



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Garza-Rodríguez, Verónica; Villarreal-Alarcón, Miguel Ángel; Ocampo-Candiani, Jorge
Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. Conceptos actuales
Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social, vol. 51, núm. 1, 2013, pp. 50-57
Instituto Mexicano del Seguro Social
Distrito Federal, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457745487007>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Etioopatogenia y tratamiento de la esclerodermia

Conceptos actuales

Verónica Garza-Rodríguez,^a Miguel Ángel Villarreal-Alarcón,^b
Jorge Ocampo-Candiani^a

Scleroderma: an update on the pathogenesis and treatment

Scleroderma is a multiorganic disease characterized by inflammatory, vascular and sclerotic changes in skin and internal organs. It is considered as a tripartite disease, associated to an autoimmune, fibroblast and endothelial defect, due to genetic, environmental and infectious factors. This disease can be classified in systemic and localized form. The Raynaud phenomenon occurs in 90 % of the patients with the diagnosis. It explains the microcirculation involvement and the reduction in the number of capillaries. Malformation of nail bed capillaries is readily demonstrated by nail bed microscopy and has been shown to correlate both with disease severity and with degree of internal organ involvement. The MRSS-51 validates the skin involvement and has the main predictive value to determine the patient survival. MRSS-51 should not be considered as an activity disease parameter or used to validate the effectiveness of treatment. Nowadays, multiple treatment alternatives exist for scleroderma disease; however these treatments offer poor results for the cutaneous manifestations.

Key words

scleroderma, systemic
microscopic angiopathy

La esclerodermia es una enfermedad multisistémica caracterizada por cambios inflamatorios, vasculares y escleróticos de la piel y de órganos internos, particularmente pulmón, corazón y tracto gastrointestinal.¹ Se desencadena por un conjunto de factores genéticos, ambientales e infecciosos² y se considera una enfermedad tripartita en la que se asocian defectos de autoinmunidad humoral y celular, fibrosis y cambios vasculares específicos. Estos tres eventos patológicos pueden ocurrir y progresar en forma independiente.

La manifestación más evidente de autoinmunidad en los estudios de laboratorio es la presencia de autoanticuerpos circulantes contra una variedad de antígenos nucleares como la topoisomerasa I, el centrómero, la fibrilarina, la fibrilina y las ARN polimerasas, que tienen correlación con los subtipos de la enfermedad y los patrones de afección a los órganos.

La activación de las células *T* puede tener un papel directo en la expresión de la enfermedad, al menos en cuanto a los componentes fibróticos. La fibrosis tisular generalizada es el punto fundamental en la patogenia de la esclerodermia. La acumulación de proteínas de la matriz extracelular altera la arquitectura normal de los órganos implicados y resulta en falla orgánica. La fibrosis es la culminación en la interacción de los eventos inmunológicos, vasculares y fibrogénicos que caracterizan a la enfermedad. Existen diversas citocinas implicadas en este proceso, como el factor de transformación del crecimiento β (TGF β), el factor de crecimiento derivado de plaquetas, las interleucinas IL1, IL4, IL6 e IL8, las cuales a través de receptores de superficie celular estimulan los fibroblastos con el consiguiente incremento en la síntesis del colágeno tipos I, III, IV, V y VI.³

La fibrosis cutánea causa aumento en el grosor de la dermis y oblitera los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros anexos cutáneos. La acumulación de las fibras de colágeno ocurre principalmente en la dermis reticular. Con la progresión de la enfermedad, el tejido celular subcutáneo también se afecta. Las biopsias cutáneas de pacientes con la forma temprana de la enfermedad pueden revelar infiltrado inflamatorio de linfocitos tipo *T* y monocitos.⁴ Con el tiempo, la piel se vuelve atrófica, con adelgazamiento de la epidermis, disminución de los capilares dérmicos con la consiguiente hipoxia y aumento en la síntesis del *vascular endothelial growth factor* (VEGF) y otros factores angiogénicos.⁵

La esclerodermia es una enfermedad multisistémica caracterizada por cambios inflamatorios, vasculares y escleróticos de la piel y de órganos internos. Es una enfermedad tripartita asociada con defectos endoteliales, de autoinmunidad y de fibroblastos, desencadenados por factores genéticos, ambientales e infecciosos. Puede clasificarse en sistémica y localizada. El fenómeno de Raynaud ocurre en 90 % de los pacientes con esclerodermia, y explica la afección de la microcirculación y la disminución en el número de vasos capilares. La capilaroscopia establece la correlación de los órganos internos con la severidad de la enfermedad y el grado de

involucramiento. El MRSS-51 es el método clínico que valora la afección cutánea y posee el mayor valor predictivo para determinar la supervivencia, pero no deberá ser considerado un marcador de actividad de la enfermedad ni utilizarse para validar la eficacia de un tratamiento. Hasta el momento existen diversas alternativas para tratar la esclerodermia; sin embargo, pocas son efectivas para la afección cutánea ocasionada por la enfermedad.

Palabras clave

esclerodermia sistémica
angioscopia microscópica

En cuanto a los cambios vasculares, el más relevante es la enfermedad de Raynaud, una forma diseminada de vasoespasmo que es prodrómica o concurre con otros cambios. Gran parte de la morfología capilar ha sido atribuida a la respuesta del VEGF, que se encuentra en forma temprana en el curso de la esclerodermia. Aunque el VEGF es conocido como un factor de angiogénesis, es importante entender que la inducción de las redes vasculares que provoca no será permanente y tenderá a involucionar. Los vasos de esas redes son tortuosos, están dilatados y rodeados de edema tisular; eventualmente producirán ectasia vascular, hemangiomas o telangiectasias.

Debido al exceso de VEGF en las formas tempranas de la enfermedad,^{6,7} las telangiectasias y la vasculatura anormal sugieren un proceso de angiogénesis poco controlada y responsable de gran parte de la vasculopatía que caracteriza a la esclerodermia. A pesar de la elevada estimulación angiogénica, existe una pérdida de capilares a lo largo del curso de la enfermedad. Una característica común de la vasculopatía de la esclerodermia es la hiperplasia (incremento en el número de células y su matriz) y el engrosamiento de la íntima arterial.⁸⁻¹⁰ Se cree que la hiperplasia de la íntima de grandes arterias con pérdida del calibre puede ser la causa primaria de la hipertensión pulmonar primaria.¹¹ En los vasos pequeños puede ocluir el lumen y causar gangrena y rarefacción capilar.¹²⁻¹⁴

Finalmente, la hiperplasia de la íntima puede prece-der y ser causa del fenómeno de Raynaud.

En cuanto a su epidemiología, en 2004 se informó en Estados Unidos una incidencia anual por millón de habitantes de 18.7 nuevos casos, con una prevalencia de 150 casos. La frecuencia por sexo presentó una relación mujer hombre de 4:1. La edad de presentación más frecuente fue de los 30 a los 50 años.^{15,16}

Clasificación

Dependiendo de la extensión de la fibrosis cutánea, se clasifica en localizada y sistémica. La primera por lo general es unilateral y en ella se encuentra involucrado un segmento de la piel; entre algunos ejemplos de este tipo está la morfea, la fasciitis eosinofílica y la esclerosis tóxica. La sistémica, por su parte, se divide en dos:

- *Limitada*: solo la piel distal de los codos y las rodillas se encuentra afectada. Está más frecuentemente relacionada con el síndrome de CREST. La evolución de la afección cutánea es lenta y casi imperceptible.
- *Difusa*: el engrosamiento cutáneo ocurre en forma proximal y puede estar relacionado con la severidad de la enfermedad, aunque la frecuencia y el grado de afección a órganos internos son los principales

factores que contribuyen a la morbilidad.¹⁷ La afección cutánea evoluciona más rápida y notoriamente a los tres años de iniciada la enfermedad.

Curso clínico

Existen tres fases del engrosamiento cutáneo en la esclerodermia, que por lo general ocurren secuencialmente durante la progresión de la enfermedad:³

- *Fase edematosa:* hay sensación de “dedos gordos” por la mañana con recurrencia en la noche; la inflamación puede ser evidente. Eventualmente ocurre en forma persistente (dedos con aspecto de salchicha). En el dorso de las manos, antebrazos, piernas y pies se presentan cambios similares. El edema es indoloro y es ocasionado por aumento en el depósito de tejido conectivo, disminución del drenaje linfático y daño microvascular con extravasación (figura 1).
- *Fase indurativa:* el edema es reemplazado por engrosamiento cutáneo después de meses o algunos años en la esclerodermia difusa, o hasta 15 a 20 años después en la forma limitada. El prurito intenso puede presentarse antes, durante o después de esta fase. La piel se vuelve brillante, tensa y adherida a los planos profundos. Los pliegues sobre las articulacio-

nes desaparecen, comprometiendo los movimientos articulares (figura 2). Puede presentarse eritema, pero es más frecuente la hiperpigmentación, que respeta membranas mucosas y tiende a exacerbarse en el sitio de los folículos pilosos, con áreas de hipopigmentación alrededor, que provoca una apariencia de “sal y pimienta”. Los cambios faciales se caracterizan por reducción del tamaño de la nariz, facies inexpresiva, piel brillante con pérdida de las líneas de expresión, involucro de la articulación temporomandibular y microstomía asimétrica. En la forma limitada, el engrosamiento cutáneo es menor y la principal característica es la telangiectasia aracniforme, con dilataciones tortuosas de asas de capilares y vénulas, que se incrementan durante la evolución de la enfermedad en tanto que el engrosamiento cutáneo involuciona.

- *Fase atrófica:* después de varios años, la piel se vuelve más suave y delgada. La piel de los dedos parece normal, pero a la palpación está tensa y adherida a los planos profundos. Aparecen telangiectasias y resulta difícil diferenciar entre una forma limitada y una fase tardía de la forma difusa (figura 3).

Otras manifestaciones cutáneas de la esclerodermia son la calcinosis y el fenómeno de Raynaud, que se presenta en 90 % de los pacientes con esclerodermia. Se inicia con la fase de palidez (debido a vaso-



Figura 1 Fase edematosa de la esclerodermia, caracterizada por dedos con aspecto de salchicha



Figura 2 Fase indurativa de la esclerodermia. La piel tensa y adherida a planos profundos compromete el movimiento

pasmo), que produce hipoxemia tisular, y continúa con la fase de cianosis. Después se presenta la fase de hiperemia, característica del síndrome de Raynaud primario; la forma secundaria carece de esta fase.¹⁶

La afección vascular ocurre principalmente en la microcirculación y produce disminución en el número de capilares. Dichas anomalías son evidentes en el área periungueal a la inspección con la capilaroscopia.¹⁸ La malformación capilar ha demostrado correlación con la severidad de la enfermedad y con la afección de los órganos internos.²

La calcinosis se presenta en la forma limitada o tardía de la enfermedad, por lo general en pulpejos, tejido periarticular, bursa olecraneana, superficies extensoras de antebrazo, bursa pre o infrapetalar. Consiste en un material calcáreo, en “granos de arena”, que predispone la formación de sinuoides que propician colonización bacteriana. Su etiopatogenia se desconoce.³

Escalas para medir la afección cutánea

Rodnan *et al.*¹⁹ implementaron la escala TSS-104 (*Total Skin Score 104*), con la que se evalúa la suma de 26 áreas cutáneas que pueden encontrarse engrosadas a la palpación en una escala del 0 al 4, donde 0 califica una piel normal y 4 el máximo engrosamiento. Este método tuvo buena correlación ($r = 0.81$) al compararse con el peso de la piel obtenida para biopsia y el engrosamiento cutáneo. Posteriormente se han realizado modificaciones a esta escala.

En la actualidad se utiliza MRSS-51 (*Modified Rodnan Skin Score 51*), que ha sido la mejor estudiada y validada. Evalúa 17 áreas corporales en una gradación del 0 al 3, donde 0 es una piel normal y 3, el máximo grosor. Existen otros instrumentos como MRSS-45, MRSS-66, MRSS-222, que evalúan cuantitativamente distintas áreas de la superficie.

La importancia de la puntuación obtenida consiste en el valor predictivo para la supervivencia, la cual es más corta para los pacientes con puntuación alta al inicio del diagnóstico. La tasa de supervivencia a 10 años desde el diagnóstico para los pacientes con esclerodermia difusa es de 56 %, mientras que en la forma limitada es de 69 %. Una puntuación mayor de 20 puntos en el MRSS-51 predice un riesgo mayor de crisis renales, afección cardíaca, disminución de la apertura oral y de la funcionalidad.³ Los pacientes

con esclerodermia difusa cuya puntuación disminuyó 25 % durante los dos años posteriores a la visita inicial, tuvieron una supervivencia superior comparativamente con la de quienes no disminuyó. Aquellos con una disminución > 35 % mostraron mejoría en la funcionalidad calificada con el HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) en la apertura oral, la contractura articular y el estado físico global.²⁰ A pesar de la buena correlación entre el cambio en la puntuación y la supervivencia, la relación no fue directamente proporcional entre la puntuación en estas escalas y el cambio en los órganos internos.

El involucro cutáneo no deberá ser considerado un marcador de actividad de la enfermedad, por lo que los cambios en la puntuación de las escalas no son adecuados para probar la eficacia de un tratamiento.¹⁷ Existe gran interés en encontrar marcadores de laboratorio que puedan ser de utilidad para evaluar la actividad y la severidad de la esclerodermia. De los diversos mediadores de la fibrogénesis, se cree que el TGF β tiene un papel fundamental. Estudios recientes demuestran que los pacientes con esclerodermia difusa presentan niveles séricos más bajos de TGF β , con una correlación negativa entre estos y la puntuación en la valoración cutánea, y una correlación positiva en cuanto a la duración de la enfermedad.¹⁷



Figura 3 Fase atrófica de la esclerodermia. La piel tiene aspecto normal aunque se encuentra tensa y fija a los planos profundos

Se han implementado otros dispositivos no invasivos de evaluación cutánea que consideran propiedades biomecánicas. Uno de estos es el BTC-2000, que valora ciertas propiedades como la elasticidad y la dureza, cuya valoración es menos variable entre los observadores.²¹ También se ha utilizado el ultrasonido de alta frecuencia,²² que mide el engrosamiento cutáneo al proveer información acerca de la composición bioquímica y el grado del edema. Estas herramientas son más confiables y se pueden aplicar con facilidad.

Pronóstico

Los pacientes con afección cutánea severa, pulmonar, gastrointestinal, cardíaca y renal presentan una supervivencia a nueve años de 38 %. En aquellos con involucro orgánico moderado es de 72 %. Es posible que los autoanticuerpos sean los predictores primarios de la supervivencia. Los afroamericanos tienen peor pronóstico, ya que en ellos se presentan más frecuentemente anticuerpos anti-Scl70 y U3RNP.¹⁴

Tratamiento

Las actuales estrategias terapéuticas para valorar la afección cutánea de la esclerodermia se enfocan principalmente en dos aspectos de su patogénesis: la inflamación y la fibrosis. Distinguir los mecanismos inmunológicos o antiinflamatorios de los tratamientos antifibróticos resulta complicado debido a la compleja interrelación entre estos procesos.¹⁷

Para propósitos didácticos podemos clasificar los tratamientos en cuatro grandes rubros: inmunomoduladores de amplio espectro, inmunodepresión dirigida, terapias antifibróticas y terapia fotobiológica.

Inmunomoduladores de amplio espectro

- *Mofetilmicofenolato*: inmunosupresor antiproliferativo metabolizado a ácido micofenólico que inhibe la deshidrogenasa inosin-5' monofosfato y de *de novo* y la síntesis de las purinas, con lo que suprime la proliferación de los linfocitos *T* y *B*. Algunos autores demostraron el beneficio de este inmunosupresor al tratar pacientes con manifestaciones tempranas de la forma cutánea difusa de la esclerodermia.²³ En estudios recientes, se utilizó

como mantenimiento después de la inducción de la inmunodepresión con globulina antitimocito, con mejoría en la puntuación de la escala MRSS al comparar el estado basal y a 12 meses de tratamiento. Otras investigaciones registran mejoría en la supervivencia y disminución de las complicaciones pulmonares, sin diferencia significativa en el cambio esclerótico cutáneo cuando se administran 2 g diarios por cinco años.²⁴ Este medicamento ha sido bien tolerado y los pocos efectos colaterales no comprometen la vida, por lo que es una alternativa segura; sin embargo, se requieren más análisis para aclarar su utilidad en el tratamiento de la esclerodermia.

- *Ciclofosfamida*: es un medicamento citotóxico. Actualmente es el más utilizado para tratar las complicaciones severas de la esclerodermia. Un estudio reciente demostró la utilidad de pulsos de 15 mg/kg de ciclofosfamida intravenosa combinados con 10 mg/kg de metilprednisolona intravenosa, en intervalos de tres semanas los primeros tres bolos, y en intervalos de cuatro semanas los siguientes tres pulsos. Se comparó la puntuación con la escala MRSS; se demostró 35 % de mejoría, con una puntuación promedio de 17 al inicio del tratamiento y de 13 al finalizar.²⁵ El resultado sugiere que la ciclofosfamida intravenosa puede ser de utilidad en el tratamiento de la enfermedad cutánea de la esclerodermia, aunque no es concluyente sobre el papel de los esteroides.¹⁷

- *Metotrexate*: es un análogo del folato que se une competitivamente a la enzima dehidrofolato reductasa e inhibe la síntesis de las purinas y la síntesis del ADN. Se utiliza principalmente para síndromes de sobreposición como esclerodermia/miositis o esclerodermia/artritis inflamatoria. Un estudio, que incluyó a 71 pacientes con esclerodermia difusa con menos de tres años de evolución, comparó dosis de 15 mg semanales contra placebo; se informó que a 12 meses de seguimiento, los pacientes presentaron cambios cutáneos discretos (según el MRSS).²⁶

- *Rapamicina (sirolimus)*: es un macrólido con propiedades antimicóticas y antitumorales, inhibidor de la IL2, con actividad inmunosupresora de linfocitos *T*. Actualmente es utilizada para prevenir el rechazo posterior al trasplante renal. Un estudio aleatorizado, doble ciego, en el que se incluyeron 18 pacientes con la forma difusa cutánea de menos de cinco años de evolución, comparó metotrexate y rapamicina, con un seguimiento a 48 meses. Aunque se observaron cambios cutáneos similares con el MRSS, tuvo que

suspenderse la rapamicina por efectos adversos, principalmente hiperlipidemia de difícil control.²⁷

- *Ciclosporina A*: es un inhibidor de la calcineurina que limita la activación de las células *T*. Al compararla con placebo en pacientes con la forma cutánea difusa y limitada con un seguimiento de 48 meses, se ha observado mejoría en la puntuación de la escala MRSS.²⁸ Sin embargo, los efectos adversos fueron muy frecuentes, hasta en 80 % de la muestra, principalmente elevación de la creatinina sérica e hipertensión. La ciclosporina *A* es nefrotóxica y está bien documentado el desarrollo de crisis hipertensivas renales en los pacientes con esclerodermia, por lo que está contraindicada en ellos.²⁴
- *Inmunoglobulina intravenosa*: contiene una mezcla de inmunoglobulinas IgG humanas policlonales. Estos anticuerpos actúan contra patógenos y autoantígenos y producen un efecto inmunorregulador. Todavía no se han realizado estudios controlados en el tratamiento de pacientes con esclerodermia sistémica y, si bien algunas investigaciones indican que los resultados pueden ser prometedores, se requieren análisis prospectivos con grupos placebo controlados.²⁷
- *Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH)*: la modalidad de administrar altas dosis de medicamentos inmunosupresores seguidas de TPH se inició a principios de la década de 1990 como una alternativa de tratamiento potencial en enfermedades reumáticas. Existen estudios que informan una mejoría de 25 % en la puntuación de la escala MRSS a un año del TPH, pero no está claro si el efecto es secundario al condicionamiento o al trasplante.²⁷

Inmunodepresión dirigida

- *Globulina antitimocito*: es una inmunoglobulina IgG policlonal derivada de animales inmunizados con timocitos humanos. Su administración produce depleción de linfocitos *T*, con afección en la adhesión molecular, en la expresión de los receptores para quimiocinas, en los linfocitos *B* y en las células *natural killer*. La frecuencia de los eventos adversos, particularmente la enfermedad del suero, limita el uso de la globulina antitimocito en las formas tempranas muy severas de la esclerodermia difusa. El tratamiento a largo plazo no confiere beneficio y debe continuarse con tratamiento inmunosupresor de mantenimiento.²⁷
- *Inducción de tolerancia al colágeno tipo I humano*: se ha reportado que los pacientes con esclerodermia tie-

nen inmunidad al colágeno tipo I. Se utiliza colágeno bovino oral para inducir tolerancia inmunológica a la forma humana. El efecto se ha observado solo en fases tardías de la esclerodermia (principalmente en la actividad que tienen las células *T* en esta etapa). La falta de eficacia de este tratamiento en la fase temprana puede deberse a que las células *T* desempeñan un papel importante en la fibrogénesis en las etapas tardías. La eficacia del tratamiento también puede ser enmascarada por la tendencia al decremento de la puntuación de la escala MRSS en estos pacientes.²⁸

- *Inhibidores de la tirosinasa*: el mesilato de imatinib actúa inhibiendo el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y la vía del TGB β , sitios principalmente implicados en la vía de señalización para la activación del fibroblasto con la consiguiente síntesis anormal de colágeno. No solo previene la progresión de la fibrosis en pacientes con esclerodermia, sino que es efectivo en la fibrosis ya establecida. Son pocos sus efectos colaterales, pero la insuficiencia cardíaca por toxicidad miocárdica es uno. Los pacientes con esclerodermia sistémica pueden presentar predisposición a este efecto. El mesilato de imatinib se encuentra en investigación para el tratamiento de la fibrosis de la esclerodermia, debido a su efecto antifibrótico, sus propiedades farmacocinéticas y la experiencia favorable en otras enfermedades.²⁹

• *Fármacos biológicos*: su papel en el tratamiento de la esclerodermia aún no está claro y se requieren más estudios prospectivos para comprobar su eficacia. El *etanercept* es un receptor soluble que inhibe la respuesta inmunológica mediada por el factor de necrosis tumoral (TNF) al unirse específicamente al TNF α y al TNF β . En un estudio retrospectivo,³⁰ en el que se incluyeron 18 pacientes con esclerodermia tratados con 50 mg semanales de etanercept, en 83 % ($n = 15$) se presentó mejoría en la inflamación articular, en el dolor y en la puntuación de MRSS (aunque no estadísticamente significativa). El *rituximab* es un anticuerpo monoclonal antiCD20 en la superficie de los linfocitos *B*. En una investigación,³¹ en la que se incluyeron 13 pacientes con la forma difusa de la esclerodermia, con un seguimiento a 18 meses, se informó poco cambio en la escala MRSS. No se registraron eventos adversos.

- *Fotoféresis extracorpórea*: es la irradiación de linfocitos previamente tratados con metoxipsoralenos a luz UVA *ex vivo*, para posteriormente ser reinfundidos al paciente. Existen estudios con muestras peque-

ñas que han mostrado mejoría en la afección cutánea en pacientes con esclerodermia después de ser sometidos a esta modalidad terapéutica. Recientemente se ha indicado que los pacientes más favorecidos son los que reciben la forma activa de la fotoféresis.²⁷

Terapias antifibróticas

Se han realizado diversos estudios en los que se utilizó D-penicilamina, minociclina, interferón α y γ , relaxina y CAT-192 (un anticuerpo antiTNF β); se ha concluido que ninguno ha mostrado eficacia en el tratamiento de la afección cutánea de la esclerodermia.²⁷

Terapia fotobiológica

El tratamiento con UVA1 ha sido efectivo en lesiones escleróticas acrales. Un estudio reciente no aleatorizado, que incluyó a 18 pacientes con esclerodermia sistémica conacroesclerosis, registró en 16 importante disminución de la rigidez y del engrosamiento cutáneo, así como incremento en la elasticidad y en la acti-

vidad de la colagenasa. Sin embargo, la fototerapia con UVA para todo el cuerpo no ha sido descrita, aunque el posible impacto sistémico puede ser inminente.³²

Conclusiones

La esclerodermia es una enfermedad multiorgánica en la cual las manifestaciones cutáneas son clave para valorar la supervivencia del paciente, no así la morbimortalidad. Debido a la evolución clínica de la enfermedad, la valoración con la escala MRSS puede no ser tan confiable para evaluar nuevas terapias. Actualmente existen diversas alternativas terapéuticas, aunque pocas han demostrado ser efectivas para resolver las afecciones cutáneas de la enfermedad.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

^aServicio de Dermatología

^bServicio de Reumatología

Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González",
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey,
Nuevo León, México

Comunicación con: Verónica Garza-Rodríguez

Teléfono: (81) 8389 1111, extensión 2198

Fax: (81) 8348 4407

Correo electrónico: verogarzardz@hotmail.com

Referencias

1. Fitzpatrick T, Johnson R, Wolff K. Color atlas and synopsis of clinical dermatology. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 373.
2. Fleming JN, Schwartz SM. The pathology of scleroderma vascular disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):41-55.vi.
3. Clements P, Furst D. Systemic sclerosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
4. Kraling BM, Maul GG, Jiménez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/ macrophages. *Pathobiology*. 1995;63(1):48-56.
5. Varga J, Trojanowska M. Fibrosis in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(19):115-43.vii.
6. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003; 30(7):1529-33.
7. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res*. 2002;4(6):R11. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC153841/>

8. An SF, Fleming KA. Removal of inhibitor(s) of the polymerase chain reaction from formalin fixed, paraffin wax embedded tissues. *J Clin Pathol*. 1991;44(11):924-7.
9. Youssef P, Englert H, Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1993;52(69):464-6. doi:10.1136/ard.52.6.464.
10. Veale DJ, Collidge TA, Belch JJ. Increased prevalence of symptomatic macrovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1995;54(10):853-5.
11. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9434):603-10.
12. Cheng KS, Tiwari A, Boutin A, Denton CP, Black CM, Morris R, et al. Carotid and femoral arterial wall mechanics in scleroderma. *Rheumatology*. 2003;42(11):1299-305.
13. Guiducci S, Giacomelli R, Cerinic MM. Vascular complications of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2007;6(8):520-3.
14. Herrick AL. Vascular function in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):527-33.
15. Clements CP, Furst D, editores. *Systemic sclerosis*. 2nd ed. Philadelphia, US: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
16. Hochberg M, Silman A, Smolen J, Weinblatt M, Weisman M. *Rheumatology*. Vol. 2. 3th ed. London: Mosby; 2003. p. 1459-60.
17. Nihtyanova SI, Denton CP. Current approaches to the management of early active diffuse scleroderma skin disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):161-79.
18. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):57-71.
19. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979;22(2):130-40.
20. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2828-35.
21. Balbir-Gurman A, Denton CP, Nichols B, Knight CJ, Nahir AM, Martin G, et al. Non-invasive measurement of biomechanical skin properties in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2002;61(3):237-41.
22. Akesson A, Hesselstrand R, Scheja A, Wildt M. Longitudinal development of skin involvement and reliability of high frequency ultrasound in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(7):791-6.
23. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology*. 2001;40(1):84-8.
24. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis. A retrospective analysis. *Rheumatology*. 2007;46(3):442-5.
25. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol*. 2002;29(11):2371-8.
26. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351-8.
27. Su TIK, Khanna D, Furst DE, Danovitch G, Burger C, Maranian P, et al. Rapamycin versus methotrexate in early diffuse systemic sclerosis: results from a randomized, single-blind pilot study. *Arthritis Rheum*. 2009;60(12):3821-30.
28. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, Danovitch G, Hawkins R, Ippoliti A, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum*. 1993;36(1):75-83.
29. Distler J, Distler O. Novel treatment approaches to fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):145-59.
30. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol*. 2007;34(7):1636-7.
31. Lafyatis R, Kissin E, Viger K, Simms R. Rituximab treatment for patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. A phase I study. En: *ACR Annual Meeting 2006*. Presentación núm. 1255.
32. Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A. UVA/UVA1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatol*. 2004;4(1):11.