



GUIAS DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO 2020

actualización de las guías 2015

ESCLEROSIS SISTEMICA DEL ADULTO

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA

**** Servicio ** Actitud ** Excelencia ****

Junta Directiva 2019-2021

Dra. Esthela Loyo de López	Presidente
Dra. Jossiel Then Báez	Vicepresidente
Dra. Carmen Tineo Rodríguez	Secretaria General y de Actas
Dr. Pablo Camilo Estrella	Tesorero
Dr. Jorge Gobaira	Vocal
Dra. Paola Gottschalk	Vocal
Dr. Ricardo Vásquez Colón	Vocal
Dra. Glenny Paulino	Vocal
Dra. Vianna Khoury	Relaciones Internacionales
Dra. Violeta Rosario	Comité Científico
Dr. Ricardo Vásquez Colón	
Dra. Carmen Tineo Rodríguez	
Dra. Mariella Bobadilla Pichardo	Pasada Presidente

Editora Principal

Dra. Esthela Loyo de López, FACR

SOCIEDAD DOMINICANA DE REUMATOLOGIA
ESCLEROSIS SISTEMICA DEL ADULTO
GUIA DE DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO 2020

I. INTRODUCCION

Esclerodermia, también denominada **Esclerosis Sistémica (SSc)**, por sus siglas en inglés), constituye un padecimiento heterogéneo. Tres denominadores le son característicos:

- 1) enfermedad vascular de pequeños vasos -vasculopatía- que resulta en eventual estrechamiento y obliteración de la microvasculatura;
- 2) producción de autoanticuerpos específicos;
- 3) alteración de células fibroblastos que ocasiona aumento del depósito de matriz extracelular.

Tanto las manifestaciones clínicas como el pronóstico varían, pero la mayoría de los pacientes suele cursar con engrosamiento o induración de la piel y afectación de órganos internos. En general, pueden discriminarse tres subgrupos: Esclerodermia Cutánea Limitada (ECL), Esclerodermia Cutánea Difusa (ECD), y la Esclerodermia sin alteración cutánea.¹

Las tasas de prevalencia e incidencia de Europa, Estados Unidos, Australia y Argentina son bastante parecidas, con prevalencia de 150 a 300 casos por millón de habitantes. En la última década la incidencia ha sido de 122 por millón.²

Varios factores demográficos parecen afectar la incidencia, la prevalencia y la gravedad de esta enfermedad. En particular, se ha documentado que en personas de color, Esclerodermia tiene perfil clínico y serológico más agresivo y precoz que en personas de raza blanca.³

La ascendencia de origen africano es prevalente en gran parte de América Latina,⁴ sugiriéndose que alcanza al 85% de la genética en República Dominicana.⁵

Un primer análisis de población dominicana realizado en el Servicio de Reumatología del HRUJMCB en la región del Cibao reveló prevalencia de Esclerodermia Cutánea Difusa en

¹ van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2013, DOI 10.1002/art.38098

² Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthr Rheum* 2008; 37:223-35

³ Steen V, Domsic RT, Lucas M, et al. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2986–94.

⁴ Torroni A, Rengo C, Guida V, Cruciani F, Sellitto D, Coppa A, et al. Do the four clades of the mtDNA haplogroup L2 evolve at different rates? *Am J Hum Genet.* 2001;69:1348–56.

⁵ Valdivia J. Estudio determina que hay genes taínos en 15% de los dominicanos. *Listín Diario* [Internet]. 2010 Jun 17: La República. Párrafo 1 [citado 20 Oct 2013]. Disponible en: <http://www.listindiario.com/la-republica/2010/6/17/146622/Estudio-determina-que-hay-genes-tainos-en-15-de-los-dominicanos>

5 y la de ECL en 4.3 por millón de habitantes, para una prevalencia total de 9.3.⁶ La edad promedio fue de 32.6 años, con relación mujer:hombre de 2.7:1. Los sistemas orgánicos más afectados fueron el pulmonar y el gastrointestinal, con muy poca afectación renal. Pareciera que la prevalencia es menor a la reportada internacionalmente, pero el estudio abarcó un solo centro de salud. La edad de inicio es también menor y hasta un 64% de los pacientes fue positivo a la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa (topo I, también conocido como Scl 70).

En los últimos años ha mejorado la tasa de supervivencia para esta enfermedad. Sin embargo, resulta esencial el diagnóstico temprano, junto con el inicio de medidas terapéuticas efectivas dirigidas a modificar el curso natural de la enfermedad. Si el diagnóstico se retrasa y/o aparecen las complicaciones, la enfermedad es irreversible y fatal. Esclerodermia es la enfermedad con la más elevada tasa de mortalidad de todas las enfermedades del Tejido Conectivo, siendo la afectación pulmonar -vascular y/o intersticial- la principal causa de muerte.⁷

El propósito principal de esta guía es servir como marco de referencia y orientación a reumatólogos y médicos especialistas interesados en el abordaje y selección de tratamiento adecuado en SSc; un enfoque terapéutico que de ninguna manera reemplaza el juicio médico clínico.

II. PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo es un reto debido a que la fisiopatogénesis no está claramente definida, debido a que el mosaico de manifestaciones afectan múltiples sistemas orgánicos y debido a la relativa poca frecuencia de la enfermedad (en el pasado reciente se estimaba que un médico de atención primaria pudiera ver uno o dos casos en su vida profesional).⁸ Esto ha empezado a cambiar con la introducción de nuevas herramientas que favorecen el diagnóstico temprano, así como nuevas posibilidades de tratamiento.⁹

PRINCIPIOS GENERALES

- I. El tratamiento de SSc ha de basarse en decisiones compartidas entre el paciente informado e instruido y su médico tratante.
- II. El tratamiento ha de enfocarse en asegurar supervivencia a largo plazo, la prevención de daño orgánico, y optimizar la calidad de vida relacionada a la salud mediante el control de la actividad de la enfermedad así como minimizar comorbilidad y toxicidad medicamentosa.
- III. El tratamiento de SSc requiere entendimiento pleno de sus muchas manifestaciones, las cuales pueden requerir manejo médico multidisciplinario.

⁶ Gottschalk P, Vásquez R, López PD, et al. Esclerodermia en el Caribe: características en una serie de casos dominicana. *Reumatol Clin* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.011>

⁷ Barnes J, Mayes M. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:16570

⁸ Molitor JA. Toward the early diagnosis of systemic sclerosis: warning signs the practitioner needs to recognize. *Minn Med* 2009;92:42e4.

⁹ Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1377-80

IV. Todo paciente con SSc requiere monitorización regular, a largo plazo, tan frecuente como sea necesaria, con revisión y/o ajuste de tratamiento.

PRINCIPIOS PARTICULARES

1. Diagnóstico temprano y valoración inicial, universal.
2. El especialista en Reumatología es el médico tratante de esta patología, en el entendido de que la naturaleza del padecimiento y el manejo de las múltiples manifestaciones pudiera requerir manejo multidisciplinario.
3. Uso de Indicadores especializados válidos para medición de actividad y/o marcadores órgano-específicos e identificar respuesta al tratamiento.
4. Dirigido hacia el objetivo (de remisión o al menos estado de bajo nivel de actividad).
5. Individualizado. Prevención de exacerbaciones (especialmente severas).
6. Seguimiento y valoración periódica, (tan frecuente como sea necesario).
7. Prevención de daño acumulado.
8. Considerar comorbilidades, (prevención, detección y tratamiento).
9. Adaptado a la realidad de la práctica clínica dominicana, en acuerdo con la literatura médica especializada.

A. DEFINICIONES

Induración cutánea: Engrosamiento cutáneo no debido a cicatriz post-lesiones, trauma, etc.

Edema digital: dedos hinchados, edema difuso que no deja huella, dificultad para identificar el contorno de huesos y estructuras articulares. No es dactilitis.

Lesiones en pulpejos ('pitting'): úlceras o cicatrices distales a, o en articulaciones interfalángicas, no debidas a trauma. Pequeñas áreas deprimidas en pulpejos, como resultado de isquemia.

Telangiectasia: pequeños vasos sanguíneos superficiales dilatados, que colapsa a la presión y de llenado lento al ser liberados; redondeadas, bien demarcadas. Pueden aparecer en manos, labios, intraorales.

Capilaroscopia a 200x: método sencillo no invasivo que valora microcirculación periungueal, detecta anormalidad morfológica de vasos capilares.

mRodnan: score modificado de Rodnan para valorar grado y extensión de induración cutánea. La valoración es de 0 (normal) a 3+ (severo) en 17 sitios anatómicos.

B. DIAGNÓSTICO TEMPRANO.

En 1980, el Colegio Americano de Reumatología (ACR, por sus siglas en inglés) clasificó la SSc en dos subtipos: la Cutánea Difusa y la Cutánea Limitada, según la extensión de la alteración cutánea, la presencia de anticuerpos específicos y la detección de daño orgánico.¹⁰

En 2001, Leroy y Medsger fueron los primeros en proponer criterios para *diagnóstico temprano*, que reflejaran el conocimiento vascular y serológico de entonces. En ausencia de cambios cutáneos, propusieron que la presencia de Fenómeno de Raynaud, alteraciones en lechos capilares ungueales y detección de auto anticuerpos específicos, eran cambios que permitían elaborar diagnóstico de SSc.¹¹

¹⁰ Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic, Therapeutic Criteria Committee (1980). *Arthritis Rheum* 23:581-590.

¹¹ LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28:1573-6

En 2004 se desarrollaron los criterios **ABCDCREST**¹² con el fin de aumentar la sensibilidad de los criterios de 1980. En esencia: 1) **A**nticuerpos para SSc, 2) fibrosis pulmonar **B**ibasal, 3) **C**ontracturas de pequeñas articulaciones en manos, 4) Induración **D**érmica proximal a muñecas, 5) **C**alcinosis Cutis, 6) **R**aynaud -al menos dos cambios de color, 7) hipomotilidad **E**sofágica distal o esofagitis por reflujo, 8) **e**Sclerodactilia o edema digital sin lesiones en pulpejos, 9) **T**elangiectasia.

La sensibilidad y especificidad era de 99 y 100%

En 2011, el grupo EUSTAR publicó la lista final de criterios para el diagnóstico *muy temprano* de SSc (**Tabla 1**).^{13, 14}

Tabla 1. Diagnóstico muy temprano de Esclerodermia (VEDOSS)	
Criterios considerados de <u>alta relevancia</u> clínica para el diagnóstico	Fenómeno de Raynaud Edema digital conducente a esclerodactilia Capilaroscopia con patrón de escleroderma Anticuerpos contra proteínas del centrómero Anticuerpos contra topoisomerasa I (Scl 70)
Criterios considerados como conducentes a referimiento temprano al especialista	Fenómeno de Raynaud Edema digital Anticuerpos AntiNucleares positivos
VEDOSS= very early diagnosis of SSc	

En 2012, el Comité ACR-EULAR publicó la última clasificación disponible (**Tabla 2**).¹⁵ Los criterios incluyen uno mayor (induración cutánea digital bilateral, que se extiende proximal hasta articulaciones metacarpofalángicas (MCFs) y siete criterios menores (fenómeno de Raynaud, induración y/o edema digital o esclerodactilia, lesiones en pulpejos, telangiectasias, capilaroscopia anormal, hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial, y presencia de anticuerpos relacionados a SSc).

Se considera como **Esclerodermia definida** si el paciente alcanza *score de 9* (excepto el criterio mayor, que automáticamente establece el diagnóstico).

La sensibilidad reportada es de 91% y la especificidad de 92% (comparada con 75% y 72% respectivamente para los criterios publicados en 1980).

¹² Hudson M, FritzlerMJ. Diagnostic criteria of systemic sclerosis. *J Autoimmun* 2014; 48-49:38-41

¹³ Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:476-81

¹⁴ Minier T, Guiducci S, Bellando S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* Published online Aug 12, 2013. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203716

¹⁵ van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson S, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11):2737-47.

Sin embargo, la observancia estricta a los nuevos criterios pudiera eludir el diagnóstico porque, por ejemplo, hay pacientes con fenómeno de Raynaud, autoanticuerpos positivos y capilaroscopia anormal que no llenarían criterios para ser clasificados como SSc. Es decir que debe mantenerse un alto índice de sospecha y actuar temprano.

Por otro lado sería preferible mayor sensibilidad que especificidad, lo cual ayudaría a implementar terapias que pudieran modificar el curso de la enfermedad.

Los esfuerzos representan avances importantes. De todos, Raynaud, edema digital, autoanticuerpos específicos para SSc y capilaroscopia anormal parecen ser los ítems más concluyentes para criterios finales.

La Sociedad Dominicana de Reumatología toma en cuenta los Criterios 2012 ACR-EULAR, al mismo tiempo enfatiza la necesidad del diagnóstico muy temprano (VEDOSS).

SSc suele subdividirse de acuerdo al grado de alteración cutánea en Esclerodermia **Cutánea Limitada** (ECL) y Esclerodermia **Cutánea Difusa** (ECD). Una tercera posibilidad de presentación son pacientes con manifestaciones de actividad en órganos internos pero sin evidencia de alteración cutánea (**SSc sine escleroderma**).

La forma **limitada** típicamente se asocia a cambios cutáneos restringidos a las porciones distales a codos y rodillas, si bien pueden haber cambios en cara y cuello.

La forma **difusa** afecta regiones distales y proximales a codos y rodillas, tronco, cara, cuello, porción superior de abdomen; tiene mayor asociación con manifestaciones de órganos internos como riñón (crisis renal esclerodérmica) y pulmón (enfermedad intersticial, fibrosis). Afecta un tercio de todos los pacientes con Esclerodermia, se caracteriza por la afección cutánea extensa que suele empezar con edema de manos asociado a Fenómeno de Raynaud, seguido de artritis y endurecimiento cutáneo rápido. A menudo presentan positividad para Anticuerpos Anti-topoisomerasa I (Scl-70) o RNA polimerasa 3 (Pol3); se asocia a fibrosis temprana de órganos (primeros 3 a 5 años) en especial pulmón, corazón y riñón.¹⁶

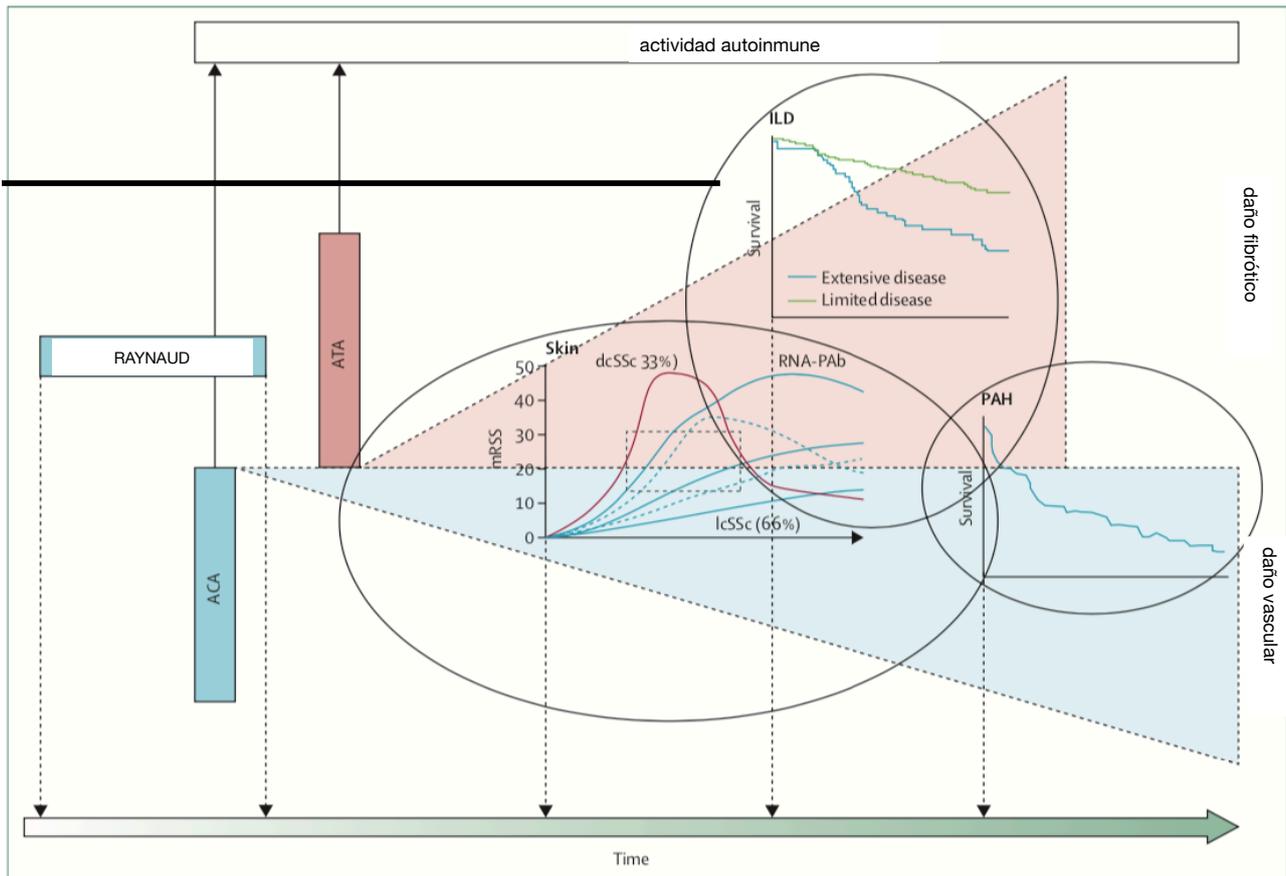
En ambas se presenta Fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, hipertensión arterial pulmonar, alteraciones gastrointestinales y artritis de tipo inflamatorio.¹⁷

Las diferencias principales entre la forma limitada y la difusa son el tipo y rapidez de progresión de daño orgánico; de hecho, en la forma difusa la severidad de progresión cutánea es casi un espejo de la progresión visceral, complicaciones y supervivencia. De ahí la utilización del score modificado de Rodnan (mRSS) y su relevancia como predictor pronóstico de la enfermedad.

¹⁶ Del Galdo F, Hartley C, Allanore Y. Randomised controlled trials in systemic sclerosis: patient selection and endpoints for next generation trials. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:3173-84

¹⁷ Walker KM, Pope J, et al. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails. A consensus of Systemic Sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 42:42-55

Tabla 2. Clasificación ACR-EULAR 2012		
item	sub item	score
induración cutánea dedos, proximal a MCFs	-	9
induración dedos (contar el más alto)	edema falanges	2
	esclerodactilia	4
lesión pulpejos	úlceras digitales	2
	cicatrices de pitting	3
telangiectasia	-	2
capilaroscopia anormal	-	2
HAP y/o ILD	HAP	2
	enfermedad intersticial pulmonar	2
Raynaud	-	3
autoanticuerpos (máximo 3)	anticentrómero	3
	antitopoisomerasa I (Scl-70)	
	antiRNA polimerasa III	
HAP= Hipertensión pulmonar. ILD= Enfermedad Pulmonar Intersticial.		



Modificada de Del Galdo F, Hartley C, Allanore Y. Randomised controlled trials in systemic sclerosis: patient selection and endpoints for next generation trials. *Lancet Rheumatol* 2020; 2:3173-84

ACA= Ac anticentrómero. ATA= Ac anti topoisomerasa. mRSS= score de Rodnan modificado. dcSSc= esclerodermia cutánea difusa. lcSSc= esclerodermia cutánea limitada. PAH= hipertensión pulmonar. RNA-PAb= Ac anti polimerasa 3. ILD= enfermedad pulmonar intersticial.

El esquema es muy ilustrativo. Pacientes con Fenómeno de Raynaud que desarrollan Ac Antinucleares (AAN) poseen riesgo elevado de progresar a Esclerodermia, si bien el tiempo es variable.

Los círculos representan la distribución aproximada de induración cutánea, enfermedad intersticial pulmonar e hipertensión pulmonar en el tiempo, respecto al patrón difuso o limitado y a la proporción de daño fibrótico o vascular que se produce.

Un subgrupo de pacientes (Ac RNA-Pol3 positivos, curva en rojo) suelen progresar muy rápido, pero también responden rápido a terapias.

C. VALORACIÓN INICIAL.

Sirve para identificar manifestaciones iniciales altamente pronósticas para SSc, identificar áreas de repercusión clínica predominante así como valorar el grado de extensión orgánica en el caso de SSc establecida. La valoración incluye:

- Historia Clínica integral.
- Capilaroscopia
- Estudios generales de laboratorio: hemograma, eritrosedimentación (**VSG**), Proteína C Reactiva (**PCR**), fibrinógeno, homocisteína, examen general de orina (**EGO**), química sanguínea (creatinina, urea, electrolitos), electroforesis de proteínas e inmunoglobulinas, pruebas de función tiroidea (TSH y T4L).
- Estudios de serología inmune: determinación de anticuerpos antinucleares (**AAN**) por método de ELISA y en caso de positividad, realizar por método de inmunofluorescencia panel autoinmune e identificar titulación de AAN y su patrón de tinción (Homogéneo, Moteado, Periférico, Centrómero, Otro), e identificar positividad de anticuerpos anti - SSA (Ro), -SSB (La), -Sm, -RNP, dsDNA, -Scl 70, -centB -RNA polimerasa I y III, - Fibrilarina. Determinación de fracciones del Complemento (C3 y C4, CH₅₀ si es posible).
- Tele radiografía de tórax. Valorar si TAC de Tórax de alta resolución.
- Videocapilaroscopia a 200x
- Pruebas de función respiratoria (espirometría, capacidad de difusión de CO₂ [DLCO], caminata en 6 minutos)
- Investigación de virus (HCV, HBsAg, HIV), malaria,
- Investigación de PPD o Quantiferon para Tuberculosis.
- Inmunización del huésped inmunocomprometido durante la fase estable de la enfermedad, ideal previo a tratamiento inmunosupresor. Evitar vacunas de microorganismos vivos atenuados (sarampión, parotiditis, rubéola, fiebre tifoidea, fiebre amarilla, polio oral). Valoración cuidadosa en cuanto a vacuna contra Herpes zoster.
- Investigación de comorbilidades y hábitos tóxicos.

D. VALORACIÓN PERIÓDICA

Debido a que la valoración en la práctica clínica se ve notablemente afectada por la experiencia del médico tratante así como por la diversidad de manifestaciones como artritis, miositis, resequedad de mucosas y otras, que no son únicas para SSc, la **Tabla 3** presenta *requerimientos mínimos* a tener presentes en la valoración periódica ordinaria. Es fundamental el referimiento temprano al especialista en Reumatología, pues la variabilidad entre centros y entre médicos se reflejará en la valoración de órganos afectados, en la aparición de complicaciones y/o efectos medicamentosos colaterales, en la prevención de comorbilidades, y demás.

Al menos una vez al año se sugiere valorar órganos internos (**Figura 1**) y examinar si hay progresión de lesiones, aparición de complicaciones, y, en la medida de lo posible, intentar valorar actividad de la enfermedad (**Tabla 4**).¹⁸

Se considera **enfermedad activa** si la suma es mayor de 3.

Resulta fundamental la **valoración capilaroscópica** inicial y periódica, ya incorporada en los Criterios 2013 ACR/EULAR de Clasificación así como criterios para facilitar el diagnóstico muy temprano. Su importancia radica en la combinación del “patrón de escleroderma” y anticuerpos específicos para SSc, muy útil para discernir en la población que manifiesta Fenómeno de Raynaud.

¹⁸ Carreira, P Systemic sclerosis: scoring disease activity. First EULAR/EUSTAR Course.

La valoración *más sencilla* [Fast Track Algorithm] establece dos categorías:
Categoría 1 o patrón no-escleroderma.
Categoría 2 o patrón de escleroderma.

Si la *densidad de capilares* es **>7 Y ausencia de capilares gigantes**: la imagen pertenece a la Categoría 1.

Si la *densidad de capilares* es *baja o muy baja* (3 o menos), vigilar patrón de escleroderma tardío **O si hay capilares gigantes**: la imagen corresponde a Categoría 2¹⁹

TABLA 3. REQUERIMIENTOS MÍNIMOS PARA VALORACIÓN EN ESCLERODERMIA

Laboratorio	VSG, PCR, Hemograma, Albúmina sérica, Creatinina sérica (estimar eDCr), EGO, Orina de 24 hrs para proteinuria o relación proteína/creatinina; Fracciones C3 y C4 del Complemento
Autoanticuerpos	Basales: AAN, anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Scl 70, anti-RNP I/III, anti-Centrómero
Articular	Interrogar sobre artralgias; valorar presencia de sinovitis, si la hay, efectuar conteo de articulaciones afectadas. Rx de Manos PA y oblicuas.
Mucocutáneo	Caracterizar según score de Rodnan modificado (mRodnan). Lesiones en pulpejos. Capilaroscopia 200x anual. Telangiectasias. Calcinosis.
Renal	Relación proteína/creatinina (o proteinuria de 24 hrs); análisis del sedimento urinario; presión arterial; diuresis en 24 hrs
Pulmonar	Historia: dolor torácico de tipo pleurítico; disnea (NYHA); tos. Examen: estertores/sibilancias/frotes pulmonares; derrame pleural. Gabinete: pruebas de función respiratoria. Rx de tórax, TAC tórax alta resolución. Sonografía pulmonar. Cateterización derecha.
Cardíaco	Historia: dolor torácico; disnea (NYHA); factores de riesgo para aterosclerosis. Examen: edema periférico; presión arterial; soplo cardíaco y/o carotídeo; frecuencia cardíaca. Gabinete: ECG y ecocardiograma anual.
Ocular	Examen oftalmológico especializado.
Vascular	Interrogar sobre fenómeno de Raynaud. Capilaroscopia 200x.
Gastrointestinal	Interrogar signos y síntomas.

¹⁹ Smith V, Vanhaecke A, Herrick AL, et al. Fast track algorithm: how to differentiate a “scleroderma pattern” from a “non-scleroderma pattern” Autoimmunity Rev 2019; 18:102394

TABLA 4. SCORE DE ACTIVIDAD EULAR		
parámetro	score	valoración
Rodnan modificado >14	1	engrosamiento de 0 (normal) a 3+ (severo) en 17 sitios
escleredema	0.5	aumento tejido blando (particular en dedos), pérdida pliegues
piel	2	si el paciente responde "peor" a ¿hay cambios en el último mes?
necrosis digital	0.5	úlceras activas desde pequeños infartos en pulpejos hasta gangrena digital
vascular	0.5	si el paciente responde "peor" a ¿cambios de circulación en el último mes?

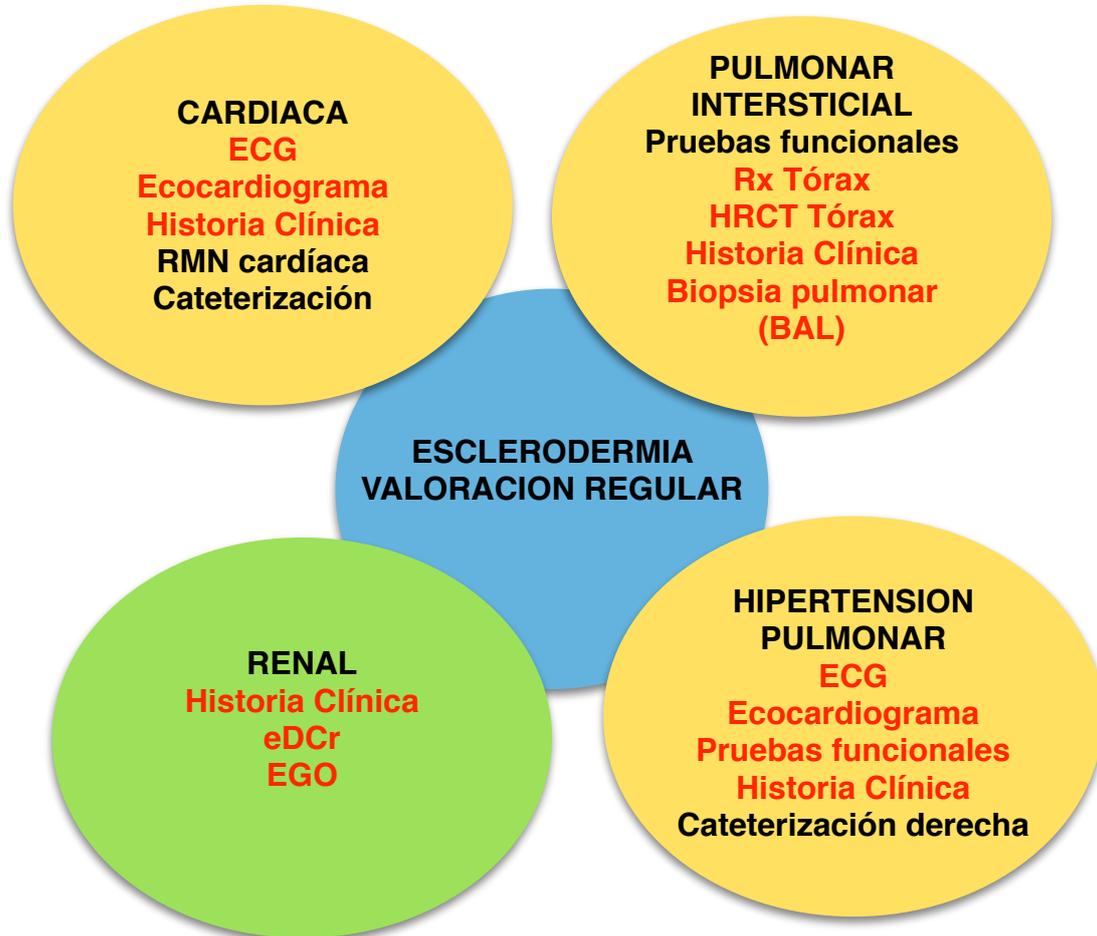
parámetro	score	valoración
artritis**	0.5	edema simétrico, dolor de articulaciones periféricas
DLCO***	0.5	menos del 80% del valor predicho, método de inspiración única
corazón/pulmón	2	si el paciente responde "peor" a ¿cambios en manifestaciones cardiopulmonares en el último mes?
VSG >30	1.5	método Westergreen
hipocomplementemia	1	C3 o C4 disminuidos, por cualquier método

*se considera enfermedad activa si la suma es mayor de 3.

**excluir sinovitis o inflamación periarticular por depósito subcutáneo de cristales.

***DLCO = capacidad de difusión del monóxido de carbono

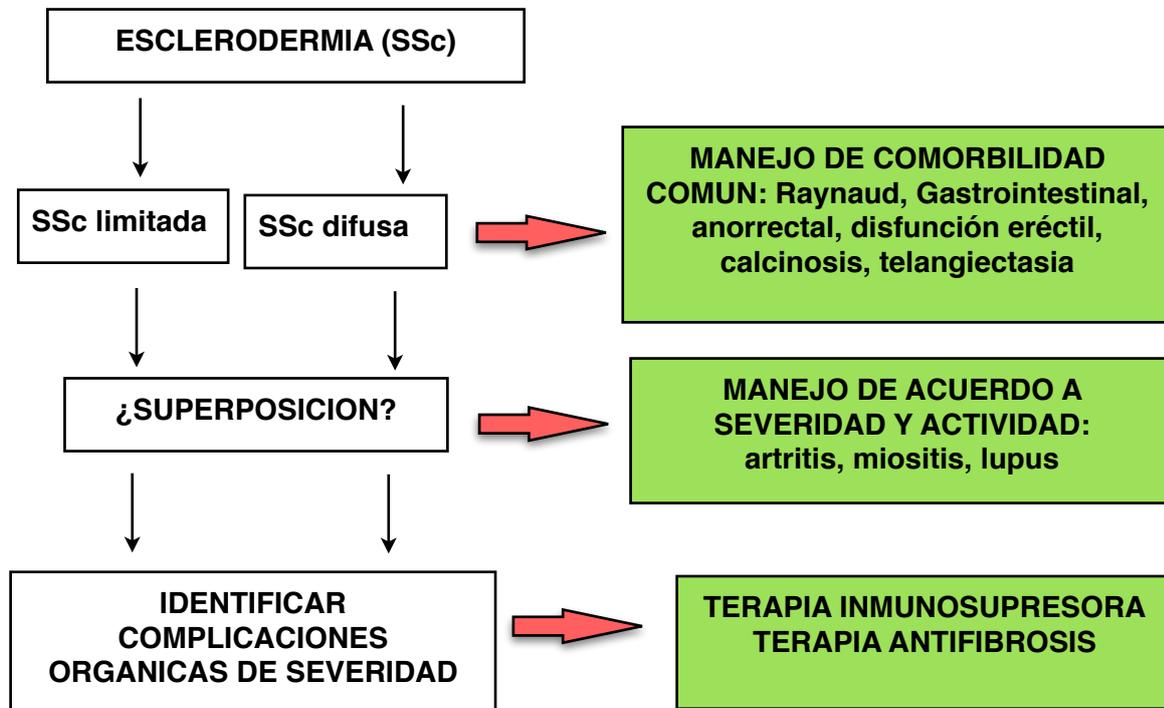
**FIGURA 1.
VALORACION DE COMPLICACIONES MAYORES:
PIEDRA ANGULAR DEL TRATAMIENTO GLOBAL**



D. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

La mayoría de los pacientes pueden clasificarse según la extensión de la alteración cutánea, en ESC o en ECL. Es importante identificar características de superposición (hasta en el 20% de los casos), debido a la necesidad de enfoques terapéuticos distintos. (Figura 2).

FIGURA 2. MODALIDADES TERAPÉUTICAS



Una tercera posibilidad de presentación son pacientes con manifestaciones de actividad en órganos internos pero sin evidencia de alteración cutánea (SSc *sine* escleroderma), los cuales suelen manejarse de forma similar a la forma limitada, colocando énfasis en síntomas vasculares y la valoración de órganos internos.²⁰

De acuerdo al tipo de manifestaciones clínicas predominantes, se habla de dos fases de tratamiento:

- A) de INDUCCION DE REMISION: terapia agresiva inicial en los primeros meses de la enfermedad con el objetivo de abatir el fenómeno inflamatorio lo más pronto y radical posible.
- B) de MANTENIMIENTO o consolidación de la remisión: terapia menos intensa, una vez que se ha rebasado la primera fase. Puede llevarse a cabo con medicamentos únicos, en combinación, o en secuencia.

Los objetivos terapéuticos son variados, incluyen disminución hasta el mínimo posible del daño secundario a inflamación temprana y los cambios de autoinmunidad, restauración de la homeostasis vascular, promoción de tejido conectivo para reparación estructural y resolución de cicatrices.

²⁰ Nihtyanova SI, Ong VH, Denton CP. Current management strategies for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32 (Suppl.81): S156-S164

Los procesos cardinales -autoinmunidad, disfunción vascular y sobreproducción de matriz extracelular- son interdependientes; es decir que el tratamiento de al menos uno de ellos puede traer amplios beneficios.²¹

El tratamiento es complejo, requiere la identificación de aquellos pacientes que son de alto riesgo, diagnóstico oportuno de complicaciones en órganos internos así como elección apropiada de terapias farmacológicas y no farmacológicas.

Dentro de los puntos principales, recordar que TODO paciente debe:

- 1) recibir hidroxiclороquina [Plaquinol®]; o al menos cloroquina [Aralen®].
- 2) en presencia de proteinuria, incluso mínima, utilizar IECAs/BRAs.
- 3) mantener presión arterial <130/80 mmHg, utilizar IECAs en primer lugar.
- 4) mantener LDL <110 mg/dl (**atorvastatina** de preferencia).
- 5) Recordar que esteroides, azatioprina, metotrexate y leflunomida (+/-) son aterogénicos; Rituximab no lo es.
- 6) utilizar Aspirina 81 mg en presencia de aFL.
- 7) mantener nivel de vitamina D₃ en 30-40 ng/ml y terapia de reemplazo acorde;
- 8) cumplir esquema de inmunizaciones para huésped inmunocomprometido.
- 9) recibir consejería sobre embarazo y lactancia en los casos pertinentes.
- 10) de preferencia NO usar anti-inflamatorios no esteroides (AINEs) y menos en forma crónica; su uso es únicamente de rescate en caso de dolor o edema articular.
- 11) es preferible medición de proteínas en recolección de orina de 24 hrs (no microalbuminuria) porque 50% de la pérdida es proteína globular, no albúmina.
- 12) fraccionar el uso de Mofetil Micofenolato, dosis de 3,000 mg en afroamericanos; 2,000 mg en caucásicos; recordar que interfiere con anticonceptivos orales, por tanto no combinar. Preferible utilizar Acido Micofenólico en todo paciente con historia de intolerancia gastrointestinal.
- 13) tener presente que la farmacodinamia y farmacocinética entre Mofetil Micofenolato y Acido Micofenólico es diferente; es necesario ajuste de dosis.
- 14) depresión es la más importante en comorbilidades y/o efectos adversos.
- 15) estudios periódicos de laboratorio: hemograma, Creatinina y eDCr (ml/min/1.73 m²); examen general de orina y análisis del sedimento urinario; coprológicos; fracciones de complemento (C3, C4); AST, ALT, LDH, CPK total; inmunoglobulinas séricas y electroforesis de proteínas.
- 16) investigarse sistemáticamente esfera cardiopulmonar, gastrointestinal, renal.

Este enfoque requiere capacidad de diagnóstico temprano, definición precisa de actividad y de exacerbación, estratificación de las manifestaciones de acuerdo a la severidad, elección de terapias y dosis de acuerdo a la actividad y las manifestaciones, así como prevención y manejo de comorbilidades.

La inmunosupresión es la piedra angular del manejo, tanto en etapas tempranas en pacientes con enfermedad difusa, como en pacientes de estadios más avanzados, cuando la inflamación es evidente (presencia de miositis, artritis, presencia de marcadores de inflamación).²²

²¹ Denton Ch, Ong VH. Targeted therapies for systemic sclerosis. Nat Rev Rheumatol 2013; 9:451-64

²² Kowalski-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2017; 76:1327-1339.

E. CUADRO BÁSICO DE MEDICAMENTOS

El cuadro básico de medicamentos comprende **terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras sintéticas y biofármacos** (“biológicos”), **casos especiales**, así como uso de **terapia convencional para las distintas comorbilidades** y las denominadas **terapias de compasión** en aquellos pacientes refractarios.

Dentro de las primeras:

- a) ESTEROIDES: **Prednisona** oral tab 5,10,20,50 mg; **prednisolona** oral tab 5,10,20 mg, **hidrocortisona IV** amp 100 mg, **metilprednisolona IV** de 500 y de 1,000 mg, **dexametasona IV** 4 mg, **betametasona IV** 4 mg.
- b) ANTIMALÁRICOS: **Hidroxicloroquina** y **Cloroquina**.
- c) INMUNOSUPRESORES SINTÉTICOS: **Azatioprina** tab 50 mg; **leflunomida** tab 20 mg; **ciclofosfamida IV** frasco de 500 y 1,000 mg; **metotrexate** tab 2.5 mg y vial de 25 mg/cc para uso SC; **mofetil micofenolato** tab 500 mg; **ácido micofenólico**; **ciclosporina-A** tab 25 y de 100 mg; **tacrolimus** tab 0.5,1,2 mg y XR 5 mg y en pomada; **inmunoglobulina IV** frasco de 5,10 gr. Dirigidos a blancos intracelulares: **imatinib**.
- d) BIOFÁRMACOS: **Rituximab IV** frasco de 500 y de 1,000 mg; otros biológicos.
- e) CASOS ESPECIALES: Cámara hiperbárica. Prostanoides (análogos de **prostaciclina -epoprostenol**, **treprostinil**, **iloprost IV** y VO). Antagonistas de endotelina-1 (**Bosentan**, **ambrisentan**). Antagonistas del receptor de leucotrienos (**montelukast**). **Riociguat**, estimulante de la producción de GMP cíclico. **Pirfenidona**, **N-acetilcisteína**, **Sildenafil**. **Nintedanib**.
- f) TRASPLANTE: pulmonar.

Dentro de las **terapias convencionales** para las comorbilidades:

- a) Manejo de hipertensión arterial sistémica.
- b) Manejo de hipertensión arterial pulmonar.
- c) Manejo del Fenómeno de Raynaud.
- d) Manejo de úlceras digitales.
- e) Manejo de dislipidemias.
- f) Manejo de glicemia.
- g) Manejo de anticoagulación y/o de antiagregación plaquetaria.
- h) Manejo de la insuficiencia renal.
- i) Medidas anti-osteoporosis (bifosfonatos, calcio, vitamina D₃).
- j) Medidas de prevención de eventos cardiovasculares.
- k) Medidas de prevención/tratamiento para acidez estomacal.

Existen también las denominadas **terapias de compasión**: (**imatinib**, plasmaféresis; trasplante de células madre luego de inmunosupresión severa; otras)

Gracias al Programa de Medicamentos de Alto Costo existente en República Dominicana, pacientes con Esclerodermia han recibido beneficio directo de terapias inmunosupresoras sintéticas, antagonistas de endotelina-1, y biológicas como Rituximab IV.

Mofetil micofenolato (MMF) o **metotrexate** (MTX) constituyen la primera línea de tratamiento en todo paciente virgen a tratamiento, reemplazando por completo el uso de

ciclofosfamida.²³ Ahora bien, esto no significa discontinuar terapias de soporte ni tampoco evitar uso de inmunosupresores en estudios de otras moléculas dirigidas a blancos específicos.

Precisamente el estudio SENCIS resultó favorecido con este concepto: aproximadamente la mitad de los pacientes tomaban una dosis estable de MMF desde 6 meses previos a la aleatorización para uso de **nintedanib** tab 150 mg 1-0-1 (inhibidor de tirosin cinasas previamente aprobado para Fibrosis Pulmonar Idiopática).²⁴

Se demostró 44% de mejoría a los 12 meses en la tasa de declinación de la FVC (Capacidad Vital Forzada) y menor pérdida de volumen pulmonar, lo que generó la aprobación por la FDA en 2019 de nintedanib en el tratamiento de enfermedad intersticial pulmonar asociada a Esclerodermia y estableció la medición de FVC como punto primario en ensayos clínicos futuros.²⁵

²³ Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double blind, parallel group trial. *Lancet Resp Med* 2016; 4:708-719.

²⁴ Richeldi L, du Bios RM, Arrosi AV, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370:2071-2082

²⁵ de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, et al. Worldwide expert agreement on updated recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2019; 47:249-254.

III. CONCLUSIONES

La falta de experiencia en capilaroscopia en los diferentes estamentos de salud, la inaccesibilidad para serología inmune apropiada -por falta de recursos o por falta de personal de laboratorio- así como la ignorancia médica del padecimiento son obstáculos sin resolver en República Dominicana. Escleroderma seguirá siendo una enfermedad “rara” pero los signos tempranos de advertencia están ahí.²⁶

Es necesario dar importancia a los pequeños detalles clínicos (Raynaud, edema digital, capilaroscopia, reflujo gastroesofágico, telangiectasias, lesiones en pulpejos) para lograr una ‘ventana de oportunidad’ que sea de beneficio. Esta ventana es la razón más poderosa para motivar al diagnóstico temprano habida cuenta del arsenal terapéutico disponible, capaz de modificar el curso de una enfermedad tan compleja. Identificar pacientes en riesgo ayudará a crear ajustes de tratamiento y quizás prevenir daño orgánico irreversible.

En Enfermedad Intersticial Pulmonar, la terapia debe diseñarse de modo individual, según el grado de actividad y severidad de la participación pulmonar, factores de riesgo, respuesta a terapia y consideración de riesgos y beneficios. Recordar que es complicación frecuente y la principal causa de mortalidad.

Todo paciente con SSc -difusa o limitada- debe ser cuidadosamente investigado respecto a la presencia de lesión pulmonar.

El tratamiento es complejo, requiere conocimiento pleno de valoraciones, farmacoterapia, cuidados de soporte y rehabilitación con un enfoque multidisciplinario.

En Hipertensión Pulmonar, la recomendación formal es investigación anual de esta complicación. Todos los pacientes con HAP-SSc requieren tratamiento de acuerdo a la guía establecida, con revaloración luego de 4-6 meses de tratamiento de primera línea incluso con cateterismo cardíaco derecho.

Las guías ofrecen evidencias actuales para proponer terapias óptimas y más racionales en los escenarios clínicos más frecuentes de escleroderma. El tratamiento continúa siendo un reto, debe intentar ser dirigido a objetivos, multidimensional, con la esperanza de mantener bajo control una enfermedad que mañana puede ser curable.

Sugerimos consultar las guías 2015 donde encontrarán algoritmos y guías según órganos afectados



²⁶ www.fesca-scleroderma.eu