitada (síndrome de CREST; *limited Systemic Sclerosis*, *lSSc*)**: A menudo pasa desapercibida durante mucho tiempo. Se caracteriza por la aparición de cambios en la piel, que afectan prioritariamente a la cara y a las partes distales de las extremidades superiores (manos) e inferiores (pies). Es típico el endurecimiento de la piel, no excesivo pero persistente. No parece que exista correlación entre el grado de endurecimiento de la piel y el de afectación de los órganos internos. El término *síndrome CREST*, hace relación a la existencia de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia, telangiectasias. En esta forma, el órgano más comúnmente dañado es el **tracto gastrointestinal**, particularmente el esófago, seguido por **la enfermedad pulmonar intersticial**. La **afectación cardíaca** es relativamente rara, pero con relativa frecuencia se desarrolla una **hipertensión arterial pulmonar** severa y **cirrosis biliar** primaria. La presencia y una rápida progresión de la disnea a largo plazo, especialmente si coexiste con una insuficiencia cardíaca, suele sugerir la existencia de hipertensión arterial pulmonar y se relaciona con un mal pronóstico.
- **Forma generalizada o difusa (*diffuse Systemic Sclerosis*, *dSSc*):** Tiene un curso clínico mucho más grave y agresivo que la forma limitada. Se caracteriza por la existencia de lesiones cutáneas simétricas, difusas, que incluyen la cara, puntos proximales de las extremidades (aunque en ocasiones respeta los dedos) y el torso, y endurecimiento de la piel, que suele progresar rápidamente, (3-6 años). La afectación de los órganos es casi simultánea al endurecimiento de la piel, siendo muy frecuente la afectación pulmonar, y algo menos la del tracto gastrointestinal, corazón y los riñones. La rapidez del cambio y el grado de daño de los órganos se correlaciona – a diferencia de la forma clínica limitada – con el grado y la extensión del endurecimiento de la piel. Las lesiones orgánicas que surgen al inicio condicionan el curso posterior de la enfermedad.
- **Esclerodermia sin cambios en la piel** (***Systemic Sclerosis sine scleroderma*; *SSss***): Caracterizada por la presencia de los síntomas típicos ligados al daño de sistemas y órganos internos, pero sin lesiones cutáneas.
- **Síndrome de superposición:** Tal nombre se debe a que se suman las características clínicas de la esclerosis sistémica con síntomas y signos de otra enfermedad sistémica del tejido conectivo, habitualmente artritis reumatoide, dermatomiositis o lupus eritematoso sistémico.
- **Síndrome de alto riesgo de desarrollo de esclerosis sistémica**: Caracterizado por la presencia de fenómeno de Raynaud, y por la presencia de autoanticuerpos específicos para la esclerosis sistémica, pero sin esclerosis de la piel ni daños orgánicos. La mayoría (65-80%) de estos casos acabarán desarrollando esclerosis sistémica, principalmente la forma limitada.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis sistémica es más frecuente en personas de entre 20 y 50 años (el "pico" de diagnóstico se produce en la población entre 40 y 50 años) y es rara en niños. Aunque la esclerosis sistémica tiene una distribución mundial, la prevalencia varía sustancialmente en todo el mundo, con valores bajos (<150 por millón) en el norte de Europa y Japón, frente a los más altos (276-443 por millón) en el sur de Europa, Norteamérica y Australia. Según *Orphanet (Hachula, 2010*), la prevalencia se estima en aproximadamente 1:6.500 adultos. Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, las mujeres tienen un mayor riesgo que los hombres (proporción 4: 1), y la etnicidad juega un papel crítico en las manifestaciones de la enfermedad y la mortalidad (especialmente en personas de raza negra).

El factor de riesgo más importante para padecer esclerosis sistémica es tener un familiar que sufra la enfermedad. El riesgo relativo es del 1,6% en familiares de pacientes con esclerosis sistémica y del 0,026% en la población general. Entre las enfermedades autoinmunes es la que posee menor concordancia entre gemelos monocigóticos (4,2%), por lo que parece evidente que la base genética no permite explicar por sí sola el desarrollo de la esclerosis sistémica.

Un reciente metanálisis (*Rubio, 2017*) ha incluido a todos los estudios publicados sobre esclerosis sistémica asociados con la exposición ocupacional y medioambiental. En él se comprobó que la exposición a **sílice** incrementaba el riesgo en 2,8 veces (*Odds ratio*, OR=2,81; $IC_{95\%}$ 1,86 a 4,23; p<0,001) en 15 estudios de casos y controles y en 17,5 (OR=17,52; $IC_{95\%}$ 5,98 a 51,37; p<0,001) en 4 estudios de cohortes. El metanálisis de la exposición a los **disolventes** incluyó 13 estudios de casos y controles, donde el riesgo fue 2 veces superior (OR=2,00; $IC_{95\%}$ 1,32 a 3,02; p=0,001); el de la exposición a **implantes mamarios** incluyó 4 estudios de casos y controles, con un incremento del 68% (OR=1,68; $IC_{95\%}$ 1,65 a 1,71; p<0.001) y 6 estudios de cohortes, con incremento estadísticamente no significativo del 113% (OR=2,13; $IC_{95\%}$ 0,86 a 5,27; p=0,10); el metanálisis de la exposición a las **resinas epoxídicas** incluyó 4 estudios de casos y controles encontrando un factor de riesgo de 3 (OR=2,97; $IC_{95\%}$ 2,31 a 3,83; p<0.001).

Por el contrario, no encontraron ninguna relación el metanálisis de la exposición a los **pesticidas**, incluyó 3 estudios de casos y controles (OR=1,02; $IC_{95\%}$ 0,78 a 1,32; p=0,90), ni el de la exposición a **humos de soldadura**, que incluyó 4 estudios (OR=1,29; $IC_{95\%}$ 0,44 a 3,74; p=0,64).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de la esclerosis sistémica se caracteriza por tres características esenciales: vasculopatía de vasos pequeños, desregulación de la inmunidad innata y adaptativa, y fibrosis extensa de la piel y de las vísceras. Esta última es un factor determinante del elevado nivel de morbilidad y mortalidad de la enfermedad y parece ser el resultado de la interacción de mediadores inmunes y otros factores de crecimiento con fibroblastos tisulares sensibles, lo que resulta en un aumento de la deposición de proteínas de la matriz extracelular en la piel y los órganos internos. Como ya se ha indicado, aunque la fibrosis cutánea es el rasgo más característico de la esclerosis sistémica, la fibrosis visceral es la auténtica responsable del daño orgánico y, en definitiva, de las principales consecuencia clínicas.

En la esclerosis sistémica, la piel produce fibras de colágeno más compactas en la dermis reticular, adelgazamiento epidérmico, pérdida de las crestas epidérmicas y atrofia de los anexos dérmicos. Pueden acumularse linfocitos T, y aparece una extensa fibrosis en las capas dérmica y subcutánea. En los pliegues de las uñas las asas capilares se dilatan y se pierden algunas asas microvasculares. En las extremidades se produce una inflamación crónica y fibrosis de la membrana sinovial y superficies y tejidos blandos periarticulares.

Los síntomas clínicos y los datos histológicos sugieren que la lesión vascular y el daño endotelial son los primeros eventos patogénicos en la esclerosis sistémica (*Fuschiotti, 2016*), posiblemente iniciados por virus, autoanticuerpos o productos químicos diversos. Las células endoteliales activadas aumentan la expresión de las *moléculas de adhesión celular (MAC)*, como la proteína 1 de adhesión celular vascular (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular (ICAM) y la E-selectina, así como determinadas quimiocinas, como MCP-1, MIP-1α y MIP-1β, todo los cual conduce a un reclutamiento de células inflamatorias. Las células endoteliales también producen endotelina-1 y factor de crecimiento del tejido conectivo, que estimulan la proliferación de células del músculo liso vascular y la producción de proteínas de la matriz extracelular. El engrosamiento progresivo de la pared del vaso resulta en un estrechamiento de la luz de los capilares y en la pérdida de los microvasos, lo que se traduce en hipoxia y estrés oxidativo celular. Además, los procesos de reparación vascular y de angiogénesis se encuentran

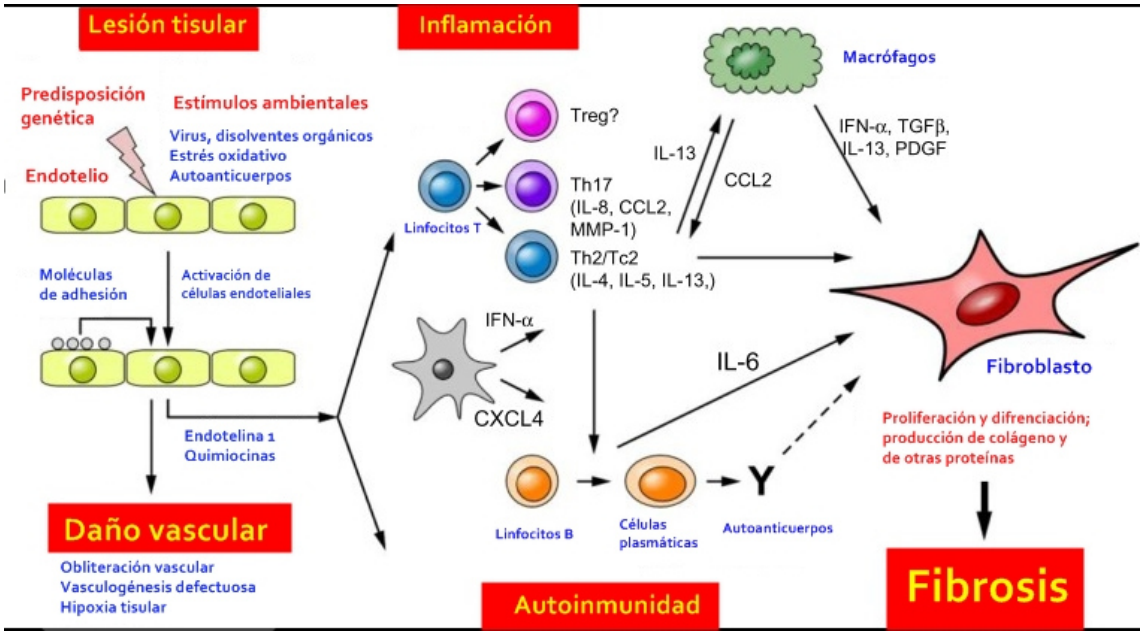
alterados en la esclerosis sistémica, lo que facilita la cronificación de la enfermedad. La infiltración de las células inflamatorias es prominente incluso durante los estadios tempranos de la enfermedad y a menudo se observa a nivel perivascular, precediendo al desarrollo de vasculopatía y fibrosis.

No puede decirse que la esclerodermia sea propiamente una enfermedad hereditaria; no obstante, hay una incuestionable evidencia de que los factores genéticos contribuyen a su susceptibilidad, como lo demuestra el hecho de que la enfermedad tenga una incidencia 60 veces mayor dentro de familias con algún afectado que entre la población general (*Arnett, 2001*). Entre los polimorfismos asociados con la predisposición de los pacientes a desarrollar la enfermedades se incluyen algunos que afectan a los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II (*Jing, 2014),* genes asociados al metabolismo de las moléculas de la matriz extracelular (*Wipff, 2010)* y genes que codifican proteínas implicadas en el control de la inmunidad innata, la activación de los macrófagos y las funciones de las células T (*Ramos, 2015)*.

Los factores ambientales parecen actuar como desencadenantes precoces de la enfermedad. Parece que algunos virus, como el citomegalovirus humano, el parvovirus B y el virus de Epstein-Barr (*Ferri, 2014)*, contribuyen al desarrollo de la esclerodermia, induciendo daño vascular y proliferación de fibroblastos. Sin embargo, se han citado otros posibles factores ambientales, como las drogas, así las exposiciones ambientales y ocupacionales a diversos disolventes orgánicos y otras sustancias químicas, como el cloruro de vinilo o la sílice, e incluso nanopartículas procedentes de contaminación derivada del tráfico, especialmente con motores diésel (*Mastrofrancesco, 2014*). En cualquier caso, parece existir una amplia variabilidad en la susceptibilidad personal.

En la **figura 1** puede observarse un esquema simplificado de la patogénesis de la esclerosis sistémica, donde interaccionan los factores genéticos y ambientales, implicando procesos vasculares, inmunológicos y fibróticos entrecruzados, aunque los daños vasculares y endoteliales constituyen los fenómenos patogénicos iniciales. La activación de las células endoteliales incrementa la expresión de las moléculas de adhesión celular y la secreción de quimiocinas, lo que se traduce en inflamación y reacciones autoinmunes. Los macrófagos y los linfocitos T son los principales tipos de células inflamatorias, produciendo citocinas y factores de crecimiento que inducen la síntesis de proteínas de la matriz extracelular por los fibroblastos, dando lugar a una fibrosis progresiva. Los linfocitos T también están implicados en la producción de autoanticuerpos. Asimismo, la homeostasis anormal y la activación de los linfocitos B están probablemente implicadas en el inicio de la esclerosis sistémica, dando lugar a células plasmáticas y a la producción de **auto-anticuerpos**. En este sentido, comparte varios genes de susceptibilidad con el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide como IRF5, STAT4 y CD247, poniendo de manifiesto la existencia de autoinmunidad compartida.

Figura 1. Modelo de la patogénesis de la esclerosis sistémica



__CCL2__: Proteína 1 quimioatractora de monocitos (MCP1; chemokine [C-C motif] ligand 2, CCL2); __CXCL-4__ (chemokine [C-X-C motif] ligand 4; Factor plaquetario 4; PF4); __ECM__: matriz extracellular; __IFN__: interferón; __IL__: interleucina; __MMP-1__: metaloproteinasas de matriz de tipo 1; __PDGF__: Factor de crecimiento derivado de plaquetas (platelet-derived growth factor); __TGFβ__: Factor de crecimiento transformante beta (transforming growth factor beta); __Tc__: Linfocitos T citotóxicos; __Treg__: linfocitos T reguladores; __Th__: linfocitos T facilitadores.

ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)

Los anticuerpos antinucleares (*ANA; AntiNuclear Antibodies*) se unen selectivamente a diversos componentes del núcleo celular y su concentración está significativamente aumentada en los pacientes con enfermedades de origen autoinmune. Son inmunoglobulinas IgG (mayoritariamente), IgM y C_3 dirigidas contra ADN, ARN o proteínas nucleares, nucleolares o citoplásmicas, que aparecen como resultado de una reacción de autoinmunidad en sujetos genéticamente predispuestos (HLA-B8, HLA-DR2 y HLA-DQ3). No obstante, debe tenerse presente que algunos medicamentos (atenolol, hidralazina, infliximab, labetalol, lovastatina, piroxicam, procainamida), así como enfermedades virales y bacterianas pueden desencadenar también la aparición de ANA.

En realidad, los ANA se encuentran presentes – aunque en bajas concentraciones – en la mayor parte de la población. Alrededor de un 5% de ésta (mayor en mujeres) presenta una concentración significativamente aumentada; la mitad llega a desarrollar alguna enfermedad autoinmune. Los más relacionados con la esclerosis sistémica son los **ANA globales** (la prueba tiene un 70-90% sensibilidad). Dentro de los ANA, pueden distinguirse los siguientes subtipos:

- **Anticuerpos anti-topoisomerasa I** (*Scl-70*): son producidos frente a la ADN topoisomerasa I, una enzima involucrada en el desplegado del ADN enrollado. Está localizada en el nucleoplasma, en el nucléolo y en la región del organizador nucleolar. El peso molecular de la topoisomerasa I nativa es 110 kD, pero pequeños fragmentos proteolíticos de 100 kD, 87 kD y 70 kD (*Scl-70*) son funcionalmente activos. Son específicos para esclerosis sistémica (93 %) y asociados a mal pronóstico. Los pacientes con Scl-70 presentan tempranas y muy importantes manifestaciones renales, enfermedad pulmonar intersticial, acroosteolitis y complicaciones intestinales. Pueden presentarse en pacientes con fenómeno de Raynaud, antes del desarrollo de la esclerosis sistémica. Los títulos tienden a permanecer estables.
- **Anticuerpos anti-centrómero** (*ACA*): se asocian característicamente a la forma limitada de esclerosis sistémica con afectación distal, que no sobrepasa las articulaciones de los codos y las

rodillas (52-82%). Son raros (8%) en la forma difusa y en otras enfermedades del tejido conectivo. El centrómero posee tres proteínas: CENP A de 17 kd, CENP B de 80 kD y CENP C de 140kD, presentes en la membrana interna y externa de la placa trilaminar del cinetocoro.

- **Anticuerpos anti-ARN polimerasa (I-III):** forman parte del conjunto de **anticuerpos antinucleolares**. Se asocian a esclerodermia difusa y aparecen junto a los Scl-70. Las tres clases de ARN polimerasa (I, II, III) catalizan la transcripción de diferentes conjuntos de genes de ARN de la célula. El I sintetiza precursores de ARN ribosomal en el nucléolo, el II sintetiza los precursores de ARN mensajero y la mayoría de ARN nuclear en el nucleoplasma y, por último, el III sintetiza ARN incluyéndose ARN ribosomal y transfiere ARN en el nucleoplasma. Cada clase de ARN polimerasa es un complejo multiproteico compuesto por dos grades proteínas distintas con pesos moleculares mayores a los 100 kD y una colección de pequeñas proteínas, algunas de las cuales están unidas por dos o tres clases de enzimas. Los anticuerpos anti-ARN-polimerasa I, II y III están asociados con formas cutáneas difusas en esclerosis sistémica y con enfermedad más severa. Son altamente específicos. Hay una prevalencia de complicaciones en órganos internos, principalmente en corazón y riñón. Los anti-ARN-polimerasa III se consideran marcadores predictores de crisis renal.
- **Anticuerpos anti-fibrilarina** (anti-U3- nRNP): la *fibrilarina* es una proteína básica de 34 kD, una de las seis subunidades proteicas componentes de U3-nRNP. Está involucrada probablemente en la maduración del pre-rARN, formación de las subunidades ribosómicas y ensamblado de los ribosomas. Los anticuerpos anti-antifibrilarina son específicos de pacientes con esclerosis sistémica, principalmente frecuentes en individuos de raza negra sin síntomas articulares, pero con complicaciones en músculo esquelético e intestino delgado. La hipertensión pulmonar es observada en pacientes de todas las razas.

MECANISMOS EPIGENÉTICOS

El complejo mecanismo patogénico por el que los factores ambientales y genéticos interactúan entre sí parece fundamentarse en la existencia de mecanismos epigenéticos; es decir, que no implican alteraciones en la *secuencia* del ADN, sino que incluyen cambios en la *expresión* del ADN y de varios micro-ARN (miARN); recientes datos sugieren que estos últimos son elementos clave en la patogénesis de la esclerosis sistémica.

- **Micro-ARN:** son pequeñas cadenas de ARN no codificantes que funcionan como inhibidores endógenos de la expresión genética al unirse a la región 3' del ARN mensajero, inhibiendo su transducción o promoviendo su degradación. Hay datos que confirman que una expresión particular de micro-ARN en pacientes con esclerosis sistémica modularía genes que codifican colágeno, metalopeptidasas e integrinas en los fibroblastos, por lo que estas partículas tendrían un papel fundamental en el proceso de fibrosis. En la patogénesis de la esclerosis sistémica habría una expresión genética aberrante producto de un control post-transcripcional defectuoso mediado por micro-ARN. No solo los niveles de micro-ARN están alterados en los pacientes con esclerosis sistémica, sino que la detección de micro-ARN específicos se correlaciona con el subtipo de esclerosis sistémica y con la severidad de la enfermedad, por lo que se postula que serían potencialmente útiles como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la esclerosis sistémica.
- **Metilación del ADN:** es uno de los mecanismos epigenéticos más estudiados en la esclerosis sistémica. Implica la adición de un grupo metilo al ADN, lo que promueve una configuración de éste más condensada que bloquea el acceso de los activadores de la transcripción y, por lo tanto, inhibe la transcripción genética.
    - En concreto, se ha observado un deficiente proceso de metilación (hipometilación) en el gen que codifica para la integrina-α9, una glicoproteína de membrana que media la adhesión célula-célula y matriz celular. La consecuencia de esto es una sobreexpresión de

integrinas que contribuye a la diferenciación de miofibroblastos y la activación del factor de crecimiento transformante β (TGF-β). Asimismo, los linfocitos T CD_4 de pacientes con esclerosis sitémica tienen un nivel de metilación del ADN disminuido. Además, la metilación del ADN de secuencias reguladoras en estos linfocitos afecta al factor de transcripción requerido para la generación de linfocitos T reguladores, alterando su número en estos pacientes. Por otro lado, en los linfocitos T CD_4 de estos pacientes se evidencia una sobreexpresión de CD70, molécula coestimuladora de linfocitos B, que se debería a una hipometilación del ADN de su promotor.

  - Se encontró hipermetilación de ADN en fibroblastos de pacientes con esclerosis sistémica, y el tratamiento con desoxicitidina (un inhibidor de la ADN metiltransferasa) disminuye los niveles de colágeno en los mismos. También se ha observado hipermetilación del ADN en células endoteliales de pacientes con esclerosis sistémica, que disminuye la expresión del gen BMPR2 y las vuelve más vulnerables a la apoptosis.

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

Es muy importante tener en cuenta que todas estas alteraciones epigenéticas son potencialmente reversibles y podrían ser contrarrestadas por el tratamiento con moléculas específicas, modificando potencialmente el curso de la enfermedad (*Aringer, 2017*).

ASPECTOS CLÍNICOS

ALTERACIONES MICROVASCULARES

El **fenómeno de Raynaud** es una enfermedad que afecta los vasos sanguíneos, sobre todo los de los dedos de las manos y los pies, y que hace que los vasos sanguíneos se contraigan cuando la persona siente frío o estrés. Durante un episodio, los dedos de las manos y los pies cambian de color, pudiendo pasar del blanco al azul y después al rojo, en una secuencia característica; también se puede experimentar sensación de frío y entumecimiento, debido al déficit de circulación sanguínea a través de los pequeños vasos y capilares. Suele existir afectación bilateral de los dedos de la mano y también del pie. El episodio suele durar entre unos pocos segundos hasta varios minutos, raramente más de 15. Una

vez acaba el episodio de vasoconstricción y la sangre vuelve a su flujo normal, el frecuente que el paciente pueda sentir un dolor pulsante u hormigueo en los dedos. Aparece en el 100% de las formas de esclerodermia limitada y hasta en el 90% de las formas difusas. Pueden llegar a originar infartos en los pulpejos de los dedos con ulceraciones o gangrena, con riesgo de complicaciones de tipo infeccioso, que pueden incluso afectar al hueso subyacente. Curiosamente, su ausencia se ha asociado a un mayor riesgo de afectación renal de la esclerosis sistémica. Su manifestación puede preceder en muchos años a la aparición de esclerosis sistémica.

LESIONES CUTÁNEAS

La lesión cutánea típica de la esclerosis sistémica evoluciona en tres fases. En la primera, la **edematosa**, la piel está tensa con presencia de un edema difuso e indoloro, y pueden aparecer cambios de coloración. En la fase **indurada** el edema es sustituido por un engrosamiento endurecido de la dermis que hacer perder los pliegues cutáneos, dificultando la movilidad de los dedos, especialmente la extensión, y la apertura bucal; la epidermis se adelgaza, por lo que la piel se torna fina y brillante. Desaparece el pelo y la sudoración en las extremidades. Pueden aparecer trastornos – por exceso o por déficit – de la pigmentación, por lo que la piel pude adoptar un aspecto moteado. Los dedos se afilan progresivamente y pueden aparecer úlceras en zonas distales (pulpejo de los dedos) o sobre prominencias óseas, lo que les vuelve más vulnerables a los traumatismos. En la fase más tardía, la **atrófica**, el engrosamiento dérmico desaparece y vuelven a aparecer los pliegues cutáneos, aunque la epidermis y los anejos cutáneos permanecen atróficos. Hay atrofia de las puntas de los dedos, en las uñas y acortamiento de las falanges distales.

La cara adquiere un aspecto muy característico (*cara en máscara*), con pérdida de los pliegues fisiológicos, lo que proporciona inicialmente un aspecto de falsa juventud, con la piel tensa, nariz afilada y ganchuda, boca estrecha con pliegues radiales en contorno, con incapacidad para abrir ampliamente la boca (*microstomía)* y para sacar la lengua; hiperpigmentación de la piel (hiperpigmentación rodeada por la zona de hipopigmentación);

En las mejillas, dorso de nariz, frente y labios pueden observarse las típicas telangiectasias o *arañas vasculares,* es decir, dilataciones de pequeños vasos sanguíneos en la superficie de la piel. Es también característica la presencia de **calcinosis**, es decir, depósitos de sales cálcicas a nivel subcutáneo, asentados sobre prominencias óseas de dedos, antebrazos, codos, rodillas y zonas paravertebrales. La piel donde asientan se enrojece y acaba ulcerándose, con presencia de una secreción blanca y espesa que contiene cristales de hidroxiapatito (la calcinosis intensa dentro de la esclerosis sistémica se denomina *síndrome de Thibierge y Weissenbach*); el prurito es más característico de la forma difusa de la esclerosis sistémica.

AFECTACIÓN DIGESTIVA

La afectación digestiva está presente en la mayoría de los pacientes y difiere poco en los dos tipos fundamentales de esclerosis sistémica. A nivel **bucal**, hay una desaparición paulatina de las papilas en la lengua, con deterioro del gusto, engrosamiento de la membrana mucosa que cubre los procesos alveolares, pérdida de su placa cortical y gingivitis, que facilita la pérdida de piezas dentales.

La **disfunción esofágica** es la alteración visceral más frecuente, especialmente disfunción motora del tercio distal que es debida a la debilidad e descoordinación de la musculatura lisa esofágica; esto genera disfagia (dificultad al tragar). Asimismo, la afectación del esfínter esofágico inferior condiciona la aparición de **reflujo gastroesofágico** con esofagitis péptica, ulceraciones y estenosis. En un tercio de

los pacientes se encuentra un **esófago de Barrett*** que predispone a complicaciones (estenosis, adenocarcinoma).

La afectación del **estómago** es poco común, aunque pueden existir trastornos en la motilidad y sobre todo la aparición de telangiectasias, con hemorragias crónicas que originen anemia o incluso episodios agudos de hemorragia digestiva alta. La aparición de aclorhidria secundaria a la terapia antisecretora agresiva para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, puede producir un incremento de bacterias gástricas y cambios en la flora habitual del intestino con alteraciones del ritmo de las deposiciones. El **duodeno** está afectado con mayor frecuencia que el estómago, dando lugar a sensación de plenitud postprandial, náuseas, vómitos y anorexia. De forma excepcional, la fibrosis duodenal extensa puede dar lugar a malabsorción de hierro.

La hipomotilidad del intestino delgado se debe a la atrofia del músculo liso digestivo, aunque es poco frecuente (20% de los pacientes); da lugar a malabsorción y posterior malnutrición, y produce sobrecrecimiento de bacterias anaerobias que pueden agravar la malabsorción y provocar distensión y dolor abdominal con fases alternas de diarrea y estreñimiento en la enfermedad avanzada. En la pared intestinal dañada puede penetrar aire, y la filtración del contenido intestinal hacia la cavidad peritoneal puede producir una peritonitis. En el colon pueden aparecer divertículos de boca ancha; en algunos pacientes (<10%) puede aparecer una cirrosis biliar.

AFECTACIÓN RESPIRATORIA

La enfermedad intersticial pulmonar y la hipertensión arterial pulmonar no asociada a alteración parenquimatosa son las manifestaciones patológicas respiratorias de mayor repercusión clínica en esclerosis sistémica. La **enfermedad pulmonar intersticial** es la más común, presentándose en más del 70% de los casos. Aparece con más frecuencia en pacientes con la forma difusa de la esclerosis sistémica, especialmente en pacientes con historial de fumadores, y se asocia con síndrome de Raynaud grave, úlceras digitales y roces de fricción tendinosos. Clínicamente cursa con disnea de intensidad variable que puede manifestarse incluso en reposo junto con tos seca irritativa. La afección pulmonar por lo general progresa sin dolor y lentamente, con gran variabilidad individual, y es una causa común de muerte. La fibrosis pulmonar puede alterar el intercambio gaseoso, produciendo disnea de esfuerzo y enfermedad restrictiva que termina en una insuficiencia respiratoria. Puede aparecer una alveolitis aguda y la disfunción esofágica puede facilitar una **neumonía por aspiración** del contenido gástrico.

Por su parte, la **hipertensión pulmonar** no asociada a afectación parenquimatosa aparece en el 10% de los pacientes con la forma limitada y tras muchos años de evolución. Clínicamente se caracteriza por disnea intensa y rápidamente progresiva en ausencia de afectación parenquimatosa. Se asocia a insuficiencia cardiaca y es un signo de mal pronóstico.

TRASTORNOS CARIOVASCULARES

La afectación cardíaca es más frecuente en la forma difusa y puede manifestarse a nivel miocárdico, pericárdico, del sistema de conducción o en forma de arritmias. La aparición de manifestaciones clínicas (en aproximadamente un 10% de los pacientes) es un factor de mal pronóstico.

La fibrosis miocárdica es frecuentemente asintomática, aunque puede llegar a **producir insuficiencia cardíaca congestiva**, además de **arritmias ventriculares**, con una mortalidad elevada. En concreto, la afectación fibrótica del tejido de conducción del corazón puede llegar a producir arritmias y bloqueos

* El **esófago de Barrett** es una afección en la que el revestimiento esofágico se vuelve más parecido al revestimiento del intestino delgado que al normal del esófago, especialmente en la zona donde el esófago se une al estómago.

detectables hasta en un 50% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa, manifestados en forma de palpitaciones, lipotimias o síncopes.

Los trastornos del ritmo y de la conducción se manifiestan habitualmente en forma de taquiarritmia, raramente bradiarritmia (palpitaciones, desmayos), hipertensión arterial pulmonar (con disminución progresiva de la tolerancia al ejercicio, desmayos durante el ejercicio, lo que indica un avance significativo de la hipertensión pulmonar e insuficiencia ventricular derecha), dolor de pecho (isquemia ventricular derecha asociada con su sobrecarga), signos de insuficiencia ventricular derecha e hipertensión pulmonar (en la última etapa), signos de disfunción ventricular izquierda, con mayor frecuencia diastólica, cardiopatía isquémica (debida principalmente a las alteraciones microcirculatorias). La **pericarditis** es frecuente (35-75%) pero clínicamente sólo es evidente en un 10-15% de los pacientes, donde cursa en forma de edemas persistentes.

Un metanálisis realizado a partir de cuatro estudios de cohortes retrospectivos (*Ungprasert, 2016*) ha encontrado un incremento del 68% del riesgo de **accidente cerebrovascular isquémico** en pacientes con esclerosis sistémica (OR= 1,68; $IC_{95\%}$ 1,26 a 2,24; p<0,01).

ALTERACIONES MUSCULARES

Las alteraciones de la musculatura esquelética no son infrecuentes. La contractura articular secundaria al engrosamiento y retracción dérmicos es la forma de afectación articular más frecuente en la Esclerosis Sistémica; pueden aparecer dolores en varias articulaciones al mismo tiempo (poliartralgias) y de forma simétrica, que afectan tanto a grandes como a pequeñas articulaciones y son especialmente frecuentes al inicio de la enfermedad. El dolor es a menudo intenso, lo que induce rigidez matutina, afectando especialmente a los dedos, muñecas, codos y rodillas; sin embargo, la artritis es infrecuente, aunque ocasionalmente puede ser muy intensa y erosiva. Hay limitación del movimiento en las articulaciones como resultado de endurecimiento de la piel; fricción durante el movimiento causada por cambios en los tendones (sobre todo en la forma difusa severa).

La afectación tendosinovial se expresa en forma de **síndrome del túnel carpiano,** manifestado como *roces de fricción* de los tendones que trasmiten una sensación correosa, predominantemente sobre muñecas, dedos, rodillas o tobillos; aparece en el 60% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa pero en menos del 10% de aquellos con la forma limitada. La afectación muscular más frecuente es la **atrofia por desuso**, secundaria a la limitación en la movilidad articular generada por la afectación cutánea, articular o tendinosa.

ALTERACIONES RENALES

Puede producirse una enfermedad renal grave, a menudo de aparición brusca, más frecuentemente en los primeros 4 a 5 años (el 80% de todos las crisis) y en pacientes con la forma difusa de esclerosis sistémica (5-10 vs. 2% con la forma limitada) y suele hacerlo en fases de afectación dérmica rápidamente progresiva. La crisis es precedida por la aparición repentina de hipertensión grave, con características de anemia hemolítica microangiopática trombótica.

Aunque la crisis renal aguda y grave acontece solo en un 5-10% de los pacientes con la forma difuso de esclerosis sistémica, hasta un 50% de estos presentan algún tipo de disfunción renal, como proteinuria, alteraciones en el sedimento, hipertensión arterial o disminución del filtrado glomerular. Hasta un 80% de los pacientes presentan lesiones histológicas vasculares a nivel renal, que son habitualmente asintomáticas. Hasta la aparición de los fármacos inhibidores de la angiotensina convertasa (IECA: enalaprilo, etc.), la crisis renal constituía la principal causa de muerte en estos pacientes.

OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El **síndrome de Sjögren**[†] se presenta en el 20% de los pacientes, bien por una infiltración linfocitaria o por sustitución fibrótica. También puede existir **hipotiroidismo** asociado a inflamación linfocitaria o sustitución fibrosa del tiroides. Asimismo, se ha descrito **neuropatía sensitiva del trigémino** y de otros pares craneales, normalmente asociadas a la forma limitada de la esclerosis sistémica.

En comparación con la población general (1), un metanálisis (*Zhang, 2013)* encontró una tasa estandarizada de incidencia de 3,14 ($IC_{95\%}$ 2,02 a 4,89) para el **cáncer de pulmón**, de 2,68 ($IC_{95\%}$ 1,58 a 4,56) para **linfomas no-Hodgkin**, de 2,57 ($IC_{95\%}$ 1,79 a 3,68) para **cánceres hematopoyéticos** y 1,09 ($IC_{95\%}$ 0,86 a 1,38; estadísticamente no significativo) para el cáncer de mama.

PRONÓSTICO

La esclerosis sistémica presenta una mayor mortalidad que la población general (Índice de Mortalidad Estándar, SMR= 2,72). La mortalidad acumulada desde el diagnóstico se ha estimado en el 25% a los 5 años y el 37% a los 10 años (*Rubio, 2014).* La evolución depende del tipo de esclerosis sistémica y, particularmente, de la presencia y el alcance de los cambios en los órganos internos, aunque suele ser impredecible. Más de la mitad de las muertes en pacientes con esclerosis sistémica está relacionada con la existencia de fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar y afectación cardíaca. Otras causas de muerte son infecciones, neoplasias y complicaciones cardiovasculares que no están directamente relacionadas con la propia esclerosis sistémica.

Es importante tener en cuenta que la mayoría de los pacientes con enfermedad cutánea difusa presentan complicaciones viscerales, que suelen ser la causa de su muerte. Si en etapas tempranas hay afectación cardiaca, pulmonar o renal, el pronóstico es malo. La insuficiencia cardiaca puede ser intratable; por otro lado, la ectopia ventricular, incluso asintomática, aumenta el riesgo de muerte súbita. La insuficiencia renal aguda puede progresar rápidamente si no se trata eficazmente y causa la muerte en meses. Los pacientes con la forma limitada de esclerosis sistémica y con poca afectación visceral pueden mantenerse estables y sin complicaciones graves durante largos periodos, con un curso benigno, aunque finalmente acaban por presentarse cambios viscerales.

TRATAMIENTO

Por el momento no se dispone de ningún tratamiento etiológico; ni siquiera estamos en condiciones de inhibir eficazmente o retrasar la progresión de la enfermedad. Por ello, el tratamiento está dirigido al control de los síntomas y de las disfunciones orgánicas, lo que permite incrementar la calidad de vida de los pacientes. En cualquier caso, es fundamental llegar a un diagnóstico temprano de la afectación orgánica para iniciar el tratamiento.

En la evaluación del estado y la dinámica de la enfermedad es de gran ayuda la evaluación periódica del **estado general de la piel** usando una **escala modificada de Rodnan** (mRss), que evalúa, por palpación, 17 áreas anatómicas: cara, tórax anterior, abdomen anterior y 7 sitios de forma bilateral incluyendo brazo, antebrazo, dorso de mano, dedos, muslos, pierna y dorso del pie. Para el registro del engrosamiento de la piel se usa la siguiente escala de valores: 0 (piel normal), 1 (leve engrosamiento), 2 (moderado engrosamiento, no se pliega) o 3 (severo engrosamiento, no se mueve). La suma de los mismos tiene un rango de 0 a 51; a mayor puntuación, mayor es el grado de engrosamiento de la piel

En el caso de cambios de la piel de evolución rápida (especialmente cuando la puntuación mRss es >15-20), se puede considerar metotrexato o, eventualmente, ciclofosfamida. En los pacientes con cambios

[†] El **síndrome de Sjögren** es un trastorno de origen autoinmune en el cual se destruyen las glándulas lacrimales y salivares, lo que causa resequedad en la boca y en los ojos; también puede afectar a otras partes del cuerpo, incluso los riñones y los pulmones.

orgánicos severos y rápidamente progresivos, se debe considerar el trasplante de células hematopoyéticas autólogas.

La **terapia inmunosupresora** se ha utilizado comúnmente para controlar la fase inflamatoria en los pacientes en estadio temprano o con enfermedad progresiva. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado una escasa eficacia con esta terapia sobre las manifestaciones fibróticas y, en cambio, un importante potencial de efectos secundarios graves. Por el contrario, la inmunosupresión farmacológica sí ha demostrado ser beneficiosa en pacientes con enfermedad intersticial pulmonar asociada a la esclerosis sistémica. La enfermedad pulmonar intersticial (ILD, *interstitial lung disease*) es una condición común de la esclerosis sistémica (hasta un 75% de los pacientes) y se manifiesta principalmente en pacientes con enfermedad difusa o anticuerpos anti-topoisomerasa 1. En concreto, la terapia inmunosupresora ha mostrado beneficios en el tratamiento de aquellos pacientes con afectación pulmonar grave. Varios ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la **ciclofosfamida** (*Genosal®)*[‡] en la mejora o en la estabilización de los parámetros de la función pulmonar (*Poormoghim, 2012*). Otro inmunosupresor de uso frecuente en enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica es la **azatioprina** (*Imurel®)* (*Mendoza, 2012*). El **trasplante pulmonar** solo se contempla para la enfermedad en etapa terminal.

El **imatinib** (*Glivec®, EFG)*, cabeza de serie de los *inhibidores de las tirosina cinasas*, actúa preferentemente sobre los enzimas acoplados a las vías bioquímicas señalizadas por PDFG y TGFβ, y ha sido objeto de varios ensayos clínicos en fibrosis cutánea y pulmonar, generalmente con resultados poco satisfactorios debidos fundamentalmente a su elevada toxicidad. No obstante, un estudio utilizando dosis bajas de este fármaco (*Fraticelli, 2014*) ha mostrado que hasta un 73% de los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica experimentaron una estabilización de la enfermedad durante los seis meses que duró el tratamiento.

El **rituximab** (*Mabthera®)*, un anticuerpo monoclonal que actúa inhibiendo la función de los linfocitos T ha mostrado cierto potencial para mejorar el estado de varias de las manifestaciones de la esclerosis sistémica, particularmente la ILD en la que se ha observado la preservación de la función pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica difusa precozmente progresiva, con un buen nivel de tolerabilidad del tratamiento incluso tras varios de ciclos (*Bosello, 2010*). También se ha observado signos evidentes de eficacia sobre la dureza cutánea y la función pulmonar en un estudio de casos y controles (*Jordan, 2015*).

El uso de **inmunoglobulina humana** por vía IV es objeto de controversia, aunque algunos datos (*Poelman, 2015)* apuntan que hay una respuesta cutánea objetiva, incluso en pacientes con esclerosis sistémica difusa activa y refractaria a otros tratamientos, utilizando ciclos mensuales.

En cualquier caso, en los cuadros resistentes y rápidamente progresivos de esclerosis sistémica, cada vez es mayor la evidencia (*van Laar, 2014)* de que la opción preferibles consiste en una terapia inmunosupresora de elevada intensidad, seguida de un **trasplante autólogo de células pluripotenciales hematopoyéticas**, mostrando importantes mejorías tanto a nivel cutáneo, pulmonar y vascular, previniendo incluso la progresión de la enfermedad. No obstante, está recibiendo más atención la terapia basada en el empleo de **células pluripotenciales mesenquimatosas (***mesenchymal stem cell; MSC*), debido a que tiene menos complicaciones que el tratamiento anterior (*Cras, 2015*) y a que este tipo de terapia celular somática desarrolla efectos inmunomoduladores específicos y tiene un elevado potencial regenerador.

[‡] Salvo que se indique lo contrario, la esclerosis sistémica no está específicamente incluida como una indicación oficialmente autorizada para los medicamentos citados.

FENÓMENO DE RAUNAUD

Para el tratamiento del fenómeno de Raynaud y de las ulceraciones y necrosis de las falanges se utilizan habitualmente antagonistas del calcio del tipo dihidropiridina (nifedipina, etc.), preferentemente en forma orales de liberación sostenida (para reducir el riesgo de un efecto hipotensor muy brusco). En casos refractarios severos, especialmente en úlceras que no cicatrizan, se ha recomendado el empleo de bosentán (previene la formación de nuevas úlceras) o de derivados de prostaciclina, aunque el iloprost disminuye poco o nada la frecuencia y gravedad de los episodios de Raynaud secundario, y se asocia a efectos adversos y costos importantes (*Lustig, 2015*).

El **nifedipino** (*Adalat®, EFG)* es el vasodilatador de primera línea en la esclerosis sistémica y, de hecho, ésta se trata de una indicación oficialmente autorizada para el síndrome de Raynaud. Además de su efecto vasodilatador por bloqueo de los canales de calcio de las células musculares lisas vasculares, ayuda a prevenir el daño del endotelio al favorecer la disminución de la concentración sérica de moléculas de adhesión endotelial (s-VCAM) y de residuos del estrés oxidativo. La dosis recomendada es de 30-60 mg/día, aunque en pacientes normotensos el ajuste de dosis se debe hacer muy gradualmente, a partir de 10 mg/día. Los efectos adversos más comunes son cefaleas, sofocos, edemas de pies y tobillos e hipotensión ortostática.

El **diltiazem** (*Angiodrox®, Carreldon®, Dinisor®, Doclis®, Lacerol®, Masdil®, Tilker®, Trumsal®, EFG)* es otro vasodilatador bloqueante de canales cálcicos, aunque de una clase diferente de las dihidropiridinas (se trata de una benzotiazepina). Parece tener un efecto reducido sobre la liberación de aniones superóxido (residuos del estrés oxidativo) en comparación con el nifedipino. Por otro lado algunos trabajos sugieren un beneficio a largo plazo sobre la evolución de la calcinosis, pudiendo ser eficaz en más de la mitad de los casos (*Dima, 2014)*. Se utiliza en dosis orales de 80-240 mg/día.

El **losartán** (*Cozaar®, EFG)* es un antagonista del receptor tipo I para la angiotensina II (ARA II). La dosis recomendada es de 50 mg /día. Reduce la severidad y frecuencia de los episodios de Raynaud. Los efectos secundarios más frecuentes consisten en mareos, vértigo, hipotensión ortostática, astenia, fatiga e hiperpotasemia.

La **pentoxifilina** (*Elorgan®, Hemovas®, Nelorpan®, EFG)* es una metilxantina que se ha propuesto a fines de la década del 80 en la esclerodermia, fenómeno de Raynaud y otras patologías con compromiso vascular, por reducir la síntesis de colágeno inducida por TNFalfa, aumentar la liberación de colagenasa, aumentar la flexibilidad eritrocitaria, interferir en la agregación plaquetaria, aumentar el fibrinógeno plasmático y presentar efecto vasodilatador. Sus efectos en el fenómeno de Raynaud o en las microulceraciones digitales son muy modestos, por lo que suele usarse en los caso de intolerancia a los fármacos citados anteriormente. Se utiliza en dosis orales de 400 mg/8 h y los efectos adversos observados más frecuentemente son zumbidos, cefaleas, náuseas, epigastralgia e hipotensión leve. Oficialmente, está indicado en arteriopatía periférica obliterante; trastornos circulatorios de causa arterioesclerótica, diabética, inflamatoria o funcional; alteraciones tróficas; úlceras distales de las extremidades inferiores y gangrena.

El **sildenafilo** (*Revatio®, EFG)* es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 utilizado inicialmente en el tratamiento de la disfunción eréctil y luego autorizado oficialmente para la hipertensión pulmonar relacionada la esclerodermia y otras enfermedades del tejido conjuntivo. Aumenta la liberación de óxido nítrico provocando relajación del músculo liso vascular. Hay datos que reflejan que con dosis orales de 50 mg/12 h se produce una importante reducción en la frecuencia de los episodios de

Raynaud, un aumento muy importante del flujo capilar y curación de úlceras severas y refractarias de los pulpejos de los dedos (*Roustit, 2013*).

El **bosentán** (*Stayveer®, Tracleer®, EFG)* es un antagonista dual del receptor de la endotelina. Su utilidad en esta indicación procede del efecto que ejerce sobre receptor de endotelina 1 y miofibroblastos, reduciendo los niveles basales de actina de músculo liso en cultivo de fibroblastos humanos y animales, y la síntesis de colágeno. Está oficialmente indicada en hipertensión arterial pulmonar secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa. Se está ensayando en pacientes con úlceras digitales y Raynaud grave, que no responde al iloprost y en la prevención de las ulceraciones digitales. La dosis oral es de 125 mg/12 h. Los efectos adversos más comunes son sofocos, náuseas, cefalea, hipotensión, eritromelalgia, hipertricosis, hiperhidrosis, acentuación de las telangiectasias y elevación de las transaminasas.

OTRAS ALTERACIONES CUTÁNEAS GRAVES

El **metotrexato** *(Bertanel®, Imeth®, Metoject®, Nordimet®, Quimex®, EFG)* es considerado como la primera línea para el tratamiento del compromiso cutáneo en las esclerodermias sistémicas, aunque no es una indicación oficialmente autorizada. Hay estudios controlados con placebo que demostraron beneficios en la puntuación cutánea de la escala de Rodnan, siendo más evidentes en las etapas más tempranas (tres primeros años de evolución), pudiendo asociarse con bajas dosis de corticosteroides. Se recomiendan dosis orales de hasta 15 mg/semanales. Su indicación es clara para el tratamiento de las formas localizadas profundas o extendidas, donde puede asociarse a corticoides en pulsos, por vía oral.

SÍNTOMAS ARTICULARES Y MUSCULARES

Los AINE son útiles en el tratamiento de la artritis, aunque pueden causar problemas digestivos. Los corticoides pueden ser útiles si hay una miositis franca o enfermedad mixta del tejido conjuntivo, pero pueden predisponer a una crisis renal, por lo que su uso generalizado es cuestionado. Si se estimase como necesario, particularmente cuando hay cambios orgánicos que ponen en peligro la vida o en caso de síndrome de superposición, aunque su uso debe supeditarse a la monitorización de la creatinina sérica y de la tensión arterial. La penicilamina, usada para el tratamiento del engrosamiento cutáneo, no ha demostrado ser eficaz. La fisioterapia puede ayudar a preservar la fuerza muscular pero es ineficaz para prevenir retracciones articulares.

En definitiva, el dolor articular puede ser tratado con **paracetamol** o, si es más intenso, con **tramadol**. La poliartritis progresiva invita al uso de **metotrexato** y, eventualmente (preferiblemente solo al inicio de las crisis) **corticosteroides** en dosis no muy elevadas (<20 mg/día de prednisona o equivalente). Para el tratamiento de la miositis leve o moderada, la recomendación más común es **azatioprina** (50-100 mg, oral) o **metotrexato** (dosis ajustadas según la respuesta clínica), eventualmente añadir **corticosteroides**, en dosis inferiores a 20 mg de **prednisona** (*Dacortin®, EFG)* o equivalentes, aunque en los cuadros más graves puede ser más recomendable el empleo de **metilprednisolona** (*Solu Moderin®, Urbanson®, EFG*) por vía IV (500-1000 mg de 3 o 4 infusiones diarias o repartidas en dos días), seguido de prednisona y azatioprina o metotrexato.

Los corticosteroides se indican en dosis bajas para las primeras etapas de las esclerodermias sistémicas, como adyuvante, asociado a otras medicaciones. Es importante tener en cuenta que pueden precipitar una crisis renal, especialmente cuando se utilizan dosis superiores a 15 mg/día de prednisona o equivalentes. En las esclerodermias localizadas lineales con compromiso articular o formas clínicas agresivas, pueden ser utilizados por vía oral y en pulsos de 30 mg/kg durante 3 días (hasta seis pulsos mensuales).

ENFERMEDAD PULMONAR

El tratamiento más recomendado de la *enfermedad pulmonar intersticial* es con **ciclofosfamida**. La posología inicial consiste en infusiones IV mensuales de 600 mg/m² de superficie corporal, durante 6 meses. Si la respuesta es clínicamente favorable (mejora de las pruebas de función pulmonar y de las pruebas de imagen), la cadencia puede reducirse a bimensual (cada dos meses) durante otro medio año, luego cada 3 meses, luego cada 6 meses, etc. Como alternativa a la administración IV, se puede emplear la vía oral, en dosificación continua (2 mg/kg/día) durante un año, reevaluando la respuesta al final del mismo. En general, la respuesta a la ciclofosfamida suele ser mayor en pacientes la enfermedad más grave (mRss ≥23). Puede considerarse el uso concomitante de glucocorticoides (≤10 mg/d de prednisona). Aunque se ha sugerido la posibilidad de sustituir la ciclofosfamida por **micofenolato de mofetilo**, un estudio clínico encontró desfavorable este cambio (*Panopoulos, 2013*).

Hay alguna evidencia de que el **rituximab,** un anticuerpo anti-CD20 destructor de células B, puede funcionar para la enfermedad pulmonar intersticial si el tratamiento con ciclofosfamida ha fracasado. Por otro lado, el bloqueo de los receptores de interleucina-6 (IL-6) con **tocilizumab** ha sido postulado como otra alternativa a considerar, teniendo en cuenta que la IL-6 está altamente expresada en la piel de los pacientes con esclerosis sistémica. No obstante, los estudios controlados disponibles actualmente han mostrado resultados contradictorios sobre el mejoramiento de la piel y de la afectación pulmonar. Algunos datos preliminares de estudios clínicos en curso parecen sugerir que el fármaco al menos es capaz de producir una estabilización de la enfermedad pulmonar intersticial.

Dado que el **nintedanib** ha mostrado beneficios de estabilización y supervivencia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, se ha sugerido que podría producir un beneficio similar en la enfermedad intersticial pulmonar de la esclerosis sistémica. Pero, de momento, no hay estudios clínicos concluyentes al respecto.

TRASTORNOS DIGESTIVOS

La esofagitis por reflujo se alivia con la ingestión frecuente de pequeñas cantidades de alimentos, altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, etc.), procinéticos (metoclopramida, etc.) para los trastornos de la motilidad y elevando la cabecera de la cama para dormir. La estenosis esofágica puede requerir dilataciones periódicas y el reflujo gastroesofágico puede requerir una gastroplastia. Puede ser útil la administración de antibióticos en el caso del síndrome de absorción deficiente asociada a sobrecrecimiento bacteriano (empíricamente quinolonas, amoxicilina-clavulánico, etc.).

TRASTORNOS CARDIOVASCULARES

El único fármaco oficialmente autorizado para el tratamiento de la *hipertensión arterial pulmonar* secundaria a la esclerodermia, sin enfermedad pulmonar intersticial significativa, es el **bosentán** (Tracleer®, Stayveer®). No obstante, un metanálisis (*Lefèvre, 2013*) reveló una pobre tasa de supervivencia (52%) a 3 años de en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis múltiple.

Los trastornos del ritmo y conducción, y de la insuficiencia cardiaca requieren un tratamiento sintomático. En el caso de miocarditis se deben usar glucocorticoides o si estos son ineficaces, ciclofosfamida en dosis similares a las utilizadas en la enfermedad pulmonar intersticial.

TRASTORNOS RENALES

En casos de crisis renal aguda, el tratamiento rápido con un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA: enalaprilo, etc.) puede ayudar a prolongar notablemente la supervivencia. No obstante la tensión arterial está habitualmente controlada, pero es importante no olvidar que la tasa de mortalidad por crisis renal es elevada. Las dosis de IECA son las habitualmente empleadas en hipertensión arterial, aunque si la presión arterial persiste por encima de 160/100 mm Hg es aconsejable la hospitalización de los pacientes. Si no se consigue la normalización de la tensión arterial, puede ser útil agregar otro fármaco antihipertensivo, como por ejemplo un antagonista de receptores de angiotensina II (ARA II: losartán, etc.) o un antagonista del calcio o incluso.

En la mitad de los pacientes que requieren diálisis, la función renal mejora lo suficiente en 6-24 meses como para completar la terapia renal sustitutiva. Por ello, se debe esperar la decisión sobre el trasplante renal al menos dos años desde la ocurrencia de la crisis renal.

EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

INFORMACIÓN ACTIVA Y AYUDA EN LA DETECCIÓN DE CASOS OCULTOS

Los farmacéuticos españoles han mantenido un interés permanente en el ámbito de las **enfermedades raras**, colaborando desde hace muchos años con las organizaciones de pacientes, tanto desde una perspectiva profesional sanitaria como en la sensibilización social sobre grave problema. La participación profesional de los farmacéuticos, más allá de sus obvias responsabilidades asistenciales y de control de los medicamentos en el ámbito de su actuación (comunitaria u hospitalaria), se complementa particularmente en el caso de los farmacéuticos comunitarios con la posibilidad de suministrar información a la población y redirigir a posible pacientes no diagnosticados y a sus cuidadores a los centros sanitarios y dependencia oficiales, donde pueden recibir una respuesta especializada y eficaz a su problema.

La esclerosis sistémica o esclerodermia es un ejemplo típico de **enfermedad rara** (su prevalencia es de 1:6.500, lo que está por debajo del límite oficial de 1:2.000) de carácter crónico e incapacitante. La esclerosis sistémica es más frecuente en personas de entre 20 y 50 años (el "pico" de diagnóstico se produce en la población entre 40 y 50 años) y es más infrecuente en niños. El factor de riesgo más importante para padecer esclerosis sistémica es tener un familiar que sufra la enfermedad.

Los síntomas más comunes incluyen el **fenómeno de Raynaud**, así como el dolor presente en varias articulaciones al mismo tiempo (poliartralgia), hinchazón y engrosamiento persistente de la piel, y contracturas de los dedos. El fenómeno de Raynaud afecta los vasos sanguíneos, sobre todo los de los dedos de las manos y los pies, y que hace que los vasos sanguíneos se contraigan **cuando la persona siente frío o estrés nervioso**. Durante un episodio, los dedos de las manos y los pies cambian de color, pudiendo pasar del blanco al azul y después al rojo, en una secuencia característica; también se puede experimentar sensación de frío y entumecimiento, debido al déficit de circulación sanguínea a través de los pequeños vasos y capilares. Suele existir afectación bilateral de los dedos de la mano y también del pie. El episodio suele durar entre unos pocos segundos hasta varios minutos, raramente más de 15. Una vez acaba el episodio de vasoconstricción y la sangre vuelve a su flujo normal, el frecuente que el paciente pueda sentir un dolor pulsante u hormigueo en los dedos. Aparece en el 100% de las formas de esclerodermia limitada y hasta en el 90% de las formas difusas, por lo que cualquier persona que refiera alguno de los síntomas indicados de forma repetida debería ser remitida a la consulta médica para su evaluación.

La lesión cutánea típica de la esclerosis sistémica evoluciona en tres fases. En la primera, la piel de las extremidades, de la cara o del torso está tensa con presencia de un edema difuso e indoloro, y pueden aparecer cambios de coloración. En una fase posterior, el edema es sustituido por un engrosamiento

endurecido de la dermis que hacer perder los pliegues cutáneos, dificultando la movilidad de los dedos, especialmente la extensión, y la apertura de la boca; la epidermis se adelgaza, por lo que la piel se torna fina y brillante. Desaparece el pelo y la sudoración en las extremidades y la piel pude adoptar un aspecto moteado. Los dedos se afilan progresivamente y pueden aparecer úlceras en zonas distales (pulpejo de los dedos) o sobre prominencias óseas, lo que les vuelve más vulnerables a los traumatismos. En la fase más tardía, el engrosamiento dérmico desaparece y vuelven a aparecer los pliegues cutáneos, aunque la epidermis y los anejos cutáneos permanecen atróficos. Hay atrofia de las puntas de los dedos, en las uñas y acortamiento de las falanges distales.

La cara adquiere un aspecto muy característico (*cara en máscara*), con pérdida de los pliegues fisiológicos, lo que proporciona inicialmente un aspecto de falsa juventud, con la piel tensa, nariz afilada y ganchuda, boca estrecha con pliegues radiales en contorno, con incapacidad para abrir ampliamente la boca (*microstomía)* y para sacar la lengua.

En ocasiones, tras la consulta médica, se procede a realizar algunos análisis clínicos por prescripción facultativa. Uno de los más comunes es la determinación de **anticuerpos antinucleares** (*ANA; AntiNuclear Antibodies*). Es importante recordarle a la persona que no olvide informar a su médico de cualquier tratamiento medicamentoso que estuviera utilizando o incluso ya no utilice actualmente, ya que algunos medicamentos (atenolol, hidralazina, infliximab, labetalol, lovastatina, piroxicam, procainamida) pueden desencadenar la aparición de ANA, no relacionada con la esclerosis sistémica.

CUIDADOS PERSONALES Y ESTILO DE VIDA

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

- Cuidados de la piel: hidratación diaria, vigilar y cuidar las heridas aunque sean muy pequeñas. Uso de cremas con protección solar para evitar la hiperpigmentación de las zonas afectadas.
- Evitar el frío, mantener la casa a una temperatura constante. Uso de guantes.
- Evitar el estrés. Es recomendable el aprendizaje de técnicas de relajación.
- Eliminar el tabaco.
- Higiene de la boca: son importantes las revisiones periódicas con el dentista, así como la extrema higiene bucal con cremas dentales especiales para la boca seca o alteraciones de la saliva.
- Estiramientos musculares, ejercicios suaves, masajes, fisioterapia y rehabilitación. Evitar la inmovilización de las articulaciones.
- Evitar las comidas abundantes. Son preferibles comidas de menor cuantía y más frecuentes. Evitar determinados alimentos que puedan favorecer el reflujo gastroesofágico, como las grasas, las comidas muy condimentadas, el chocolate, las bebidas gaseosas, el café, el té, etc.
- Masticar la comida detenida y adecuadamente y evitar acostarse hasta 2-3 horas después de las comidas; elevar la cabecera de la cama 15 cm.

Desde el punto de vista **emocional y social**, es fundamental considerar los siguientes aspectos:

- Compartir los sentimientos experimentados tras el diagnóstico con la familia, amigos, o con otros que hayan pasado por la misma experiencia.
- Unirse a grupos de apoyo y asociaciones de pacientes, para encontrar e intercambiar información con otros que tienen problemas similares, así como aprender algo más sobre la enfermedad.
- Intentar superar la incomprensión social a base de información detallada, especialmente en lo relativo a la necesidad de un tiempo extra por la mañana para ponerse en marcha y la práctica imposibilidad de cumplir una jornada laboral completa. Intentar explicar que cualquier actividad

extra supone un desgaste mucho mayor que para cualquier otra persona y que el tiempo de recuperación también es mayor.
- La esclerosis sistémica puede provocar cambios del estatus social y laboral, o dificultad para conseguir en el ámbito laboral una adaptación del puesto de trabajo a la discapacidad que se padece.
- En ocasiones se pasa a la situación de pensionista por incapacidad total; a veces es muy difícil obtener una incapacidad absoluta por la falta de información sobre el alcance de la enfermedad.
- Cambios en la utilización del tiempo libre e incremento de los gastos por las necesidades propias de la enfermedad.

DISPENSACIÓN Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

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

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

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

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

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

Los efectos adversos observados más frecuentemente con **pentoxifilina** son zumbidos, mareos, cefaleas, náuseas, epigastralgia e hipotensión leve.

Por último, es muy importante tener en cuenta el **riesgo de interacciones farmacológicas**. Dado que la descripción detallada resultaría excesivamente prolija en este espacio, es aconsejable utilizar aplicaciones informáticas que chequeen automáticamente dicho riesgo, como es el caso de **Bot PLUS**. A título meramente ilustrativo, el número de fármacos (principios activos) comercializados en España con los que Bot PLUS detecta interacciones farmacológicas con los fármacos citados son:

- Azatioprina: 22
- Ciclofosfamida: 37
- Losartán: 67
- Metotrexato: 79
- Nifedipino: 42
- Pentoxifilina: 43
- Prednisona: 113.

BIBLIOGRAFÍA

- **Aringer M, Erler A**. Recent advances in managing systemic sclerosis. *F1000Res.* 2017; 6: 88. doi: 10.12688/f1000research.10022.1.
- **Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.** Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001; 44(6): 1359–62.
- **Asociación Española de Esclerodermia (AEE).** http://www.esclerodermia.org/scleroderma/
- **Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, Della Rossa A**. One year in review 2016: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 Suppl 100(5): 3-13.
- **Bosello S, De Santis M, Lama G, Spanò C, Angelucci C, Tolusso B, et al**. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2): R54. doi: 10.1186/ar2965.
- **Cras A, Farge D, Carmoi T, Lataillade JJ, Wang DD, Sun L.** Update on mesenchymal stem cell-based therapy in lupus and scleroderma. *Arthritis Res Ther.* 2015; 17: 301. doi: 10.1186/s13075-015-0819-7.
- **Dima A, Balanescu P, Baicus C.** Pharmacological treatment in calcinosis cutis associated with connective-tissue diseases. *Rom J Intern Med.* 2014; 52(2): 55-67.
- **Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, Valentini G, Bosello S, Riboldi P, et al; Imatinib in Scleroderma Italian Study Group**. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther.* 2014; 16(4): R144. doi: 10.1186/ar4606.
- **Fuschiotti P.** Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Immunotargets Ther.* 2016; 5: 21-35. doi: 10.2147/ITT.S82037.
- **García Serna B; Asociación Española de Esclerodermia**. Esclerodermia (noviembre de 2014). http://www.esclerodermia.org/scleroderma/wp-content/uploads/2017/05/QUE_ES_LA_ESCLERODERMIA-1.pdf
- **Hachula E; Orphanet.** Esclerodermia sistémica (julio 2010). http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=12002&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=esclerosis-sistemica&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedade(s)/grupo%20de%20enfermedades=Esclerodermia-sistemica&title=Esclerodermia-sistemica&search=Disease_Search_Simple
- **Hassan ML; Sociedad Argentina de Dermatología.** Consenso sobre esclerodermia. Actualización 2015. http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/CONSENSO-ESCLERODERMIA.pdf
- **Jin J, Chou C, Lima M, Zhou D, Zhou X.** Systemic sclerosis is a complex disease associated mainly with immune regulatory and inflammatory genes. *Open Rheumatol J.* 2014; 8: 29–42.
- **Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, Distler O; EUSTAR Rituximab study group.** Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74(6): 1188-94. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522.
- **Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al.** Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(9): 2412-23. doi: 10.1002/art.38029.
- **Lustig N, Rada G**. Is iloprost effective in secondary Raynaud's phenomenon? *Medwave.* 2015; 15(2): e6082. doi: 10.5867/medwave.2015.02.6082.
- **Mastrofrancesco A, Alfè M, Rosato E, Gargiulo V, Beatrice C, Di Blasio G, et al**. Proinflammatory effects of diesel exhaust nanoparticles on scleroderma skin cells. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 138751. doi: 10.1155/2014/138751.
- **Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jiménez SA**. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol.* 2012; 39(6): 1241-7. doi: 10.3899/jrheum.111229.

- **Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP.** Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung*. 2013; 191(5): 483-9. doi: 10.1007/s00408-013-9499-8.
- **Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, Anderson C, Boin F, Shah AA.** Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015; 42(2): 236-42. doi: 10.3899/jrheum.140833.
- **Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, Sodagari F, Toofaninjed N.** Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2012; 32(8): 2431-44. doi: 10.1007/s00296-011-1967-y.
- **Ramos PS, Silver RM, Feghali-Bostwick CA**. Genetics of systemic sclerosis: recent advances. *Curr Opin Rheumatol*. 2015; 27(6): 521-9. doi: 10.1097/BOR.0000000000000214.
- **Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski JL**. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72(10): 1696-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202836.
- **Rubio Rivas M, Moreno R, Corbella X**. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2017; 36(3):569-82. doi: 10.1007/s10067-016-3533-1.
- **Rubio Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V**. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44(2): 208-19. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.010.
- **Ungprasert P, Sanguankeo A, Upala S**. Risk of ischemic stroke in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2016; 26(1): 128-31. doi: 10.3109/14397595.2015.1056931.
- **van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al; EBMT/EULAR Scleroderma Study Group**. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 311(24): 2490-8. doi: 10.1001/jama.2014.6368.
- **Wipff J, Dieude P, Avouac J, Tiev K, Hachulla E, Cracowski JL, et al**. Association of metalloproteinase gene polymorphisms with systemic sclerosis in the European Caucasian population. *J Rheumatol.* 2010; 37(3): 599-602. doi: 10.3899/jrheum.090973.
- **Zhang JQ, Wan YN, Peng WJ, Yan JW, Li BZ, Mei B, et al.** The risk of cancer development in systemic sclerosis: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2013; 37(5): 523-7. doi: 10.1016/j.canep.2013.04.014.