

Consenso Argentino de Esclerodermia

ÍNDICE:

1) FENÓMENO DE RAYNAUD.....	2
2) ÚLCERAS DIGITALES.....	5
3) HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	9
4) ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR.....	12
5) MANIFESTACIONES EN PIEL Y TELANGIECTASIAS.....	16
6) ESCLERODERMIA LOCALIZADA.....	19
7) COMPROMISO RENAL.....	22
8) COMPROMISO DIGESTIVO.....	29
9) COMPROMISO CARDÍACO.....	34
10) COMPROMISO MUSCULOESQUELÉTICO.....	38
11) MEDIDAS DE CUIDADO, TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO. SIMPATECTOMÍA.....	41
12) EMBARAZO.....	45

FENÓMENO DE RAYNAUD.

Dra.Lucila Marino, Dra.Marina Oliver,
Dra.Elizabeth Knobel, Dra.Marta Mamani.

Hospital B. Rivadavia. Buenos Aires

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una revisión de la evidencia existente para el tratamiento del fenómeno de Raynaud en esclerodermia:

Revisión Bibliográfica: búsqueda sistemática en Pubmed, Lilacs, Cochrane.

Términos utilizados: Raynaud, systemic sclerosis, scleroderma, calcium channel blockers, nifedipine, phosphodiesterase five inhibitors, sildenafil, tadalafil, inhibitors of endothelin receptors, bosentan, prostacyclin, iloprost, cisaprost, alprostadil, losartán, enalapril, statins, cilostazol, pentoxifilin.

Artículos encontrados:

Pubmed: 246; Cochrane: 36 ; Lilacs: 28

Artículos seleccionados por título:

Pubmed: 59; Cochrane: 12 ; Lilacs: 2

Artículos seleccionados por abstract y texto completo:

Pubmed: 38; Cochrane:10; Lilacs: 2

BLOQUEANTES DE CALCIO

La búsqueda bibliográfica de los bloqueantes de calcio aportó un metaanálisis (Thompson et al)(1) que incluía 8 estudios randomizados controlados, con 109 pacientes. Seis de los estudios demostraron reducción significativa en la frecuencia y en la gravedad de los ataques isquémicos de 2,3 cm en la escala visual analógica (EVA), o 35% de mejoría en comparación con placebo.

En un estudio randomizado controlado (Rademaker et al)(2) comparó Nifedipina 10-20 mg vía oral, 3 veces por día e Iloprost 0.5-2 ng / kg / min, vía endovenosa, por 16 semanas, en 23 pacientes con esclerodermia. Se evidenció una reducción estadísticamente significativa en el

número, duración y severidad de los ataques isquémicos para ambas drogas.

La comparación de Nifedipina 20 mg (dos veces por día) con Losartán (50 mg/día) (Dziadzio et al) (3) a través de un ensayo controlado, con 52 pacientes, evidenció la reducción en la frecuencia diaria de los ataques isquémicos en ambos grupos, con predominio del grupo Losartán.

En otro estudio randomizado controlado, Cees GM et al (4) con 8 pacientes, demostró que la Nifedipina (20 mg 2 veces por día) disminuyó la frecuencia de ataques de Raynaud ($p < 0,05$) y tuvo eficacia sostenida por 16 a 20 semanas.

En un estudio cruzado doble ciego, Finch M B et al (5) con 16 pacientes, encontraron que la Nifedipina disminuyó significativamente la frecuencia ($P < 0,05$), duración ($P < 0,05$) y severidad ($P < 0,01$) de los ataques.

Se recomienda el uso de bloqueantes de calcio (NE IA).

PROSTAGLANDINAS

El Iloprost se comparó con Nifedipina en un estudio randomizado controlado a largo plazo (12 meses). Vanoli M et al (6) estudiaron 46 pacientes divididos en dos grupos, uno con iloprost a 2 ng/kg/min durante 8 horas por 5 días consecutivos y luego una infusión cada 6 semanas y otro con nifedipina 40mg/día. El resultado de este estudio demostró que tanto Iloprost ($p < 0.02$) como Nifedipina ($p < 0.054$) redujeron la severidad del FR, no realizándose análisis comparativo por el pequeño número de pacientes.

En otro estudio randomizado controlado, Wigley F M et al (7) con 131 pacientes, encontraron que el Iloprost, vía endovenosa, presentó diferencias estadísticamente significativas a favor del Iloprost vs. Placebo en disminuir la frecuencia ($p = 0.005$) de ataques y mejoría en severidad del Raynaud. ($p = 0.01$).

Aberer E et.al (8) con 17 pacientes, en un ensayo randomizado controlado mostró tendencia de Iloprost a reducir el número y frecuencia de los ataques, pero no hubo diferencias estadísticas en los resultados con placebo (por el bajo número de pacientes y poco tiempo de seguimiento).

El estudio randomizado controlado de Annegret Kawald, et.al (9) con 50 pacientes, comparó diferentes dosis de iloprost, 2ng/kg/peso y 0.5ng/kg./peso, diariamente durante 21 días. Se observó que tanto las dosis altas como las bajas mostraron igual eficacia en la reducción de la frecuencia y duración de los ataques.

Otro estudio randomizado controlado evaluó la eficacia y tolerancia de iloprost via oral (50 microg cada 12 horas), de WIGLEY F M et al (10) con 287 pacientes, demostró que el Iloprost via oral no tuvo mayor eficacia que el placebo para el manejo del Raynaud, tanto durante el tratamiento como a las 6 semanas de seguimiento posterior.

El cisaprost, un análogo de las prostaglandinas via oral, fue evaluado a dosis de 2,5 microg/día, 5 microg/día y placebo por 10 días, Lau CS (11) et al 1993, con 49 pacientes, no encontró resultados significativos (a corto plazo y a dosis bajas), pero sí disminución de la severidad de los ataques a las 2 semanas de seguimiento post tratamiento en el grupo de 5 microg/día ($p=0.02$).

Alprostadil disminuyó el número, frecuencia y severidad de los ataques en forma significativa, en infusión continua de 60 microg por 6 días, en un estudio randomizado controlado de Bartolone S et al (12) con 12 pacientes.

El estudio randomizado controlado de Gardinali M et al (13) con 44 pacientes, mostró que Alprostadil en infusión continua de 60 microg durante 5 días cada 6 semanas, mejoró el FR en 87% de los pacientes y redujo la frecuencia diaria 20% ($p < 0.05$), 41% ($p < 0.005$), and 53% ($p < 0.0005$) luego de la 1, 2 y 3 infusiones respectivamente.

Se recomienda el uso de iloprost (NE IA) y el uso de alprostadil y cisaprost (NE IB).

INHIBIDORES DE PDE5

El Sildenafil es un tratamiento efectivo y bien tolerado en pacientes con Fenómeno de Raynaud resistente, según lo expuesto en el estudio de Roland Fries et al (14) con 16 pacientes, a una dosis de sildenafil 50 mg cada 12 horas durante 4 semanas. La frecuencia y duración de los ataques fue significativamente menor ($p = 0,0064$) y ($p = 0,0038$) respectivamente, respecto al placebo.

Se demostró eficacia en forma estadísticamente significativa de Tadalafil como tratamiento “add-

on” (adición) en FR resistente a los vasodilatadores convencionales. Además Tadalafil redujo la severidad, disminuyó las complicaciones y por ello, la mejoría funcional del vasoespasmo, según un estudio randomizado controlado de Padmanabha D. et al (15) con 24 pacientes contra placebo. Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia o la duración entre Tadalafil 20 mg/día via oral por 4 semanas y placebo.

Se recomienda el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa (NE IA).

ESTATINAS

Abou-Raya A et al (18) en un estudio randomizado controlado de 159 pacientes, concluyó que las Estatinas (40mg/día) retardan la injuria vascular y mejoran la funcionalidad de los pacientes. Los hallazgos de este estudio sugieren que las estatinas podrían ayudar en el tratamiento del Raynaud en pacientes con ESD. Dada la seguridad, tolerancia por parte de los pacientes y su relativo bajo costo, las estatinas podrían beneficiar clínicamente a los pacientes con Esclerodermia.(NE IB)

BOSENTÁN

Rosato et al (16), a través de un estudio randomizado controlado, con 90 pacientes, demostró que Bosentán (125 mg/día via oral) mejoró la perfusión periférica a las 8 y 16 semanas de iniciado el tratamiento en pacientes con Esclerodermia Sistémica con HTP, aunque no mejoró la sintomatología del Fenómeno de Raynaud. (NE II).

NITROGLICERINA

El estudio randomizado controlado de Teh LS et al (17) con 42 pacientes, demostró que los parches intradérmicos de nitroglicerina (0,2mg/h) fueron efectivos en la reducción del número y severidad de los ataques de Raynaud. Las cefaleas frecuentes son las que limitan el uso rutinario de este tratamiento (NE II)

CILOSTAZOL

Cilostazol (100 mg cada 12 hs) demostró a corto plazo un cambio positivo en los episodios de vasoespasmo al estímulo del frío (estadísticamente significativo), y aumentó significativamente el

diámetro de la arteria braquial evaluada en pacientes con FR primario y secundario en el estudio de Rajagopalan S et al (19)(NE III).

No se encontraron resultados con niveles de evidencia para Enalapril, Blufomedil y Pentoxifilina para el tratamiento del Fenómeno de Raynaud secundario a Esclerodermia.

Bibliografía

1. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001 Aug;44(8):1841-7
2. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ.* 1989 Mar 4;298(6673):561-4.
3. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2646
4. Kallenberg CG, Wouda AA, Kuitert JJ, et al. Nifedipine in Raynaud Phenomenon: relationship between immediate, short term and longterm effects. *J. Rheumatology* 1987. Apr;14(2):284-90
5. Finch MB, Dawson J, Johnston GD et al. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin. Rheumatol.* 1986 Dec;5(4):493-8
6. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2001
7. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994 Feb 1;120(3):199-206.
8. Bali G, Schwantzer G, Aberer F, et al. Discontinuing long-term iloprost treatment for Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study. (*Acta Dermatoven APA Vol* 20, 2011)
9. Kawald A, Burmester GR, Huscher D. et al. Low vs. High dose of iloprost therapy over 21 days in patients with secondary raynaud`s phenomenon and Systemic Sclerosis: Randomized, open, single-center study. *J Rheumatol.* 2008 Sep;35(9):1830-7. Epub 2008 Jul 15
10. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, et al. Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Arthritis Rheum.* 1998 Apr;41 (4):670-7.
11. Lau CS, Belch JJ, Madhok R, et al. A randomised, double-blind study of cisaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 1993 Jan-Feb;11(1):35-40
12. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Rheumatol.* 2001 Apr;28(4):786-94.
13. Cardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Gerardo, Monza, Italy
14. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the Treatment of Raynaud's Phenomenon Resistant to Vasodilatory. *Therapy Circulation.* 2005;112:2980-2985
15. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford).* 2010 Dec;49(12):2420-8
16. Rosato et al. Bosentan Improves Skin Perfusion of Hands in Patients with Systemic Sclerosis with Pulmonary Arterial Hypertension. *The Journal of Rheumatology* vol 37, num. 12; 2010.
17. Teh LS et al. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary raynaud's phenomenon. *Rheumatology (1995)* 34 (7): 636-641
18. Abou-Raya A et al. Statins: Potentially Useful in Therapy of Systemic Sclerosis-related Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers. *The Journal of Rheumatology (2008)* vol 35 num. 9 1801-1808.
19. Rajagopalan S et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *American J of Card (2003)* vol 92, num 11, 1310-1315.

ULCERAS DIGITALES

Dres Alejandro Nitsche, Amitrano Cristina, Pucci Paula, Belini Andrés

Hospital Alemán

NIFEDIPINA:

Pubmed:

Artículos totales: 10

Por títulos: 9 (descartado un artículo en alemán)

Abstract: 9 (descartado un caso clínico, y dos cartas al editor)

Artículos seleccionados: 6

Cochrane: 0 artículos

Lilacs: 0 artículos

Se encontraron un total de 10 artículos en pubmed, de los cuales se seleccionaron 6: 1 review, 1 metaanálisis y 4 trials.

Se evaluaron 4 trials: el primer trial evaluó una serie de 12 pacientes con ED y UD, tratados con Nifedipina 30mg/día, con un seguimiento entre 2 a 5 años, sin grupo control, demostrando resultado exitoso en 6 pacientes, 6 pacientes mejoraron después de los 3 meses, y un paciente desarrollo nuevas UD. (3)

Otro trial evaluó el tratamiento con Nifedipina 10mg cada 8 horas durante 6 semanas en 10 pacientes con raynaud secundario, con grupo control con placebo cada 8 horas. Este estudio demostró una pequeña disminución de frecuencia y severidad del raynaud, y disminución del desarrollo de nuevas úlceras, resultados estadísticamente no significativos. (4)

En un tercer trial se evaluaron 8 pacientes con raynaud en tratamiento con Nifedipina versus placebo, de los 5 pacientes con UD, 4 curaron las UD durante el tratamiento. (5)

El tratamiento con Nifedipina podría disminuir la frecuencia y severidad del raynaud y mejorar las úlceras digitales. (1)

Un metaanálisis evalúa 29 estudios publicados entre 1982 y 1999, de los cuales se seleccionaron 8 trials randomizados, doble ciego y controlados, con un total de 109 pacientes evaluados en total.

Un estudio de estos seleccionados demostró una reducción significativa en el número de úlceras digitales. (2) Con respecto a efectos adversos, se observó: hipotensión, mareos, edema y cefaleas.

Nivel de evidencia I, II y III.

- 1) The diagnosis and treatment of raynaud's phenomenon: A practical approach. Pope J. Drugs 2007; (4): 517-525.

- 2) Calcium -Channel Blockers for Raynaud's phenomenon on Systemic Sclerosis. Thompson A., Shea B., Welch V., Fenlon D. Arthritis and Rheumatism, 44 (8): 1841-1847, 2001.
- 3) Management of Finger Ulcers in Scleroderma. Ward W., Van Moore A. The Journal of Hand Surgery. 20 (5): 868-872, 1995.
- 4) Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. Thomas M., Rademaker M., Grimes S. British Journal of Dermatology; 117, 237-241: 1987.
- 5) Nifedipine as a therapeutic modality for Raynaud's phenomenon. Winston E., Pariser K. 26 (10): 1177-1180, 1983.
- 6) Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. Rademaker M., Cooke E. 1989.

AMLODIPINA:

Pubmed:

Artículos totales: 1

Por títulos: 1

Abstracts: 1 (descartado por tratarse de un estudio de otra droga)

Artículos seleccionados: 0

Cochrane: 0 artículos

Lilacs: 0 artículos

DILTIAZEM:

Pubmed:

Artículos totales: 0

Cochrane: 0 artículos

Lilacs: 0 artículos

SILDENAFIL:

Pubmed:

Artículos totales: 17

Por títulos: 9 (descartados 8 artículos: 1 por carta al editor, 7 artículos en otros idiomas)

Abstracts: 8 (dos artículos descartados: cartas al editor)

Artículos seleccionados: 6

Se encontraron 17 artículos totales, de los cuales se seleccionaron 6 artículos: 5 review y un trial.

El tratamiento con Sildenafil a máximas dosis toleradas demostró eficacia en la curación de UD. (1)

Un review publicado de Sildenafil en tratamiento de raynaud secundario severo demostró también mayores posibilidades de curación de UD con la droga, comparado con placebo. (4)

Sildenafil disminuye la ocurrencia de raynaud y podría ser efectivo en la curación de úlceras digitales. (1,3,4,5,6)

En un estudio prospectivo, piloto, no controlado, de 19 pacientes el tratamiento con sildenafil a dosis máximas toleradas (por encima de 150mg) durante seis meses, tuvo una respuesta favorable en la curación de úlceras, con resultados estadísticamente no significativos. (2) En este estudio tres pacientes discontinuaron el tratamiento al mes debido a: miositis, fibrilación auricular, e infección de UD.

Nivel de evidencia I y III

- 1) Systemic sclerosis - A systematic overview. Part 2 - Immunosuppression, treatment of SSc-associated vasculopathy, and treatment of pulmonary arterial hypertension. Opitz C., Klein-Weigel P., Riemekasten. *Vasa* 2011; 40; 20-30.
- 2) Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. Brueckner C., Becker M., Kroencke T. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1475-1478.
- 3) Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. Sunderkotter C., Herrgott I. *British Journal of Dermatology*; 2009; 160, 835-843.
- 4) The diagnosis and treatment of raynaud's phenomenon: A practical approach. Pope J. *Drugs* 2007; (4): 517-525.
- 5) Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Chung L., Fiorentino D. *Autoimmunity Reviews*, 2006; 125-128.
- 6) Oral sildenafil for the treatment of raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. Gore J., Silver R. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1387.

TADALAFIL:

Pubmed:

Artículos totales: 1

Por títulos: 1

Abstracts: 1

Artículos seleccionados: 1

Cochrane: 0 artículos

Lilacs: 0 artículos

Un trial doble ciego, controlado con placebo, de 25 pacientes con tratamiento con Tadalafil, demostró curación de úlceras digitales y prevención de la aparición de nuevas úlceras. Las 24 UD presentes en los pacientes tratados con Tadalafil curaron, en comparación, 3 de las 13 lesiones presentes en el grupo placebo curaron durante el estudio. (1)

Nivel de Evidencia II

- 1) Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. Shenoy P., Kumar S., Jha L. *Rheumatology* 2010; 49: 2420-2428.

PENTOXIFILINA:

Pubmed: 0 artículos

Cochrane: 0 artículos

Lilacs: 0 artículos

CILOSTAZOL:

Pubmed: 0 artículos

Cochrane: 0 artículos

Lilacs: 0 artículos

BOSENTAN

Pubmed

Búsqueda artículos totales 66

Por título: 39

Abstract: 13

Artículos: 8

Cochrane

Búsqueda art totales: 4

Artículos 0

Lilacs

Búsqueda art totales: 1

Artículos: 0

Resultados de la búsqueda bibliográfica

Se encontraron 56 artículos en Pubmed de los que finalmente se seleccionaron 8. Se encontraron 4 artículos en Cochrane y 1 en Lilacs pero ninguno fue seleccionado.

La eficacia de bosentan en adultos con úlceras digitales asociadas a esclerosis sistémicas fue evaluado en 2 ECR en un total de 310 pacientes (n=122 y 188) con un tiempo de seguimiento de 4-6 meses respectivamente y una extensión abierta de 3 meses en uno de ellos.

En ambos se utilizó una dosis de bosentan de 125 mg dos veces al día vs placebo, ambos grupos recibían como medicación concomitante vasodilatadores incluido sildenafil. Los pacientes con historia documentada de úlceras previas que recibieron bosentan tuvieron entre un 30-48% de reducción en el número de nuevas úlceras digitales durante el periodo de tratamiento (1,4-1,9 vs 2,7 de nuevas úlceras) y este beneficio se mantuvo hasta 3 meses. (1)-(2)

No hubo diferencia entre los pacientes con placebo y los tratados con bosentan en relación a la curación de úlceras. En ambos grupos un 50% mostraron curación parcial o completa de las mismas dentro de las 8-12 semanas. (1,2)

Sin embargo en estudios de seguimiento a largo plazo se observó efectividad de bosentan en la cicatrización de úlceras digitales. (3,4,5,6,7)

En un estudio a largo plazo a 3 años de seguimiento de 26 pacientes con úlceras digitales refractarias a el tratamiento con antagonistas de los canales de calcio, inhibidores de la angiotensina II o sildenafil, la curación se produjo en 17 de 26 (65%) de los pacientes después de una mediana de 25 (rango 8-26) semanas de bosentan.⁽⁴⁾

En 1 ECR Bosentan demostró ser superior al placebo en relación a calidad de vida, medida con una escala combinada de función general de la mano, que no pudo ser documentado en estudios posteriores.⁽¹⁾

Con respecto a los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron: cefalea, edema periférico y un aumento de transaminasas séricas a >3 veces el límite superior.^(1,2,3,4,5,6,7,8)

Estudios realizados en animales han demostrado toxicidad reproductora (teratogénesis, embriotoxicidad). Los datos sobre el uso de bosentan en mujeres embarazadas son limitados y proceden de unos pocos casos recibidos durante el periodo de uso post-autorización, por lo que se debe considerar que bosentan es potencialmente teratogéno en el ser humano, y no se debe utilizar durante el embarazo. Las mujeres no deberán quedar embarazadas durante por lo menos 3 meses después de finalizar el tratamiento con Bosentan.

Nivel de evidencia I- II -IV

1.- Digital Ulcers in Systemic Sclerosis Prevention by Treatment With Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist. J. H. Korn, M. Mayes, M. Matucci Cerinic, M. Rainisio, J. Pope, E. Hachulla, E. Rich, P. Carpentier, J. Molitor, J. R. Seibold, V. Hsu, L. Guillevin, S. Chatterjee, H. H. Peter, J. Coppock, A. Herrick, P. A. Merkel, R. Simms, C. P. Denton, D. Furst, N. Nguyen, M. Gaitonde, and Carol Black, for the RAPIDS-1 Study Group. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 50, No. 12, December 2004, pp 3985-3993

2.- Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Marco Matucci-Cerinic, Christopher P Denton, Daniel E Furst, Maureen D Mayes, Vivien M Hsu, Patrick Carpentier, Fredrick M Wigley, Carol M Black, Barri J Fessler, Peter A Merkel, Janet E Pope, Nadera J Sweiss, Mittie K Doyle, Bernhard Hellmich, Thomas A Medsger Jr, Adele Morganti, Fabrice Kramer, Joseph H Korn, James R Seibold. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32-38.

3.- Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gámir Gámir ML, Beltrán Gutiérrez J, Díaz-Miguel C, Orte Martínez J, Zea Mendoza AC. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Apr;47(4):464-6. Epub 2008 Feb 7.

4.- Bosentan for Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis: A Prospective 3-year Followup Study. Argyriou, Aikaterini Zioga And Alexandros A. Drosos Niki Tsifetaki, Vassilios Botzoris, Yannis Alamanos, Evaggelia. *J Rheumatol* 2009;36;1550-1551

5.- Treatment of digital ulcers in systemic sclerosis with endothelin-1 receptor antagonist (bosentan)]. Riccardi MT, Chialà A, Lannone F, Grattagliano V, Covelli M, Lapadula G. *Reumatismo*. 2007 Apr-Jun;59(2):135-9.

6.- Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, Okada E, Tago O, Ishikawa O. *J Dermatol*. 2012 Jan;39(1):48-51.

7.- Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. Roman Ivorra JA, Simeon CP, Alegre Sancho JJ, Egurbide MV, Castillo MJ, Lloria X, Fonollosa V. *J Rheumatol* 2011;38;1631-1635.

8.- Bosentan A Review of its Use in the Management of Digital Ulcers Associated with Systemic Sclerosis. Sohita Dhillon. *Drugs* 2009; 69 (14): 2005-2024

PROSTANOIDES

Pubmed

Busqueda art totales : 63

Por título: 30

Abstract: 22

Full text: 9

Cochrane

Busqueda: 1

Full text: 1

Lilacs

Búsqueda: 0

Resultado de la búsqueda bibliográfica:

Se encontraron 63 artículos en pubmed de los cuales se seleccionaron 9, un metanálisis en Cochrane y ningún artículo en Lilacs.

El iloprost un análogo de las prostaciclina administrado en infusión EV de 0,5-2 ng/kg/min administrado en 6 horas durante cinco días aumentaría la curación de úlceras digitales.^(1,2,3,4,5)

En 1 ECR se observo un mayor porcentaje de pacientes exhibiendo al menos un 50% de reducción del total del numero de lesiones en aquellos tratados con iloprost vs placebo (95% IC, 0,9% - 30%) durante un seguimiento a 9 semanas.⁽²⁾

En otro estudio que comparo iloprost vs placebo, se observo la curación de las úlceras digitales de todos los pacientes tratados con iloprost después de 10 semanas de tratamiento.⁽³⁾

Se han realizado algunos estudios de seguimiento a largo plazo. En una cohorte de 30 pacientes con seguimiento a 3 años con tratamiento cíclico se observó la curación del 90 % de los pacientes con úlceras digitales que continuaron el tratamiento por más de 1 mes. ⁽⁵⁾

Sin embargo un ERC reciente de seguimiento a 4 meses que comparó iloprost con placebo no demostró diferencias significativas entre ambos. ⁽⁶⁾ Las preparaciones orales no han demostrado ser mejor que el placebo. ^(7,8)

La utilidad de este tratamiento está limitado por la necesidad de hospitalización para realizar la infusión.

Los efectos adversos mayormente observados fueron cefalea, vasodilatación, síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) y reacciones en el sitio de inyección

Grado evidencia I- II-

Treprostinil

Un estudio piloto demostró que el treprostinil administrado en forma continuo SC era efectivo tanto para el tratamiento como para la prevención de úlceras digitales. Sin embargo muchos pacientes debieron abandonar el estudio por las complicaciones de la perfusión subcutánea. ⁽⁹⁾

Grado evidencia IV

Beraprost

Es un análogo de la prostaciclina que se evaluó para la prevención de úlceras digitales en un ECR de 107 pacientes que comparó beraprost vs placebo. Si bien hubo una disminución de úlceras s en el grupo tratado con droga activa (48,1 frente a 58,8%, $p = 0,325$), no fue estadísticamente significativa. Grado de evidencia I

1.- Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, Silman A. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD000953. Review.

2.- Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, Steen VD, Varga J, Jimenez S, Mayes M, Clements PJ, Weiner SR, Porter J, Ellman M, Wise C, Kaufman LD, Williams J, Dole W. Ann Intern Med. 1994 Feb 1;120(3):199-206.

3.- Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. J Rheumatol. 1992 Sep;19(9):1407-14.

4.- Low versus high-dose iloprost therapy over 21 days in patients with secondary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis: a randomized, open, single-center study.

Kawald A, Burmester GR, Huscher D, Sunderkötter C, Riemekasten G.

J Rheumatol. 2008 Sep;35(9):1830-7. Epub 2008 Jul 15.

5.- Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. Bettoni L, Geri A, Airò P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, Chiesa L, Franceschini F, Grottole A, Zambruni A, Radaeli E, Cattaneo R. Clin Rheumatol. 2002 Jun;21(3):244-50.

6.- Discontinuing long-term Iloprost treatment for Raynaud's Phenomenon and systemic sclerosis: a single-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Bali G, Schwantzer G, Aberer F, Kraenke B, Aberer E. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2011;20(1):13-21.

7.- Oral iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicenter, placebo-controlled, double-blind study. Wigley FM, Korn JH, Csuka ME, Medsger TA Jr, Rothfield NF, Ellman M, Martin R, Collier DH, Weinstein A, Furst DE, Jimenez SA, Mayes MD, Merkel PA, Gruber B, Kaufman L, Varga J, Bell P, Kern J, Marrott P, White B, Simms RW, Phillips AC, Seibold JR. Arthritis Rheum. 1998 Apr;41(4):670-7.

8.- A randomised, double-blind study of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. Lau CS, Belch JJ, Madhok R, Cappell H, Herrick A, Jayson M, Thompson JM. Clin Exp Rheumatol. 1993 Jan-Feb;11(1):35-40.

9.- A pilot trial of treprostinil for the treatment and prevention of digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Chung L, Fiorentino D. J Am Acad Dermatol. 2006 May;54(5):880-2.

10.- Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes.

Vayssairat M. J Rheumatol. 1999 Oct;26(10):2173-8.

ASPIRINA

Pubmed

Búsqueda artículos totales: 2

Full text: 0

Cochrane

Búsqueda 0

Lilacs

Búsqueda 0

HEPARINA

Pubmed: 0

Cochrane: 0

Lilacs: 0

TRATAMIENTO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Dra Marina Scolnik, Dra Eliana Lancioni, Dra Mirtha Sabelli, Dr Luis J Catoggio, Dr Enrique R Soriano

Hospital Italiano de Buenos Aires

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) definida como una presión media de la arteria pulmonar mayor a 25 mmHg (con una presión capilar pulmonar menor a 15 mmHg), es una enfermedad progresiva de la vasculatura pulmonar que conduce a la falla cardíaca derecha y muerte. (1) La HTP es una complicación que aparece en el 8-12% de los pacientes con Esclerosis Sistémica. (2,3). Impacta significativamente en la sobrevida, y es una de las causas principales de muerte relacionadas con la enfermedad. (4)

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una revisión de la evidencia existente para el tratamiento de la HTP primaria y asociada a esclerosis sistémica:

Revisión Bibliográfica: búsqueda sistemática en Pubmed, Lilacs, Cochrane.

Términos utilizados: pulmonary hypertension, systemic sclerosis, scleroderma, calcium channel blockers, diltiazem, verapamil, nifedipine, phosphodiesterase five inhibitors, sildenafil, tadalafil, inhibitors of endothelin receptors, bosentan, ambrisentan, prostacyclin, iloprost, epoprostenol, treprostinil, anticoagulation, warfarin, acenocumarol, oxygen, diuretics, digoxin, transplantation

Artículos seleccionados por título:

Pubmed: 2268 ; Cochrane: 146 ; Lilacs: 79

Artículos seleccionados por abstract y texto completo:

Pubmed: 162 ; Cochrane: 17; Lilacs: 3

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LA HTP EN ESCLERODERMIA:

MEDIDAS GENERALES:

- Ejercicio aeróbico leve según tolerancia (NE III)
- Evitar esfuerzos físicos excesivos y ejercicios isométricos (NE IV)
- Oxígeno suplementario en vuelos aéreos si saturación basal < 92% (NE IV)
- Dieta baja en sodio (<2400 mg/día) (NE IV)
- Vacuna antiinfluenza y antineumococo (NE IV)
- Contraindicación de embarazo (NE III)

OXIGENOTERAPIA

- Se recomienda para mantener saturación > 90% (NE IV)

ANTICOAGULACIÓN

- Se recomienda anticoagulación con rango de RIN entre 1,5-2,5 en HTP idiopática (NE III)
- No hay evidencia en HTP asociada a colagenopatías. Se recomienda igual que en HTP primaria (NE IV)

DIURÉTICOS

- Se recomiendan para el manejo de la sobrecarga del ventrículo derecho (NE IV)
- Deben ser usados con extrema precaución en pacientes con esclerodermia difusa por riesgo de crisis renal (NE IV)

DIGITÁLICOS

- Se recomienda en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha y fibrilación auricular asociada (NE IV)

BLOQUEANTES CÁLCICOS

- Sólo se recomienda en pacientes con test de vasorreactividad positiva (en esclerodermia suele ser negativa y si es positiva se extingue en poco tiempo). Las dosis utilizadas: nifedipina (120 mg-240 mg), diltiazem (240-720 mg), amlodipina (20 mg). Los pacientes deben mantenerse en clase funcional (CF) I-II para considerarse respondedores. (NE III)

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

- Mejoran la capacidad de ejercicio (test de caminata o 6MWT), la clase funcional y los parámetros hemodinámicos. No han demostrado mejorar la sobrevida. Las dosis utilizadas son sildenafil (75-150 mg /d), tadalafil (5-40 mg/d). (NE IA)

ANTAGONISTAS DE LA ENDOTELINA

- Mejoran la capacidad de ejercicio (6MWT), la clase funcional y los parámetros hemodinámicos. No han demostrado mejorar la supervivencia. Las dosis utilizadas son: Bosentan (250 mg /d), ambrisentan (10 mg/d). (NE IA)

PROSTAGLANDINAS

- Tanto en infusión endovenosa como inhaladas mejoran la capacidad de ejercicio (6MWT), la clase funcional y los parámetros hemodinámicos. (NE IA)
 - Las infusiones endovenosas de epoprostenol (2-40 ng/kg/min) y treprostinil (20-80 ng/kg/min) han demostrado mejorar la supervivencia (NE IA)
 - El iloprost inhalado (2,5-5 ug/inhalación 6-9 veces por día) no demostró mejorar la supervivencia (NE IA)

TRATAMIENTO COMBINADO CON DIFERENTES DROGAS

- Se han ensayado combinaciones de bosentan + tadalafil, bosentan + treprostinil inhalado, epoprostenol ev + sildenafil, bosentan + iloprost inhalado, epoprostenol ev + bosentan (NE IA)

Los resultados son contradictorios. Sin evidencia de superioridad de ninguna combinación sobre otra (NE IA)

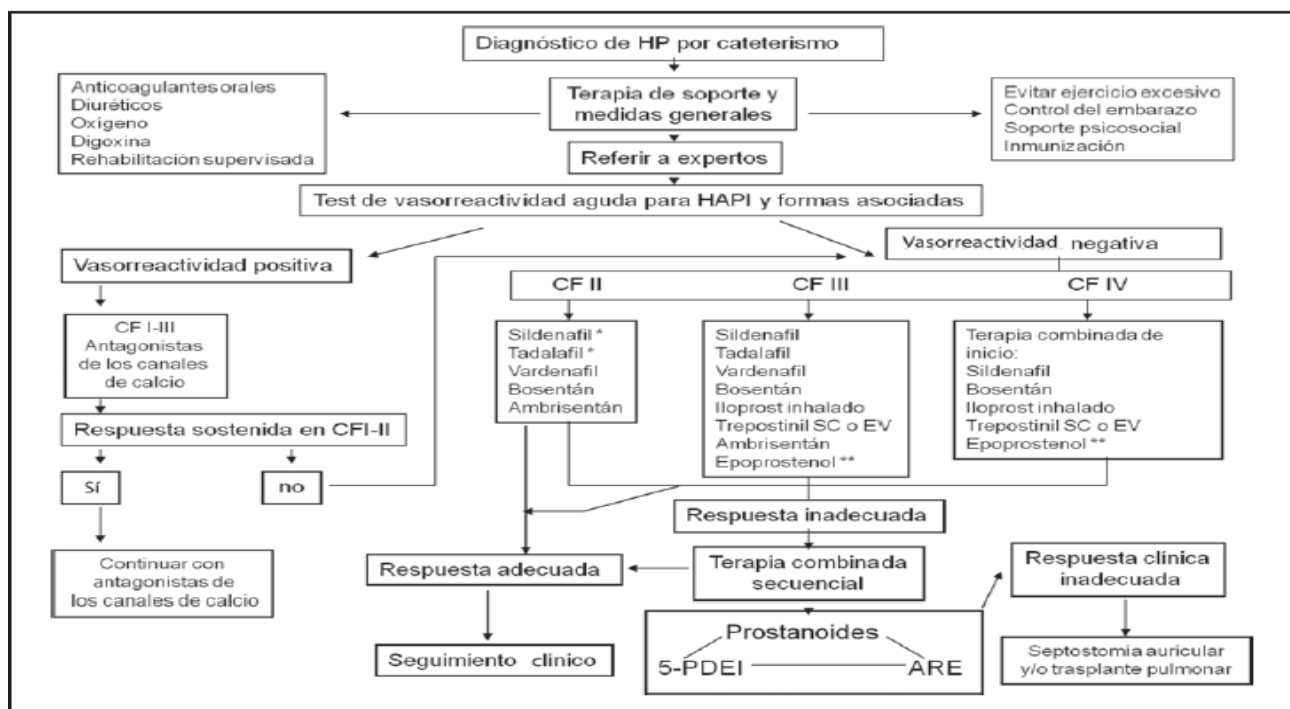
- Las diferentes combinaciones han mostrado mejoría de la capacidad de ejercicio (6MWT) y de la disnea, pero no de la clase funcional, ni de los parámetros hemodinámicos ni la supervivencia. (NE IA)
 - Presentan buena tolerancia y seguridad (NE IA)

TRANSPLANTE PULMONAR

- Se recomienda en pacientes en CF IV o aquellos en CF III a pesar de tratamiento combinado (NE III)
 - Se realiza trasplante pulmonar bilateral o cardiopulmonar si hay compromiso del ventrículo derecho (NE III)

ALGORITMO DE TRATAMIENTO RECOMENDADO

En base a la evidencia expuesta previamente, este consenso de la Sociedad Argentina de Reumatología, propone para el tratamiento de la HTP asociada a esclerosis sistémica el siguiente algoritmo diseñado en conjunto con la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) (16):



Algoritmo Terapéutico

BIBLIOGRAFÍA:

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619. PMID:19389575
2. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-1093. [PubMed: 14583573]
3. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800. [PubMed: 16320330]
4. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944. [PubMed: 17329309]
5. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Cardiology*. 2011;120(3):157-65. Epub 2011 Dec 29. Review. PMID:22212696
6. Fox BD, Shimony A, Langleben D. Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011 Oct 15;108(8):1177-82. Epub 2011 Aug 23. Review. PMID:21864815
7. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, Tognoni G. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007 Jun;153(6):1037-47. Review. PMID:17540207
8. He B, Zhang F, Li X, Tang C, Lin G, Du J, Jin H. Meta-analysis of randomized controlled trials on treatment of pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2010 Jul;74(7):1458-64. Epub 2010 Jun 1. PMID:20519876
9. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):394-403. Epub 2009 Jan 20. Review. PMID:19155250
10. Ryerson CJ, Nayar S, Swiston JR, Sin DD. Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2010 Jan 29;11:12. Review. PMID:20113497
11. Chen YF, Jowett S, Barton P, Malottki K, Hyde C, Gibbs JS, Pepke-Zaba J, Fry-Smith A, Roberts J, Moore D. Clinical and cost effectiveness of epoprostenol, iloprost, bosentan, sitaxentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension within their licensed indications: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2009 Oct;13(49):1-320. Review. PMID:19863849
12. Nakanishi N; European Society of Cardiology; European Respiratory Society. 2009 ESC/ERS pulmonary hypertension guidelines and connective tissue disease. *Allergol Int*. 2011 Dec;60(4):419-24. Epub 2011 Oct 25. Review. PMID:22015568
13. Paramothayan NS, Lasserson TJ, Wells A, Walters EH. Prostacyclin for pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD002994. DOI: 10.1002/14651858.CD002994.pub2.
14. Liu C, Chen J, Gao Y, Deng B, Liu K. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD004434. DOI: 10.1002/14651858.CD004434.pub4.
15. Kanthapillai P, Lasserson TJ, Walters EH. Phosphodiesterase five inhibitors for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD003562. DOI: 10.1002/14651858.CD003562.pub2.
16. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar. *Revista Argentina de Cardiología*. Volumen 79. Suplemento 2. Mayo-Junio 2011.

ENFERMEDAD INTERSTICIAL PULMONAR EN ESCLERODERMIA

Dra. Bresan Eleonora, Dra. Sapag Duran Ana María, Dr. Laborde Hugo, Dr. Naswetter Gustavo

GLUCOCORTICOIDES

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Palabras claves: *systemic sclerosis, interstitial lung disease, systemic sclerosis and glucocorticoids (MESH)*.

Se encontraron en PubMed: 531 artículos, en Cochrane: 0 artículos y en Lilacs: 0.

Luego de la revisión de los abstracts ningún artículo fue seleccionado, por no ser diseñados para estudio de enfermedad intersticial pulmonar en esclerodermia.

No hay evidencia del uso de glucocorticoides como monoterapia para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia.

Los expertos recomiendan el uso de dosis de corticoides menores de 20 mg/día asociados a otro inmunosupresor.

CICLOFOSFAMIDA:

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Palabras claves: *systemic sclerosis and treatment (MESH), interstitial lung disease and cyclophosphamide (MESH), systemic sclerosis and cyclophosphamide (MESH)*.

Se encontraron en PubMed: 434 artículos, en Cochrane: 0 artículos y en Lilacs: 16.

Luego de la revisión de los abstracts 21 artículos fueron seleccionados. El resto fueron descartados, por no ser diseñados para estudio de enfermedad intersticial pulmonar en esclerodermia o describir reportes de casos.

En un meta-análisis publicado en 2008 que incluye 3 estudios randomizados- controlados y 8 estudios observacionales se evidenció: mejoría de la CVF en el grupo control vs placebo o Azatioprina (p: no significativa), la DLCO mejoró en el grupo control (p: no significativa). No hubo diferencias clínicas ni en el riesgo relativo en los eventos adversos en

pacientes tratados con Ciclofosfamida vs placebo¹. NIVEL DE EVIDENCIA IA

En un estudio prospectivo, randomizado, controlado, multicéntrico doble ciego, 49 pacientes recibieron ciclofosfamida vs placebo y 49 placebo, se realizó TAC de tórax basal y a los 12 meses, se evidenció una progresión de la fibrosis en el grupo placebo (p: 0,014).² NIVEL DE EVIDENCIA I B

MICOFENOLATO MOFETIL/ SÓDICO:

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Las palabras claves utilizadas fueron: *systemic sclerosis and micophenolate, systemic sclerosis and interstitial lung disease treatment*.

Se encontraron en PubMed: 59 artículos, en Cochrane: 0 artículos y en Lilacs: 1

Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 9 artículos, descartándose el resto por no ser diseñados para estudio de enfermedad intersticial pulmonar en esclerodermia.

En un meta-análisis publicado en 2012 que incluye 5 estudios retrospectivos y 1 prospectivo, no se evidenciaron cambios estadísticamente significativos en CVF y DLCO, concluyendo que el Micofenolato puede ser una alternativa segura, manteniendo estable el Examen funcional respiratorio en EIP³.

NIVEL DE EVIDENCIA I A

MESILATO DE IMATINIB

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Las palabras claves utilizadas fueron: *imatinib mesylate, systemic sclerosis and imatinib mesylate, systemic sclerosis treatment*.

Se encontraron en PubMed: 35 artículos, en Cochrane: 0 artículos y en Lilacs: 0

Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 3, descartándose el resto por no ser diseñados para estudio de enfermedad intersticial pulmonar en esclerodermia.

Se incluyeron 3 estudios prospectivos que evaluaban como objetivo primario la seguridad, tolerabilidad y como secundario cambios en el examen funcional respiratorio y score de Rodnan. Sólo en un estudio se evidenció una mejoría

significativa en la capacidad vital forzada (p: 0.008) con DLCO estable⁴. En los dos estudios restantes esto cambios fueron no significativos^{5,6}. NIVEL DE EVIDENCIA II B

RITUXIMAB

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Las palabras claves utilizadas fueron: *systemic sclerosis and rituximab, scleroderma and rituximab. Rituximab en esclerodermia.*

Se encontraron en PubMed: 81 artículos, en Cochrane: 5 artículos y en Lilacs: 0

Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 2, descartándose el resto por no ser diseñados para estudio de enfermedad intersticial pulmonar en esclerodermia.

En un estudio randomizado controlado abierto que evaluó la eficacia del rituximab en esclerodermia, donde el end point primario fue el cambio de la función pulmonar evaluado por pruebas de función pulmonar, además del score de Rodnan para evaluación de la piel. Se randomizaron 14 pacientes con esclerodermia: 8 recibieron rituximab (375 mg/m²/sem/4 sem, basal y a los 6 meses) y 6 fueron randomizados como grupo control. Todos los pacientes tenían esclerodermia difusa y evidencia de enfermedad intersticial pulmonar (EIP). Al año de seguimiento se encontró un aumento significativo de la FVC y la DLCO en el grupo rituximab, mientras que hubo una disminución no significativa de estos parámetros en el grupo control. El promedio de porcentaje de aumento en el grupo rituximab fue de 10.25% (6.19-18.65), mientras que en el grupo control hubo un descenso del 5.04% (4.11-11.6) (p=0.002). La DLCO mostró una mejoría del 19.46% (3.7-30.8), mientras que en el grupo control disminuyó 7.5% (1.4-26.57) (p=0.023)⁷.

Una extensión de este estudio a los 2 años con los pacientes en tratamiento con rituximab mostró que estos cambios favorables en la función pulmonar se mantenían a lo largo del tiempo⁸.

Otros estudios abiertos no controlados que excluyeron a la EIP, mostraron que los pacientes en tratamiento con rituximab mantenían estables la función pulmonar con esta droga⁹⁻¹¹. NIVEL DE EVIDENCIA IB

AZATIOPRINA

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Las palabras claves utilizadas fueron: *systemic sclerosis and azathioprine, scleroderma lung disease and azathioprine. Esclerodermia y azatioprina*

Se encontraron en PubMed: 125 artículos, en Cochrane: 5 artículos y en Lilacs: 1

Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 2, descartándose el resto por ser estudios no randomizados, retrospectivos o que no evaluaron función pulmonar.

Un estudio prospectivo randomizado, controlado, abierto, comparó la ciclofosfamida (n=30) versus azatioprina (n=30) como terapia de inducción en la esclerodermia difusa temprana. Los resultados mostraron que los pacientes con azatioprina tenían un deterioro significativo de la función pulmonar (DLCO, FVC), mientras que los pacientes con ciclofosfamida permanecían estables a los 18 meses de tratamiento¹². NIVEL DE EVIDENCIA IB

Con respecto a la terapia de mantenimiento con azatioprina, un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado, incluyó 22 pacientes en tratamiento con corticoides 20 mg/día más ciclofosfamida 600 mg/m²/mes por 6 meses seguidos de azatioprina 2.5mg/kg/día **versus** 23 pacientes con grupo placebo. Al año de seguimiento, la FVC tuvo una tendencia a la mejoría en el grupo de tratamiento activo, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas comparándolas con el grupo placebo¹³. NIVEL DE EVIDENCIA IB

TRASPLANTE AUTOLOGO DE STEM CELL

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Las palabras claves utilizadas fueron: *Autologous hematopoietic stem cell transplantation, systemic sclerosis. Esclerodermia y trasplante de stem cell*

Se encontraron en PubMed: 414 artículos, en Cochrane: 6 artículos y en Lilacs: 0

Luego de la revisión de los abstracts se selecciono 1 artículo, por ser el único randomizado controlado.

En el estudio ASSIST, con diseño abierto, randomizado, controlado, fase 2, se evaluó la eficacia y la seguridad del trasplante autólogo de stem cells (HSCT) con un régimen no mieloablativo **versus** un grupo control que recibió ciclofosfamida (1g/m²/m por mes por 6 mes). Incluyeron pacientes con compromiso de órganos internos (DLCO < 80%, disminución de FVC >10% en 12 meses, fibrosis pulmonar o vidrio esmerilado por TACAR; ECG anormal; compromiso GI). Diez pacientes fueron randomizados a recibir HSCT mientras que 9 pacientes recibieron solo ciclofosfamida (grupo control). En los pacientes que recibieron HSCT comparado con los controles, la tasa de cambio de la FVC pretratamiento fue de 34% **vs** -10% a los 6 meses (p=0.002) y 15% **vs** -9% a los 12 meses (p=0.006). Siete de los 9 pacientes del grupo control pasaron a recibir HSCT por progresión de la enfermedad. Todos aquellos pacientes que pasaron al grupo HSCT mejoraron posteriormente. La mejoría de la FVC en los pacientes que recibieron HSCT se mantuvo a los 2 años de seguimiento. La mortalidad fue del 0% para ambos grupos¹⁴.

Existen 2 estudios randomizados fase 3 en desarrollo de HSCT en esclerodermia que ayudarán a conocer la seguridad y la eficacia de este procedimiento en este tipo de pacientes^{15,16}.

Se ha demostrado que los resultados de la HSCT dependen de la experiencia de cada centro¹⁷. NIVEL DE EVIDENCIA IB

TRASPLANTE PULMONAR

Resultados de la búsqueda bibliográfica:

Las palabras claves utilizadas fueron: *lung transplantation and systemic sclerosis. Esclerodermia y trasplante pulmonar.*

Se encontraron en PubMed: 110 artículos, en Cochrane: 0 artículos y en Lilacs: 0

Luego de la revisión de los abstracts fueron seleccionados 6, descartándose el resto por no incluir pacientes con esclerodermia.

Los estudios retrospectivos publicados de trasplante pulmonar en pacientes con esclerodermia muestran que no hay diferencia entre tasa de infección y rechazo entre los trasplantados con esclerodermia u otras

patologías, mostrando resultados similares a largo plazo. La tasa de supervivencia en trasplante pulmonar en esclerodermia es de 72 y 55% a los 2 y 5 años, respectivamente¹⁸⁻²³.

Los criterios sugeridos para trasplante pulmonar son²²:

- a) Fibrosis pulmonar severa (FVC y DLCO menos de 40%), que no responde a tratamiento médico
- b) Ausencia de hipertensión pulmonar severa (promedio de PAP menos 45 mmHg)
- c) Clearance de creatinina mayor a 50 ml/min
- d) Ausencia de compromiso severo en piel
- e) Ausencia de dismotilidad esofágica severa y aspiración
- f) Ausencia de derrame pericárdico severo
- g) Ausencia de anomalías significativas de la conducción cardíaca
- h) Ausencia de compromiso severo de intestino grueso, gastroparesia, compromiso colorectal y recto como pseudo-obstrucción, diverticulitis, y perforación NIVEL DE EVIDENCIA IV

BIBLIOGRAFÍA

1. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis research & therapy* 2008;10:R124.
2. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009;136:1333-40.
3. Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulmonary medicine* 2012;2012:143637.
4. Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:3540-6.
5. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:1003-9.
6. Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, et al. A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of

combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:49-52.

7. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:271-80.

8. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology* 2012;30:S17-22.

9. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69:193-7.

10. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2009;60:578-83.

11. Bosello S, De Santis M, Lama G, 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 research & therapy* 2010;12:R54.

12. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2006;25:205-12.

13. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clinical and experimental rheumatology* 2007;25:613-6.

14. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.

15. <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT00114530).

16. <http://www.clinicaltrials.gov> (NCT00278525).

17. Farge D, Labopin M, Tyndall A, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: an observational study on 12 years' experience from the European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party on Autoimmune Diseases. *Haematologica* 2010;95:284-92.

18. Pigula FA, Griffith BP, Zenati MA, Dauber JH, Yousem SA, Keenan RJ. Lung transplantation for respiratory failure resulting from systemic disease. *The Annals of thoracic surgery* 1997;64:1630-4.

19. Rosas V, Conte JV, Yang SC, et al. Lung transplantation and systemic sclerosis. *Annals of transplantation : quarterly of the Polish Transplantation Society* 2000;5:38-43.

20. Schachna L, Medsger TA, Jr., Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic

pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:3954-61.

21. Saggar R, Khanna D, Furst DE, et al. Systemic sclerosis and bilateral lung transplantation: a single centre experience. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2010;36:893-900.

22. Shitrit D, Amital A, Peled N, et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clinical transplantation* 2009;23:178-83.

23. Massad MG, Powell CR, Kpodonu J, et al. Outcomes of lung transplantation in patients with scleroderma. *World journal of surgery* 2005;29:1510-5.

TRATAMIENTO DE MANIFESTACIONES EN PIEL Y TELANGIECTASIAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Dr. Hugo Scherbarth, Dr. Jorge López, Dra. Carolina Iturralde.
Hospital Interzonal General de Agudos -Dr. Oscar Alende- Mar del Plata.

INTRODUCCION

La **Esclerodermia** es una enfermedad de etiología desconocida que se caracteriza por engrosamiento y adherencia de los tegumentos a los planos más profundos, dificultando su plegamiento. Inicialmente estos signos pueden ser poco notables. Los órganos internos también sufren esos cambios en las formas sistémicas

La **Esclerodermia sistémica (Esclerosis Sistémica Progresiva: ESP)** está caracterizada por el compromiso difuso del tejido conectivo y vasos de la piel y órganos internos que conduce al endurecimiento y fijeza (esclerosis) de los tegumentos, y por alteraciones vasculares expresadas por un fenómeno paroxístico: *el fenómeno de Raynaud*. Ambas alteraciones comprometen los órganos internos, que excepcionalmente pueden ser los únicos afectados. El mecanismo íntimo es la producción aumentada de colágeno de la dermis, hipodermis, y/u órganos internos con engrosamiento y hialinización del mismo y alteraciones vasculares aún no totalmente aclaradas en sí mismas y en su relación con la fibrosis.

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una revisión de la evidencia existente para el tratamiento de piel y telangiectasias asociadas a esclerosis sistémica: Revisión Bibliográfica: búsqueda sistemática en Pubmed, Lilacs, Cochrane.

Términos utilizados: Skin, systemic sclerosis, scleroderma, methotrexate, azathioprine, inhibitors of endothelin receptors, bosentan, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil, D-penicillamine, biologyc therapy, rituximab, imatinib, corticosteroids, prednisolona.

Artículos seleccionados por título:

Pubmed: 1348 ; Cochrane: 64 ; Lilacs: 14

Artículos seleccionados por abstract y texto completo:

Pubmed: 78 ; Cochrane: 0 ; Lilacs: 3

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EN PIEL EN ESCLERODERMIA:

METOTREXATE:

De primera línea para la esclerosis cutánea. Ha demostrado ser la droga más eficaz. Se indica entre 2,5 y 7,5 mg por semana tratando de no superar los 15 mg semanales. Demostró beneficios en el score cutáneo de Rodnan y la función pulmonar. Otros estudios randomizados doble ciego no hallaron resultados concluyentes usando 15 a 17,5 mg/ semana.

Su efecto en la esclerosis cutánea es más conocido en las placas de morfea y otras formas localizadas sin compromiso sistémico.

Sus beneficios suelen ser más evidentes en las etapas más tempranas (tres primeros años de evolución) y en todos los esquemas se pueden asociar corticoides por vía oral a dosis bajas.

Los resultados sugieren que un grupo de pacientes con SSc activa, una dosis baja de MTX parece ser más eficaz que el placebo de acuerdo a los criterios de respuesta predefinidos. NE 1b

D- PENICILAMINA: Agente quelante del cobre y impide la formación de uniones cruzadas en las fibrillas de colágeno, 250-750mg./día .

Basados en la evidencia y experiencia D-Penicilamina es una droga efectiva en el tratamiento de los pacientes con SSC Temprana rápidamente progresiva.

Los resultados se basan en la mejoría en la induración de la piel, además acompañados de disminución de las crisis renales, aumento de la supervivencia, la rápida recurrencia en los que suspendían la D-penicilamina.

Por todo esto se piensa que la D- penicilamina no debería ser abandonada por la comunidad Reumatológica, y deberían existir futuros estudios. NE 3

AZATIOPRINA: No hay evidencias de eficacia comprobada de Azatioprina en afectación de la piel, aunque suele utilizarse como ahorrador de corticoides en afectación sistémica. SE. o NE.

CICLOFOSFAMIDA Su principal indicación es la alveolitis (ver afectación pulmonar). También se usa en vasculitis, y gangrenas distales rápidamente progresivas en pulsos de 500mg-1g, seguidos de la administración por vía oral de 100mg/día, asociada a corticoides.

Después del tratamiento se observó estadísticamente una mejoría significativa en Skin Score Rodnan Modificado

Efectos adversos: las infecciones oportunistas, la posibilidad de desarrollar neoplasias la contraindicación para el embarazo (a determinar el plazo de la misma). NE 1b

CICLOSPORINA: Hay pocos pacientes estudiados en protocolos controlados y publicados. Inhibe la inmunidad celular y la liberación de IL2, disminuye la síntesis de colágeno sin cambios pulmonares o cardíacos. Dosis: 3 a 5 mgs/kg/día. Efectos secundarios: hipertensión, hipertricosis. Un estudio sugirió que el índice de crisis renal podría ser dos veces más que lo esperado en pacientes en tratamiento con la misma. NE 4

MICOFENOLATO MOFETIL: Los pacientes SSc difusa progresiva de reciente comienzo tratados con MMF experimentaron una notable mejoría en la piel afectada y estabilización de la función pulmonar. Las biopsias de piel de los pacientes demostraron la mejoría histopatológica y disminución de expresión de los genes relacionados con la fibrosis. Desafortunadamente, estos resultados no fueron comparados con un grupo similar de pacientes en tratamiento o ningún otro, lo que hace difícil evaluar la eficacia real del tratamiento en comparación con estándar de cuidado o de la evolución natural de la afectación de la piel en estos pacientes. NE 4

ANTI TNF alfa: Antagonistas de TNF alfa (etanercept/infliximab)

Se postula como de probable beneficio, dada su capacidad de bloquear las citoquinas pro fibróticas, pero no hay conclusiones sobre su eficacia. El Anti-alfa de factor necrosis tumoral puede mejorar la artritis inflamatoria y la discapacidad en SSc. El efecto en la piel es incierto. Ensayos con poder estadístico adecuado son necesarios para evaluar la eficacia. Se necesitan estudios para evaluar la seguridad a largo plazo de estos agentes en la SSc. NE 3

RITUXIMAB: Los resultados indican que a largo plazo del tratamiento con RTX favorablemente pueden mejorar la función pulmonar y la fibrosis en piel en pacientes con esclerosis sistémica. La afectación cutánea se evaluó tanto clínica como histológicamente. NE 3

IMATINIB: La experiencia limitada disponible

sugiere que imatinib podría ser considerado como un enfoque de tratamiento individualizado en la SSC severa y subraya la necesidad de identificar los marcadores de seleccionar a los pacientes particulares, que con seguridad responderán a la inhibición terapéutica de las tirosina quinasas. NE 3

BOSENTAN

El bosentan⁸ es un antagonista dual del receptor de la endotelina. Se está usando en casos severos de hipertensión pulmonar asociada a esclerodermia y ensayando en pacientes con úlceras digitales y Raynaud grave. En un estudio prospectivo, abierto, no comparativo de prueba, un total de 10 pacientes con esclerosis sistémica recibieron 62,5 mg de bosentan dos veces al día durante 4 semanas y luego 125 mg dos veces al día durante 20 semanas. El cambio significativo (mRSS la variable principal) fue de 6,4 en la semana 24 de tratamiento con bosentan, lo que fue estadísticamente significativa (P <0,001). Los pacientes con esclerosis sistémica difusa y limitada mostraron una diferencia media estadísticamente significativa en la mRSS. NE 4

CORTICOESTERIDES: Son de utilidad en el tratamiento de corticosteroides orales para la SSc difusa precoz. También están indicados en pacientes con serositis o miositis. Se usa en dosis bajas en las primeras etapas, como adyuvante, asociado a otras medicaciones, o como opción en la fibrosis pulmonar. Efectos adversos: hipertensión (pueden precipitar la crisis renal), diabetes, osteoporosis, etc. NE 3

TELANGIECTASIAS:

La exhaustiva búsqueda bibliográfica no aporta trabajos de evidencia relevante, solo se basan en el reporte de casos y el tratamiento local efectuado oportunamente. SE o NE

BIBLIOGRAFÍA:

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-944. [PubMed: 17329309]
2. Steen VD. Organ involvement: renal. In: Clements PJ, Furst DE, editors. *Systemic sclerosis*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 425-40.
3. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting

- development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1984;76:779–86.
4. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352–7.
 5. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613–9.
 6. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR, Mayes M, White B, et al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 2000;43:2445–54.
 7. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999;42:1194–203.
 8. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
 9. Giersson AJ, Wollheim FA, Akesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis* 2001;60:1117–22.
 10. Lunseth JH, Baker LA, Shifrin A. Chronic scleroderma with acute exacerbation during corticotropin therapy. *Arch Intern Med* 1951;88:783–92.
 11. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
 12. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026–34.
 13. Hoyle RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–70.
 14. Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int* 2007;27:357–61.
 15. Liou SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005–8.
 16. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442–5.
 17. Plastiras SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45:1572.
 18. Fujimoto M, Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:746–51

TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA LOCALIZADA.

Dra Sarano Judith, Dra Gomez Graciela y Dra Collado María Victoria.

Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari.

Esclerodermia localizada: término utilizado en Europa, se usa para todo el espectro de subtipos y se utiliza "morfea" para la variante en placas. Se caracteriza por fibrosis de la piel y tejidos subyacentes, su patogénesis no está del todo aclarada y las opciones de tratamiento basadas en la evidencia son limitadas debido a su infrecuencia. *(1)

Se clasifica en tipo limitada (morfea, morfea gutata), tipo generalizada (esclerodermia localizada generalizada y morfea panesclerótica), tipo lineal (esclerodermia localizada lineal de las extremidades y esclerodermia localizada lineal en golpe de sable) y morfea profunda.

El tratamiento puede ser:

- a) tópico se utiliza en las formas limitadas restringidas a piel
- b) fototerapia ultravioleta, también para las formas limitadas, y
- c) sistémico, a la morfea profunda, panesclerótica generalizada, hemicorporales y lineales.

TRATAMIENTO TOPICO

TACROLIMUS Las palabras claves utilizadas fueron: scleroderma localizad, tacrolimus

Se encontraron en PubMed: 12 artículos, en Cochrane: 1 artículos y en Lilacs: 0. Luego de la revisión de los abstracts se selecciono 1 artículo, por ser el único randomizado controlado.

* Estudio randomizado, doble ciego controlado. Evalúa la eficacia del tratamiento con tacrólimus 0,1% en crema para placa de morfea activa. 10 pacientes (con 2 placas de morfea activa separadas por lo menos por 15 cm). Tacrólimus en crema 0,1% 2 veces/día x 12 semanas en una placa vs emoliente petrolado en otra placa.

Se evaluó score de piel (durometer) y clínico (despigmentación, induración, eritema, telangiectasia, atrofia). Se observó mejoría

estadísticamente significativa en el score de piel ($p < 0.005$) y clínico ($p = 0.019$) del grupo tacrólimus vs placebo. Conclusión: tacrólimus 0,1% crema, 2v/día x 12 semanas es efectivo para el tratamiento de la placa de morfea activa. Nivel evidencia II

Kroft, EB y col. American Journal of Clinical Dermatology. 2009;10(3):181-7

CALCIPOTRIOL

Las palabras claves utilizadas fueron: scleroderma localizad, calcipotriol. Se encontraron en PubMed: 14 artículos, en Cochrane: 0 artículos y en Lilacs: 0. Luego de la revisión de los abstracts se seleccionaron 2 artículos series de casos.

Calcipotriol 0,005% ungüento 2v/d, sin oclusión y UVA-1 340-400 nm 4v/sem x 10 sem. Se evaluó Score clínico. Se observó mejoría significativa del score clínico en 12/12 pacientes ($p < 0.001$). Kreuter y col. Pediatr Dermatol. 2001;18(3) 241-5. Nivel de evidencia IV

FOTOTERAPIA:

Se realizó búsqueda bibliográfica en Pubmed, Cochrane y LiLACS. Estrategia de búsqueda: utilizando las palabras clave: localized scleroderma, morphea, treatment. Se hallaron 23 artículos en Pubmed, 6 en Cochrane y 0 en Lilacs. Se excluyeron por abstract: 1 por idioma, 4 por otra patología, 7 trabajos por bajo N y 1 trabajo repetido.

Trabajos randomizados controlados: 1. Revisiones sistemáticas: 2. Revisión retrospectiva: 1. Research base review: 1. No se consiguió: 1. Mecanismo de acción/investig. básica: 3

No hay estudios controlados hasta el año 2006.

- Kreuter A, Hyun J, Stucker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 440-447.

-Estudio prospectivo, abierto, RC, 3 brazos de tratamiento con 64 pacientes.-27 pacientes recibieron bajas dosis UVA-1, 18 pacientes dosis media y 19 pacientes NB UVB (narrow band ultraviolet B): 5 veces/semana x 8 semanas. Hubo mejoría clínica monitoreado por biopsia de piel y

ultrasonografía. Limitación: no ciego, bajo N.
NIVEL DE EVIDENCIA II

- "Different low doses of broad band UVA in the treatment of morphea and Systemic Sclerosis". Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*. Jun 2004, vol 20,3(148-56)

63 pacientes divididos en 3 grupos, de 16, 21 y 24 pacientes con EL recibieron 5,10 y 20 UVA.1 J/cm² respectivamente. RESULTADOS : Mejoría clínica sin diferencias entre las distintas dosis bajas de UVA se observó en pacientes con Morfea y esclerosis sistémica acompañado de cambios histológicos hacia la normalización de colágeno. CONCLUSIONES: luego de 20 sesiones impresiona que las dosis bajas de UVA (5, 10 J/cm²) son tan beneficiosas como las dosis más altas (20 J/cm²) en el tratamiento de M y ES.
NIVEL DE EVIDENCIA II

- "Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method". de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 2003 Vol207, 3, 298-301

Estudio controlado piloto con dosis medias de UVA1 (48 J/cm²). Del score de piel y 2 métodos objetivos de cuantificación de esclerosis. Los resultados fueron evaluados por medias. Los pacientes recibieron tratamiento 4 veces por semana por 5 semanas con un periodo de seguimiento de 12 semanas. Todos los pacientes respondieron al tratamiento. CONCLUSION: tratamiento por 12 semanas 4 veces/semana con una dosis media de UVA1 puede ser un tratamiento de beneficio y bien tolerado en esclerodermia localizada.
NIVEL DE EVIDENCIA II

*(1)ARTICULO ORIGINAL. ESCLERODERMIA LOCALIZADA. Alexander Kreuter. *Dermatology Theraphy*. Vol 25, 2012 135-147:

TRATAMIENTO SISTEMICO

CALCITRIOL: Las palabras claves utilizadas fueron: scleroderma localizada, calcitriol

Se encontraron en PubMed: 23 artículos, en Cochrane: 2 artículos y en Lilacs: 0

Luego de la revisión de los abstracts se selecciono 1 artículo, por ser el único randomizado controlado. Randomizado, doble ciego, placebo, controlado 27 pacientes (20 con morfea y 7 con esclerosis sistémica)

Calcitriol (vo) 0,75mcg/d x 6 meses, luego 1,25mcg/d x 3 meses o placebo x 9 meses.

Evalua: score de piel. No hubo diferencia significativa entre grupo tratamiento y placebo

Conclusión: Calcitriol no es más efectivo que placebo en el tratamiento de pacientes con morfea

Hulshof y col. *J Am Acad Dermatol*.2000;43:1017-23. Nivel de evidencia II

INTERFERON

Las palabras claves utilizadas fueron: scleroderma localizada, interferon gamma. Se encontraron en PubMed: 22 artículos, en Cochrane: 4 artículos y en Lilacs: 0. Luego de la revisión de los abstracts se selecciono 1 artículo, por ser el único randomizado controlado.

Trabajo randomizado, doble ciego, placebo, controlado de 24 pacientes que recibieron INF γ , intralesional (sc) 100mcg/d x 5 días, x 2 sem; luego 1v/sem x 4 sem o placebo SF 0,9%. Se evaluó Score de piel e histología. No hubo diferencias clínicas significativas entre ambos grupos, sin embargo hubo menor número de lesiones nuevas en el grupo INF. Conclusión: INF γ es inefectivo para el tto de esclerodermia localizada. Hunselman y col. *J Am Acad Dermatol*.1997;36:433-5. Nivel de evidencia II

METOTREXATO

Resultados de la Búsqueda Bibliográfica :

Palabras claves: localizada scleroderma treatment (Mesh) 1135 artículos , localizada scleroderma Metotrexate (Mesh) 50 .Se seleccionaron 3 , los restantes fueron descartados por ser reporte de casos o estudios retrospectivos no controlados. No se encontraron artículos en Cochrane o en Lilacs.

1. Un estudio controlado randomizado comparó la eficacia y seguridad de Metotrexate en esclerodermia localizada juvenil. Incluyó 70 pacientes entre 16-17 años. El esquema de tratamiento fué Metotrexate 15 mg/semana durante 12

meses VO combinado con Corticoides 1mg/kg/d por 3 meses vs corticoides 1mg/kg/d .Al final del seguimiento mostró ser eficaz con una mejoría significativa de las lesiones en los 3 parámetros evaluados (termografía , score de piel y aparición de nuevas lesiones) respecto al grupo placebo (p<0.001). Concluye que el grupo tratado tiene una menor probabilidad estadística de recidiva,(1/3 vs el control).Con respecto a la seguridad los eventos adversos fueron similares al grupo control, no hubo eventos adversos serios ni suspensión del mismo por toxicidad .(1)
Nivel de Evidencia I b

2. Un estudio abierto prospectivo (estandarizados).Evaluaron la efectividad de Metrotrexate en altas dosis con corticoides orales en pacientes pediátricos con esclerodermia localizada activa (2). Se incluyeron 36 pacientes que recibieron Metrotrexate 1mg/kg/sem SC (máximo 25mg/sem) por 24 meses y luego por VO hasta completar 36 meses y prednisona 2mg/kg/d VO por dos semanas y luego descenso gradual durante 12 meses. Todos los pacientes mostraron mejoría en la escala visual análoga utilizada para cuantificar actividad de la enfermedad y en el índice modificado de severidad de las lesiones de piel (IQR 0.76-2.37,95%CI 1,54,2.01) . No se registraron efectos adversos o reactivación durante el período de tratamiento. Nivel de Evidencia IV

3. Otro estudio prospectivo estandarizado(3) evalúa por histología, eficacia de bajas dosis de Metrotrexate (15mg/sem) con bolos de corticoides (1g IV en 3 días consecutivos) en 15 pacientes con esclerodermia localizada severa. En 14/15 demuestra eficacia con mejoría histológica. (3)
Nivel de Evidencia IV

Conclusión:

El único estudio randomizado y controlado hasta la actualidad demuestra eficacia y seguridad del metrotrexate en el tratamiento de las lesiones de

esclerodermia localizada activas.(evidencia Ib),y otro estudio con menor grado de evidencia demuestra su utilidad en base a los cambios histológicos

1. Methotrexate Treatment in Juvenile Localized Scleroderma. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Francesco Zulian, Giorgia Martini, Cristina Vallongo , et al. Arthritis and Rheumatism. Vol. 63, No 7, July 2011,pp 1998-2006

2. Methotrexate and Corticosteroids in the Treatment of Localized Scleroderma: A Standardized Prospective Longitudinal Single-Center Study. Kathryn S. Torok and Thaschawee Arkachaisri. The Journal of Rheumatology 2012; vol.39 no.2

3. Pulsed high-dose corticosteroids combined with low dose methotrexate in severe localized scleroderma. Kreuter A, Gambichler T, BreukmannF, et al. Arch. Dermatol 2005; 141: 847-52

TRATAMIENTO DEL COMPROMISO RENAL

Dra Miretti Evangelina. Dra Saurit V. Dr Caeiro F.

Hospital Privado de Córdoba

Pregunta num 1:

¿Qué papel juegan los esteroides como causa desencadenante de la crisis renal esclerodérmica?

Palabras claves: Acute renal crisis AND systemic sclerosis AND steroids.

- **Cochrane y LILACS** 0 artículos.

- **PUBMED:**13 artículos. 3 descartados por el título.

7 descartados por el abstract.

3 artículos leídos completos: NIVEL DE EVIDENCIA IV:

3 Trabajos retrospectivos casos-contrroles :

- 1) **Scleroderma renal crisis: a retrospective multicenter study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51:460-7.**

91 CRE vs 427 controles. Mas pacientes con CRE recibieron GCC antes o con el comienzo de la CRE: 70 vs 36% ($p < 0,001$) y los ptes con CRE recibieron significativamente mas dosis que controles (29 vs 3 mg). Este estudio apoya el importante rol preventivo de evitar los esteroides en ptes en riesgo de desarrollar esta severa complicación ya que se vio que aumentan el riesgo de recurrencia de CRE.

- 2) **Case -control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism*, Vol 41, N°9, Sep 1998:1613-1619.**

Se evalúan 110 pacientes con esclerosis sistémica que desarrollaron CRE vs 110 controles. En los 6 meses previos a la CRE, una significativa > proporción de pacientes con CRE que los controles recibieron **altas dosis nuevas de GCC** (30 mg de PDN). También **bajas dosis nuevas de GCC** (7,5 mg de PDN). No se encontró diferencia entre los pacientes controles que tomaban dosis continua por más de 6 meses previos al desarrollo de CRE. Por

mas que las dosis bajas de PDN (<15 mg/día) no alcanzaron una diferencia significativa, el uso de cualquier dosis en los últimos 6 meses previos a la CRE estuvo fuertemente asociado con el desarrollo de CRE, pero una dosis alta nueva de GCC fue el mayor contribuyente entre los casos de CRE vs controles.

- 3) **Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthr & Rheum* 1989, Sep, 32(9):1128-34.**

1405 pacientes con esclerodermia, 140 CRE, 15 la cursaron normotensos. Aquellos con CRE normotensiva presentaron mas anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia y HAD. Había recibido más dosis de GCC en los dos meses previos a la CRE : 64% de los normotensivos recibían PDN >30 mg/día, vs 16% de los hipertensivos. Sugieren que altas dosis de GCC pueden aumentar el riesgo de crisis renal normotensiva.

BÚSQUEDA MANUAL EN PUBMED: 6 artículos: NIVEL DE EVIDENCIA IV.

- **Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis. The high dose vs low dose D penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arth & Rheum*, vol 46 (n° 11); Nov 2002:2983-89.**

Retrospectivo casos controles. 18 pacientes de 133 desarrollaron CRE, de ellos 10 tomaban esteroides ($p: 0,01$). Estos 10 ptes tendían a tomar **mayores dosis de GCC y desde hacía mas tiempo que los que no tuvieron CRE (p no significativa)**. En 9 de los 10 ptes que tomaban PDN la dosis permaneció <10 mg/día hasta el desarrollo de CRE. 4 predictores de CRE: Score cutáneo >20, contractura de grandes articulaciones, uso de PDN y aumento de la sombra cardíaca (compromiso cardíaco). Los más relacionados fueron los 2 primeros. **En este estudio si el uso de GCC no se asocio con uno de los 2 factores mayores de riesgo, no se vio aumento del riesgo de CRE.** El GCC solo no estaría asociado con aumento del riesgo de CRE. Pero si la concomitancia de los 2 factores mayores de riesgo, particularmente en presencia del uso de PDN (21% de los que no toman y 43 % de los que toman).

- **Scleroderma Renal Crisis: Presentation, outcome and risk factors based on a**

retrospective multicenter study of 50 patients. *Arthr & Rheum* 2006;54(Suppl):S743.

Estudio retrospectivo de casos de 50 CRE. El follow up duró 46 meses +/- 60: el 40% requirió diálisis permanente, y el 34% murió. El 56% necesitó hemodiálisis permanente o temporaria. En 61% de los pacientes se vio exposición a GCC. El riesgo relativo de CRE asociado a la exposición a GCC en los 3 meses previos fue de 6,2 (95% CI: 2,2-17,6). Este estudio sugiere que a pesar del amplio uso de IECA, la CRE sigue estando asociada a severa mortalidad y morbilidad. Subraya que los GCC podrían aumentar el riesgo relativo de CRE a corto plazo.

- **Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008, 67:110-116**

Estudio retrospectivo de 50 casos de CRE. 36 estuvieron expuestos a GCC (72%): 28 ptes con GCC orales y 7 ptes EV por 8 meses. La CRE normotensiva, representa el 10% de las CRE, está asociado con la exposición a GCC, microangiopatía trombótica y mal pron. 30 ptes (60%) habían estado expuestos a GCC previo al desarrollo de CRE. Odds ratio en el período de 1 o 3 meses previos: 17-24 respectivamente confirmando el rol potencial de GCC de inducir CRE.

- **Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis: *Am Journ Med* 1984; 76:779-787**

Estudio retrospectivo de 1972 a 1982, consultaron 596 nuevos pacientes con esclerosis sistémica progresiva. 60 desarrollaron CRE. Tto esteroideo: 42% de los pacientes con CRE los 6 meses previos al comienzo de la enfermedad renal (eso es mas que los que recibían GCC sin CRE: 24%). Dosis diaria promedio: 19 mg en CRE y 18 mg sin CRE. En dos pacientes hubo una relación temporal cercana entre el inicio del tto con GGCC y el comienzo de la CRE (30 mg o mas por día). Pero hubo 8 pacientes en el grupo sin CRE que recibían altas dosis de PDN (30 mg o mas por día) sin hacer CRE. No se encontró relación clara del compromiso renal con el uso previo de GCC.

- **Scleroderma renal crisis: patients characteristics and long term outcomes. *Q J Med* 2007;100:485-494**

Se identificaron 110 pacientes de **1 base de dato que cumplían criterios de CRE.** Previo a la CRE: 59% fue tratado con GCC en el mes previo a CRE y 39% tomaba DMARDs (ciclosporina, aza, IFN alfa, D-penicilamina, 2 CF, 2 MTX, 1 MMF, danazol). **No hubo correlación entre el uso de GCC y el pronóstico renal.**

- **Características clínicas y pronóstico de los ptes con CRE. *Med Clin (Barc)* 2011; 137(10): 431-434.**

Es un estudio retrospectivo de **1 cohorte** de 328 pacientes con esclerodermia. Se vio CRE en 14 pacientes (4,26%). 64% pertenecía a la forma difusa, 28% limitada y 7% a la sine esclerodermia. Tiempo medio: 48 meses. Todos recibieron IECAs. Mortalidad; 85% en los primeros 18 meses. El 85% requirió diálisis. En esta serie, aunque la mayoría recibía tto con GCC, en un 57% se prescribieron dosis altas de los mismos. El uso de ellos no condicionó un mal pronóstico pero es aconsejable que no supere los 10 mg/día pues favorecería la aparición de CRE.

Ann Rheum Dis, 2009 May;88(5):620-3. Epub 2009 Jan 15.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR).

Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Mitiati I, Czirak L, Clements P, Denton C, Farge D, Filipestone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wlodek F, Zulfian F, Matucci-Cerinic M: EUSTAR Co-Authors.

Department of Rheumatology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland.

NIVEL DE EVIDENCIA V

Los estudios retrospectivos sugieren que los esteroides están asociados con alto riesgo de CRE, por lo que los pacientes con esteroides deben ser monitorizados de cerca en cuanto a su TA y función renal.

CONCLUSION DE EXPERTOS DEL GRUPO:

A pesar de que no existe evidencia fuerte sobre el papel de los corticoides en la provocación de CRE, recomendamos no usar dosis > 10 mg/día en pacientes con factores pronósticos de riesgo para desarrollar CRE. (NIVEL DE EVIDENCIA IV GRADO DE RECOMENDACIÓN C)

Se recomienda también, tener en cuenta que además de los corticoides, se debería tener cuidado con drogas como ciclosporina, diuréticos, cocaína, AINEs, y situaciones como la depleción de volumen o insuficiencia cardíaca descompensada que también se vieron relacionado a inducción de CRE

Pregunta num 2:

¿Cuál es el nivel de evidencia sobre el uso de IECA/ARA II en el tratamiento de la crisis renal esclerodérmica? ¿Sirven como profilaxis?

Palabras claves: ACE Inhibitors AND renal crisis AND scleroderma.

- LILACS: 2 artículos. 1 descartado por el título y el otro por el abstract.

- COCHRANE: 1 artículo ya obtenido por pubmed.

- PUBMED: 34 artículos encontrados. 31 artículos rechazados por título.

3 artículos leídos. 1 descartado por el cuerpo del artículo. :

- 1) **ACE inhibitors could prevent long-term renal damage in systemic sclerosis patients experiencing scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600-3. NIVEL DE EVIDENCIA IV.**

Estudio **retrospectivo casos controles**. Se examinaron 145 pacientes con CRE dentro de 807 pacientes con esclerodermia. Todos ellos recibían IECA. El resto de los pacientes sin CRE sirvieron como controles. El 61% de **las CRE que recibió IECA** tuvo buen pronóstico: 38% nunca necesitó diálisis, y en 23% ésta fue temporaria. Estos ptes siguieron en tto con IECA y tuvieron sobrevida similar a los controles sin CRE. El 39% tuvo mal pronóstico. 19% tuvo diálisis permanente y 6 necesitaron trasplante renal. 28 pacientes murieron temprano. Los IECAs son efectivos en el manejo de la CRE en esclerodermia difusa y en la disminución de la necesidad de diálisis. Por esto, el tto debe ser iniciado agresivamente tan pronto como se diagnostica la CRE y continuados indefinidamente si es que existen chances de mejoría adicional en la función renal.

- 2) **Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: Relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1 Septiembre, 1990; 113 (5): 352-357. NIVEL DE EVIDENCIA III**

Estudio prospectivo de 1 cohorte de pacientes con esclerodermia y CRE. Objetivo: determinar el pronóstico de la CRE antes y después de la disponibilidad de los IECAs. 108 pacientes con CRE. 53 pacientes fueron tratados sin iecas. 55 recibieron IECAs. El uso de IECA rutinario mejoró la sobrevida, con una disminución de la mortalidad al año de 75 a <15%. Los pacientes con esclerodermia sistémica que desarrollan HTA deberían ser tratados con IECAs. Mejoran la sobrevida y logran mayor discontinuación de diálisis.

Palabras claves: ACE Inhibitors AND renal crisis AND systemic sclerosis.

PUBMED: 33 artículos. 31 descartados por el título.

Dos artículos leídos: **NIVEL DE EVIDENCIA IV.**

- 1) **Características clínicas y pronóstico de los ptes con CRE. *Med Clin (Barc)* 2011; 137(10): 431-434.**

Es un estudio retrospectivo de 1 cohorte de 328 pacientes con esclerodermia.

Todos recibieron IECAs. Mortalidad; 85% en los primeros 18 meses. El 85% requirió diálisis.

Los resultados de este estudio confirman que la CRE continúa teniendo un mal pronóstico a pesar de que después de la introducción de los IECAs como tto de la CRE se pudo constatar 1 mejoría en la supervivencia de estos pacientes.

El tto de elección lo constituyen los IECAs (aunque no hay estudios aleatorios o controlados). Estos no tienen un efecto preventivo sobre la CRE y por lo tanto no están indicados de forma profiláctica.

- 2) **Scleroderma renal crisis: patients characteristics and long term outcomes. *Q J Med* 2007;100:485-494**

Se identificaron 110 pacientes de 1 base de dato que cumplían criterios de CRE, de los que

58 habían pasado por biopsia al momento de la CRE.

Hay información de IECAs o ARAII en 68 ptes: 18 tomaban IECAs y 2 ARA II para tto de Raynaud. Mayores niveles d TA en la presentación se asociaron con mejor pronóstico.

El uso de ARA II o IECAs previo a la CRE fue asociado con una tendencia a requerir más diálisis □ no significativa estadísticamente. (p: 0,16) OR: 2,5.

BÚSQUEDA MANUAL: -PUBMED: 4 artículos.

1) Long term outcomes of Scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133:600-603. NIVEL DE EVIDENCIA III

Estudio prospectivo observacional de cohorte.

De 807 pacientes con Scl difusa, 145 experimentaron CRE y recibieron IECA.

El mejor outcome (grupo 1) se alcanzó en ptes que comenzaron a tomar IECAs cuando la creatinina era menor a 3 mg/dl. Como no hubo ningún pacientes en CRE que mejore tras dejar el IECA, piensan que se debe continuar con el mismo aun si la creatinina sérica aumenta a pesar de controlar la TA.

De los 62 ptes en diálisis, 55% pudo discontinuarla. La continuidad de los IECAS puede haber contribuido a este resultado. Por lo que deberían seguir recibiéndolo indefinidamente. Se halló aquí que el tto agresivo con IECAs disminuye de forma importante el requerimiento de diálisis.

2) Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive Treatment. *Internal Medicine Journal* 2003;33:216-220. NIVEL DE EVIDENCIA IV.

Se revisaron sistemáticamente todos los pacientes presentes en el registro de esclerodermia sur australiano. Fueron 539 esclerodermias en total. 16 tuvieron CRE. El pronóstico fue pobre (5 muertes, 3 diálisis largo plazo y solo 2 ptes con creatinina normal) a pesar de intensivo tto antihipertensivo. 2 ptes pudieron discontinuar las diálisis.

Sólo 2 ptes estaban tomando dosis pequeñas de IECAS antes del desarrollo de la CRE.

Postulan que el tto profiláctico con IECA en Scl difusa en dosis adecuadas podrían prevenir o disminuir la incidencia de CRE.

3) Scleroderma renal crisis: a retrospective multicenter study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51:460-7. NIVEL DE EVIDENCIA IV.

Trabajo retrospectivo casos-controles. 91 pacientes con CRE vs 427 controles. IECAS fueron prescritos en 91 % para tratar la CRE y 19% recibió ARA II. El 25% recibió IECAs antes del comienzo de CRE y el 19% entre los controles. El 39% de los 23 pacientes en tto con IECA antes de la ocurrencia de CRE murieron vs 41% de los 68 que no (no significativo). El rol preventivo de los IECAS no es obvio . 25% en tto con IECA al comienzo de la CRE vs 19% en controles. Estas observaciones sugieren que los IECAS no logran prevenir la crisis renal esclerodérmica.

El 53% requirió diálisis. Se puede hipotetizar que la prescripción extensiva de IECA temprano a los ptes con Scl difusa podría contribuir a disminuir la CRE, pero este estudio no provee ninguna prueba a esta hipótesis porque el numero de ptes tratados con IECAs antes de las CRE fue muy chico para permitir una conclusión.

4) Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthr & Rheum* 1989, Sep, 32(9):1128-34. NIVEL DE EVIDENCIA IV

Estudio retrospectivo sobre 1405 pacientes con esclerodermia vistos en 33 años. De ellos, 140 pacientes presentaron CRE, de los que 15 la cursaron normotensos. La sobrevida fue mejorada con el tto con captopril en el grupo normo e hipertensivo. De los 4 ptes normotensivos tratados con captopril, 2 sobrevivieron, mientras que ninguno de los 3 no tratados. 67% de los tratados con captopril sobrevivieron vs 36% de los no tratados en el grupo hipertensivo. Sobrevida al año en tratados con captopril: 66% vs 29% en los no tratados (p<0,01).

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR).

Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Mitieli J, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Filipek K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tindall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wajsbort F, Zullian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors.

Department of Rheumatology and Internal Medicine, Medical University of Białystok, Białystok, Poland.

NIVEL DE EVIDENCIA V

A pesar de la ausencia de RCT, los expertos creen que los IECAs deberían ser utilizados en el tratamiento de la CRE

CONCLUSIONES DEL EXPERTOS DEL GRUPO 8:

A pesar del bajo nivel de evidencia no parece ser de utilidad la administración de IECA en forma profiláctica, por lo que no estaría indicada (NdE IV), pero si se recomienda como tratamiento en todos aquellos pacientes que muestren algún síntoma o signo de inicio de CRE ya que esto mejoraría el pronóstico y la sobrevida de estos pacientes (NdE III). Este tratamiento se debería continuar aun en pacientes que tengan IRC y/o estén en diálisis porque ayudaría a la discontinuación de las diálisis en un alto porcentaje de pacientes (NdE III).

Pregunta num 3: NIVEL DE EVIDENCIA DE USO DE DIFERENTES DROGAS EN CRE.

¿Qué nivel de evidencia respecto al tratamiento con D-penicillamine?

Palabras claves: Scleroderma renal crisis AND D-penicillamine.

LILACS: 1 artículo descartado por el título.

COCHRANE: 2 artículos leídos ya por pubmed.

PUBMED: 7 artículos. 4 descartados por el título. 1 descartado por el cuerpo del artículo. 2 artículos leídos:

- 1) **High dose versus low dose D penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthr& Rheum June 1999, vol 42 (6): 1194-1203.* NIVEL DE EVIDENCIA II**

Retrospectivo casos controles. Análisis de trial clínico controlado randomizado doble ciego de 2 años de duración.

Objetivo: ver si es verdad la hipótesis de que la scl con dosis alta de d penicilamina (750-1000 mg/día) tendría mejor pronóstico cutáneo, menor frec de CRE y mejor sobrevida que los pacientes con baja dosis (125 mg c/2 días). Enrolados: 134 ptes: 66 altas dosis y 68 bajas dosis.

Outcomes primarios: score cutáneo y el desarrollo de CRE. A los 2 años el score cutáneo de Rodnan no difirió. La incidencia de CRE y la mortalidad tampoco. No podemos saber si es útil o no para la enfermedad porque no se usó un grupo control, pero sabemos gracias a este estudio que no sirve de nada usar una dosis mayor que 125 mg cada 2 días

- 2) **Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism, Vol 41, N°9, Sep 1998:1613-1619.* NIVEL DE EVIDENCIA IV**

Trabajo retrospectivo caso-control. Se evalúan 110 pacientes con esclerosis sistémica que desarrollaron CRE. El uso de D-penicilamina fue mayor en controles que en ptes con CRE. Es posible que proteja a los pacientes de la CRE. La d-penicilamina se tomo > 3 meses previos al desarrollo de la CRE en el 25% de los ptes comparados con el 50% de los controles. Se vio como protector en una análisis de regresión logística.

BUSQUEDA MANUAL: 2 artículos:

- 1) **A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine Treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *British Journal of Dermatology 2008, 158:1063-1068.* NIVEL DE EVIDENCIA IV.**

Análisis retrospectivo en pacientes con esclerodermia sistémica rápidamente progresiva que recibieron al menos 3 meses de tto con d-penicilamina. Entre 1987 y 2002, 84 pacientes cumplieron estos criterios. Al final del estudio hubo mejoría significativa en el pronóstico renal, cardíaco y pulmonar. No hubo mejoría significativa en: gastrointestinal, musculo y vascular periférico.

- 2) **D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann***

Intern Med 1982; 97:652-59. NIVEL DE EVIDENCIA IV.

Estudio retrospectivo. De 1972-1981, 530 nuevos pacientes con esclerosis sistémica progresiva. Incluidos en el grupo con D penicilamina si cumplían 6 meses consecutivos de tto con esta droga. El score cutáneo mejoró más en el grupo con D penicilamina que en el control ($p < 0,05$) y más que en el grupo con colchicina. La diferencia más significativa en cuanto al compromiso visceral fue en lo referente al desarrollo de CRE. Sólo 3 pacientes en el grupo de D-penicilamina presentó esta complicación comparado con 9 en el grupo de comparación ($p: 0,01$). La supervivencia acumulada para el grupo con D-penicilamina fue 88% comparado con el 66% de los controles ($p < 0,05$).

¿Qué nivel de evidencia hay respecto al uso de bloqueantes cálcicos en la CRE?

Palabras claves: Calcium Blockers AND Scleroderma renal crisis.

LILACS: 0 artículo. COCHRANE: 0 artículo.

PUBMED: 17 artículos. Todos reviews. 0 artículo seleccionado para leer.

Nivel de evidencia de uso de alfa adrenérgicos en CRE:

Palabras claves: A-adrenergic Blockers AND Scleroderma renal crisis.

PUBMED: 3 artículos: descartados por el título. COCHRANE Y LILACS: 0 artículo.

Nivel de evidencia de uso de nitritos en CRE:

Palabras claves: nitrite AND Scleroderma renal crisis.

Ningún hallazgo en pubmed, Cochrane, lilacs.

Nivel de evidencia de prostaglandinas en CRE:

Palabras claves: prostaglandins AND Scleroderma renal crisis.

LILACS Y COCHRANE: 0 artículo.

PUBMED: 9 artículos, 8 descartados por el título. 1 leído

Disease modifying effects of long-term cyclic Iloprost therapy in systemic sclerosis. A retrospective analysis and comparison with a

control group. *Clin Exp Rheum* 2007; Sep-Oct; 25(5):722-7. NIVEL DE EVIDENCIA IV

56 pacientes consecutivos con scl tratados con Iloprost por un periodo medio de 4 años con infusiones cíclicas de Iloprost vs controles 56 macheados. No se vieron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los cambios en los test de función pulmonar, o en el numero de pacientes que presento comienzo de una enfermedad pulmonar intersticial, HT pulmonar o CRE. La supervivencia no difirió en los dos grupos.

Evidencia del uso de plasmaféresis en CRE:

Palabras claves: Scleroderma renal crisis AND plasmapheresis.

0 artículos en pubmed, Cochrane y Lilacs.

Evidencia de uso de inhibidores de renina: (aliskirén)

Palabras claves: renin inhibitors AND Scleroderma renal crisis.

COCHRANE Y LILACS: 0 artículo.

PUBMED: 2 artículos: 1 descartado por el título. 1 artículo descartado por el cuerpo del artículo.

CONCLUSION DE EXPERTOS DEL GRUPO 8:

Respecto a la D-penicilamina, en nuestra experiencia no consideramos que sea una droga de elección en el momento actual para el tratamiento de manifestaciones cutáneas o extracutáneas.

Respecto a las otras drogas antihipertensivas: No hay evidencia clara sobre su utilidad en el control o prevención de CRE, pero serían de utilidad para el tratamiento de HTA refractaria asociados siempre a IECA.

Pregunta num 4:

¿Cuál es la utilidad de diálisis/transplante renal en la crisis renal esclerodérmica y el tto de la IRC?

Palabras claves: renal transplantation AND Scleroderma renal crisis.

PUBMED: 24 artículos. Todos reviews o case reports.

COCHRANE Y LLILACS. 0 artículo.

Búsqueda manual: 1 ARTÍCULO:

Renal transplantation in Scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 1999 Nov; 78 (6): 382-5. NIVEL DE EVIDENCIA IV

Estudio retrospectivo en pacientes con esclerodérmica para evaluación del pronóstico del trasplante renal en esclerodermia (CRE). De 1987 a 1997, se identificaron 86 pacientes con esclerodermia sistémica a los que se le había hecho trasplante renal. Mortalidad 24%. Fallo del injerto: 44%. En el 63% de ellos no se encontró la causa de la falla. Entre las causas si conocidas hubo: 5 rechazos agudos, 4 rechazos crónicos, 3 recurrencias de esclerodermia, 1 infección y 1 trombosis. La sobrevida a los 5 años del injerto fue comparable a LES. Basándonos en estos datos: el trasplante renal es un tto efectivo para restaurar la función renal en pacientes con esclerodermia como lo es en LES. Aquellos pacientes con esclerodermia cuya función renal no mejora con IECA tras la CRE, deberían ser considerados candidatos para el trasplante renal.

CONCLUSION DE EXPERTOS DEL GRUPO 8:

La hemodiálisis ayudó, como en otras patologías, a mejorar la sobrevida del paciente y en un porcentaje permitió la recuperación de la función renal luego de un período aproximado de 2 años. Recalamos que se debe continuar el tratamiento con IECA durante la misma.

Los pacientes con esclerodermia cuya función renal no mejora con IECA tras la CRE, deberían ser considerados candidatos para el trasplante renal (NdE IV).

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN ESCLERODERMIA

Dra. Silvana Conti, Dra. Julieta Gentiletti, Dra. Viviana Gervasoni, Dra. Sandra Navarro

El compromiso gastrointestinal afecta a más del 80% de pacientes con Esclerodermia siendo esta una de las complicaciones más frecuentes de la enfermedad, afectando tanto a pacientes con enfermedad difusa como limitada. Los órganos más comprometidos son el esófago, seguido de ano recto e intestino delgado, esto provoca alteraciones de la motilidad, digestión, absorción y excreción. Este deterioro impacta severamente en la calidad de vida de los pacientes llevando a malnutrición severa, mal pronóstico y alta morbimortalidad.

Pub med:

Términos: tratamiento del reflujo gastroesofágico en Scc, disfagia en Ssc, ectasia vascular gástrica, sobrecrecimiento bacteriano en Ssc, Tratamiento de disfagia en ssc, manejo de disfagia en SSc, incontinencia fecal, en SSc.

185 artículos.

39 seleccionados

Búsqueda manual 20

Cochrane

Términos: tratamiento del reflujo gastroesofágico en Scc, disfagia en Ssc, ectasia vascular gástrica, sobrecrecimiento bacteriano en Ssc, Tratamiento de disfagia en ssc, manejo de disfagia en SSc, incontinencia fecal, en SSc.

1 artículo

1 artículo

Lilacs

Términos: tratamiento del reflujo gastroesofágico en Scc, disfagia en Ssc, ectasia vascular gástrica, sobrecrecimiento bacteriano en Ssc, Tratamiento de disfagia en ssc, manejo de disfagia en SSc, incontinencia fecal, en SSc.

0 artículos

0 artículos

Esófago

Manejo de la Disfagia y del Reflujo Gastroesofágico

Búsqueda Bibliográfica:

Pubmed: 15 artículos (3 estudios randomizados, 4 ensayos clínicos prospectivos, 1 consenso, 1 recomendación de expertos y 6 reviews)

Cochrane: 0

Lilacs: 0

a- Inhibidores de Bomba de protones

Does long term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in Systemic Sclerosis?

Pakosdi A, Wilson H., Black CM, et al. Clin and Exp Rheumatol 2009;27(54)5-8

Es un estudio prospectivo randomizado con placebo. Se realizó en 24 pacientes los cuales recibieron lansoprazol 30 mgrs o placebo, se evaluaron los resultados a los 6 y 12 meses.

Conclusión: El lansoprazol disminuyó inicialmente los síntomas de reflujo sin beneficios observados a los 12 meses. La sintigrafía demostró deterioro de la dismotilidad esofágica a pesar del tratamiento. Un aumento de la dosis podría mejorar los síntomas. **NE II**

Scoring of reflux symptoms associated with scleroderma and the usefulness of rabeprazole

Muro Y, Sugiura K, Nitta Y, et al. Clin and Exp Rheumatol 2009;27(54)15-21

Es un estudio prospectivo en 84 pacientes con esclerodermia a los cuales se les indicó rabeprazol 10 mgrs/día, con controles a los 4 y 8 semanas, midiendo escalas del score symptoms (FSSG), VAS y GERD.

Conclusión: La administración de rabeprazol 10 mgrs/día es efectiva en la reducción de los síntomas producidos por el reflujo gastroesofágico ($p < 0.001$) a las 4 semanas y a las 8 semanas. **NE III**

Clinical Trial: The effects of adding ranitidine at night to twice daily omeprazole therapy on nocturnal acid break through and acid reflux in

patients with Systemic Sclerosis- a randomized controlled crossed-over trial.

Janiak P, Thumshirn M, Menne d, et al. *Aliment pharmacol ther* 2007;26:1259-65

Es un estudio realizado en 14 pacientes con esclerosis sistémica y síntomas de reflujo gastroesofágico, estos pacientes fueron tratados con 20 mgrs de omeprazol dos veces al día y placebo o 300 mgrs de ranitidina a la noche durante 6 semanas. Al final de cada periodo se les realizo una phmetria.

Conclusión: Pacientes con esclerodermia experimentan acidez nocturna y reflujo gastroesofágico a pesar de la utilización de PPI. No se encontraron diferencias significativas en la acidez nocturna ni en el RGE con la combinación de ranitidina 300 mgrs antes de acostarse. **NE II**

b- Agentes prokineticos

Effects of cisapride on oesophageal transit of solids in patients with progressive Systemic Sclerosis.

Wang S, Lan JL, Chen DY, et al. *Clin Rheumatol* 2002;21:43-45

Estudio randomizado doble ciego en 12 pacientes con síntomas esofágicos de disfagia, acidez nocturna y regurgitación. Se administraron 10 mgrs de cisapride o placebo 3 veces por día durante 3 días. Se evaluó con radionucleo en fase solida.

Conclusión: No hubo una diferencia significativa ($p < 0.05$) en la mejoría del transito esofágico después de la administración de cisapride.

Metoclopramide response in patients with early diffuse Systemic Sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities

Johnson DA, Drane MD, Curran J, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:685-688

Estudio prospectivo en 21 pacientes con Esclerosis Sistémica temprana y difusa, con una duración media de la enfermedad de 2 años. Se administraron 10 mgrs de metoclopramida en bolo EV y se realizo una manometría esofágica pre y post administración

Conclusión: La metoclopramida podría mejorar la presión del esfínter esofágico inferior y los

síntomas de disfagia, a pesar de los efectos colaterales que limitarían su uso.

CONCLUSIONES

Se recomienda para el manejo de las manifestaciones esofágicas:

- a- Dieta y cambios en el estilo de vida
 - Elevar la cabecera de la cama
 - Evitar comer por varias horas antes de acostarse
 - Evitar comidas grasas
 - Evitar alcohol, nicotina
- b- Evitar medicación que empeore el reflujo gastroesofágico
 - DAINEs
 - Bloqueantes de los canales de calcio
- c- Inhibidores de bomba: Deben ser usados para prevención del reflujo gastroesofágico a dosis máximas. **NE II**
- d- Agentes prokineticos: Podrían ser usados para el control del reflujo gastroesofágico y la disfagia **NE II**
- e- En casos refractarios o severos dilatación esofágica endoscópica y cirugía. **SIN EVIDENCIA**

Bibliografía:

- Ebert, Ellen. Esophageal disease in Progressive Systemic Sclerosis. *Curr Treat options in gastroenterol* 2008, 11:64-69
- Suto G;Czirjak L. Oesophageal involvement in Scleroderma. *Clin Exp. Rheumatol* 2009;27 (54):S2-S4
- Ntoumazios S; Voulgari P; Ptois K; et al. Esophageal involvement in Scleroderma: Gastroesophageal Reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006, 36:173-181
- Kowal-Biellecka O, Landawe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-628
- Jaovisidha K, Csuka M, Almagro U, et al. Severe Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis:

Report of five cases and review of the literature. *Arthritis and Rheumatism* 2004, 34:689-702

- Gyger G, Baron M. Gastrointestinal Manifestations of Scleroderma: Recent Progress in Evaluation, Pathogenesis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2012 14:22-29
- Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails- A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Sem Arthritis Rheum* 2012;42:42-55
- Baron M, Bernier P, Cote L, et al. Screening and management for malnutrition and related gastrointestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clinical and Experimental Rheumatology* 2010; 28 (Suppl.58): S42-S46
- Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci*, 2008 53:1163-74
- Postlethwaite A, Harris L, Raza S, et al. Pharmacotherapy of Systemic Sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010, 11(5):789-806

Compromiso Gastrointestinal

Pubmed: 16 artículos (1 estudio retrospectivo, 7 ensayos clínicos prospectivos, 1 consenso, 1 recomendación de expertos y 5 reviews)

Cochrane: 1 consenso

Lilacs: 0

Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term

Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, et al. Am J Gastroenterol 1994 Apr;89 (4): 550-5

Es un estudio prospectivo realizado en 12 pacientes con Esclerodermia y síntomas gastrointestinales. Estos pacientes fueron evaluados antes y después de la administración de Eritromicina 250 mgrs por vía oral 3 veces por día. El estudio se realizó durante 4 semanas.

Conclusión: La eritromicina estimula la motilidad gastrointestinal en pacientes con Esclerodermia. También acelera el vaciado gástrico y de la vesícula biliar mejorando síntomas intestinales.

NE III

Effects of Erythromycin Administration on Upper Gastrointestinal motility in Scleroderma

Fiorucci S, Distrutti E, bassotti G, Scand J.Gastroenterol 1994;29:807-813

Es un ensayo clínico controlado realizado en 12 pacientes con Esclerodermia y 14 pacientes control. En este estudio se determinaron el vaciado gástrico y de la vesícula biliar por ecografía y manometría luego de la administración de Eritromicina 2mgr/Kg/H por vía EV en pacientes en ayunas y luego de una comida semisólida.

Conclusión: La eritromicina acelera el vaciado gástrico en pacientes con Esclerodermia y podría ser de utilidad en el tratamiento de las anomalías gastrointestinales motoras.

NE III

Gastric and Enteric Involvement in Progressive systemic Sclerosis.

*Ebert EC. J. Clin Gastroenterology.*2008 Jan;42(1):5-12

Este artículo es un review en el cual llegaron a las siguientes conclusiones:

La metoclopramida, cisapride, eritromicina y domperidona mejorarían el vaciado gástrico, el cisapride mejoraría además contracciones gástricas y los síntomas gastrointestinales. Todas también mejorarían los síntomas de náuseas, vómitos, dolor abdominal y constipación.

NE IV

Ectasia Vascular antral Gastrica (GAVE)

Endoscopic YAG laser treatment of watermelon stomach (gastric antral vascular ectasia) in patients with Systemic Sclerosis

Calamia KT, Scolapio JS, Viggiano TR. Clin and Exp Rheumatol 2000;18:605-608

Es un review retrospectivo de 20 pacientes con diagnóstico de esclerodermia y GAVE, en un periodo de 11 años. En el cual se realizó tratamiento con YAG laser, una media de 4 sesiones por pacientes.

Conclusión: El tratamiento con YAG laser fue satisfactorio en prevenir cirugía por sangrado en GAVE en el 85% de los casos.

NE IV

CONCLUSIONES:

a- Tratamiento conservador:

Hierro

Transfusiones

Hormonoterapia (estrógenos y progesterona), teniendo en cuenta los efectos indeseables de los mismos.

Corticoides (sin evidencia)

b- Tratamiento endoscópico:

Coagulación con plasma Argón

YAG Laser

Ambas técnicas podrían ser efectivas y de elección para controlar el sangrado en GAVE **NE IV**

c- Tratamiento Quirúrgico: En pacientes que no responden a medidas endoscópicas

Antrectomía

Gastrectomía

Enfermedad Intestinal y Pseudoobstrucción

Treatment of small intestinal disease in Systemic Sclerosis with Octreotide. A prospective study in seven patients.

Nikou G, Tuupanakis C, Katsiari C, et al. Journal of Clinical Rheumatology, 2007 (13):119-123

Es un estudio prospectivo en 7 pacientes con Esclerodermia y compromiso gastrointestinal que no respondieron a agentes prokinéticos. Se administró octreotide 0.1 mg por vía SC 2 veces al día en 4 pacientes y octreotide LAR 20 mg IM a 3 pacientes. Estos fueron evaluados al mes y 6 meses de la aplicación.

Conclusión: Todos los pacientes respondieron al octreotide con importante disminución de los síntomas, los cuales fueron medidos mediante un scoring symptom. Los pacientes con Octreotide LAR mejoraron sus síntomas al mes, este tratamiento es seguro y efectivo para la enfermedad intestinal en Esclerodermia

NE III

Effect of Octreotide and Erythromycin on Idiopathic and Scleroderma-associated intestinal Pseudoobstruction

Verne N, Eaker E, Hardy E, et al. Dig dis and Sciences, 1995 (40):1892-1901

Es un estudio prospectivo en 14 pacientes, 4 con pseudoobstrucción intestinal crónica asociada a esclerodermia, tanto sistémica como localizada y 9 pacientes con pseudoobstrucción intestinal crónica idiopática. La motilidad intestinal se midió por manometría. Se le indicaron 50ug de octreotide por vía SC y 200 mg de eritromicina EV con 4 horas de diferencia. La actividad motora fue evaluada 4 horas después de la administración de cada droga.

Conclusión: Octeotride y Eritromicina mejoran los signos y síntomas de la pseudoobstrucción intestinal. Octeotride estimula complejos motores migratorios e inhibe la actividad antral gástrica mientras que la eritromicina actúa estimulando la actividad antral y a bajas dosis estimula actividad intestinal.

NE III

Sobrecrecimiento Bacteriano

Small intestinal Bacterial Overgrowth in patients suffering from Scleroderma: Clinical Effectiveness of its eradication

Parodi A, Sessarego M, Greco A. et al. Amer Journal of Gastroenterology, 2008; 103: 1257-1262.

Es un estudio prospectivo en 55 pacientes con Esclerodermia y 60 pacientes control sanos. Se realizó para evaluar la presencia de SIBO y de pseudoobstrucción a través del test de lactulosa en el aire espirado y del cuestionario de síntomas. Los pacientes con SIBO fueron tratados con Rifaximina 1200 mg/día durante 10 días y re evaluados con el test de lactulosa al mes y segundo cuestionario de síntomas intestinales. SIBO fue más frecuente en pacientes con esclerodermia y su erradicación del 73% con reducción de los síntomas en el 72% ($p \leq 0.05$).

NEIII

CONCLUSIONES

- a- El tratamiento ATB debe ser dirigido selectivamente hacia bacterias responsables de SIBO (amoxicilina-Ac clavulánico, trimetoprima sulfas, metronidazol, quinolonas como norfloxacin o cirpofloxacin, rifaximina, tetraciclinas)
- b- No hay acuerdo en relación a la elección de dosis y duración del tratamiento

- c- Se aconseja el uso empírico de antibióticos en cursos rotativos para prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana
- d- Los prokinéticos serían una terapéutica lógica en SIBO como consecuencia de la dismotilidad intestinal a pesar de los datos limitados que sugieren este tratamiento a largo plazo

Bibliografía:

- Selinger C, Ang Ys. Gastric antral ectasia (GAVE): An update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion* 2008;77:131-137
- Ebert E. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J clin Gastroenterol.* 2008 42:1
- Johnson J, Derk C. Gastric antral vascular ectasia in Systemic Sclerosis. *International J. of Rheumatol.* 2011
- Kowal-Bielecka O, Landawe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-628
- Jaovisidha K, Csuka M, Almagro U, et al. Severe Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Arthritis and Rheumatism* 2004, 34:689-702
- Gyger G, Baron M. Gastrointestinal Manifestations of Scleroderma: Recent Progress in Evaluation, Pathogenesis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2012 14:22-29
- Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails- A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Sem Arthritis Rheum* 2012,42:42-55
- Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci*, 2008 53:1163-74
- Postlethwaite A, Harris L, Raza S, et al. Pharmacotherapy of Systemic Sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010, 11(5):789-806

Manifestaciones colónicas e incontinencia fecal

Pubmed: 5 artículos (1 reporte de casos, 1 ensayo clínico prospectivo y 3 reviews)

Cochrane: 0

Lilacs: 0

Effects of Cisapride on colonic transit in patients with Progressive Systemic Sclerosis

Wang SJ, Lan JL, Chen DY, et al. Clin Rheumatol 2002, 21:271-274

Es un estudio prospectivo en 16 pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva y constipación. SE indicó cisapride 10 mgrs 3 veces por día por vía oral, durante 7 días.

Conclusión: Todos los pacientes presentaron aceleración del tránsito colónico. El cisapride oral podría ser útil en el tratamiento de pacientes con Esclerosis Sistémica Progresiva y Constipación.

NE III

Sacral Nerve Stimulation for faecal incontinence due to Systemic Sclerosis.

Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls R, et al. Gut 2002;51:881-883. *Case Report.*

La estimulación nerviosa sacra podría ser un tratamiento efectivo y seguro para la incontinencia fecal resistente, secundaria a Esclerodermia. El beneficio es sostenido a largo plazo.

NE IV

CONCLUSIONES

- a- Tratamiento de las causas de diarrea
- b- Si bien aun no existen estudios controlados los reportes aconsejan terapia con biofeedback o estimulación nerviosa sacra
- c- Tratamiento Quirúrgico de la incontinencia fecal **NE IV**

Bibliografía:

- Jaovisidha K, Csuka M, Almagro U, et al. Severe Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Arthritis and Rheumatism* 2004, 34:689-702
- Gyger G, Baron M. Gastrointestinal Manifestations of Scleroderma: Recent Progress in Evaluation, Pathogenesis and Management. *Curr Rheumatol Rep* 2012 14:22-29
- Postlethwaite A, Harris L, Raza S, et al. Pharmacotherapy of Systemic Sclerosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010, 11(5):789-806

COMPROMISO CARDÍACO EN ESCLERODERMIA

Dra. Gisela Pendón, Dra. Mercedes García, Dr. Adrián Salas, Dra. Pereira Dora, Dra. Gretel Rausch

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune y mutisistémica, cuya afectación básica es una lesión vascular generalizada, que produce isquemia y fibrosis secundaria.¹ El compromiso cardiaco en ES puede ser Primario o secundario a Hipertensión Pulmonar, Enfermedad intersticial pulmonar y enfermedad renal. Por lo general el compromiso cardiovascular es asintomático, sin embargo cuando es clínicamente evidente, es predictor de mal pronóstico y de mortalidad prematura.^{3,4} En 18 estudios que evalúan mortalidad en 12829 pacientes con esclerodermia,

el compromiso cardiovascular es la primera causa de mortalidad cardiovascular.²

La patogenia se considera multicausal, siendo el vaso espasmo recurrente, la isquemia focal y la injuria por re perfusión e inflamación los mecanismos propuestos. Los estudios anatomopatológicos han demostrado fibrosis focal sin un patrón definido, siendo la presencia de bandas de necrosis (no relacionados con estenosis de arterias coronarias epicárdicas) consideradas como marcadores histológicos de compromiso cardiaco en ES.⁶ Las manifestaciones clínicas descritas son: la enfermedad arterial microvascular coronaria (isquemia miocárdica), la disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo, la enfermedad pericárdica y las alteraciones en el sistema de conducción.³

Los factores de riesgo descriptos para compromiso cardiaco son la enfermedad difusa, la progresión rápida del compromiso cutáneo y el debut de la enfermedad en la edad adulta.⁵

Table 1 Prevalence, diagnosis, and treatment of cardiac manifestations in systemic sclerosis

Cardiac manifestation	Prevalence	Diagnostic tests	Treatment
LV systolic dysfunction	5.4%	Echocardiography, CMR imaging, natriuretic peptides	Beta-blocker ^a , ACE-inhibitor/ARB; calcium channel blocker if microvascular coronary disease is present; referral to heart failure specialist
LV diastolic dysfunction	30–35%	Echocardiography, tissue Doppler imaging, natriuretic peptides	Treatment of heart failure symptoms if they exist; evaluate for microvascular ischemia and treat with calcium channel blocker if present
Primary RV dysfunction	38%	Echocardiography, tissue Doppler imaging, CMR imaging, natriuretic peptides	Digoxin, diuretics for signs, symptoms of right heart failure; rule out pulmonary hypertension with invasive hemodynamic testing
Microvascular coronary artery disease	> 60%	Myocardial perfusion imaging (either nuclear imaging or CMR imaging)	Calcium channel blockers, ACE-inhibitors/ARB; consider ranolazine if angina is present; statins
Macrovascular (epicardial) coronary artery disease	25% ^b	Coronary angiography; calcium score and coronary CT may be useful for screening	Coronary stenting or standard medical management of coronary artery disease; statins
Myocarditis	Rare	Echocardiography, cardiac MRI with gadolinium contrast, endomyocardial biopsy	Cyclophosphamide, intravenous pulse steroids; if symptomatic systolic heart failure is present, treat according to guidelines; co-management with heart failure specialist
Pericardial effusion	5–16%	Echocardiography with Doppler imaging to look for echocardiographic signs of cardiac tamponade	No treatment indicated unless symptomatic; rule out renal crisis; cautious diuretics in patients with symptoms of dyspnea or right heart failure; reserve pericardiocentesis for severe symptoms/cardiac tamponade, and avoid pericardiocentesis in patients with significant PAH/RV dysfunction
Constrictive pericarditis	Rare	CMR imaging, cardiac CT, echo (including Doppler and tissue Doppler); simultaneous right and left heart catheterization ^a	Treatment of right heart failure symptoms: diuretics, sodium and fluid restriction; pericardial stripping surgery contraindicated in most cases
Bradycardias	Rare	Holter monitor, event monitor	Pacemaker according to standard guidelines
Tachycardias	15%	Holter monitor, event monitor	Centrally-acting calcium channel blockers (diltiazem, verapamil); Beta-blockers should be avoided if Raynaud's is present; consider ablation or defibrillator in select cases

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Se realizó una búsqueda sistemática utilizando términos Mesh predefinidos en PubMed, Cochrane y Lilacs para todas las publicaciones en inglés y español desde el año 1950 hasta el 2012.

Los artículos en otro idioma (francés, portugués e italiano), los casos clínicos aislados y los resultados que no tenían las palabras claves en el texto o el título fueron excluidos

Palabras claves:

"Systemic sclerosis/scleroderma" AND "ischemic heart disease" AND "treatment"; "Systemic sclerosis/scleroderma" AND "arrhythmia" AND 2 treatment"; "Systolic dysfunction" AND "scleroderma/systemic sclerosis" AND "treatment"

Artículos seleccionados :

Pubmed: 193 artículos, Cochrane: 0 Lilacs: 0

Artículos seleccionados por título y abstracts: 6

Tratamiento de la enfermedad arterial microvascular

Las drogas vasodilatadoras, como son los bloqueantes cálcicos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, demostraron en estudios no controlados ni randomizados ser efectivas para mejorar la perfusión miocárdica y la función del ventrículo izquierdo (VI) evaluadas a través de estudios de perfusión con gamma cámara.

Captopril:

Con el objetivo de demostrar que el tratamiento con captopril a 1 año mejora la perfusión miocárdica en pacientes con ES se realizó un estudio randomizado en 20 pacientes normotensos durante un año. Doce pacientes recibieron captopril en una dosis inicial de 75 mg/día, aumentando gradualmente cada dos meses hasta 150mg/día.

Al año de seguimiento se demostró que el Score global de perfusión se incrementó de 9.6 a 11.4 ($p=0.005$) en los pacientes que recibieron captopril mientras que no hubo diferencias significativas en los pacientes del grupo placebo.

Conclusión: el tratamiento con captopril mejora la perfusión miocárdica en pacientes con esclerosis sistémica. ⁷ **NE IIb**

Nifedipina:

Con el objetivo de evaluar a corto plazo, el efecto de la nifedipina sobre la perfusión miocárdica se estudiaron 20 pacientes con una dosis única de 20mg/día. Se realizó inmediatamente el estudio y seis pacientes tuvieron hipocinesia de la pared del VI. Luego de la administración de nifedipina, el score global de perfusión mejoró significativamente (11.2 a 12.8) ($p=0.003$).

Conclusión: a corto plazo se demostró que la nifedipina mejora significativamente los defectos en la perfusión. ⁸ **NE III**

Nicardipina:

Fue evaluado el efecto farmacodinámico de la nicardipina 40mg/día sobre la función del VI a través de ventriculografía radioisotópica, en 20 pacientes con ES difusa. La fracción de eyección (FE) del VI evaluada por ventriculografía basal fue normal en todos los pacientes. La FE aumento de 65.4 a 71.3 ($p=0.005$). La hipocinesia mejoró de 0.80 a 0.20 ($p=0.05$).

Conclusión: la nicardipina mejoró a corto plazo la disfunción ventricular regional en ES. ⁹ **NE III**

Tratamiento para las Anormalidades en el sistema de conducción

Las Arritmias pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, sobre todo en formas difusas (21 al 54% según distintas series). La Taquicardia Ventricular Maligna (TVM) es la más frecuente y presenta elevada mortalidad, independientemente del compromiso visceral y la severidad de la

enfermedad. Puede ocurrir dentro de los primeros 5 años del inicio de la enfermedad.

No hay evidencia en cuanto al tratamiento farmacológico. Sólo se evaluó un método mecánico.

Cardioesfibrilador implantable (CDI)

Se evaluó si los estudios electrofisiológicos y la implantación de un CDI son recomendables cuando las arritmias ventriculares están presentes. Diez pacientes con ES, seis mujeres y cuatro hombres, media de edad 48.6 ± 15.4 años, media de duración de enfermedad 2.5 ± 4.6 años. Todos tenían arritmias ventriculares en el monitoreo Holter de 24-hs. A todos los pacientes se les implantó un CDI de tercera generación con evolución favorable luego de 36 meses de observación. Tres pacientes presentaron episodios de taquicardia ventricular las cuales revirtieron rápidamente con el CDI.

Conclusión: en los pacientes con arritmias ventriculares, la implantación de un CDI puede prevenir la muerte súbita cardíaca.¹⁰ **NE:III**

Tratamiento para la enfermedad del pericardio en ES

No existe evidencia sobre terapéutica de la enfermedad pericárdica en ES.

Opinión de Expertos: el tratamiento de la enfermedad del pericardio se extrapola a otras enfermedades del tejido conectivo. NE IV

Tratamiento para la Disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo

Bosentan:

La Endotelina se encuentra aumentada en la injuria endotelial en la ES. El Bosentan es un antagonista del receptor de endotelina, que ha sido aprobado para el tratamiento de HTP y prevención de úlceras digitales en ES.

Se investigó el efecto de Bosentan sobre el miocardio en 18 pacientes consecutivos que recibieron una dosis de 62.5 mg las primeras dos semanas y luego 125 mg por 14 días más. El índice de perfusión miocárdica evaluado por RMN se incrementó significativamente luego de 4 semanas con una media de 0.17 a 0.22 ($p= 0.0004$) mientras que los pacientes del grupo control ($n=6$) no presentaron cambios (0.23 a 0.24). En el estudio de Ecocardiograma Doppler tisular la media del pico sistólico y de la tasa de tensión diastólica temprana mejoró luego de la administración de Bosentan de 2.1 a 2.8 ($p= 0.0002$). También mejoró el pico diastólico temprano de 2.6 a 3.6 ($P=0.0003$).

Conclusión: luego de 4 semanas de tratamiento con Bosentan hubo mejoría concomitante de la perfusión y función miocárdica. ¹¹ **NEIIa**

Enalapril:

El estudio ESS-1 fue diseñado para evaluar el efecto a largo plazo de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (enalapril en una dosis de 10mg por día) sobre el sistema cardiopulmonar en 23 pacientes con ES y fueron comparados con 18 pacientes en el grupo placebo.

Conclusión: luego de 3 meses de tratamiento no se observaron diferencias significativas en diámetros cardíacos ni en parámetros de disfunción sistólica del VI entre el placebo y enalapril.¹² **NE IIa**

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Kahan A, Allano Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis *Rheumatology* 2006; 45:iv 14-17
- 2 Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költö G, Czirájk L. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012 Jun;51(6):1027-36
- 3 (Meune C, Vignaux O, Kahan A, et al. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:46-50
- 4 Hunter C. Champion, MD, PhD The Heart in Scleroderma *Rheum. Dis Clin N Am* 34 (2008) 181-190(4) Christopher P Denton. Systemic Sclerosis. (*Medicine* 2002; 81: 139- 53 ,
- 5 Bernadine H. Bulkley, M.D., Ren L. Ridolfi, M.D., William R. Salyer, M.D., And Grover M. Hutchins, M.D. Myocardial

Lesions of Progressive Systemic Sclerosis A Cause of Cardiac Dysfunction *Circulation*. 1976;53(3):483-490)

6 Chintan S. Desai, Daniel C. Lee and Sanjiv J. Shah Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management *Current Opinion in Rheumatology* 2011,23:545-554)

7 Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Venot A, Strauch G. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 Apr;47(4):483-9.

8 Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Nitenberg A, Venot A, Guérin F, Degeorges M, Roucayrol JC Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1986 May 29;314(22):1397-402.

9 Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkès CJ, Weber S, Guérin F, Venot A, Strauch G. Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1990 Feb;15(2):249-53

10 Bernardo P, Conforti ML, Bellando-Randone S, Pieragnoli P, Blagojevic J, Kaloudi O, Guiducci S, Porta F, Padeletti L, Gensini GF, Matucci-Cerinic M. Implantable cardioverter defibrillator prevents sudden cardiac death in systemic sclerosis. *Journal Rheumatol*. 2011 Aug;38(8):1617-21.

11 Allanore Y, Meune C, Vignaux O, Weber S, Legmann P, Kahan A Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol*. 2006 Dec;33(12):2464-9.

12 Biłan A, Chibowska M, Makaruk B, Palusiński R, Weglarz J, Ostrowski S, Witczak A, Hanzlik J, Krasowska Enalapril (10 mg/day) in systemic sclerosis. One year, double blind, randomised study (ESS-1): echocardiographic substudy--three months follow-up. *D. Adv Exp Med Biol*. 1999;455:279-83.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS Y CALCINOSIS EN ESCLERODERMIA

Dra. Smichowski Andrea, Dr. Caputo Victor, Dr. Casado Gustavo.

Hospital Militar Central

Con respecto a manifestaciones musculoesqueléticas en esclerodermia, si bien no hay tratamientos probadamente efectivos, en base a la escasa evidencia recogida, deberíamos recomendar incluir siempre a los pacientes en un vigoroso programa de rehabilitación activa dirigido y controlado (2, 3, 4).

Otros tratamientos son nombrados con algunos resultados alentadores pero sin trabajos controlados que lo avalen, tales como la Fotoquimioterapia y las terapias alternativas y complementarias(5, 6).La Ciclofosfamida demostró no ser efectiva en el tratamiento de las manifestaciones musculoesqueléticas en la esclerodermia en un trabajo con nivel de evidencia 1 (1).

Con respecto a la miopatía asociada a esclerodermia no hay tratamientos efectivos con buena evidencia, pero es importante diferenciar entre miopatía no inflamatoria y miositis ya que la primera no responde al tratamiento con esteroides, mientras que algunos trabajos (series de casos) muestran una buena evolución de los pacientes con miositis tratados con corticoides, si bien se debe tener cuidado al utilizar altas dosis, y en casos refractarios podría asociarse un inmunomodulador (7, 8, 9,10, 11 y 12). También hay reportes anecdóticos de casos con Rituximab e Inmunoglobulinas pero no pueden ser recomendados (13 y 14).

Respecto de la artritis asociada a esclerodermia también hay escasa evidencia, pero algunas series de casos muestran una evolución favorable en pacientes tratados con Metotrexato y Leflunomida (15, 16 y 18).

Hay también series de casos con AntiTNF con buena respuesta, pero para ninguna droga hay trabajos controlados que avalen su prescripción (17).

De todas formas por la experiencia creemos que el tratamiento no difiere demasiado de aquellos indicados para pacientes con AR y la droga de

elección para iniciar el tratamiento podría ser Metotrexato o Leflunomida, sola o asociada a corticoides.

Con respecto a la contractura articular, si bien no hay trabajos controlados bien diseñados, se observó en un estudio comparativo que la terapia física siempre fue una buena opción y en varias series de casos, con una considerable cantidad de pacientes, la cirugía mostró excelentes resultados con mejoría funcional, sintomática y estética y sin complicaciones serias en manos experimentadas (19, 21, 22 y 23).

Por lo tanto, en pacientes con severo compromiso articular no deberíamos dudar en plantear la posibilidad quirúrgica y derivarlo a un cirujano especializado; respecto al tratamiento médico solamente el Imatinib mostró beneficios en una serie de casos (20).

Finalmente, respecto del tratamiento de la calcinosis ninguna droga se postula como más efectiva, las que presentaron mejor evidencia en series de casos con buena respuesta fueron el Diltiazem, en dosis plenas, y la Minociclina, aunque también se mencionan otras como Warfarina, Probenecid, Bifosfonatos, Corticoides intralesionales, Inmunoglobulinas, Rituximab y Colchicina, esta última mejoró la inflamación y las úlceras asociadas a calcinosis en 2 pacientes (24, 25, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41 y 42).

Una consideración especial merece el tratamiento quirúrgico de calcificaciones sintomáticas, que mostró en 3 series de casos excelentes resultados y sin complicaciones serias. Por lo que deberíamos plantear esta posibilidad en pacientes que no responden al tratamiento médico (21, 22 y 33).

Además, se mencionan otras terapias a tener en cuenta, también en series de casos, como el láser de dióxido de carbono y la litotricia que podrían ser opciones previas a la cirugía (30, 31 y 32).

Bibliografía:

1. Karen Au, Maureen D. Mayes, MPH, Paul Maranian, PhD, Philip J. Clement, MPH, Dinesh Khanna, MSc, Virginia D. Steen, Donald Tashkin, Michael D. Roth, Robert Elashoff, PhD, and Daniel E. Furst. Course of Dermal Ulcers and Musculoskeletal Involvement in Systemic Sclerosis Patients in the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010; 62(12): 1772-1778.
2. A. A. Schouffoer, M. K. Ninaber, L. J. J. Beart-Van DeVoorde, F. J. Van DerGiesen, Z. De Jong, J. Stolk, A. E. Voskuyl, R. W. C. Scherptong, J. M. Vanlaar, A. J. M.

- Schuerwegh, T. W. J. Huizinga, and T. P. M. VlietVlieland. Randomized Comparison of a Multidisciplinary Team Care Program With Usual Care in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Care & Research* 2011; 63(6):909-917.
3. S. Maddali Bongi, A. Del Rosso, F. Galluccio, G. Tai, F. Sigismondi, M. Passalacqua, G. Landi, M. Baccini, M.L. Conforti, I. Miniati, M. Matucci-Cerinic. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. *ClinExpRheumatol* 2009; 27 (Suppl. 54):S44-S50.
4. Susanna Maddali Bongi & Angela Del Rosso & Felice Galluccio & Fabrizio Sigismondi & Irene Miniati & M. Letizia Conforti & Francesca Nacci & Marco Matucci Cerinic. Efficacy of connective tissue massage and McMennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* (2009) 28:1167-1173.
5. Francis X. DiSpaltro, Carolyn Cottrill, Carol Cahill, R.N., M.S., Eileen Degnan, R.N., Gregory J. Muleord, Dwight Scarborough, Andrew J. Eranks JR, Albert S. Klainer. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *International Journal of Dermatology* 1993; 32(6):417-421.
6. Sonya E. Hunnicutt, James Grady, and Terry A. McNearney. Complementary and Alternative Medicine Use Was Associated with Higher Perceived Physical and Mental Functioning in Early Systemic Sclerosis. *Explore* (NY). 2008; 4(4): 259-263.
7. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, Launay D, Hachulla E, Kahan A, Cabane J, Gherardi R, Guillevin L, Mouthon L. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(9):1474-7.
8. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:268-82.
9. Leslied Ubink Eerm, .D., and Harrys Pierma. D. Myocarditis as a Complication in Scleroderma Patients with Myositis. *Clin. Cardiol.* (1993);16: 895-899 .
10. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, Bodemer C, Acar P, Ouachée-Chardin M, Le Bidois J, Prieur AM. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol*. 2002;29(8):1767-73.
11. Ivan Chernev, Kristin Gustafson, Angel Medina-Bravo. Functional Outcome in a Patient With an Acute Quadriplegia Secondary to Systemic Sclerosis: A Case Report. *Arch Phys Med Rehabil* January 2009; 90:170-172.
12. A.M. Silas. Progressive Systemic sclerosis and polymyositis. *Proc R Soc Med*. 1976 November; 69(11): 808-809.
13. Mario Fabri, Nicolas Hunzelmann, Thomas Krieg, and Andrea Rubbert. Discordant response to rituximab in a systemic sclerosis patient with associated myositis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(5):S127-128.
14. D. Bilsland, W.S. Douglas. Efficacy of intravenous immunoglobulins in sclerodermatomyositis. *British Journal of Dermatology* (1990); 123: 545-551.
15. M. Sebastiani, D. Giuggioli, E. Vesprini, A. Caruso, C. Ferri. Successful treatment with leflunomide of arthritis in systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2006;45: 1175-1176.
16. F Cozzi, P AOstuni, H Marotta, P Sfriso, M Favaro, S Todesco. Bosentan may induce arthritis flare in patients with scleroderma concomitantly treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2006;65:692-693.
17. Distler JH, Jordan S, Airo P, Alegre-Sancho JJ, Allanore Y, BalbirGurman A, Caporali R, Caramaschi P, Carreira PE, Chizzolini C, Cutolo M, TuncayDuruöz M, Farge-Bancel D, Hesselstrand R, Iannone F, De Keyser F, KucharzEJ, Launay D, García de la Peña Lefebvre P, Lukacova O, Marasini B, Martinovic D, Marques Neto JF, Radic M, Rednic S, Riemekasten G, Rovensky J, Seidel MF, Senel S, Smith V, Sunderkötter C, Ton E, van Laar JM, Matucci-Cerinic M, Müller Ladner U, Distler O. for the EUSTAR study group. Is there a role for TNF α antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *ClinExpRheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S40-5.
18. Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC); Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42(1):42-55.
19. Linda J. Askew, Victoria L. Beckett, Kai-Nan An and Edmund Y. S. Chao. Objective evaluation of hand function in scleroderma patients to assess effectiveness of physical therapy. *British Journal of Rheumatology* 1983; 22:224-232.
20. Zenshiro Tamaki, Yoshihide Asano, Masaru Hatano, Atsushi Yao, Tomohiko Kawashima, Manabu Tomita, Koichiro Kinugawa, Ryoza Nagai, Shinichi Sato. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol* (2012) 22:94-99.
21. Charles P. Melone Jr, MD, James C. McLoughlin MD, SM, Steven Beldner MD. Surgical management of the hand in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11:514-520.
22. M. K. Gilbert, B. M. Jolles, P. Lee and E. R. Bogoch. Surgery of the hand in severe systemic sclerosis. *J Hand Surg [Br]* 2004 29: 599-603.
23. Ananthila Anandacoomarasamy, Helen Englert, Nicholas Manolios, Stuart Kirkham. Reconstructive Hand Surgery for Scleroderma Joint Contractures. *J Hand Surg* 2007;32A: 1107-1112.
24. Samuel J. Balin, PhD; David A. Wetter, MD; Louise K. Andersen, MD; Mark D. P. Davis, MD Calcinosis Cutis Occurring in Association With Autoimmune Connective Tissue Disease. *Arch Dermatol*. 2012;148(4):455-462.
25. Genaro M. A. Palmieri, Jenő I. Sebes, Jacob A. Aelion, Mohamed Moinuddin, Morris W. Ray, George C. Wood, and Marvin R. Leventhal. Treatment of calcinosis with Diltiazem. *Arthritis & Rheumatism*, November 1995; 38(11): 1646-1654.
26. M Vayssairat, D Hidouche, N Abdoucheli-Baudot, J P Gaitz. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998;57:252-254.
27. L P Robertson, R W Marshall, P Hickling. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-269.

28. T Cukierman, E Elinav, M Korem, T Chajek-Shaul Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1341-1343.
29. KaisLassoued, M.D. PhilippeSaiag, M.D. Marie-ChristineAnglade, M.D. Jean-ClaudeRoujeau, M.D. Rena Louis Touraine, M.D.. Failure of Warfarin in treatment of calcinosisuniversalis. *The American Journal of Medicine* April 1988; 84:795-796.
30. W.W.Bottomley. M.J.D.Goodfield' andR.A.Sheehan-Dare. Digital calcification in systemic sclerosis: effective treatment with good tissue preservation using the carbon dioxide laser. *British Journal of Dermatology* 1996; 135: 302-304.
31. Alexander J. Chamberlain, MB, BS, and Neil P. J. Walker, FRCP. Successful Palliation and Significant Remission of Cutaneous Calcinosis in CREST Syndrome With Carbon Dioxide Laser. *DermatolSurg* 2003;29:968-970.
32. Nathalie Sultan-Bichat, MD, Johann Menard, MD, Geraldine Perceau, MD, Frederic Staerman, MD, PhD, Philippe Bernard, MD, PhD, and ZiadReguia, MD. Treatment of calcinosis cutis by extracorporeal shock-wave lithotripsy. *J AmAcadDermatol*2011; 66(3):424-429.
33. Joseph D. Smucker, MD, John G. Heller, MD, Henry H. Bohlman, MD, and Thomas E. Whitesides, Jr., MD. Surgical Treatment of Destructive Calcific Lesions of the Cervical Spine in Scleroderma: Case Series and Review of the Literature. *SPINE* 2006; 31(17): 2002-2008.
34. Stefan Schanz, MD; Anja Ulmer, MD; Gerhard Fierlbeck, MD. Response of Dystrophic Calcification to Intravenous Immunoglobulin. *ArchDermatol* 2008; 144 (5): 585-587.
35. Paul G. Hazen, MD; Allen E. Walker, MD; James F. Carney, MD; John J. Stewart, MD. Cutaneous Calcinosis of Scleroderma. Successful Treatment with Intralesional Adrenal Steroids. *Arch Dermatol* 1982; 11: 366-367.
36. Daoussis D, Antonopoulos I, LiossisSN, Yiannopoulos G, Andonopoulos Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Calcinosis: A Case Report of Rituximab-Induced Regression of CREST-Related Calcinosis and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41:822-829.
37. Fuchs D, Fruchter L, Fishel B, Holtzman M, Yaron M. Colchicine suppression of local inflammation due to calcinosis in dermatomyositis and progressive systemic sclerosis. *ClinRheumatol*. 1986;5(4):527-30.
38. Rona Mackie. Probenecid in Calcification of the Hands. *British MedicalJournal* 1972;768.
39. C. E. Dent and T. C. B. Stamp Treatment of CalcinosisCircumscripta with Probenecid. *Br Med J*. 1972; 1(5794): 216-218.
40. Fujii N, Hamano T, Isaka Y, Ito T, Imai E. Risedronate: a possible treatment for extraosseous calcification. *Clin Calcium*. 2005;15Suppl 1:75-8.
41. Rabens SF, Bethune JE. Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol* 1975; 111: 357-361.
42. Allan L. Metzger, Frederick R. Singer, Rodney Bluestone and Carl M. Pearson. Failure of Disodium Etidronate in calcinosis due to dermatomyositis and scleroderma. *NEJM*, Dec 12, 1974:1294-1296.

MEDIDAS DE CUIDADO, TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO. SIMPATECTOMÍA

Dres. Raiti Laura y Hofman Julio

HIGA E. PERÓN (S. Martín)

Atención multidisciplinaria en un grupo de ptes. Mostró mejoría en apert. Oral/dist. caminata 6' / HAQ a 12 sem y fza de prehensión a 12 y 24 sem. (1). EVIDENCIA I b

56% de un grupo de ptes. prefirió 1 programa de evaluación multidisciplinaria anual (2). EVIDENCIA III

En 48 ptes c/ microstomía los ejerc. Orofaciales mejoraron la apertura oral a 3 m, pero no a 6 m con baja tasa de adherencia (3). EVIDENCIA I b

Se recomiendan para p/ Boca seca: pilocarpina, anetol tritiona, saliva artificial (expertos). Periodontitis: educación en higiene, procedimientos bianuales de mantenimiento bucal y ATB (evidencia I). Placa bacteriana y hemorragias: Educación en higiene, mantenimiento periodontal c/ procedimientos en la raíz, enjuagues bucales c/ ácido tranexámico (evidencia I). Caries: terapia conservadora y profilaxis c/ fluoruros, Rx panorámica dental sistemática p/ detección precoz (expertos). Resorción del hueso mandibular: no tto, sólo seguimiento (expertos). Disminución severa de la apertura bucal (<30 mm): 3 m de ejercicios de elongación (evidencia II), prótesis flexibles/removibles parciales o completas, dependiendo de comorbilidades, tto c/ bifosfonatos y/o higiene, terapia c/ férulas (expertos). (4)

S/ un estudio en 42 ptes. chinos el trat. periodontal es esencial p/ la prevención y mantenimiento oral. (5). EVIDENCIA III

Un grupo de expertos recomiendan: Uso de fluoruros diarios (no acidificados). p/ gingivitis: enjuagues de clorhexidina. Ejercic Isométricos p/ microstomia. Controlar produc y reflujo ácido p/ prevenir erosión del esmalte. Opciones de tto odontológico: prótesis fijas, removibles o implantes. (6) EVIDENCIA IV

En un estudio de 42 ptes. Los resultados apoyan el uso de dispositivos de adaptac. p/ la limpieza oral y ejerc orofaciales p/ mejorar la salud gingival. (7) EVIDENCIA I b

Según un estudio en 93 ptes. no hay evidencia que apoye el uso del humor como estrategia terapéutica. (8) EVIDENCIA III

De 84 ptes con SSc, en el 35,7% la cara es el área que más les interesa, 27,4% manos. (10) EVIDENCIA III

La Autoeficacia de los ptes c/ SSc puede aumentar c/ programas educativos. (11) EVIDENCIA III

En 252 ptes 40% c/ depresión y éstos tenían peores alteraciones GI. (12) EVIDENCIA III

En 504 ptes c/ SSc. Mostró que la Salud mental es comparable o peor que ptes con otras enf. Crónicas y que la calidad de vida significativamente < que en población gral y comparable o peor que en otras enfermedades crónicas. (13) EVIDENCIA III

Un estudio que comparó mujeres con SSc c/ patologías cutáneas malignas y benignas, sugiere que la adecuada intervención psicol/ psiquiátrica podría mejorar adherencia a tto, bienestar psic. y calidad de vida. (14) EVIDENCIA III

La evaluación de calidad de vida y de angustia psicológ. y tto de depresión debe ser prioritario. (15) EVIDENCIA III

Debe evaluarse autoestima de apariencia en c/ pte SSc independiente/ de extensión del compromiso cutáneo y en quienes está disminuida -> tto psicológico focalizando en ansiedad y aceptación. (16) EVIDENCIA III

Probabilidades de Dx psiquiátrico 4,5 veces > en ptes SSc. Depresión fuertemente asociada c/ compromiso esofágico. Ansiedad se asoció c/ dolor x artritis. Intervención y evaluac. psiquiátrica temprana podría evitar la angustia psicológica en SSc. (17) EVIDENCIA III

En 1 grupo de 50 ptes. 46% tenía Sínt. Depresivos. El médico debe prestar atención a los posibles factores de riesgo p/ depresión, como el sentido de coherencia y la impotencia del pte. (18) EVIDENCIA III

Depresión en SSc está fuertemente relacionada c/ personalidad y discapacidad y es una comorbilidad que debería ser reconocida y tratada. (20) EVIDENCIA III

1 estudio en 11 ptes. sugiere que 1 progr. de 12 sem de entrenamiento es seguro y mejora

considerablemente fza muscular, fción y capacidad aeróbica en ptes c/ SSc. (21) EVIDENCIA II b

Según 1 estudio en 40 ptes. la combinación de masaje del Tejido Conectivo c/téc. de Kabat, Kinesioterapia y ejerc. es +eficaz en la rehabilitación facial de SSc. (22)- Otro estudio en 20 ptes sugiere que la combinación de masaje de TC y ejercicios específicos es eficaz en el tto de rehabilitación de manos y puede conducir a mejorar la fción y la calidad de vida.(24) EVIDENCIA I b

La comb. de técnicas de rehabilitación específicas y globales (hidrokinesioterapia, progr. de ejerc. fcos y respirat) p/ptes c/SSc mejora discapacidad, calidad de vida y fción de la mano y cara pero sus efectos se mantienen parcialmente en el tiempo.(23) EVIDENCIA I b

S/ un estudio en 45 ptes. japoneses los ejercic. de estiramiento en c/dedo auto-administrados pueden ser útiles p/ mejorar fción de los dedos.(25) EVIDENCIA II b

S/ un grupo de expertos el Indicador + sensible de DNT es la pda de pda de peso significativa. BMI < 18,5 kg/m² sugiere malnutrición proteinoenergética (MNPE). Es recomendable hacer: Pbas de lab: hb, caroteno, folato. Albúmina no sensible ni específica. Evaluar sínt GI, salud oral y mental y derivar a los especialistas que corresponda. Derivar a nutrición: ptes DNT y no DNT pero c/pda de peso/difagia/ERGE/gastroparesia/dismotilidad esofágica/malabsorc/sobrecrecim bact. No restringir grasas/azúcares. Dieta mixta equilibrada. Si no rta al tto: nutrición parenteral/enteral/nutrición x yeyunostomía a decidir x reumatólogo+gastroent+nutricionista. (26) EVIDENCIA IV

En un estudio c/124 ptes c/SSc 55.7% tenían DNT asociada c/actividad y gravedad de SSc. BMI no identificó DNT. 58% ptes tuvo < absorción de energía que su requerimiento. Tto x nutrición mejoró su estado nutricional. (27) EVIDENCIA III

En un grupo de 586 ptes. 18% c/alto riesgo de DNT y se correlacionó c/nº sínt GI, tpo de evol SSc, forma difusa, severidad de enf, hb, apertura oral, distensión abdom. y posible malabsorc. El riesgo de DNT en SSc es moderado. Los ptes c/SSc deben ser evaluados p/ descartar DNT y sus

potenciales causas subyacentes p/ser tratados.(28) EVIDENCIA III

En un estudio de 30 ptes c/ SSc y sínt. GI y grupo control (sanos) y 4 días de = alimentación. Consumo promedio pan grueso, verduras y frutas < ptes SSc. 43% ptes SSc c/malabsorc de grasas. 50% ptes c/ circunf muscular del brazo subnormal. Peso y BMI < en ptes masculinos. A ptes c/ bajo consumo de frutas y hortalizas se les recomendó comer más alimentos ricos en vit C. Si disfagia severa se indicaron suplementos. Al año ingesta de macronutrientes y fibras no varió. 50% aumentó consumo de verduras y frutas. En ptes c/ disfagia severa/diarrea/pda peso se debe evaluar necesidad de soporte nutricional. Índices antropométricos y concentración de vit. liposolubles en plasma son marcadores útiles. (29) EVIDENCIA III y II b

Albuminemia no es útil como marcador de DNT en SSc y no debe suponerse útil en otras enf. crónicas. Deben evaluarse caract. clínicas de DNT c/BMI, pda de peso y severidad de enf. (30) EVIDENCIA III

S/ 1 estudio de 59 ptes SSc seguidos x 10 años, la simpatectomía realizada tempranamente alivió dolor vasoespástico temporalmente. Sería exitosa p/resoluc. de sínt en pac. Refractarios al trat. médico, pero no previene nuevas úlceras ni cura las existentes. (31) EVIDENCIA III

Simpatectomía periarterial a 22 ptes (29 manos) c/ SSc, insuficiencia vasc. crónica e historia de úlceras digitales. Seguim. promedio 31 meses. La perfusión microvascular aumentó significativamente en 22/29 manos. Calidad de vida post Cx tuvo mejoría subjetiva (<úlceras, más rápida cicatrización y disminución de dolor) en 18 ptes (24/29 manos) y 6 ptes se mantuvieron libres de úlceras. (32) EVIDENCIA II b

En una revisión de distintos estudios, se realizó Simpatectomía digital 55 SSc y a pac con otras patologías. Se concluyó que la comparación de result es difícil x múltiples técn Cx, dif causas de isquemia digital y medición de resultados. Mtras pequeñas limitan análisis estadísticos. Los resultados parecen ser alentadores pero c/ discrepancias. Ptes c/ trastornos del tejido conectivo no pueden obtener resultados tan favorables como ptes c/ otros Dx. por lo que se reservaría p/casos severos s/rta a tto médico. (33) EVIDENCIA IV

S/ un estudio en 28 ptes. (17 c/SSc) la simpatectomía puede conducir a la curación completa y disminución de N°de úlceras en ptes c/enf. autoinmunes e isquemia digital x vasoespasmo. (34) EVIDENCIA II b

BIBLIOGRAFÍA:

(1)-Randomized comparison of a multidisciplinary team care program with usual care in patients with systemic sclerosis. Schouffoer AA, Ninaber MK, Beart-van de Voorde LJ, van der Giesen FJ, de Jong Z, Stolk J, Voskuyl AE, Scherptong RW, van Laar JM, Schuerwegh AJ, Huizinga TW, Vlieland TP.(The Netherlands). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jun;63(6):909-17. doi: 10.1002/acr.20

(2)-Needs and preferences regarding health care delivery as perceived by patients with systemic sclerosis. Schouffoer AA, Zirkzee EJ, Henquet SM, Caljouw MA, Steup-Beekman GM, van Laar JM, Vlieland TP.(The Netherlands). *Clin Rheumatol*.2011 Jun;30(6):815-24. Epub 2011 Jan 18.

(3)-Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. Yuen HK, Marlow NM, Reed SG, Mahoney S, Summerlin LM, Leite R, Slate E, Silver RM. (USA)*Disabil Rehabil*. 2012;34(1):84-9. Epub 2011 Sep 27

(4)- Recommendations for the care of oral involvement in patients with systemic sclerosis. Alantar A, Cabane J, Hachulla E, Princ G, Ginisty D, Hassin M, Sorel M, Maman L, Pilat A, Mouthon L. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Aug;63(8):1126-33. doi: 10.1002/acr.20480.

(5)- Oral health of Chinese people with systemic sclerosis. Chu CH, Yeung CM, Lai IA, Leung WK, Mok MY (China). *Clin Oral Investig*. 2011 Dec; 15(6):931-9. Epub 2010 Oct 12.

(6)- CREST syndrome: clinical manifestations and dental management. Chaffee NR (USA). *J Prosthodont*.1998 Sep;7(3):155-60.

(7)- Effect of a multi-faceted intervention on gingival health among adults with systemic sclerosis. Yuen HK, Weng Y, Bandyopadhyay D, Reed SG, Leite RS, Silver RM.(USA). *Clin Exp Rheumatol*. 2011 Mar-Apr;29(2 Suppl 65):S26-32. Epub 2011 May 12

(8)- A longitudinal analysis of humor coping and quality of life in systemic sclerosis. Merz EL, Malcarne VL, Hansdottrir I, Furst DE, Clements PJ, Weisman MH. (USA) *Psychol Health Med*.2009 Oct;14(5):553-66

(9)- Determinants of disability, quality of life and depression in dermatological patients with systemic scleroderma. Müller H, Rehberger P, Günther C, Schmitt J.(Germany). *Br J Dermatol*. 2012 Feb;166(2):343-53. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10624.x. Epub 2011 Dec 5

(10)- The psychological impact of facial changes in scleroderma. Amin K, Clarke A, Sivakumar B, Puri A, Fox Z, Brough V, Denton CP, Peter EM, Butler P. (UK). *Psychol Health Med*. 2011 May;16(3):304-12.

(11)- Factors related to self-efficacy in persons with scleroderma. Buck U, Poole J, Mendelson C. (USA) *Musculoskeletal Care*.2010 Dec;8(4):197-203.doi: 10.1002/msc.181.

(12)- Association of gastrointestinal involvement and depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. Bodukam V, Hays RD, Maranian P, Furst DE, Seibold JR, Impens A, Mayes MD, Clements PJ, Khanna D (USA). *Rheumatology(Oxford)*. 2011 Feb;50(2):330-4. Epub 2010 Sep 30.

(13)- Quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and patients with other chronic conditions.Hudson M, Thombs BD, Steele R, Panopalis P, Newton E, Baron M; Canadian Scleroderma Research Group. *JRheumatol*.2009 Apr;36(4):768-72. Epub 2009 Feb 17.SMBD-Jewish General Hospital and McGill

(14)- Mental health in patients with systemic sclerosis: a controlled investigation. Mozzetta A, Antinone V, Alfani S, Neri P, Foglio Bonda PG, Pasquini P, Puddu P, Picardi A. (Italy).*Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008 Mar;22(3):336-40

(15)- The impact of psychological functioning upon systemic sclerosis patients' quality of life. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Sifaka V, Voulgari PV, Pappa C, Bai M, Palieraki K, Venetsanopoulou A.(Greece).*Semin Arthritis Rheum*.2007 Oct;37(2):81-92. Epub 2007 May 21.

(16)- Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables.van Lankveld WG, Vonk MC, Teunissen H, van den Hoogen FH.(The Netherlands). *Rheumatology (Oxford)*.2007 May;46(5):872-6. Epub 2007 Feb 17.

(17)- Clinical features and personality traits associated with psychological distress in systemic sclerosis patients. Hyphantis TN, Tsifetaki N, Pappa C, Voulgari PV, Sifaka V, Bai M, Alamanos Y, Drosos AA.(Greece). *J Psychosom Res*. 2007 Jan;62(1):47-56.

(18)- Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. Matsuura E, Ohta A, Kanegae F, Haruda Y, Ushiyama O, Koarada S, Togashi R, Tada Y, Suzuki N, Nagasawa K. (Japan) *J Rheumatol*.2003 Aug;30(8):1782-7.

(19)- The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. Benrud-Larson LM, Haythornthwaite JA, Heinberg LJ, Boling C, Reed J, White B, Wigley FM.(USA). *Pain*.2002 Feb;95(3):267-75.

(20)- 13-Depressive symptoms associated with scleroderma.Roca RP, Wigley FM, White B. (USA).*Arthritis Rheum*.1996 Jun;39(6):1035-40

(21)- Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis. Pinto AL, Oliveira NC, Gualano B, Christmann RB, Painelli VS, Artioli GG, Prado DM, Lima FR. (Brazil)*J Strength Cond Res*.2011 May;25(5):1423-8.

(22)- 3-The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. Maddali-Bongi S, Landi G, Galluccio F, Del Rosso A, Miniati I, Conforti ML, Casale R, Matucci-Cerinic M. (Italy). *Rheumatol Int*..011 Jul;31(7):895-901. Epub 2010 Mar 18

(23)- Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Galluccio F, Tai G,

Sigismondi F, Passalacqua M, Landi G, Baccini M, Conforti ML, Miniati I, Matucci-Cerinic M. (Italy). *Clin Exp Rheumatol.* 2009 May-Jun;27(3 Suppl 54):44-50.

(24)- Efficacy of connective tissue massage and Mc Mennell joint manipulation in the rehabilitative treatment of the hands in systemic sclerosis. Bongio SM, Del Rosso A, Galluccio F, Sigismondi F, Miniati I, Conforti ML, Nacci F, Cerinic MM.(Italy). *Clin Rheumatol.* 2009 Oct;28(10):1167-73. Epub 2009 Jun 25.

(25)- The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, Orito H, Yanaba K, Komura K, Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ikuta M, Tachino K, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. (Japan). *J Rheumatol.* 2006 Aug;33(8):1586-92.

(26)- 1-Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. Baron M, Bernier P, Côté LF, Delege MH, Falovitch G, Friedman G, Gornitsky M, Hoffer J, Hudson M, Khanna D, Paterson WG, Schafer D, Toskes PP, Wykes L. (Canada). *Clin Exp Rheumatol.* 2010 Mar-Apr;28(2 Suppl 58):S42-6. Epub 2010 Jun 10.

(27)- Nutritional status as marker for disease activity and severity predicting mortality in patients with systemic sclerosis. Krause L, Becker MO, Brueckner CS, Bellinghausen CJ, Becker C, Schneider U, Haeupl T, Hanke K, Hensel-Wiegel K, Ebert H, Ziemer S, Ladner UM, Pirlich M, Burmester GR, Riemekasten G. (Germany). *Ann Rheum Dis.* 2010 Nov;69(11):1951-7. Epub 2010 May 28.

(28)- 3-Malnutrition is common in systemic sclerosis: results from the Canadian scleroderma research group database. Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group.(Canada). *J Rheumatol.* 2009 Dec;36(12):2737-43. Epub 2009 Oct 15.

(29)- Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. (Sweden). *Ann Rheum Dis.* 1992 Oct;51(10):1143-8.

(30)- Is serum albumin a marker of malnutrition in chronic disease? The scleroderma paradigm. Baron M, Hudson M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group (CSRG).(Canada). *J Am Coll Nutr.* 2010 Apr;29(2):144-51.

(31)- Management of sclerodermal finger ulcers. Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, Cuono CB. *J Hand Surg Am.* 1984 May;9(3):320-7.

(32)- 2-Periarterial sympathectomy in scleroderma patients: intermediate-term follow-up. Ruch DS, Holden M, Smith BP, Smith TL, Koman LA (USA). *J Hand Surg Am.* 2002 Mar;27(2):258-64.

(33)- A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. Kotsis SV, Chung KC. (USA). *J Rheumatol.* 2003 Aug;30(8):1788-92.

(34)- 4-Long-term results of periarterial sympathectomy. Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C. (USA). *J Hand Surg Am.* 2009 Oct;34(8):1454-60. Epub 2009 Aug 15.

EMBARAZO Y ESCLEROSIS SISTÉMICA

Dr. Juan Carlos Barreira, Dr. Mariano Rivero, Dra. María Eugenia Lara

Hospital Británico

¿Cuál es el tratamiento de una paciente embarazada con crisis renal?

Se hallaron en PubMed 19 artículos, se seleccionaron 6 review, el resto se descartaron por título y abstract. En Cochrane: 0 y en LILACS: 0.

Palabras claves utilizadas:

- PubMed: *Renal Crisis-Pregnancy in systemic sclerosis-scleroderma-treatment (MeSH)*
- Cochrane: *Renal Crisis-Pregnancy in systemic sclerosis-scleroderma-treatment*
- LILACS: *Crisis Renal-Embarazo - Esclerodermia - tratamiento*

De 19 artículos se seleccionaron 6 review:

1. Scleroderma and **pregnancy**. Steen VD. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997 Feb;23(1):133-47. **Review.**
2. **Pregnancy** in scleroderma. Steen VD. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007 May;33(2):345-58, vii. **Review.**
3. **Pregnancy** in systemic sclerosis. Miniati I, Guiducci S, Mecacci F, Mello G, Matucci-Cerinic M. *Rheumatology (Oxford).* 2008 Jun;47 Suppl 3:iii16-8. **Review.**
4. [Systemic sclerosis and **pregnancy**]. Launay D, Hebbar M, Valat AS, Ducloy AS, Hachulla E, Hatron PY, Ouk T, Devulder B. *Rev Med Interne.* 2002 Jul;23(7):607-21. **Review.**
5. [Systemic sclerosis and **pregnancy**]. Josselin-Mahr L, Carbonne B, Cabane J. *Rev Med Interne.* 2011 Jun;32(6):363-8. Epub 2010 Jul 14. **Review.**
6. [**Pregnancy** in systemic sclerosis]. Bérezné A, Mouthon L. *Presse Med.* 2008 Nov;37(11):1636-43. Epub 2008 Oct 5. **Review.**

Conclusiones:

- Se recomienda utilizar IECA en embarazadas con crisis renal. **Nivel de evidencia IV**
- Los IECA se asocian, principalmente en segundo y tercer trimestre, a riesgo de

atresia renal, oligohidramnios y muerte fetal en el útero.

- El IECA debe iniciarse tan pronto como se sospeche el diagnóstico de crisis renal. **Nivel de evidencia IV**

Medidas preventivas recomendadas:

- Control de la presión arterial frecuente (3-5 veces/semana) en pacientes de riesgo. **Nivel de evidencia IV**
- Seguimiento por obstetra especialista en embarazos de alto riesgo. **Nivel de evidencia IV**
- Monitoreo frecuente del bienestar fetal y cantidad de líquido amniótico. **Nivel de evidencia IV**
- Los embarazos deben planificarse cuando la enfermedad se encuentre estable. **Nivel de evidencia IV**

Factores de riesgo para CRS

- *enfermedad difusa*
- *evolución con engrosamiento rápido de la piel*
- *duración de la enfermedad < 4 años*
- *anti-ARN polimerasa III*
- *dosis de corticoides >15 mg/día en los últimos tres meses. Nivel de evidencia IV*
- En pacientes con factores de riesgo se recomienda desaconsejar el embarazo. **Nivel de evidencia IV**

¿Cuál es el tratamiento anestésico preferido para el parto en una paciente embarazada con esclerodermia difusa y microstomía?

Se hallaron en PubMed 7 artículos (case reports), 0 seleccionado. En Cochrane: 0, en LILACS 1 case report, 0 seleccionado.

PubMed: *Anesthesia-Pregnancy in Diffuse Sclerosis systemic scleroderma/microstomy (MeSH)*
Cochrane: *Anesthesia-Pregnancy in Diffuse Sclerosis systemic-scleroderma/microstomy*
LILACS: *Anestesia -Embarazo - Esclerodermia sistémica- microstomía*

Opinión de expertos (nivel de evidencia IV) de los 6 review revisados previamente:

- Se recomienda la anestesia peridural.
Nivel de evidencia IV

Se prefiere la anestesia regional por las complicaciones asociadas a la intubación orotraqueal en las pacientes con microstomía, riesgo de sangrado de telangiectasias mucosas de la cavidad oral y vía respiratoria. Además, tienen mayor riesgo de aspiración por dismotilidad esofágica y esfínter esofágico inferior hipotónico.

Otras recomendaciones de expertos (**Nivel de evidencia IV**):

- Evaluación temprana de la extensión cutánea y perfil de autoanticuerpos para identificar las pacientes con factores de riesgo para crisis renal.
- Discontinuar el uso de medicamentos modificadores de la enfermedad (D-penicilamina - Metotrexato)
- Uso mínimo de inhibidores de la bomba de protones y antihistamínicos.
- Evitar el uso de corticoides o dosis menores de 15 mg.
- En el momento del parto, asegurarse un buen acceso venoso y evitar temperaturas bajas en la sala de partos.
- Control postparto estricto.