

ACTUALIZACIÓN

Tratamiento de esclerosis sistémica. Evidencia actual

Mario Andrés Quintana Duque¹, Antonio Iglesias Gamarra², José Félix Restrepo Suárez³

Resumen

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo que de acuerdo al tipo, severidad y momento de diagnóstico puede afectar significativamente el funcionamiento del organismo, incluso llevándolo a la muerte cuando se presenta compromiso fibrótico y endotelial extenso en órganos vitales como pulmón y riñones.

En este artículo hacemos una revisión extensa y actualizada del tratamiento de esclerosis sistémica, haciendo énfasis en compromiso de órganos internos y desarrollo de nuevos medicamentos que puedan modificar el curso de la enfermedad. A pesar de que evaluamos la mejor evidencia disponible, se requieren en la mayoría de los casos estudios con mejor diseño metodológico para establecer conclusiones definitivas.

Palabras clave: esclerosis sistémica, tratamiento.

Summary

Systemic sclerosis is a connective tissue disease that according to the type, severity and time of diagnosis it could affect the function of the organism significantly, even being fatal when patients develop fibrosis and endothelial injuries extensive in vital organs as lungs and kidneys.

In this paper we present an updated and extensive review about the treatment of systemic sclerosis, with emphasis in internal organ involvement and development of new medications that could modify the course of the disease. Despite our effort to evaluate the best evidence available until now, we determined that studies with better methodological design to establish definitive conclusions are required in most of the cases.

Key words: systemic sclerosis, treatment.

Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad del tejido conectivo que afecta piel, músculos, articulaciones y órganos internos. Su historia natural es variable presentándose en algunos pacientes como enfermedad limitada a piel sin afectación sistémica importante, mientras que otros pacientes desarrollan enfermedad rápidamente progresiva con compromiso de piel, sistema respiratorio, digestivo, renal y cardiovascular. El sustrato fisiopatológico de la esclerosis sistémica está dado por una activación del sistema inmune con liberación de mediadores de la inflamación que van a producir los dos eventos principales de la enfermedad: aumento de colágeno y lesión endotelial.

Desde los años sesenta se han evaluado varios tratamientos para esclerosis sistémica que desafortuna-

1. Médico interno. Interno Especial del Departamento de Reumatología, Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia
2. Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.
3. Profesor Titular de Medicina Interna y Reumatología. Coordinador Unidad de Reumatología. Universidad Nacional de Colombia.

Recibido para publicación: septiembre 2/2005
Aceptado en forma revisada: octubre 7/2005

damente no han arrojado los mejores resultados. Sin embargo, con el mejor entendimiento en la fisiopatología de la enfermedad, gracias al avance de la biología molecular en los últimos años, se han abierto nuevas posibilidades de tratamiento que paulatinamente han mejorado los desenlaces clínicos en estos pacientes. Esta revisión tiene como objetivo evaluar los diferentes tratamientos empleados en esclerosis sistémica a la luz de la evidencia actual, haciendo énfasis en el compromiso de órganos internos.

Drogas modificadoras de la enfermedad

Agentes antifibróticos

Actualmente es claro que el principal evento fisiopatológico en esclerosis sistémica es la fibrosis. Aunque el mecanismo no está totalmente entendido, se sabe que tras la injuria endotelial producida por la activación del sistema inmune hay liberación de sustancias que promueven la proliferación de fibroblastos y la síntesis aumentada de matriz extracelular¹. Por tal motivo, los agentes antifibróticos han sido los medicamentos más usados para el tratamiento de la enfermedad, siendo la D-penicilamina el más conocido y estudiado. Su mecanismo de acción está dado por interferencia con el entrecruzamiento molecular del colágeno, inhibición de su síntesis y actividad inmunosupresora. La efectividad de la D-penicilamina ha sido motivo de controversia; con estudios que no ofrecen un buen nivel de evidencia en función de su pobre diseño metodológico, se encontró que los pacientes con esclerosis sistémica temprana que estaban recibiendo 750 mgs/día de D-penicilamina o incluso más dosis, presentaban mejoría en los índices de compromiso cutáneo, menor incidencia de crisis renal y mayor tiempo de sobrevida en comparación con los pacientes no tratados^{2, 3}. Para confirmar tales hallazgos, se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego comparando altas dosis [1000 mg/día vía oral (VO)] vs. bajas dosis de D-penicilamina (125 mg/día VO cada dos días) en pacientes con esclerosis sistémica de menos de dieciocho meses de evolución. No hubo diferencias significativas en los desenlaces clínicos medidos en los dos grupos, pero en conjunto con la D-penicilamina hubo una mejoría en el índice de Rodnan modificado pasando de 20.4 a 15.5 (24% de reducción) en el grupo de dosis

alta y de 19.9 a 13.2 (35% de reducción) en el grupo de dosis bajas. Además hubo una incidencia de crisis renal de 9% y una sobrevida a cinco años de 85% globalmente⁴, cifras menores a las esperadas según los informes existentes. Sin embargo al no tener un grupo control en el estudio no se puede establecer si dichas mejorías son atribuibles al medicamento o a la historia natural de la enfermedad. Lo que sí parece claro es que cuando se va administrar D-penicilamina es mejor hacerlo a bajas dosis ya que tiene la misma efectividad y menor incidencia de efectos adversos, con una proporción 1: 4 en comparación con recibir altas dosis de D-penicilamina, siendo la proteinuria el principal efecto adverso.

Por otro lado, se ha informado una recurrencia importante en el compromiso cutáneo en aquellos pacientes que descontinúan tempranamente la D-penicilamina en comparación con los que reciben tratamiento de forma permanente (23% vs. 5%). Al instaurarse de nuevo el medicamento todos los pacientes vuelven a mejorar el compromiso cutáneo⁵. Podemos concluir entonces que no hay evidencia suficiente para recomendar o descartar el uso de D-penicilamina y que se necesita uno o más estudios con un grupo control para evaluar realmente su efectividad.

La Colchicina es otro medicamento que se usa habitualmente para el tratamiento de esclerosis sistémica. Inhibe la acumulación de colágeno, bloqueando la conversión del procolágeno en colágeno al parecer por despolimerización de los microtúbulos encargados del transporte de esta proteína. Además estimula la acción de la colagenasa. Al revisar la literatura tan solo existe un estudio con un seguimiento y número aceptable de pacientes. Fue realizado en 1979 y consistió en el seguimiento a diecinueve pacientes con esclerosis sistémica en promedio por 39 meses. Se encontró una mejoría en los índices de compromiso cutáneo, disfagia y apertura bucal. La dosis promedio utilizada fue 1.2 mg/día VO, encontrándose mejores desenlaces en aquellos pacientes que tenían menos de cinco años de evolución de la enfermedad y en aquellos que recibieron una dosis total mayor a 1438 mg. El principal efecto adverso informado fue la diarrea⁶.

Otro medicamento que se ha propuesto como modificador de la enfermedad es la relaxina. Hay

evidencia de que esta hormona, producida normalmente durante el embarazo por el cuerpo luteo y la placenta, reduce la producción de colágeno, aumenta la producción de colagenasa en fibroblastos humanos y atenúa la acción de citoquinas profibróticas como el TGFβ⁷. Sin embargo, los ensayos clínicos que se han realizado con esta hormona, no han arrojado resultados consistentes. En uno de ellos, tras el tratamiento por 24 semanas con relaxina recombinante humana a una infusión continua de 25 mcg/kg/día subcutánea (SC), se disminuyó significativamente el índice de Rodnan modificado en 8.7 puntos comparado con el grupo placebo en donde disminuyó 4.9 puntos. La dosis de 100 mcg/kg/día SC no mostró ningún beneficio⁸. Cabe anotar que el estudio se realizó en pacientes con esclerosis sistémica moderada y severa. Por otro lado, un ensayo clínico que comparó relaxina a dosis de 25 mcg/kg/día SC, 10 mcg/kg/día SC y placebo, la única diferencia que encontró fue la alta incidencia de metrorragia en aquellas pacientes que recibieron relaxina⁹, lo cual hace dudar de la verdadera eficacia de este medicamento in vivo.

El interferón gamma ha demostrado reducir la producción de colágeno e interferir con la proliferación de fibroblastos. A dosis de 100 mcg/ tres veces x semana SC durante doce meses hubo una mejoría en la apertura bucal, el índice de Rodnan modificado y la sensación subjetiva de bienestar en comparación con el grupo control, sin embargo, no hubo cambios significativos con relación al compromiso visceral. La incidencia del síndrome de influenza-like fue del 80%¹⁰. Se ha descrito que el medicamento puede ser útil en casos de fibrosis pulmonar. El interferón alfa así mismo inhibe producción de colágeno pero en menor grado que el interferón gamma. Al evaluarse en un ensayo clínico controlado no mostró beneficio con relación al placebo y por el contrario fue deletéreo para algunos pacientes con esclerosis sistémica¹¹.

Ante tan pocos resultados, se encuentran en estudio nuevos medicamentos que inhiben la síntesis de colágeno como el Pirfenidone o la Halofunginona, un alcaloide derivado de la planta *Dichroa febrifuga* que actúa impidiendo la activación del TGF-Beta dependiente de fosforilación del Smad3¹². De igual manera se ha descrito que el iloprost tiene efecto

antifibrótico al bloquear el factor de crecimiento del tejido conectivo, una citoquina que se encuentra elevada en la dermis de pacientes con esclerosis sistémica¹³.

Finalmente, como modificadores de la enfermedad se ha evaluado la vitamina E, bajo la hipótesis que los radicales libres pueden iniciar el daño endotelial y por consiguiente la fibrosis. En un ensayo clínico controlado aleatorizado no disminuyó la concentración urinaria de F2-isoprostano, el más sensible y específico marcador de la peroxidación lipídica que se ve aumentado en pacientes con esclerosis sistémica¹⁴. También se ha propuesto que el calcitriol puede actuar en esclerosis sistémica al inhibir el crecimiento de fibroblastos y detener su diferenciación; sin embargo, al compararse con placebo tampoco mostró beneficio alguno¹⁵.

Inmunosupresores

Dentro de los medicamentos más estudiados como modificadores de la enfermedad en esclerosis sistémica se encuentran los inmunosupresores, siendo el Clorambucilo uno de los primeros fármacos de este grupo en ser evaluado con un estudio prospectivo y un número aceptable de pacientes. No demostró beneficio a dosis de 0.05-0.1 mg/kg/día VO cuando se comparó en un ensayo clínico contra placebo en un seguimiento por tres años¹⁶, sin embargo, hay que tener en cuenta que hubo una cantidad importante de pacientes en una fase avanzada de la enfermedad, lo cual pudo haber sesgado los resultados. El 5-fluorouracilo también fue evaluado previamente durante seis meses, mostrando un leve efecto positivo en los índices de compromiso cutáneo, no así en el compromiso visceral. Además los efectos tóxicos superaron con creces cualquier tipo de beneficio¹⁷.

Más recientemente se ha estudiado la Ciclosporina A, que actúa inhibiendo la primera fase de activación de los linfocitos T. Se ha postulado que en esclerosis sistémica actuaría disminuyendo los niveles de interleuquina 6, una citoquina proinflamatoria estimuladora de la producción de colágeno. Esta afirmación se corrobora con un estudio en el que, posterior a un seguimiento de un año con ciclosporina A a dosis de 2.5 mg/kg/día VO más iloprost, los niveles de IL-6 bajaron de 17.5 pg/ml en promedio a

3.8 pg/ml comparado con un grupo que recibió únicamente iloprost, en donde los niveles tan solo pasaron de 17.03 pg/ml a 12.3 pg/ml. Clínicamente se evidenció una mejoría del índice de Rodnan modificado, en el compromiso esofágico y de la capilaroscopia. No hubo mejoría en pruebas de función pulmonar ni renal¹⁸.

Para evaluar los efectos adversos a largo plazo de la Ciclosporina A como nefrotoxicidad y desarrollo de hipertensión arterial (HTA), se siguieron 10 pacientes por tres a cinco años que recibieron tratamiento a la misma dosis de 2.5 mg/kg/día VO. Se evidenció mejoría en los mismos parámetros del estudio anteriormente mencionado. La mayoría de efectos benéficos se dieron más allá de los dos años de tratamiento, lo cual nos habla de la duración que debe tener el mismo, sin embargo no se presentaron efectos adversos importantes relacionados con elevación de cifras tensionales y/o compromiso renal¹⁹. En contraposición a este resultado, durante un seguimiento de 48 semanas a pacientes con esclerosis sistémica que recibieron Ciclosporina A con dosis inicial de 1 mg/kg/día VO hasta llegar a 5 mg/kg/día o síntomas de toxicidad, la incidencia de alteración renal fue muy importante guardando relación estrecha con la dosis suministrada²⁰. Los hallazgos anteriores nos permiten concluir que hace falta un estudio mejor estructurado con un mayor número de pacientes para sacar conclusiones definitivas. Sin embargo se puede afirmar que Ciclosporina A tiene un efecto benéfico en esclerosis sistémica más relacionado con los índices de compromiso cutáneo que con el compromiso de órganos internos y su toxicidad es dosis dependiente.

También se ha probado con el etanercept, un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa que en un pequeño grupo de pacientes a dosis de 25 mg/dos veces por semana SC durante seis meses mejoró el índice de Rodnan y tuvo efecto benéfico sobre úlceras digitales y sensación subjetiva de bienestar en los pacientes²¹.

Otro medicamento que se ha intentado utilizar es el metotrexate, un antimetabolito clásico del ácido fólico que inhibe la síntesis de interleuquinas proinflamatorias. Se comparó con placebo durante un año para medir la eficacia en esclerosis sistémica difusa, estadio temprano. A pesar de que en series de

casos se había informado mejoría en índices de compromiso cutáneo como el Rodnan o el UCLA, en este estudio no hubo diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos²². Un fenómeno muy similar se encontró con minociclina, que en el estudio con más pacientes disponible en la actualidad, no mejoró el índice de Rodnan modificado más allá de lo esperado por la historia natural de la enfermedad²³.

Se plantean otras opciones como el uso de talidomida que en un estudio con diez pacientes mejoró el compromiso cutáneo, las úlceras digitales y el reflujo gastroesofágico²⁴; la fotoféresis extracorpórea, que tiene como objetivo producir una respuesta inmune específica que bloquee la proliferación de ciertos clones de linfocitos T. El uso de globulina antitimocítica que a dosis de 3-5 mg/kg por cinco días IV, tras un seguimiento por seis meses no mostró diferencias significativas en comparación con placebo²⁵ o la inmunoblación con células madre, que se viene utilizando después que pacientes con enfermedad auto inmune sometidos a un alotrasplante de médula ósea por otra causa (pacientes con artritis reumatoide con aplasia secundaria al tratamiento con sales de oro o D-Penicilamina) presentarían remisión de la enfermedad de base. Consiste en suministrar altas dosis de inmunosupresores con o sin radiaciones, para posteriormente realizar el trasplante de estas células madre autólogas. Hasta el momento se ha usado en pacientes con esclerosis sistémica severa, mostrando mejoría en los índices de compromiso cutáneo y en la percepción que el paciente tiene de su estado de salud, aparte de estabilizar el compromiso pulmonar²⁶. Sin embargo, no es claro su beneficio en este sentido ya que tras un seguimiento a un año después de aplicar esta terapia no hubo cambios significativos en los parámetros de función pulmonar²⁷. Es conveniente aclarar que esto puede deberse a que los protocolos exigen que los pacientes se encuentren en una fase avanzada de la enfermedad, momento en el cual probablemente existe fibrosis irreversible. Dichos resultados se han evidenciado en fases I-II de ensayos clínicos que se están realizando, sobre alrededor de setenta pacientes con esclerosis sistémica en Europa y Norteamérica.

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HTP) en la esclerosis sistémica es una de las principales causas de

morbimortalidad. Una reciente publicación mostró que la supervivencia a cinco años en pacientes con esclerosis sistémica y HTP fue 10% comparado con 80% en un grupo control de pacientes con esclerosis sistémica sin HTP²⁸. Debido a que las terapias que se han usado tradicionalmente para el tratamiento de esta patología (anticoagulantes, oxígeno y calcioantagonistas) no han mostrado mayor impacto en la calidad y pronóstico de vida en estos pacientes, se han propuesto nuevas líneas de tratamiento, en función del mejor entendimiento en la patogénesis de la enfermedad.

Actualmente se considera que la disfunción en la actividad de células endoteliales es uno de los eventos desencadenantes de la HTP en esclerodermia. La Endotelina cumple una función vital reguladora del tono vascular, mitogénesis y activación neurohormonal. Sin embargo, en enfermedades del tejido conectivo produce un incremento en actividad profibrótica, vasoconstricción, y sustancias de la matriz extracelular en la dermis y la mayoría de órganos internos²⁹⁻³⁰. El uso de Bosentan, antagonista de los receptores de endotelina A y B, se muestra como una opción esperanzadora, aunque se debe aclarar que los estudios disponibles no se han hecho específicamente en pacientes con esclerosis sistémica, ni han determinado si realmente aumenta la supervivencia. El Bosentan mejora la distancia recorrida durante seis minutos, con un tratamiento por 16 semanas a dosis de 125 mg/día VO³¹. Igualmente disminuye la aparición de complicaciones en el curso de la enfermedad con este mismo esquema de tratamiento y en general la progresión de la hipertensión pulmonar³². El principal efecto adverso es el aumento de transaminasas que se ve en aproximadamente un 10% de pacientes y es dosis dependiente, por lo cual se prefiere dar una dosis de 125 mg/día y no 250 mg/día, sin que eso vaya en detrimento de su eficacia³¹. También se encuentra en estudio un antagonista específico del receptor de endotelina ET-A, Sitaxsentan³³. Teóricamente sería mejor al mantener el efecto vasodilatador que tiene la Endotelina al actuar sobre el receptor ET-B. No existen estudios de este medicamento en un número importante de pacientes con esclerosis sistémica. Sin embargo, en un trabajo presentado recientemente, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se demuestra la

utilidad clínica de este medicamento en aumentar la capacidad de tolerancia al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conjuntivo³⁴.

Otra opción que se plantea en el manejo de HTP en pacientes con esclerosis sistémica es el uso de análogos de prostaglandinas. Actualmente se cuenta con medicamentos de este género para uso intravenoso (Epoprostenol), uso subcutáneo (Trepostenil), inhalado (Beraprost-Iloprost) y por vía oral (Iloprost). El más estudiado es el Epoprostenol que ha demostrado al igual que Bosentan una mejoría en la distancia caminada durante seis minutos, en variables hemodinámicas y en calidad de vida³⁵. Sin embargo, dada su vida media ultracorta debe ser administrado en infusión continua mediante catéter central. Además debe ser mezclado bajo condiciones estériles diariamente y requiere ser almacenado en temperaturas especiales³⁶. Aunque el Trepostenil también debe ser aplicado en infusión continua, por su vida media más larga (dos a cuatro horas), la vía de administración (subcutánea) y ser estable a temperatura ambiente es actualmente el análogo de prostaglandina más utilizado en hipertensión pulmonar. Con dosis que varían entre 1.25 y 17.5 ng/kg/min SC a lo largo de doce semanas Trepostenil mejora variables hemodinámicas, los índices de disnea-fatiga y la distancia caminada en la prueba de seis minutos (aunque no tanto como Epoprostenol). Es discutible su efecto sobre la calidad de vida³⁶. El efecto adverso más frecuente durante su administración es el dolor en la zona de infusión, siendo cuatro veces más frecuente en comparación con el placebo³⁶.

Finalmente, la otra línea de tratamiento en HTP y esclerosis sistémica son los inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa. Se sabe que el sildenafil (Inhibidor de la 5'-fosfodiesterasa) actúa en el pulmón al disminuir el metabolismo de la GMP(c), un segundo mensajero que promueve la vasodilatación³⁷. En un estudio reciente doble ciego, aleatorizado, placebo controlado, se incluyeron 278 pacientes con HTP y enfermedad del tejido conjuntivo, y se encontró mejoría en la capacidad de ejercicio como en las variables hemodinámicas en los pacientes tratados con sildenafil a dosis de 20 mg tres veces al día^{38,39}. No obstante aun se requieren más estudios para corro-

borar su utilidad especialmente en el tratamiento a largo plazo.

Fibrosis pulmonar

Cerca de un 40% de pacientes con esclerosis sistémica desarrollan enfermedad pulmonar restrictiva moderada a severa, siendo los cuatro primeros años en el curso de la enfermedad críticos en la caída de la función respiratoria⁴⁰. Dicho compromiso se presenta más frecuentemente en la variedad difusa que en el CREST y está dado por fibrosis intersticial secundaria a una alveolitis fibrosante. Las pruebas de función pulmonar [CVF, VEF1, capacidad de difusión de CO (DLCO)], la TAC de alta resolución y el lavado broncoalveolar son las herramientas disponibles para el seguimiento de estos pacientes.

La Ciclofosfamida es en la actualidad el medicamento más estudiado en alveolitis y esclerosis sistémica. Se cuenta con estudios prospectivos, que, a pesar de los pocos pacientes, permiten concluir que la ciclofosfamida tiene algún efecto benéfico sobre el compromiso pulmonar intersticial en esta patología. Su mecanismo de acción está relacionado con disminuir la producción de linfocinas y la respuesta inflamatoria, normalizando agregación leucocitaria y sanando células endoteliales. Muestra de ello es que, posterior a un tratamiento por un año con Ciclofosfamida 2-2.5 mg/kg/día VO y metilprednisolona 30 mg VO cada dos días, hubo una disminución importante en los niveles de Selectina E y Trombomodulina⁴¹, moléculas implicadas en el proceso de agresión y activación endotelial que se observan en esclerosis sistémica. En este estudio también se demostró mejoría de parámetros clínicos (engrosamiento de piel) y paraclínicos, incluyendo mejoría en las pruebas de función pulmonar. Sin embargo, aún no es claro qué magnitud del efecto es atribuible a la ciclofosfamida, ya que los estudios disponibles han utilizado siempre coadyuvancia con corticoides. Incluso, un estudio que comparó pulsos mensuales de ciclofosfamida IV por doce meses (15 mg/kg) mas altas dosis de corticoides (1 mg/kg/día VO de prednisolona por cuatro semanas reduciendo cinco mg cada dos semanas) contra el mismo esquema de ciclofosfamida mas bajas dosis de corticoides (<10 mg/día VO de prednisolona), no mostró ninguna mejoría en este último grupo en contraposición a la mejoría estadísti-

camente significativa en la CVF, disnea y evolución radiológica del primer grupo⁴².

A favor de la ciclofosfamida se ha encontrado una mejoría en la DLCO y estabilización radiológica de la enfermedad con pulsos mensuales de 1000 mg/m² IV más prednisona diaria a dosis moderadas durante seis meses⁴³. En otro estudio al evaluarse pacientes dos años después de haber recibido tratamiento por seis meses con pulsos de ciclofosfamida y metilprednisolona el 67% presento una disminución promedio del 23% en la DLCO⁴⁴. Es decir hubo un deterioro en la función pulmonar de los pacientes con la suspensión del medicamento. Hallazgos similares se han encontrado en estudios retrospectivos.

El uso de esquemas de ciclofosfamida se ha limitado por la alta carga de efectos adversos, particularmente cistitis hemorrágica e insuficiencia ovárica⁴⁵. Aunque no hay estudios significativos sobre seguridad del medicamento, se considera infrecuente la aparición de efectos adversos serios, por lo menos a corto plazo⁴⁵.

En general lo que se cree actualmente sobre la ciclofosfamida es que estabiliza la enfermedad en fase de alveolitis. Sin embargo, esta afirmación ha sido extraída de estudios que, aunque nos han dado luces en el tratamiento, no tienen el rigor metodológico que permita una conclusión definitiva con relación a los verdaderos efectos de la ciclofosfamida, la dosis a utilizar, vía de administración y si requiere o no coadyuvancia con corticoides. Afortunadamente ya se está realizando un ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego en pacientes con esclerosis sistémica y alveolitis aguda comparando ciclofosfamida contra placebo, estudio que nos permitirá dilucidar con claridad muchos interrogantes.

Por otro lado, se cree que la azatioprina tiene un efecto benéfico en alveolitis similar a la ciclofosfamida con la ventaja teórica de menor producción de efectos adversos⁴⁶. Tan solo se cuenta con una serie de casos que relaciona alteración pulmonar en esclerosis sistémica y azatioprina, lo cual impide de nuevo emitir conclusiones. En este mismo sentido, se piensa que la d-penicilamina frena el proceso fibrótico pulmonar. Sin embargo, los estudios no evidencian diferencias significativas en las

pruebas de función respiratoria de pacientes que reciben d-penicilamina comparado con pacientes sin tratamiento.

Aparato gastrointestinal

El tracto gastrointestinal es el sistema más frecuentemente comprometido en los diferentes tipos de esclerosis sistémica⁴⁷; prueba de ello es que de un grupo de 290 pacientes que actualmente se sigue por toda Europa, el 60% presenta síntomas gastrointestinales y el 80% informa anormalidades en los estudios de función esofágica⁴⁸. A pesar de ello, el tratamiento de estas manifestaciones no se ha sometido a estudios controlados aleatorizados que aporten evidencias significativas, dando como resultado un manejo empírico de dichos síntomas en la mayoría de los casos.

Aunque cualquier parte del tracto gastrointestinal puede verse afectado, el órgano que se ve comprometido con mayor frecuencia es el esófago. Las principales alteraciones que ocurren allí son la disminución de peristalsis en músculo liso y la disfunción del esfínter esofágico inferior⁴⁹, fenómenos que van a dar como consecuencia la aparición de disfagia y reflujo gastroesofágico. Este último responde adecuadamente a inhibidor de bomba de protones tipo Omeprazol, a dosis que pueden variar entre 20 y 80 mg/día VO. No es infrecuente que el paciente con esclerosis sistémica necesite dosis mayores a las que se usan normalmente⁵⁰. También se ha estudiado la metoclopramida que ha mostrado a dosis de 10 mg IV un aumento en la presión del esfínter esofágico inferior y en amplitud de las contracciones esofágicas sobre todo en pacientes con estadios tempranos de la enfermedad. Esto podría sugerir que, usada vía oral, mejora la disfagia y los síntomas de reflujo⁵¹.

Los proquinéticos son los medicamentos disponibles para mejorar motilidad en esclerosis sistémica. Actúan facilitando la liberación de acetilcolina a nivel del plexo mientérico a través de la estimulación de receptores 5-HT4 en el caso de Cisaprida⁵² y antagonizando receptores D2 y 5-HT3, la metoclopramida⁴⁷. El antibiótico eritromicina actúa en este caso como agonista de motilina. Los pequeños estudios que hay, han intentado valorar el efecto de estas drogas en cada uno de los segmentos del tracto

gastrointestinal, mostrando diferentes resultados en cada órgano evaluado, incluso con el mismo medicamento. Es así como la Cisaprida a dosis de 10 mg/tres veces día VO no mejora la motilidad esofágica medida por el tiempo de tránsito del radionuclido (no evaluó síntomas)⁵³, pero sí alivia el estreñimiento, principal síntoma causado por la hipomotilidad colónica, a las mismas dosis y medido con la misma técnica en el 63% de los casos⁵². Sin embargo, su uso está restringido debido a que puede producir arritmias ventriculares relacionadas con el aumento del intervalo QT⁵⁴.

En hipomotilidad colónica no hay más medicamentos estudiados específicamente. Sin embargo, se han informado casos de prucalopride, un agonista del receptor 5-HT4⁵⁵ en esclerosis sistémica, que muestran un efecto benéfico no solo en estreñimiento sino en otras manifestaciones gastrointestinales, incluso cuando otros proquinéticos han fallado⁵⁶.

La gastroparesia es otra manifestación secundaria a la disminución en la motilidad. La eritromicina se considera el más potente proquinético gástrico disponible⁵⁷; ha demostrado aumentar significativamente el tiempo medio de vaciamiento gástrico con dosis de 125 mg/dos veces día VO durante cuatro semanas y mejorar los síntomas dispépticos en un alto porcentaje de pacientes con esclerosis sistémica⁵⁸. Resultados similares se han encontrado en pacientes que reciben el medicamento en infusión a 2 mg/kg/hora IV. En este sentido, también se han usado otros proquinéticos como metoclopramida, domperidone y cisaprida que muestran algún beneficio en la práctica clínica sobre todo en estadios tempranos de la enfermedad, aunque no se ha comprobado su efectividad bajo estudios importantes.

Para mejorar el compromiso intestinal secundario a hipomotilidad, que se manifiesta con síntomas de pseudoobstrucción, aparte de las medidas generales que comprenden sonda nasogastrica y reposo intestinal se ha utilizado el octreotido a dosis de 25-50 mcg dos a tres veces al día SC con relativo éxito⁵⁹; igualmente en un pequeño estudio con 14 pacientes se evidenció mejoría de los síntomas usando la combinación de eritromicina y octreotido⁶⁰. Otra manifestación intestinal es el síndrome de mala absorción secundario al sobrecrecimiento

bacteriano. Se asocia a un pobre pronóstico con una mortalidad de 50% a 8.5 años⁶¹. Su tratamiento se puede hacer con metronidazol o ciprofloxacina por catorce a veintiocho días⁴⁷.

Por último, las manifestaciones de incontinencia fecal producida por fibrosis del esfínter anal interno pueden verse hasta en un 38% de pacientes⁶². Su tratamiento incluye desde antidiarreicos y terapias comportamentales hasta procedimientos quirúrgicos como la graciloplastia dinámica; sin embargo, estas opciones a menudo no brindan buenos resultados⁶³. Una alternativa es la estimulación percutánea del plexo sacro que ha mostrado efectividad en un número reducido de pacientes⁶³.

Crisis renal

La morbimortalidad del compromiso de este órgano en esclerosis sistémica está dada principalmente por la crisis renal, definida como la aparición súbita y acelerada de hipertensión arterial asociada a insuficiencia renal rápidamente progresiva⁶⁴. Ocurre en la mayoría de los casos dentro de los primeros años de evolución de la enfermedad, dieciocho meses en promedio después de la aparición del primer síntoma⁶⁵ y su incidencia varía de acuerdo al tipo de esclerosis sistémica: 13% en la variedad difusa y menos del 1% en el CREST. Los factores predictores para desarrollar crisis renal que se han confirmado después de modelos de regresión logística multivariado son un índice de Rodnan modificado mayor a 20 (OR: 6.68) y la presencia de contracturas articulares (OR: 9.54), dando como resultado una probabilidad de desarrollar crisis renal del 21% cuando se encuentran los dos factores concomitantemente⁶⁵. El uso de corticoides se ha propuesto como factor de riesgo para desarrollar crisis renal, encontrándose un riesgo aumentado con dosis mayores a 15 mg/día de prednisona durante los primeros meses de tratamiento en un estudio de casos y control. Por el contrario dosis menores a 15 mg/día o el uso continuo de corticoesteroides mayor a seis meses, no fue asociado con la aparición de crisis renal⁶⁶.

Sin embargo, cuando fue analizado independientemente el uso de prednisona sin la presencia simultánea de un índice de Rodnan modificado mayor a 20 o la presencia de contracturas articulares, no aumentó el riesgo de desarrollar crisis renal. Claro está que cuando se encuentran estos dos factores mas el

uso de prednisona el riesgo de desarrollar crisis renal se incrementa del 21% al 43%⁶⁵, constituyéndose en una situación clínica donde estaría realmente contraindicado el uso de corticoesteroides en esclerosis sistémica. Todavía no es claro qué dosis de prednisona aumenta el riesgo de desarrollar crisis renal, ya que como vemos los estudios son contradictorios. También se han propuesto como factores predictores una rápida progresión en el engrosamiento de la piel y la presencia de pericarditis, derrame pericárdico o insuficiencia cardiaca congestiva⁶⁴.

Se sabe que la lesión endotelial produce hipoperfusión renovascular, estimulando al aparato yuxtaglomerular con la consiguiente producción de renina. De esta forma se produce un círculo vicioso de hipoperfusión, hiperreninemia, hipertensión y vasoconstricción extensa⁶⁷. En base a este proceso fisiopatológico se han usado los Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA), como los pilares del tratamiento en crisis renal. Tras un seguimiento a una cohorte de pacientes que presentaron crisis renal, se encontró que el tratamiento con IECA disminuyó la mortalidad a un año del 76% al 15%, siendo la edad avanzada y la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva los principales factores pronósticos. A pesar de ello, el 44% de pacientes tratados con IECA fallecieron tempranamente o requirieron diálisis permanente. Dentro de los pacientes que sobrevivieron a diálisis más de tres meses y continuaron el tratamiento con los IECA, el 55% logró discontinuar la diálisis en comparación con el 0% del grupo que no recibió IECA⁶⁸. Posteriormente esta cohorte de pacientes con crisis renal fue ampliada y se comparó con una cohorte de pacientes que no desarrolló crisis renal. Se encontró que con IECAS hubo un 61% de buenos desenlaces clínicos entendido como no necesidad de diálisis o requerimiento de diálisis temporal, con una supervivencia a cinco años muy similar a los pacientes con esclerosis sistémica difusa que no desarrollaron crisis renal⁶⁹. En otro estudio que se evaluó bajo los mismos parámetros, se encontró que tan solo hubo buenos desenlaces clínicos en el 50% de los casos, a pesar de un tratamiento agresivo con IECA⁷⁰. Probablemente esto se deba a que el diagnóstico fue realizado con una creatinina sérica promedio de 4.4 mg/dl en comparación a 2.8 mg/dl del estudio que informó 61% de éxito, lo cual nos habla que la efectivi-

dad está directamente relacionada con el momento del diagnóstico. Está pendiente establecer si tiene algún efecto benéfico el uso de IECA como profiláctico de crisis renal, lo cual tendría un alto impacto en morbimortalidad.

Fenomeno de Raynaud

El Fenómeno de Raynaud se define como el vasoespasmo de arteriolas y arterias de pequeño calibre que se manifiesta clínicamente con tres fases: palidez secundaria a isquemia, cianosis producto del estasis venoso y rubor por hiperemia reactiva. Se presenta como síntoma inicial de esclerosis sistémica en el 70% de los casos y en la evolución de la enfermedad hasta un 95% de los pacientes lo padecerán. Su severidad es mayor que en el Fenómeno de Raynaud primario, ya que aparte de la anormalidad funcional desencadenada por el frío o por estímulo emocional, se encuentran cambios estructurales en los vasos sanguíneos como proliferación de la capa íntima y obstrucción intraluminal. Producto de ello el tratamiento del Fenómeno de Raynaud secundario a esclerosis sistémica es más complejo y la extrapolación de los buenos resultados obtenidos en Raynaud primario no es del todo aconsejable.

Los calcio-antagonistas son el grupo de medicamentos más utilizados para el control del Fenómeno de Raynaud, al inhibir la contracción del músculo liso y por ende el vasoespasmo. Tras un meta-análisis que incluyó la mejor evidencia disponible en pacientes con esclerosis sistémica, se encontró que el nifedipino a dosis de 40-60 mg/día VO disminuye en promedio de ocho episodios la frecuencia de Fenómeno de Raynaud durante un periodo de dos semanas y reduce la severidad de los episodios valorado mediante escala visual análoga en promedio del 35%⁷¹. En general es bien tolerado y sus efectos adversos más frecuentes incluyen dolor de cabeza, mareo, flush y edema de miembros inferiores. Otro calcio antagonista que se utiliza de rutina en pacientes con fenómeno de Raynaud es el Diltiazem, aunque su uso no está sustentado bajo un estudio con una muestra representativa de pacientes con esclerosis sistémica. Es más, en un pequeño ensayo clínico controlado que incluyó pacientes con fenómeno de Raynaud de ambos tipos a quienes se les administró diltiazem a dosis de 360 mg/día VO por 15 días, no hubo desenlaces positivos en el gru-

po de pacientes con fenómeno de Raynaud secundario a esclerosis sistémica. Por el contrario, en los pacientes con fenómeno de Raynaud primario si hubo disminución significativa en la frecuencia y severidad de los episodios⁷². Estos resultados parciales hacen necesario un estudio que aporte mayor información de Diltiazem, teniendo en cuenta que es uno de los principales medicamentos usados para el control del fenómeno de Raynaud.

El losartan a dosis de 50 mg/día VO fue evaluado en un estudio aleatorizado, en donde se comparó su efectividad para controlar la frecuencia y severidad de los síntomas de fenómeno de Raynaud contra nifedipino a dosis de 40 mg/día VO por quince semanas. Dicho estudio incluyó 27 pacientes con esclerosis sistémica que fueron mezclados en ambos grupos de tratamiento con pacientes que padecían fenómeno de Raynaud primario. Globalmente el rendimiento del Losartan fue mejor que el nifedipino informando una disminución en la severidad de los episodios de un 50% comparado con un 18% de Nifedipino; sin embargo, al analizar separadamente los pacientes con esclerosis sistémica, sus efectos benéficos sobre la frecuencia y severidad de los síntomas de fenómeno de Raynaud no fueron estadísticamente significativos⁷³. Quizá esto se debió a que el tamaño de la muestra no tuvo el poder suficiente para encontrar diferencias en el grupo de pacientes con esclerosis sistémica, lo cual no permite sacar conclusiones definitivas en relación con losartan.

Otra opción en el tratamiento de fenómeno de Raynaud es el uso de potentes vasodilatadores como los análogos de prostaglandinas. El Iloprost fue evaluado inicialmente en infusión continua a dosis de 0.5-2 ng/kg/min IV contra Nifedipino a dosis de 40-60 mg/día VO por un periodo de 16 semanas. Ambos redujeron la frecuencia 55% vs 41%, la duración 47% vs. 45% y la severidad de los episodios 35% vs. 31% respectivamente. Como vemos la efectividad de Iloprost fue mayor, sin embargo, las diferencias no fueron significativas a pesar de las diferentes rutas de administración.⁷⁴ Posteriormente se evaluó el medicamento con un mayor número de pacientes y en presentación oral mediante un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que involucró 308 pacientes con esclerosis sistémica. Se comparó iloprost a dosis de 100 mcg/día VO contra placebo

por seis semanas, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, incluso cuando se tuvo en cuenta otras variables como el uso de vasodilatadores, duración de la enfermedad, tipo de esclerosis sistémica o número basal de úlceras digitales⁷⁵. Esto permite concluir que Iloprost a dosis de 100 mcg/día VO no tiene efecto benéfico sobre fenómeno de Raynaud secundario a esclerosis sistémica.

Por otro lado, hay evidencia de que los inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa son útiles en el fenómeno de Raynaud, al permitir la acumulación de GMP(c) y, por consiguiente, la disminución de calcio intracelular. Tan solo se cuenta con una serie de casos de diez pacientes con esclerosis sistémica que muestran una reducción en la frecuencia y severidad de los episodios y una disminución importante de las úlceras digitales, con dosis que oscilan entre 12.5-100 mg/día VO de Sildenafil⁷⁶. Hallazgos similares se evidenciaron con bosentan que a dosis de 125-250 mg/día VO tuvo un impacto positivo en la prevención de nuevas úlceras digitales al instaurarse tratamiento por 16 semanas en comparación con placebo⁷⁷. También se han evaluado parcialmente la N-acetylcysteina, que en un estudio piloto a dosis de 15 mg/kg/hora IV en infusión por cinco días disminuyó la frecuencia y severidad de los ataques, así como el tamaño de las úlceras digitales en un 25%⁷⁸ y la aplicación tópica de gliceril trinitrato, un donante de óxido nítrico que aumenta el flujo sanguíneo digital medido por Doppler láser, en comparación con placebo⁷⁹.

Otros tratamientos que clásicamente se han utilizado para el fenómeno de raynaud secundario a esclerosis sistémica como prazosin y ketanserin han mostrado un beneficio muy leve y una incidencia importante de efectos adversos, lo cual hace que en la actualidad no sean recomendados para el tratamiento de esta patología⁸⁰⁻⁸¹.

Referencias

1. Jiménez SA, Hitraya E, Vargas J. Pathogenesis of scleroderma: collagen. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 647-674.
2. Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1982; 97: 652-659.
3. Jiménez SA, Sigal SH. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 1991; 18: 1496-1503.
4. Clements PJ, Furst DE, Wong W-K, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
5. Steen VD, Medsger TA, Jr. Skin flares in systemic sclerosis with diffuse scleroderma (dsSSc). *Arthritis Rheum* 2000; 43: S319.
6. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, et al. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6: 705-712.
7. Unemori EN, Pickford LB, Salles AL, Piercy CE, Grove BH, Erikson ME, et al. Relaxin induces an extracellular matrix-degrading phenotype in human lung fibroblasts in vitro and inhibits lung fibrosis in a murine model in vivo. *J Clin Invest* 1996; 98: 2739-2745.
8. Seibold JR, Korn JH, Simms R, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 871-879.
9. Erikson MS, Unemori EN. Relaxin clinical trials in systemic sclerosis. In: Tregear GW, Ivell R, Bathgate RA, Wade JD, eds. *Relaxin 2000*. Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2001; 373-381.
10. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *British Journal of Dermatology* 1998; 139: 639-648.
11. Black CM, Silman AJ, Herrick AI, et al. Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 299-305.
12. Pines M, Snyder D, Yarkoni S, et al. Halofuginone to treat fibrosis in chronic graft-versus-host disease and scleroderma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003; 9: 417-25.
13. Stratton R, Shiwen X, Martini G, et al. Iloprost suppresses connective tissue growth factor production in fibroblasts and in the skin of scleroderma patients. *J Clin Invest* 2001; 108: 241-250.
14. Cracowski JL, Girolet S, Imbert B, et al. Effects of short-term treatment with vitamin E in systemic sclerosis: a double blind, randomized, controlled clinical trial of efficacy based on urinary isoprostane measurement. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 98-103.
15. Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1017-1023.
16. Furst DE, Clements PJ, Hill S, et al. Immunosuppression with chlorambucil versus placebo for scleroderma: results of a three-year parallel, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 584-593.
17. Casas JA, Saway PA, Villareal I, et al. 5-Fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double-blind, placebo-controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 926-928.
18. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 992-996.

19. Basso M, Filaci G, Cutolo M, et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. *Ann Ital Med Int* 2001; 16: 233-239.
20. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 75-83.
21. Ellman MH, McDonald PA, Hayes FA. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study [abstract]. *Arthritis Rheum* 2000; 43(suppl): s392.
22. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6): 1351-1358.
23. Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF. Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an open-label multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 553-557.
24. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Reduced fibrosis and normalization of skin structure in scleroderma patients treated with thalidomide. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (1 suppl 9): s187.
25. Sinclair HD, Williams JD, Rahman MA. Clinical efficacy of antithymocyte globulin in systemic sclerosis: results of a placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 1994; 36 (1 suppl 9): s217.
26. Furst DE, McSweeney P, Nash R, et al. High-dose immunosuppressive therapy (HDIT) with autologous stem cell transplantation (SCT) for systemic sclerosis (SSc): results in the first 8 patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43 (1 suppl 9): s392.
27. McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, Stroek J, Crofford LJ, Dansey R, et al. High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcome. *Blood* 2002; 100: 1602-1610.
28. Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-522.
29. Yamane K. Endothelin and collagen vascular disease: a review with special reference to Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Intern Med* 1994; 33: 579-582.
30. Kim NHS, Rubin LJ. Endothelin in health and disease: endothelin receptor antagonists in the management of pulmonary artery hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2002; 7: 9-19.
31. Rubin LJ, Badesch DB, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
32. Badesch DB, Bodin F, Channick RN, Frost A, Rainisio M, Robbins IV, et al. Complete results of the first randomised, placebo-controlled study of bosentan, a dual endothelin receptor antagonist, in pulmonary arterial hypertension. *Curr Ther Res Clin Exp* 2002; 63: 227-246.
33. Barst R, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002; 212: 1860-1868.
34. Seibold JR, Langleben D, Badesch D, Naeije R, Simonneau G, Nazzareno Galie N, Barst RJ. Sitaxsentan, A Selective Endothelin-A Receptor Antagonist, Improves Exercise Capacity in Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Associated with Connective Tissue Disease (CTD). *Arthritis Rheum* 2005; 52(1 Suppl 9): s694.
35. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the systemic sclerosis spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-434.
36. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-427.
37. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T, et al. Sildenafil improved pulmonary hypertension and peripheral blood flow in a patient with scleroderma-associated lung fibrosis and the raynaud phenomenon. *Ann Intern Med* 2003; 139(10): 871-873.
38. Badesch D, Burgess G, Parpia T, Rubin LJ. Sildenafil Improves Exercise Ability and Hemodynamics in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (1 suppl 9): s693.
39. Nazzareno Galie N, Ghofrani HA, Adam Torbicki A, Bars RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2005; 353: 2148-2157.
40. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Chon Y, Elashoff R, Roth MD, et al. Scleroderma Lung Study Group. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 592-600.
41. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Ibrahim C. Haznedaroglu IC, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2256-2261.
42. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29: 298-304.
43. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29: 731-736.
44. Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002; 29: 2371-2378.
45. D'Angelo S, Cuomo G, Paone C, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: a preliminary safety study. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 393-396.
46. Dheda K, Lalloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004; 23: 306-309.
47. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, et al. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 689-702.
48. Rossa AD, Valentini G, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicenter study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. I. Clinical and epidemiological features of 290 patients from 19 centers. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 585-591.
49. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, et al. Esophagitis in scleroderma. *Gastroenterology* 1987; 92: 421-428.
50. Adhami T, Richter JE. Twenty-four hour pH monitoring in the assessment of esophageal function. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 13: 241-254.
51. Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendano L, et al. Metoclopramide response in patients with early diffuse

- systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 685-688.
52. Wang SJ, Lan JL, Lan JL, et al. Effects of cisapride on colonic transit in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 271-274.
 53. Wang SJ, La JL, Chen DY, et al. Effects of cisapride on oesophageal transit of solids in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 43-45.
 54. Barbey JT, Lazzara R, Zipes DP. Spontaneous adverse event reports of serious ventricular arrhythmias, QT prolongation, syncope, and sudden death in patients treated with cisapride. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2002; 7: 65-76.
 55. Coremans G, Kerstens R, De Pauw M, Stevens M. Effects of a new enterokinetic drug, prucalopride, on symptoms of patients with severe chronic constipation: A double-blind, placebo-controlled pilot study. *Gastroenterology* 1999; 116: (4 part 2): A978.
 56. Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, et al. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 194-197.
 57. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 259-263.
 58. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 29: 807-813.
 59. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Eng J Med* 1991; 325: 1461-1467.
 60. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1892-1901.
 61. Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 569-575.
 62. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, et al. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 409-413.
 63. Kenefick NJ, Vaizey CJ, Nicholls RJ, Cohen R, Kamm MA. Sacral nerve stimulation for faecal incontinence due to systemic sclerosis. *Gut* 2002; 51: 881-883.
 64. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 861-878.
 65. De Marco P, Weisman M, Seibold J, et al. Predictors and Outcomes of Scleroderma Renal Crisis The High-Dose Versus Low-Dose D-Penicillamine in Early Diffuse Systemic Sclerosis Trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2983-2989.
 66. 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: 1613-1619.
 67. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology* 2002; 41: 965-971.
 68. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-357.
 69. Steen V, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 6003.
 70. Walker JG, Ahern MJ, Smith MD, et al. Scleroderma renal crisis: poor outcome despite aggressive antihypertensive treatment. *Intern Med J* 2003; 33: 216-220.
 71. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-1847.
 72. Kahan A, Amor B, Menkes CJ. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 30-33.
 73. 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: 2646-2655.
 74. 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 randomized study. *BMJ* 1989; 298: 561-564.
 75. Wigley FM, Korn JN, 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; 41: 670-677.
 76. Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1387.
 77. Korn J, Mayes M, Matucci M, et al. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. Prevention by Treatment With Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 3885-3893.
 78. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol* 2001; 28: 2257-2262.
 79. Anderson ME, Moore TL, Hollis S, et al. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology* 2002; 41: 324-328.
 80. Pope J, Fenlon D, Thompson, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (1): CD000956. Review.
 81. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000956. Review.