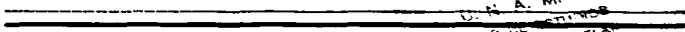


10524
17



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

D. N. A. M.
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN
Departamento de
Farmacia Profesional

**FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA
"ESCLERODERMIA: MANEJO TERAPEUTICO"**

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A :

CONCEPCION CITLALI DIAZ ROSAS

ASESOR: M. en FC. BEATRIZ DE JESUS MAYA MONROY

CUAUTITLAN IZCALLI, ESTADO DE MEXICO.

2003.

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MEXICO



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
P R E S E N T E

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria
„ Esclerodermia : Manejo terapéutico ”

que presenta la pasante: Concepción Citlali Díaz Rosas

con número de cuenta: 8640184-1 para obtener el título de :

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

A T E N T A M E N T E
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 10 de Marzo de 2007

MODULO

PROFESOR

FIRMA

I

M en FC María Eugenia R. Posada Galarza

II

M en FC Beatriz de Jesús Maya Monroy

III

M en FC Cecilia Hernández Barba

B

DEDICATORIAS

A la Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán
Con inmenso orgullo.

A mis profesores con gratitud, admiración y respeto.
En especial a mis profesoras:
Beatriz Maya M. Y Ma. Eugenia Posada G.
Por su gran paciencia y motivación, en la realización
de este trabajo.

A mis amigas y compañeras de carrera:
Isa, Faby, Paty V, Paty B, Chela y Angie.
Por el cariño que nos une.
Gracias por su amistad y apoyo.

Al IMSS
A mis superiores, compañeros y amigos de trabajo
En especial a mis amigos: **Car, Irma, Chayo, Conchita, Martha,**
Eva, Bety, Guille, Carmina, Mary, Edy y Chio.



A Dios
Con devoción y humildad.

A mi madre **Concepción Rosaa M.**
Por ser la inspiración de este pequeño
trabajo y de toda mi vida.
Gracias mamá.

A mi padre **Jorge Díaz V.**
Por todo su amor.
Te quiero papá.

A mi esposo **Tomás Juárez C.**
Por su amor, comprensión y apoyo incondicional.
Te amo Tom.

A mi hija **Ana Yenelli**
Mi milagro, con inmenso amor.
Eres mi alegría.

A mis hermanos **Tenoch, Flor, Katy, Quel.**
Mi sangre y compañeros de vida.
Los quiero mucho.

A mi gran familia por estar conmigo siempre.
A mi **Yoalli** con amor.

A mis amigos: **Paty G, Mago, Carmen, Claus, China, Coque,**
Fer, Saúl "flaco", Ale, Poncho, Saúl y Joel.

D

Indice	Pag.
1.Introducción	1
2.Objetivos	2
3. Generalidades	3
3.1 Definición de Esclerodermia	3
3.2 Clasificación de la Esclerodermia	3
3.3 Epidemiología	5
3.4 Inmunología básica y reacción autoinmune en la Esclerodermia	6
3.5 Concepto de manejo terapéutico	11
4. Manejo terapéutico de la Esclerodermia	12
4.1 Patogenia de la Esclerodermia	12
4.2 Manifestaciones clínicas en la Esclerodermia	14
4.3 Diagnóstico	18
4.4 Cuidados especiales, seguimiento y educación del paciente con Esclerodermia	20
4.5 Tratamiento farmacológico	26
5. Análisis del riesgo vs beneficio en la terapia farmacológica de la Esclerodermia	
5.1 Interacciones farmacológicas en la terapia farmacológica de la Esclerodermia	40
5.2 Inconvenientes y beneficios de la terapia farmacológica	47
5.3 Alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas	48
6. Discusión	50
7. Conclusiones	51
8. Bibliografía	52
9. Glosario de Términos Médicos	55

1. Introducción

La piel y las membranas mucosas del organismo son la primera línea de defensa en contra de agentes u organismos extraños, formando una barrera física, mediante mecanismos bioquímicos y fisiológicos, que dan lugar a lo que se conoce como inmunidad.

Bajo condiciones normales, estos mecanismos son capaces de reconocer los tejidos y sustancias químicas propias del organismo y a esto se le denomina tolerancia inmunológica. Sin embargo puede romperse este equilibrio desencadenando una enfermedad auto inmune, esto es, que el sistema inmune desconoce algunos tejidos o sustancias propias, y produce un ataque en contra de ellos.

Entre las enfermedades auto inmunes, se encuentra la Esclerodermia, la cual se caracteriza por lesiones inflamatorias, vasculares y fibróticas. Al darse la respuesta autoinmune sobre el endotelio vascular principalmente, hay una superproducción de tejido que se deposita en el sitio afectado. Este proceso es paulatino y afecta principalmente a epitelios de piel, pulmones, corazón, riñones, tracto gastrointestinal; y conduce finalmente a la atrofia e insuficiencia vascular de éstos órganos.(6)

Las causas del padecimiento no están bien esclarecidas y solo se mencionan algunas hipótesis sobre los posibles efectos desencadenantes. Por esta razón no se pueden establecer medidas preventivas para evitarla.

Su incidencia en la población es relativamente baja afectando principalmente a mujeres entre 30 y 45 años. Se han realizado diversos estudios epidemiológicos (principalmente en los Estados Unidos de Norteamérica), en el transcurso de varios años dada la poca frecuencia con que se presenta.(9)

Sin embargo, la importancia de la Esclerodermia no radica en su incidencia en la población, sino en las características del padecimiento, que, siendo multisistémico, crónico y degenerativo, a largo plazo puede resultar deformante, discapacitante y en ocasiones se desarrolla tan rápidamente que pone en peligro la vida del paciente.

La Esclerodermia es incurable por lo que solamente se ha sugerido el tratamiento a la sintomatología que se presenta en cada caso, pues también tiene variantes de gravedad con síntomas asociados a éstas. El tratamiento tiene que ser multidisciplinario, abarcando especialidades tales como: Reumatología, Dermatología, Cardiología, Neurología, Urología, Fisioterapia, Farmacología, Psicología y Psiquiatría cuando se acompaña de depresión, la cual es frecuente debido a la característica incapacitante y deformante del padecimiento. Al ser un tratamiento multidisciplinario se administran al paciente una serie de medicamentos para cada complicación, cuyo uso prolongado puede provocar efectos adversos, o por utilizar una gran cantidad de medicamentos, interactuar entre sí, haciendo fracasar la terapia.

La presente, es una revisión bibliográfica del tratamiento farmacológico y no farmacológico del paciente con Esclerodermia, a fin de dar una visión global y actualizada de los mismos, brindando información útil tanto a profesionales de la salud, como para personas que padecen la enfermedad y sus familias.

2. Objetivos

Objetivo General:

- **Realizar una revisión bibliográfica del Manejo terapéutico de la Esclerodermia, enfatizando el aspecto farmacológico.**

Objetivos Particulares

- **Analizar los tratamientos farmacológicos más comunes a este padecimiento y sus complicaciones.**
- **Analizar bibliográficamente el riesgo - beneficio de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos empleados en este padecimiento.**
- **Evaluar bibliográficamente el riesgo - beneficio de los medicamentos empleados para el tratamiento de la Esclerodermia, y que como consecuencia causan un daño renal en el paciente, agravando así su condición.**
- **Reportar alternativas terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas recientes al tratamiento del paciente con Esclerodermia.**

3. Generalidades

3.1. Definición de Esclerodermia

La Esclerodermia es un trastorno generalizado de arterias pequeñas, microvasos y tejido conectivo difuso de etiología desconocida, que se caracteriza por inflamación, fibrosis y degeneración (reacción cicatrizal), de órganos tales como la piel, tubo digestivo, pulmón, corazón y riñón; en el que la característica clínica es la piel dura y el pronóstico es la alteración orgánica.(1,2)

3.2. Clasificación

Los criterios empleados para clasificar la Esclerodermia se basan en el grado de afectación de órganos internos, extensión del compromiso cutáneo y pronóstico de la enfermedad.

- a) Esclerodermia localizada (Lineal y Morfea): Afecta principalmente a los niños y adultos jóvenes; no tiene implicaciones viscerales ni serológicas, por lo tanto es la forma más benigna de esta enfermedad, al limitarse a tejidos subcutáneo y músculo de una extremidad y / o la cara.

La Morfea inicia con zonas de eritema de la piel, que evolucionan a lesiones escleróticas de color marfil, Las placas crecen hasta un diámetro de centímetros y están rodeadas de un borde violáceo que indica inflamación. Estas lesiones pueden hacerse difusas en el proceso denominado Morfea generalizada, pero frecuentemente se blandecen a lo largo de meses e incluso años.

La forma lineal se denomina así, porque las lesiones forman bandas lineales que atraviesan extremidades, frente, tronco y cuero cabelludo frontoparietal (o en "sablazo"), lo que ocasiona una asimetría facial un tanto deformante.

- b) Esclerosis sistémica limitada. (Síndrome de CREST)

Se define por un engrosamiento sistémico limitado de extremidades, dedos y cara. Las siglas corresponden a C: Calcinosis, R: Fenómeno de Raynaud, E: Enfermedad Esofágica, S: Esclerodactilia, T: Telangiectasias, que caracterizan a esta variante.

En general los pacientes afectados por el Síndrome de CREST tienen el mejor pronóstico al no sufrir gran afectación en órganos internos, principalmente en riñón y corazón, aunque tienen mayor incidencia de hipertensión pulmonar y enfermedad esofágica. La afectación pulmonar es potencialmente fatal y de inicio crónico (10 a 20 años después del comienzo de la enfermedad).

c) Esclerosis sistémica difusa

Es de todos los tipos de esclerodermia, la de peor pronóstico por lo súbito de las manifestaciones y el grado de afectación de los órganos internos, lo que conduce a la muerte en el transcurso de pocos años.

La Esclerosis sistémica también puede cursar con sintomatología de otras conectivopatías o enfermedades autoinmunes en lo que se denomina Síndrome de superposición, generalmente asociada a Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y Polimioscititis. A esto también se le conoce como Enfermedad mixta del tejido conectivo.

d) Esclerodermia "sine Esclerodermia "

Es un proceso infrecuente en el que se presentan las manifestaciones en órganos internos, alteraciones vasculares y serológicas características, sin alteraciones cutáneas clínicamente detectables. Esta variante fue descrita por Rodnan y Fennel en 1962.(4,18)

Existen otras enfermedades similares a Esclerodermia que deben diferenciarse de ésta:

e) Fascitis eosinofílica

Es un síndrome que en su fase aguda es diferente a Esclerodermia y se asemeja a ésta en su etapa crónica. Se caracteriza por la inflamación generalizada, seguida de esclerosis de la dermis, tejido subcutáneo y fascia profunda.

Los pacientes no presentan síndrome de Raynaud ni afectación en los órganos internos.

Existe un rápido avance de la enfermedad caracterizado por eosinofilia periférica, induración de la piel, anemia aplásica y síndromes mieloproliferativos. Sin embargo se produce una mejoría espontánea y en ocasiones una remisión de la enfermedad al cabo de 2 a 5 años.

f) Eosinofilia mialgia

En 1989 esta enfermedad se asoció al consumo del L-Triptófano manufacturado por una empresa japonesa, al aumentar el número de casos de consumidores con lesiones tipo esclerodérmicas, mialgias y eosinofilia. Se presumió que un dímero del L-Triptófano era el contaminante causal, resultado de modificaciones en el proceso de manufactura. Aunque no se descubrió en sí cual era el agente causal, los productos con L-Triptófano fueron retirados del mercado.

La enfermedad presenta las siguientes manifestaciones clínicas: febrícula, disnea, tos, artralgias, eritema, calambres musculares y mialgias graves. Al paso de dos o tres meses aparecen cambios cutáneos similares a esclerodermia, además de neuropatías, arritmias, hipertensión pulmonar y síntomas de fascitis eosinofílica.

Sin embargo las manifestaciones pulmonares son menores y no presentan síndrome de Raynaud. La patogenia se desconoce por el momento.(2,3,4,5)

3.3 Epidemiología de la Esclerodermia

La Esclerodermia es una enfermedad de muy poca incidencia en la población mundial, por lo que se han realizado muy pocos estudios epidemiológicos al respecto de ella. Dichos estudios se han realizado en grandes intervalos de tiempo (hasta de 30 años) reportándose incidencias anuales de 14.1 casos por millón de habitantes, entre 3 y 10 nuevos casos por año y una prevalencia de 60 a 200 casos por millón de habitantes.(8,23)

Alrededor del mundo se han descrito casos de esclerodermia, tal es el caso de Japón, (con 7 casos por millón de habitantes) , Nigeria, Rusia, México, Polinesia y Estados Unidos, siendo éste país quien más estudios epidemiológicos ha realizado al respecto. En México son muy pocos los estudios epidemiológicos realizados. (9)

Se sabe que la incidencia es mayor en mujeres entre los 30- 45 años.

3.4 Inmunología básica y reacción autoinmune en la Esclerodermia.

Inflamación.

La inflamación es una reacción de respuesta del organismo a factores de agresión caracterizada por: enrojecimiento del área, dolor, aumento de la temperatura y volumen (edema) y a veces pérdida de la función. Estos eventos ocurren con el fin de eliminar microbios, toxinas o materia extraña en los sitios de lesión donde se produce. Es uno de los sistemas no específicos de defensa del organismo y consta de las siguientes fases.

- I. **Vasodilatación.** Es el aumento del calibre de los vasos sanguíneos que permite que más sangre llegue al sitio de lesión con el fin de dar acceso a sustancias y células implicadas en el proceso inflamatorio, y al mismo tiempo eliminar productos tóxicos y células muertas.

- II. **Aumento en la permeabilidad de vasos sanguíneos.** Para precisamente permitir el paso de células y sustancias de los vasos al lugar de lesión. Las sustancias mencionadas además están implicadas en otras fases y son:
 - a) **Histamina.** Contendida en las células cebadas del tejido conectivo, en las plaquetas y en los basófilos, provoca vasodilatación y aumento de la permeabilidad. Su liberación está mediada por fagocitos (neutrófilos y macrófagos).
 - b) **Cininas.** Cumplen la misma función que la histamina, además de ser quimiotácticos, es decir, que atraen a otras células al sitio de lesión.
 - c) **Prostaglandinas.** Se liberan de células dañadas e intensifican la acción de las primeras. También son quimiotácticas.
 - d) **Leucotrienos.** Producidos por las células cebadas y los basófilos, aumentan la permeabilidad y son quimiotácticos.
 - e) **Complemento.** Es un grupo de proteínas plasmáticas que pueden provocar lisis celular. Se llaman así en conjunto por "complementar" algunas reacciones inmunes en donde participan los anticuerpos. También provocan la liberación de histamina, actúan como quimiotácticos atrayendo a las células involucradas en la fagocitosis y favoreciendo su acción.

- III. **Formación de Fibrina.** Debido a la permeabilidad aumentada de los vasos, sale de ellos una proteína de la sangre llamada fibrinógeno, (formada por los fibroblastos) que al llegar al sitio de lesión forma una red insoluble o fibrina, misma que atrapa sustancias tóxicas y microbios evitando su propagación, formándose también un coágulo que intenta reparar el sitio de lesión.

- IV. **Migración de Fagocitos.** Las células especializadas en la fagocitosis recubren el endotelio vascular (marginación) y pasan a través de ellos para llegar al área dañada por medio de un movimiento ameboide llamado diapédesis. La primera línea de defensa en este mecanismo son los neutrófilos, seguidos de macrófagos, que tienen mayor poder fagocítico engullendo tejido destruido conjuntamente con neutrófilos y microbios muertos.

- V. **Formación de Pus.** El pus es un líquido denso formado de tejido y leucocitos muertos, que se produce como resultado del proceso inflamatorio. Cuando la infección termina, se reabsorbe con el paso de algunos días.

Inmunidad celular y humoral

El cuerpo humano está capacitado para su defensa en contra de los organismos invasores como bacterias, virus, toxinas y hongos, por medio de dos tipos de respuesta: respuesta específica y respuesta inespecífica.

La respuesta específica consta de la llamada inmunidad celular, mediada por células; y la inmunidad humoral, mediada por sustancias llamadas anticuerpos. Ambas son producto de la acción del tejido linfóide: ganglios linfáticos, bazo, aparato digestivo y médula ósea.

- I. **Inmunidad celular.** Para que este tipo de respuesta inmune se lleve a cabo debe haber previamente un tipo de respuesta no específica, la fagocitosis, la cual es el proceso por el cual las células involucradas en él (macrófagos y neutrófilos) ingieren y destruyen partículas extrañas o microorganismos.

Las células fagocíticas tienen la capacidad de migrar al área donde se presenta la infección; son granulocitos neutrófilos y monocitos macrófagos. Sin embargo también existen otras que permanecen fijas aciertos tejidos del organismo y reciben su nombre de acuerdo al sitio donde se encuentran. Así podemos encontrar en la piel y capas subcutáneas, a los histiocitos, en hígado a las células reticuloendoteliales estrelladas, en pulmón a los macrófagos alveolares, en el cerebro a las células de la microglia; en bazo, ganglios linfáticos y médula ósea a los macrófagos tisulares; Al conjunto de macrófagos fijos y migrantes se le conoce como sistema de macrófagos tisulares o fagocítico mononuclear (antes conocido como Sistema Reticuloendotelial).

Estas células fagocíticas tienen la capacidad de ser atraídas por los microorganismos (quimiotaxis), unirse a ellos (adherencia), extender su membrana para rodearlos y engullirlos (ingestión) y finalmente procesarlos mediante enzimas (digestión). En esto consiste la Fagocitosis. Al final, el macrófago puede "presentar " en su membrana el antígeno (la fracción o

cuerpo extraño al organismo) a la célula T, responsable de la inmunidad celular, para que lo reconozca como extraño.

Para que este reconocimiento pueda ocurrir debe presentarse junto con el antígeno del microorganismo, un antígeno asociado a los leucocitos humanos llamado HLA (antígeno de histocompatibilidad).

Los antígenos HLA son únicos en cada persona y pueden identificar tejidos propios ya que están determinados genéticamente, ya sea por un grupo de genes o por un cromosoma único (cromosoma B). En el proceso de presentación, los macrófagos secretan sustancias que estimulan el crecimiento de las células T (interleucina 1 o IL-1 e Interferones).

Existen diversos tipos de células T capaces de responder a uno o a un grupo específico de antígenos, para ser activadas en el momento en que dichos antígenos entran al organismo. Al ser presentado el antígeno específico, la célula T correspondiente (sensibilizada) aumenta de tamaño, se diferencia y divide en células idénticas entre sí (clonación).

Existen varios tipos celulares en la clona:

a) Células T citotóxicas o asesinas. Estas migran al sitio de invasión, se unen a la célula invasora, secretan una linfocina (FT o Factor de Transferencia) que reacciona con otras células T no sensibilizadas para que tomen sus mismas características.

Otras linfocinas que produce son: factor quimiotáctico de los macrófagos, factor de inhibición de los macrófagos, el factor mitogénico, que favorece que los linfocitos T no sensibilizados se dividan más rápidamente, y los Interferones, que inhiben la replicación viral y refuerzan la acción citotóxica.

b) Células T Ayudadoras . Promueven la producción de anticuerpos por las células B, secretan la Interleucina 2 (IL-2) que favorece la producción de células T citotóxicas. También secretan sustancias que promueven la respuesta inflamatoria.

c) Células T Supresoras. Inhiben las actividades de otras células varias semanas después de que se han activado.

d) Células T de Hipersensibilidad retardada. Estas regulan la respuesta de hipersensibilidad (alergia) y rechazo de órganos de transplante.

e) Células T Amplificadoras. Estimulan a las otras células T para intensificar sus efectos.

f) Células T de Memoria. Reconocen a los antígenos invasores originales para una segunda respuesta si se da el caso, más intensa que la primera.

Existen otra población de células T con características similares a las citotóxicas, que actúan en forma espontánea, destruyendo por medio de la linfotóxina llamada Perforina. Brindan una primera línea inmediata en contra

de las células cancerosas y células infectadas por virus. Son las llamadas Células asesinas naturales o NK, por sus siglas en inglés (Natural Killer).

II

Inmunidad Humoral. La inmunidad humoral está mediada por las células B. Estas responden al estímulo inmune, diferenciándose en lo que se llama célula plasmática, misma que produce anticuerpos específicos que circulan en la linfa y en la sangre para llegar al sitio de infección.

El antígeno se une a los anticuerpos de la célula B, es procesado y presentado junto con el HLA, y puede ser reconocido por una célula T ayudadora. Esto favorece la división de la célula B y promueve su diferenciación a Célula plasmática.

Hay una proliferación de células plasmáticas que secretan anticuerpos, que son proteínas que se unen al antígeno para su destrucción. Dicha proliferación también está mediada por la interleucina 1(IL-1) que secretan los macrófagos.

Hay una secreción aproximada de 2000 moléculas de anticuerpos por segundo por cada célula, que ocurre hasta la muerte de la célula plasmática (4 o 5 días).

Las células B no activadas a células plasmáticas, se denominan células de memoria, que reaccionan con mayor rapidez y fuerza ante la invasión del antígeno precedente.

Cada antígeno específico activa a una clona en particular de células B, pues éstas tienen en su superficie una molécula del anticuerpo específico para ése antígeno y que será producido al ser activadas por dicho antígeno.

Los anticuerpos producidos entran a circulación formando complejos antígeno-anticuerpo al unirse a su antígeno correspondiente, mismos complejos que activan a las enzimas del sistema conocido como complemento y lo unen a la superficie del antígeno.

El complemento consta de una serie de proteínas que interactúan en reacciones consecutivas formando estructuralmente un orificio en la membrana del microorganismo provocando su destrucción. También puede favorecer la liberación de histamina de las células cebadas, los basófilos y las plaquetas en el proceso de inflamación. Además participan en la fagocitosis uniéndose a la superficie del microorganismo en lo que se conoce como opsonización.

La piel y la inmunidad

La piel como componente activo del sistema inmune contiene algunas células como las de Langerhans (o queratinocitos), presentan el antígeno a células T ayudadoras presentes en la epidermis, producen IL-1 y activan la producción de IL-2, lo que ocasiona

una proliferación de células T mismas que entran al sistema linfático y se distribuyen en el organismo.

Por su parte las células de Granstein o dendrocitos granulares no pigmentados, interactúan a su vez con las células T supresoras, para regular dicha respuesta inmunológica.(2,5,6)

Respuesta inmune en la Esclerodermia

La característica principal de la Esclerodermia es la hiperproducción de colágeno y otras proteínas en la piel y órganos involucrados. Aunque la patogenia es desconocida, en ella se relacionan mecanismos inmunológicos además de lesiones vasculares y activación de fibroblastos, responsables de la producción de fibrina y tejido cicatrizal; y se les conoce como "Fibroblastos de Esclerodermia".

Para explicar la lesión endotelial se ha detectado un factor citotóxico endotelial presente en las células T activadas. Se observan también anticuerpos antiendotelio circulantes y también Factor de necrosis tumoral (FNT), que favorece conjuntamente la lesión al endotelio y la fibrosis.

En la inmunidad celular es un factor importante para la fibrosis. Hay una infiltración de células T y monocitos en el área de fibrosis cutánea. Las células T involucradas suelen ser células T colaboradoras, ya que se han detectado niveles elevados de IL-2, receptores de IL-2 y antígenos de células T colaboradoras, lo que indica su activación.

La laminina y el colágeno (tipo IV), componentes de la membrana basal del endotelio inducen una transformación in vitro de los linfocitos de los pacientes con esclerodermia lo que sugiere que la inmunidad celular está dirigida al endotelio.

Los altos niveles de IL-1 y FNT circulantes indican activación de monocitos, por otra parte estas dos interleucinas activan a los fibroblastos.

Se ha visto un aumento de células cebadas en la dermis; la degranulación de éstas produce a su vez fibrosis. Se ha sugerido que la degranulación citada podría estar mediada por las células T.

También en la esclerodermia hay anomalidades humorales. El 95% de los pacientes desarrollan anticuerpos antinucleares, contra el colágeno tipo IV y la laminina, cuya importancia en el padecimiento se desconoce por el momento.

La actividad de los fibroblastos en la respuesta autoinmune, consiste en activar a las células T, favoreciendo su actividad productora de IL-2 y promotora de producción de anticuerpos.(7)

3.5 Concepto de Manejo terapéutico

Manejo terapéutico se puede definir como la serie de procedimientos encaminados a la profilaxis, tratamiento de una enfermedad o síndrome, y si es el caso, la rehabilitación del paciente cuando el padecimiento produzca incapacidad.

Estos procedimientos pueden ser tanto farmacológicos como no farmacológicos y son el campo de acción de todo el personal de salud: Médicos, Especialistas, Enfermeras, Farmacéuticos, etc.

En el ámbito no farmacológico se involucran medidas preventivas, procedimientos clínicos para el diagnóstico (historia clínica, exploración física, datos de laboratorio, estudios de gabinete: rayos X, electrocardiografía, ultrasonido, etc.), procedimientos quirúrgicos cuando es necesario, aplicación de fisioterapia, rehabilitación, terapia psicológica, información y educación al paciente, en general, una serie de medidas que favorezcan un estilo de vida saludable.

La terapia farmacológica involucra el uso de uno o varios medicamentos prescritos por el médico y administrados en un espacio determinado de tiempo, y que en ocasiones puede ser un tratamiento crónico.

El papel del QFB en éste ámbito debe ser determinante, pues es el profesional de la salud familiarizado con los medicamentos. Puede evaluar las terapias en cuanto a su efectividad, los efectos adversos que puede ocasionar. Así también en el caso de una terapia con dos o más medicamentos detectar interacciones entre ellos, causa frecuente de un efecto adverso o la anulación de un efecto deseado.

Con base en lo anterior, el QFB puede rediseñar una alternativa en la terapia farmacológica involucrándose más estrechamente con el equipo de salud, en la atención del paciente.

El QFB también debe interactuar directamente con el paciente en cuanto a la resolución de sus dudas respecto al tratamiento farmacológico, forma de uso, reacciones secundarias probables, forma de almacén de los medicamentos, la importancia del cumplimiento, sobre todo si se trata de un tratamiento crónico. También en éstos casos es de gran importancia el seguimiento del paciente para evaluar la eficacia de la terapia farmacológica.

Así mismo debe manejar aspectos educacionales que proporcione tanto al paciente como a las personas cercanas a él, la información y actitud necesarias para el éxito en las metas trazadas en la terapia.

4. Manejo terapéutico de la Esclerodermia

4.1. Patogenia de la Esclerodermia

La etiología de la Esclerodermia no ha sido dilucidada aún, sin embargo existen hipótesis al respecto.

Furst y colaboradores han sugerido una hipótesis unificada donde interrelacionan diferentes factores como la predisposición genética, estímulos ambientales, daño vascular, reacción inmunológica e hiperproducción de colágeno.

La predisposición genética se trata de demostrar mediante datos de antecedentes familiares de personas enfermas, así como de dos modelos genéticos con animales.

Uno de estos modelos realizado en la Universidad de California (UCD) muestran la enfermedad sistémica en cuanto a daño en órganos, con infiltración de células T y fibrosis. El otro modelo real, realizado en ratones muestra el daño en piel, pero no en órganos.

Por otra parte se asocian algunos factores ambientales a la esclerodermia, tales como la exposición al sílice, influencias virales, consumo de aceite de oliva contaminado (España, 1982), consumo de L-Triptófano en cuyo proceso de obtención se utilizó cloruro de vinilo, etc.

Hay cierto grado de controversia en cuanto a si los implantes de silicón en seno producen la enfermedad.

Se considera también que el Síndrome de Raynaud, que acompaña a esta enfermedad, produce el daño vascular que a su vez favorece la liberación de moléculas mediadoras tales como el Factor de transformación del crecimiento β (TGF- β), algunas interleucinas como la IL-4, IL-6, e IL-8 y los productos de activación plaquetaria, todos estos inductores de la fibrosis y la hiperproducción de colágeno característica de ésta enfermedad.

La respuesta celular inmune presente en la esclerodermia puede estar activada tanto por la carga genética de quien la padece, como por su entorno ambiental, siendo éste en ocasiones como un disparador inicial.

Prescott y col. encontraron infiltraciones celulares de la población T en biopsias de piel y tejido broncoalveolar, así como en tejido de otros órganos afectados.(7)

Se han encontrado también elevadas concentraciones séricas de adenosina deaminasa, citocinas y anticuerpos, evidencia de activación inmune de células T. Estas sustancias son de valor diagnóstico y comprenden: anticuerpos antitopoisomerasa, o anticuerpos de la esclerodermia (Sci-70), interleucinas 2, 4, 6 y 8, Factor de necrosis tumoral (TNF), anti RNA y anticuerpos anticentrómero.

Esta liberación de citocinas, principalmente de la IL-2 e IL-4, favorece la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno. Así también el TNF estimula la proliferación fibroblastos. El TGF- β liberado también tiene al parecer, influencia en la producción de fibrosis.

También se ha observado que el Interferón γ es un potente inhibidor en la producción de colágeno, estando disminuido en la enfermedad, incrementa dicha producción.

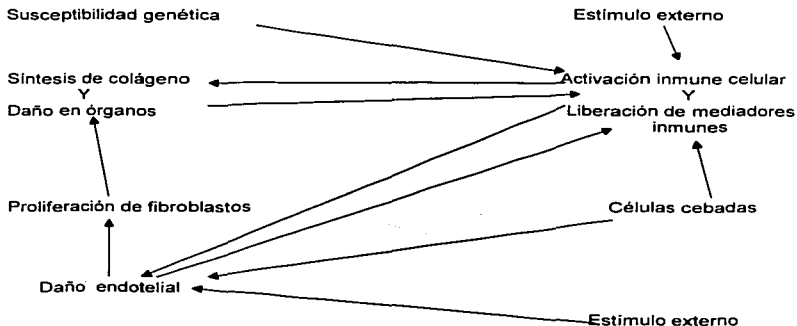
Los mediadores también favorecen el daño celular incrementando los niveles del factor de Von Willebrand, que es una proteína de la coagulación, y la activación plaquetaria demostrada por los niveles séricos elevados de β -Tromboglobulina, del factor plaquetario IV y de agregados plaquetarios circulantes encontrados en los pacientes.

Las células cebadas por su parte, participan en la inflamación tisular, al haber liberación de histamina, y esto a su vez produce fibrosis, favoreciendo el cuadro clínico.

El daño vascular puede inducir a la proliferación de fibroblastos, lo que a su vez incrementa la producción de colágeno. Para completar este ciclo se postula que el colágeno por sí mismo favorece la activación inmune celular y humoral, misma que actúa sobre las células endoteliales, produciendo daño vascular, cerrando el ciclo y perpetuando así la enfermedad.(7)

Se ha encontrado relación entre el daño vascular y la presencia de anticuerpos anti anexina V en Lupus eritematoso y en Artritis reumatoide. Se ha podido demostrar su presencia en esclerodermia, asociándola a daño vascular e isquemia digital.(37).

El mecanismo de la Patogenia de la Esclerodermia se ilustra en la figura 1.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Figura 1. Patogenia de la Esclerodermia. Hipótesis. Tomada de *The Journal of Rheumatology*, 1997, vol:24, supl:48, pg:53

4.2 Manifestaciones clínicas

a) Síndrome de Raynaud

El síndrome de Raynaud, se presenta en el 95% de los casos de Esclerodermia difusa. Se define como la vasoconstricción de las arterias de pequeño calibre de los dedos de manos y pies, en ocasiones de la punta de la nariz, y de los pabellones auriculares. Este fenómeno se agrava con el frío, la vibración y el estrés. También se observa una palidez o bien, cianosis asociada a entumecimiento, y rubor asociado a dolor y hormigueo.

Estas complicaciones pueden incluso llegar a la necrosis y amputación de los dedos de las extremidades.

b) Síndrome de Sjögren

Este es otro síndrome asociado a la Esclerodermia, y se caracteriza por la infiltración linfocitaria de las glándulas salivales, lagrimales y sebáceas, lo que produce cierta atrofia de éstas, produciéndose sequedad en ojos, boca, otras mucosas y la piel. Este síndrome acompaña también a otras enfermedades autoinmunes tales como la Artritis reumatoide y el Lupus eritematoso sistémico, y puede estar presente o no en la Esclerodermia.(13)

c) Manifestaciones cutáneas

Estas manifestaciones son las más notorias en la enfermedad. En la fase inicial hay entumecimiento de dedos y manos que puede prolongarse a antebrazos, pies, parte inferior de las piernas y cara.

En esclerodermia difusa, las alteraciones cutáneas son más generalizadas y afectan a extremidades, cara y tronco.

La rápida evolución de afectación en piel, se asocia con mayor riesgo de afectación visceral, afectándose básicamente el pulmón y el corazón.

En la esclerodermia limitada, las alteraciones cutáneas quedan restringidas a los dedos o áreas distales de las extremidades y cara. Tras muchos años de enfermedad la piel puede blandecerse y volver a tener un grosor normal o bien, aparecer delgada y atrófica.

Pueden manifestarse también ulceraciones en yemas de los dedos y sobre las prominencias óseas resultado del estiramiento excesivo de la piel.

La piel presenta una intensa pigmentación aún sin exposición al sol, desaparece el pelo de piel, así como las glándulas sudoríparas y sebáceas, de forma que la piel aparece seca y áspera.

En la esclerodermia limitada, se pueden formar en la piel depósitos de calcio en tejido subcutáneo.

La afectación de la cara en ambos tipos da como resultado la pérdida de las arrugas y la expresión facial.

d) Manifestaciones osteomusculares

Más de la mitad de los pacientes con esclerodermia presentan dolor, tumefacción y rigidez en los dedos de las manos y en las rodillas. Puede haber una poliartritis simétrica similar a la Artritis reumatoide.

Los pacientes con afectación cutánea grave presentan debilidad muscular y mioscitis. Además se puede observar reabsorción ósea en costillas, mandíbula y ángulo mandibular.

e) Manifestaciones gastrointestinales

Los síntomas de afectación esofágica se detectan en más del 50% de los pacientes, y comprenden: náusea, pirosis en la región epigástrica retroesternal y regurgitación del contenido gástrico.

Hay una disminución del tono muscular y ulceración en el esófago (esofagitis péptica). La disfagia es secundaria a la pérdida de la motilidad esofágica por disfunción neuromuscular, resultado de la atrofia provocada por la enfermedad.

En fases avanzadas se observa dilatación y atonía de la porción inferior del esófago, además de reflujo. El estómago muestra la presencia de dilatación y se retrasa el vaciamiento gástrico.

La hipomotilidad del intestino delgado produce sensación de distensión y dolor abdominal y puede haber obstrucción intestinal o parálisis. Todo esto desencadena un síndrome de malabsorción con pérdida de peso, diarrea y anemia, que se debe a una proliferación bacteriana por intestino atónico, o por la atrofia de los ganglios linfáticos presentes en todo el tracto digestivo debida a la fibrosis.

La afectación del intestino grueso puede producir estreñimiento crónico e impactación fecal. También puede haber presencia de divertículos.

En ocasiones se presenta la incontinencia fecal. Las alteraciones gastrointestinales pueden aparecer independientes de la afectación cutánea y de otras afectaciones.(12)

f) Manifestaciones pulmonares

El pulmón, que es un órgano altamente vascularizado, se compromete, al igual que el riñón, tempranamente en esta enfermedad. Aparentemente, lo primero que ocurre, es el daño de las células endoteliales de los vasos sanguíneos pulmonares. Dos terceras partes de los pacientes presentan estas alteraciones. Los síntomas más frecuentes son la disnea y la tos seca. Puede o no haber fibrosis pulmonar, y los que la presentan pueden cursar asintomáticos.

Debido al reflujo gástrico secundario se puede producir neumonía por broncoaspiración. La superposición de neumonía bacteriana o viral puede ser una complicación grave en fibrosis pulmonar.

En ausencia de fibrosis puede haber hipertensión arterial pulmonar que se manifiesta mediante un empeoramiento progresivo de la disnea, con aparición de insuficiencia cardíaca.

El pronóstico de la enfermedad es muy malo después de la aparición de la hipertensión pulmonar, pues la supervivencia media es de dos años aproximadamente.

Existe además una relación entre esclerodermia limitada e hipertensión pulmonar, siendo muy frecuente su aparición conjunta.(4,10,11)

g) Manifestaciones cardíacas

La mayoría de los pacientes con esclerodermia difusa presentan anomalías cardíacas que incluyen pericarditis, insuficiencia cardíaca, y diferentes grados de bloqueo cardíaco o arritmias.

Hay fibrosis del miocardio lo que se evidencia al estar alterada la función ventricular izquierda.

Hay necrosis como consecuencia a lesiones del miocardio por vasoespasmo de los vasos coronarios.

La insuficiencia ventricular izquierda es causada por la hipertensión sistémica, al igual que la insuficiencia renal.

h) Manifestaciones renales

La insuficiencia renal es causa de la mitad de los decesos en la enfermedad y la complicación más importante en la esclerodermia. En la esclerodermia difusa es más severa y hay un riesgo elevado asociado a pacientes con un engrosamiento cutáneo progresivo entre el segundo y tercer año de transcurso de la enfermedad.

La hipertensión sistémica evoluciona rápidamente a insuficiencia renal. Hay hematuria, proteinuria y oliguria.

El mecanismo de crisis hipertensiva está dado por la activación del sistema renina-angiotensina. La insuficiencia renal puede presentarse en forma silenciosa con el avance de la enfermedad, en forma de hipertensión y proteinuria en grado leve o moderado, y es una de las complicaciones más importantes en la Esclerodermia.

i) Otras

Como ya se mencionó, la insuficiencia renal está estrechamente ligada a hipertensión sistémica. En esta se manifiesta cefalea grave, retinopatía, convulsiones y la ya mencionada insuficiencia vascular izquierda.

Por otra parte puede haber hipotiroidismo asociado a la presencia de anticuerpos anti tiroideos y fibrosis de la tiroides.

También hay manifestaciones neurológicas no muy frecuentes, como neuralgia del trigémino, signo de Tinel y Phalen, donde se ve afectada la respuesta motora de mano, brazo y cuello.

Asociado a anomalías vasculares y del sistema nervioso autónomo puede presentarse impotencia en el varón.

4.3 Diagnóstico

CrITERIO CLÍNICO

Es el principal instrumento de diagnóstico para la esclerodermia, ya que las pruebas de rutina del laboratorio como son: anticuerpos antinucleares, anti RNA, anticentrómero, etc., no son específicas para esta enfermedad autoinmune, y pueden estar presentes en otras conectivopatías.

Por lo tanto se deben considerar las manifestaciones clínicas mencionadas, además de una minuciosa exploración física.

De acuerdo con el Colegio Americano de Reumatología se toman en cuenta ciertos criterios: se dice que un paciente padece esclerodermia si presenta un criterio mayor o dos o más criterios menores de los listados a continuación.(4)

Criterios mayores

- Engrosamiento simétrico, tensión e induración de la piel de dedos, manos y articulaciones.
- Afectación de toda la mano.
- Afectación de rostro, cuello y abdomen.

Criterios menores

- Cambios cutáneos limitados a dedos de la mano.
- Cicatrices con depresiones en los dedos.
- Pérdida de sustancia en los pulpejos de los dedos de la mano.
- Fibrosis pulmonar basal, que en radiografía da aspecto de "panal de abeja".

Aquí radica la importancia del examen físico de la piel, especialmente la de manos, cara y torso para detectar edema o tensión, así como la búsqueda de ulceraciones, pérdida de expresión y arrugas faciales

El examen pulmonar se encamina a la búsqueda de fibrosis. La radiología da la imagen característica de las enfermedades pulmonares difusas con sombras reticulares y reticulonodulares de predominio basal y distribuidas en ambos campos. La actividad inflamatoria puede evaluarse con el estudio de las células y de los mediadores o enzimas recuperadas mediante lavado broncoalveolar (LBA).(10)

El examen cardíaco debe evaluar tamaño, soplos, arritmia o indicaciones de insuficiencia cardíaca, congestiva o pericarditis. De gran utilidad resulta el electrocardiograma para detectar afección cardíaca en etapas primarias de la enfermedad, tanto por su precisión como por su costo relativamente bajo.(34)

Debe vigilarse la hipertensión sistémica, que puede ser causa de insuficiencia renal.

El examen neurológico debe incluir pruebas como los signos Tinel y Phalen que evalúan afectación nerviosa en la extensión de mano, brazo y cuello; y las pruebas de Adson y Allen que evalúan la afectación nerviosa en vasos grandes, causados por el fenómeno de Raynaud.(4)

Así también es de gran importancia el apoyo en el diagnóstico de estudios de laboratorio, principalmente:

- Examen general de orina: con hematuria y/o proteinuria.
- Hemograma: con anemia leve o moderada (10 a 12 g/dl), velocidad de sedimentación globular aumentada.
- Anticuerpos antinucleares y anticentrómero.
- Anticuerpos anti Scl-70 (antitopoisomerasa 1) presentes en 20% del Síndrome CREST y 30% en Enfermedad Difusa.
- Anticuerpos anti RNA polimerasa (especificidad no demostrada).
- Hipergamaglobulinemia.

También es de utilidad la capilaroscopia de los pliegues ungueales en pacientes con síndrome de Raynaud, los cuales son típicos con áreas de ausencia de capilares y avasculares.

La biopsia de tejido cutáneo afectado es de gran utilidad para el diagnóstico, encontrándose fibrosis en tejido e infiltración celular, principalmente de células T.

4.4 Cuidados especiales. Seguimiento y educación del paciente con Esclerodermia. (Aspectos no farmacológicos)

El enfermo de esclerodermia debe seguir una serie de recomendaciones encaminadas al tratamiento de sus complicaciones y a evitar la exacerbación de los síntomas. Para ello debe considerar los siguientes cuidados especiales:

Síndrome de Raynaud

Para evitar el agravamiento del síndrome de Raynaud hay que impedir la exposición al frío lo que favorece la vasoconstricción. Se recomienda el uso de ropas protectoras, en especial guantes, pues los dedos de las manos son los más afectados en éste síndrome.

También se recomienda el masaje con lanolina para activar la circulación. En general estas medidas van encaminadas a evitar la necrosis, gangrena y amputación de los dedos.

Tracto gastrointestinal

Una de las complicaciones más frecuentes es también la pérdida del tono muscular en órganos del tracto gastrointestinal, principalmente el esófago. Esto produce regurgitación o reflujo. Se recomienda el uso de antiácidos, dormir con elevación de la cabecera de la cama con el fin de favorecer la permanencia por gravedad de los alimentos.

La alimentación también está encaminada a éste fin. Deben eliminarse los alimentos que produzcan hipersecreción gástrica, las comidas deben ser poco copiosas y frecuentes, administradas a intervalos de 3 a 4 horas, masticadas a conciencia e ingeridas con líquidos. Ya que la motilidad gastrointestinal está disminuida y el vaciamiento gástrico retardado, las medidas antes mencionadas favorecen la digestión en el padecimiento.

Síndrome de Sjögren

Los efectos de dicho Síndrome pueden paliarse. La sequedad ocular con gotas oftálmicas (hipomelosa, solución fisiológica, etc..).

La sequedad oral es un tanto difícil de tratar. Se recurre a al terapia farmacológica. Se sugiere también el adecuado aseo bucal y el cepillado de encías favoreciendo así la circulación y evitando la pérdida de piezas dentales.

Piel

La sequedad en la piel disminuye evitando el uso de jabones con detergentes fuertes. Se recomienda aplicar humectantes con un ligero masaje diario, así como bloqueador solar

para evitar irritación por exposición al sol. Si hay ulceraciones, las cuales son frecuentes, deben protegerse con gasas para evitar infecciones.

Aparato osteomuscular

La terapia física es muy importante. Consta de la aplicación de calor húmedo en las zonas de rigidez muscular, hidromasaje, ejercicio moderado y frecuente, para mantener en medida de lo posible la flexibilidad de las extremidades y el movimiento.

Aspecto psicoemocional

Es deseable el manejo del estrés, ya que este favorece la vasoconstricción y por lo tanto agrava los síntomas del síndrome de Raynaud.

También está indicada la terapia psicológica, pues la depresión es frecuente en este tipo de pacientes, debido a factores como la deformidad física causada por la amputación de dedos, pérdida de la expresión facial, etc. También la incapacidad que provoca la rigidez muscular, llegando en ocasiones a inmovilidad e invalidez, y las diversas complicaciones sistémicas asociadas.

Pulmones

Aunque no se puede evitar la fibrosis por medios no farmacológicos en ésta enfermedad, se recomienda evitar el tabaquismo pues, además de los efectos dañinos a pulmones, produce vasoespasmo digital local lo que agrava el síndrome de Raynaud.

Seguimiento del Paciente.

La frecuencia del seguimiento depende de la gravedad clínica, el grado y tipo de afectación orgánica y el plan de tratamiento, ya que, muchos de los medicamentos utilizados exige un monitoreo frecuente de laboratorio para detectar toxicidad. El examen físico periódico debe incluir examen de úlceras, infección o contracturas musculares.

Son de importancia los estudios periódicos de laboratorio que evalúen el grado de daño en los diversos sistemas: creatinina sérica, depuración de creatinina en orina de 24 hrs. , y examen de orina para evaluar la función renal.

El hemograma, poniendo atención en serie roja para detectar anemia, y en serie blanca para detectar discrasias sanguíneas.

Las técnicas diagnósticas deben estar encaminadas a descubrir cambios inflamatorios agudos en los pulmones. Estas pueden ser el lavado broncoalveolar y la tomografía computerizada, que son útiles para diagnóstico y tratamiento del estado prefibrótico de alveolitis.(10)

En aparato digestivo, si la disfagia empeora o se asocia a pérdida de peso esto puede ser indicativo de malabsorción o anorexia.(2,3,4,5)

El seguimiento debe ir también encaminado a la terapia farmacológica, ya que los tratamientos varían en la dosis conforme avanza la enfermedad, si es necesario se toman nuevas estrategias de tratamiento para asegurarse de la eficacia del mismo.

Thomas y colaboradores han propuesto una escala de severidad de la enfermedad, la cual implica además de estudios de laboratorio, la exploración física. Muestra grados de avance en la enfermedad que pueden ser de utilidad para la evaluación del paciente y la elección del curso de la terapia medicamentosa.(Tabla 1). (15)

La tabla 1 puede ser utilizada en la valoración del paciente para determinar el avance en cada uno de los órganos implicados, pudiéndose elegir así el tratamiento farmacológico más adecuado. Por ejemplo, si el paciente muestra un avance en el deterioro renal, sería de gran importancia elegir alternativas en cuanto a la terapia medicamentosa para evitar medicamentos nefrotóxicos.

O bien si hay un avance en daño pulmonar, prestar especial atención a la hipertensión pulmonar y sistémica, las cuales son fatales para el paciente, pues pueden conducir a un deterioro cardiaco con la consiguiente falla cardiaca, siendo ésta la principal causa de la muerte en pacientes con avance en órganos.

Tabla 1. Grados de avance en la Esclerodermia
Tomada de Journal of Rheumatology:1999;26:2164.

Órgano sistema	Normal 0	Leve 1	Moderado 2	Severo 3	Terminal 4
1. En general	Normal	Pérdida de peso 5.0 a 9.9kg PCV: 33.0-36.9%	Pérdida de peso: 10.0-14.9kg PCV: 29.0-32.9%	Pérdida de peso: 15.0-19.9kg PCV: 25.0-28.9%	Pérdida de peso: 20.0+ PCV: menos de 25.0%
2. Vasos Periféricos	Normales	Síndrome de Raynaud inicial.	Excoriaciones digitales	Ulceraciones digitales	Gangrena digital
3. Piel	TSS: 0	TSS: 1-14	TSS: 15-29	TSS: 30-39	TSS: 40 +
4. Tendones	FPT: 0-0.9cm	FPT: 1.0-1.9cm	FPT: 2.0-3.9cm	FPT: 4.0-4.9cm	FPT: 5.0 +
5. Músculo	Sin debilidad proximal	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal severa	Debilidad proximal severa. Requiere ayuda ambulatoria.
6. Tracto Gastrointestinal	Normal	Hipo peristaltismo esofágico. Vaciamiento gástrico levemente retardado.	Aperistalsis esofágica. Requiere antibióticos para bacterias	Síndrome de malabsorción Pseudobstrucción	Requiere Hospitalización.
7. Pulmones	Normal	DLCO: 70-80% Fibrosis leve en radiografía	DLCO: 50-69% Hipertensión Pulmonar leve	DLCO: menor a 50% Hipertensión Pulmonar Severa	Requiere oxígeno.
8. Corazón	Normal	EKG: Defectos de conducción	Arritmia	Arritmia	Falla cardíaca.
9. Riñón	Normal	Creatinina Sérica: 1.3-1.6 mg/dl Proteína orina: 2+	Creatinina Sérica: 1.7-2.9 mg/dL Proteína en orina: 3-4+	Creatinina Sérica: 3.0 o + mg/dL	Requiere diálisis

EKG: Electrocardiograma

PCV: Hematocrito

TSS: Parámetro de espesor de la piel

FPT: Distancia del dedo a la palma de la mano en flexión

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono

Algunos médicos y pacientes son pesimistas en cuanto al pronóstico de la enfermedad, lo que a menudo crea un cuadro de desesperación y depresión en el paciente.

Sin embargo usualmente la Esclerodermia no progresa hacia un cuadro de discapacidad o deformación completas (con sus excepciones), y en la medida de que se incorporan nuevos medicamentos, el pronóstico global está mejorando.

La mayoría de los pacientes llegan a una fase de "meseta " , permanecen estables durante muchos años y , eventualmente, pueden observarse disminución de la consistencia dura de la piel en algunos casos. En otros el avance de la enfermedad es muy rápido e incluso fatal después de la aparición de fibrosis severa en órganos.

Es por ello que debe hacerse un seguimiento frecuente y cuidadoso del avance de la enfermedad, sus complicaciones y su tratamiento, para evaluar el estado del paciente y la eficacia de los tratamientos.

En el aspecto médico, el especialista indicado es un Reumatólogo o un Médico Internista. La consulta debe ser mensual o bimestral dependiendo del grado de avance de la enfermedad, debe incluir una cuidadosa revisión y análisis de laboratorio que determinen avance en otros órganos y sistemas además de piel (hematólogicos; función renal, función cardíaca y pulmonar) que puedan comprometer la vida del paciente. La consultas pueden espaciarse si la enfermedad detiene su progreso.

En caso de presentarse complicaciones orgánicas, debe encausarse al paciente con el especialista indicado sin dejar de lado la consulta con el Reumatólogo.

Debe acudir también en forma frecuente con un Fisioterapeuta, para favorecer el mantenimiento en medida de lo posible el tono muscular y la movilidad, pues éste le indicará los ejercicios adecuados a este fin. Una vez establecidas las rutinas de ejercicio y cuidados físicos, pueden espaciarse las visitas.

Así mismo y si se considera pertinente, debe acudir con un Nutriólogo que le indique la forma adecuada de tomar sus alimentos, los alimentos permitidos y prohibidos en su dieta, y los suplementos necesarios o la administración parenteral en caso de presentarse desnutrición por malabsorción, la cual es consecuencia muchas veces del deterioro gastrointestinal, tan frecuente en la enfermedad.

Si se presentan cuadros depresivos es también pertinente considerar la terapia Psicológica, con uso o no de fármacos. Dicha terapia debe también estar encaminada a la aceptación de la enfermedad y a que el paciente supere la crisis emocional que implica una enfermedad incurable y degenerativa. La frecuencia de las sesiones la determina el especialista y en su caso también si es necesaria la terapia farmacológica para este caso.

En ocasiones, el paciente puede sentirse abrumado por la cantidad y frecuencia de estudios y especialistas implicados en su terapia, por lo que puede haber incumplimiento de las terapias y evaluaciones clínicas. Por lo tanto es de gran importancia el papel de la familia que debe estar informada de los cuidados, terapias del paciente y de las características de la enfermedad con el fin de ser un soporte para él y ayudarlo en el tratamiento.

La terapia farmacológica es insustituible. El Farmacéutico debe mantener una estrecha relación con el médico y el equipo de salud, para favorecer una terapia farmacológica altamente eficaz. También debe estar involucrado en la orientación y educación del paciente en lo referente a su enfermedad, su terapia farmacológica, lo que puede esperar de ella, los inconvenientes que le produce (reacciones adversas) y convencerlo de la importancia del cumplimiento de la misma.

Es difícil evaluar el cumplimiento de las terapias, ya que en ocasiones el paciente no responde al tratamiento por la severidad en la progresión de la enfermedad. Es por ello que debe haber una vigilancia estrecha del paciente y una evaluación periódica, para determinar la eficacia de la terapia farmacológica y las estrategias que deberán seguirse dependiendo del grado de avance de la enfermedad y su respuesta al tratamiento farmacológico.

4.5 Tratamiento farmacológico

Como ya se mencionó la Esclerodermia no es curable pero no es intratable. Su tratamiento farmacológico está encaminado a dos direcciones:

I El tratamiento del proceso de la enfermedad en si.

II El tratamiento de las manifestaciones clínicas específicas de la enfermedad, tales como: dismotilidad esofágica, hipertensión pulmonar, ulceración digital, Síndrome de Raynaud, etc.

I El tratamiento farmacológico para el proceso de la enfermedad en si ha sido modificado con el desarrollo de nuevos fármacos en los últimos 10 años, y debe estar encaminado al aspecto inmunomodulador en la etapa temprana de la enfermedad y en etapa tardía al antifibrótico.(17). Dicho tratamiento se detalla a continuación.

1. Inmunosupresores Selectivos

Ciclosporina

La Ciclosporina es un agente inmunosupresor que inhibe la liberación de la IL-2 por los Linfocitos T.

Administrada por vía oral, alcanza su máxima concentración en plasma a las 3.5 horas, y es metabolizada en hígado.

La biodisponibilidad del fármaco administrado oralmente es de un 30%. Su tiempo de vida media es de 1.2 horas en adultos con función renal normal. Se transforma en hígado formándose por lo menos 17 metabolitos y se elimina básicamente por vía biliar, en un 6% se elimina por orina y un 1% es eliminado sin cambio.

Los efectos secundarios que pueden presentarse al administrar ciclosporina son: intolerancia, náusea, vómito, etc. Pero sus efectos adversos más importantes son : daño de la función renal y hepática, hipertensión, hirsutismo, caída del cabello, hiperplasia gingival, y aumento de la concentración de calcio y ácido úrico en la sangre.

Se han reportado beneficios en el tratamiento con ciclosporina a en pacientes con esclerodermia, incluso en un caso juvenil (25). Sin embargo debe administrarse con extrema precaución dadas sus características nefrotóxicas.

2. Inmunosupresores no Selectivos

Metotrexato

Actúa inhibiendo la enzima dehidrofolato reductasa, disminuyendo la síntesis de Timidilato (una de las 4 bases del DNA). También inhibe otras enzimas que requieran folato dentro de las vías metabólicas de síntesis de purinas.

Por lo general se utiliza en procesos oncológicos, pero también se ha utilizado en soriasis, trasplante de médula ósea, artritis reumatoide y dermatomiositis, por su capacidad inmunosupresora.

Por vía oral, las dosis pequeñas son absorbidas más fácilmente que las mayores. Por vía intramuscular se absorbe completamente, y sus valores máximos en suero se alcanzan en 30 min a 2 horas. Por vía oral de 1 a 4 horas.

Se distribuye ampliamente en todo el organismo y sus concentraciones más altas se encuentran en riñón, vesícula biliar, bazo, hígado y piel. Cruza la barrera hematoencefálica, pero no alcanza valores terapéuticos en líquido cefalorraquídeo. Casi el 50% del fármaco se une a proteínas plasmáticas.

Se metaboliza solo ligeramente en hígado, ya que al ser eliminado puede observarse que se elimina por orina casi sin cambios. La eliminación se ha descrito como bifásica, con vida media de primera fase de 45 minutos y vida media de fase terminal de 4 horas.

Tiene varios efectos adversos a nivel hematológico como son: Disminución en leucocitos y plaquetas, con anemia.

En sistema nervioso central: aracnoiditis, neurotoxicidad en semanas. En años se produce leucoencefalopatía desmielinizante necrotizante.

En sistema gastrointestinal: estomatitis, diarrea, enteritis hemorrágica y perforación intestinal, además de náusea y vómito.

En hígado puede haber toxicidad aguda que conduzca a cirrosis y fibrosis hepáticas.

Otras reacciones secundarias pueden ser hiperuricemia, exantema, fotosensibilidad, alopecia, infiltrados intersticiales en pulmón, y en niños osteoporosis.

Dadas todas estas reacciones posibles, es de gran importancia el ajuste de las dosis y la vigilancia durante el tratamiento.

Ciclofosfamida

(Sola o en combinación con corticoesteroides)

La Ciclofosfamida actúa entrecruzando las tiras de DNA celular e interfiere en la transcripción de RNA, causando un desequilibrio en el desarrollo que conduce a muerte celular.

Se absorbe en la parte superior del tubo digestivo; después de la administración vía oral, la biodisponibilidad no metabolizada es de un 90%.

La mayor parte de Ciclofosfamida se acumula en hígado , intestino, vesícula biliar, riñón, vejiga urinaria, ganglios linfáticos y médula ósea.

El tiempo de vida media en plasma es de 4 a 8 horas. La ciclofosfamida se activa en forma primaria a través del sistema enzimático microsomal de las oxidasas de función mixta en el hígado, en presencia de oxígeno y NADPH.

Los sitios de acción son los centros nucleofílicos de la célula (ADN y proteínas) . Es más activa en células en proliferación que en células en reposo.

Comúnmente se utiliza como citostático alquilante en padecimientos oncológicos, pero recientemente en forma experimental y con éxito en enfermedades autoinmunes.

Presenta diversas reacciones adversas como leucopenia, anemia y trombocitopenia. También se reporta cardiotoxicidad, anorexia, náusea, vómito, estomatitis, mareo, alopecia, Cistitis hemorrágica, nefrotoxicidad, supresión gonadal, hepatitis, hipoprotrombinemia, hiperuricemia y fibrosis pulmonar.

Azatioprina

Se utiliza ampliamente como inmunosupresor en combinación con corticoesteroides, en enfermedades autoinmunes y en leucemias para bloquear la respuesta inmune tumoral.

La Azatioprina es un imidazol de la 6-mercaptopurina, y se comporta biológicamente como ésta.

Se absorbe bien por vía oral y se desdobra en 6-mercaptopurina y metilnitroimidazol. La 6-mercaptopurina se transforma en tioanálogos de la purina, entre los que se encuentra el ácido ticasínico que es el principal nucleótido activo.

Estos metabolitos son rápidamente eliminados por un proceso de oxidación o de metilación y se elimina totalmente por orina después de 8 horas.

Este medicamento puede producir mielo toxicidad con disminución de leucocitos y plaquetas que inicia a los 6 días y se revierte después de los 7 días de suspensión del tratamiento.

Se ha reportado también anemia megaloblástica grave, e hipoplasia eritroide. Hay hepatotoxicidad reversible a la suspensión del medicamento, náusea, vómito diarrea, rash cutáneo, alopecia, fiebre, artralgias y balance nitrogenado negativo.

3. Antifibróticos

D-Penicilamina

El tratamiento más utilizado por muchos años para la esclerodermia ha sido la D-penicilamina, (D-β-β-dimetilcisteína) que en estudios no controlados ha demostrado disminuir el engrosamiento cutáneo que favorece la afectación de órganos. Este fármaco interfiere con el enlace cruzado intramolecular de la colágena (acción colágeno lítica y despolimerizante) y también tiene propiedades inmunosupresoras.

En cuanto a su farmacocinética, se absorbe en tracto gastrointestinal, logrando sus máximas concentraciones en sangre después de 1 o 2 horas. Se excreta rápidamente por orina. El metabolismo hepático la degrada casi por completo, encontrándose muy poca cantidad de metabolitos tanto en orina como en heces.

La penicilamina se administra a dosis bajas como inicio del tratamiento, esto es 250mg al día, llegando a incrementar la dosis en intervalos de tres meses hasta los 1.5 g al día, posteriormente se establecen dosis de mantenimiento que van de los 0.5 a 1.0 g, dependiendo del avance de la enfermedad.(1)

A pesar de su probada eficacia, éste fármaco es muy tóxico, y sus complicaciones más severas son la glomérulo nefritis con síndrome nefrótico, anemia aplásica, leucopenia, trombocitopenia y miastenia grave. Otros efectos que causa son : fiebre, erupción cutánea, anorexia, náusea y pérdida del sentido del gusto.(17,19)

Interferones α y β

Los interferones inhiben la producción de colágeno de los fibroblastos. Se han realizado diversos estudios encaminados a evaluar la efectividad de éstos en el tratamiento de la esclerodermia. A pesar de que muestran beneficios a muchos pacientes con esta enfermedad, dichos beneficios aparecen en forma aislada en la población de pacientes y también muestran efectos secundarios frecuentemente, por lo que no se recomiendan como tratamiento rutinario.(27) El esquema de tratamiento se resume en la tabla 2.

Tabla 2.Terapia farmacológica para la esclerodermia. Tomada de *The Lancet*.96:347.1453-58.

Tratamiento	Mecanismo de Acción	Eficacia
1. Inmunosupresores selectivos Ciclosporina A	Inhibe a las células T ayudadoras al reducir la liberación de IL-2	Se han reportado efectos beneficios en la piel, pero aumentado la incidencia de crisis renal
Globulina antitimocito(ATG) Globulina antilinfocito	Supresión temporal de la inmunidad mediada por células.	Posible beneficio sobre la piel
Fotoféresis	Inhibición de las células T por el 8- Metoxipsolaren fotoactivado	Se han reportado beneficios, pero se necesitan pruebas clínicas
Plasmaféresis	Remueve mediadores inmunes circulantes	Probables beneficios.
2. Inmunosupresores no Selectivos		
Metrotexato	Antagonista del ácido Fólico	Generalmente bajo formal evaluación en Esclerodermia
Ciclofosfamida Clorambucil Azatioprina	Agentes alquilantes	Beneficios reportados en estudios , pero el clorambucil falló frente al placebo. La ciclofosfamida debe ser combinada con corticoesteroides
3.Antifibróticos		
D-Penicilamina	Inhibe la formación de colágeno externo por la formación de u complejo hidróxido lisina en los precursores del colágeno	Se requieren dosis mayores a 750 mg. Estudios abiertos demuestran beneficios en la piel, pulmón y riñón. Sin embargo se ha reportado nefrotoxicidad
Interferón α Interferón γ	Inhibe la formación de colágeno por los "Fibroblastos de Esclerodermia". Puede también eliminar la sobreproducción de colágeno de otras poblaciones de fibroblastos	Se ha demostrado su eficacia en estudios Tiene un soporte considerable de uso por estudios y propiedades in vitro

II Tratamiento de las manifestaciones clínicas específicas

En forma tradicional, el tratamiento de la esclerodermia ha estado encaminado a la atención de los síndromes y alteraciones sistémicas asociados a la enfermedad.

La terapia farmacológica, es por lo tanto, un poco compleja, ya que deben vigilarse las interacciones farmacológicas que pudieran presentarse entre los medicamentos prescritos, en el caso de que se traten varias alteraciones a la vez. El esquema de tratamiento de las manifestaciones clínicas, se ilustra en la tabla 3.

Tabla 3: Terapia farmacológica para las manifestaciones clínicas de la Esclerodermia (2.4.16.17,18,39)

Tratamiento	Mecanismo de acción	Observaciones
Síndrome de Raynaud α-Metil dopa Nifedipino Diltiazem Inhibidores de la ECA Captopril Prostaglicina y análogos Iloprost Beraprost	Bloquea la vasoconstricción simpática (bloqueadores postsinápticos) α-adrenérgicos Vasodilatadores antagonistas del calcio Vasodilatadores inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina Vasodilatadores, antiagregantes plaquetarios.	Sus efectos adversos limitan sus uso frecuente Efectos adversos como mareo y palpitaciones pueden limitar su uso Básicamente se utiliza para la crisis hipertensiva, aunque puede agravar el SR Únicamente el Beraprost por vía oral tiene eficacia en el tratamiento. Iloprost es eficaz por vía intravenosa. Es muy útil en caso de hipertensión pulmonar y en ulceración isquémica.
Manifestaciones Cardíacas <i>Derrame pericárdico</i> Prednisona + Diuréticos <i>Insuficiencia Micro vascular</i> Iloprost Inmunosupresores Bloqueadores del calcio		Evitar la diuresis excesiva para evitar insuficiencia renal Existen estudios que indican que los análogos de la prostaglicina vía oral inhiben la progresión del daño vascular
Manifestaciones Cutáneas Nitroglicerina tópica Antibióticos tópicos Clindamicina Entromicina	Vasodilatador. Favorece la cicatrización de úlceras digitales Prevenir infección de úlceras digitales	Casi no se utiliza ya que puede provocar espasmo coronario

Tratamiento	Mecanismo de acción	Observaciones
<p>Manifestaciones Gastrointestinales <i>Hipersecreción gástrica</i> Antiácidos Gel de hidróxido aluminio y magnesio</p> <p>Inhibidores de H2 Ranitidina Cimetidina Omeprazol</p> <p><i>Dismotilidad Gastrointestinal</i> Agentes procinéticos Cisaprida Metoclopramida</p>	<p>Neutralizan por reacción química al ácido clorhídrico</p> <p>Antagonistas de la histamina a nivel de los receptores H2</p> <p>Promueven la motilidad del tracto digestivo</p>	<p>En tratamientos prolongados pueden provocar aumento en los niveles de magnesio sanguíneo</p> <p>Aplicables al aumentar la severidad del caso</p>
<p>Manifestaciones Pulmonares</p> <p><i>Hipertensión Pulmonar</i> Inhibidores de la ECA Captopril</p> <p>Bloqueadores de los canales del calcio</p> <p>Prostaciclina y análogos vía parenteral</p> <p><i>Enfermedad pulmonar intersticial</i> Prednisona (dosis bajas) + Ciclofosfamida</p>	<p>Antihipertensivos:</p> <p>Inhiben a la enzima convertidora de la Angiotensina</p> <p>Antagonistas del Calcio</p> <p>Inmunosupresores</p>	<p>Al parecer se pueden administrar dependiendo del grado de avance de la enfermedad, siendo la prostaciclina y sus análogos los que muestran mayor efectividad y menos reacciones adversas.</p> <p>Esta combinación es, aunque efectiva potencialmente tóxica por lo que debe vigilarse su administración.</p>
<p>Otras</p> <p><i>Hipertensión sistémica secundaria a insuficiencia renal</i></p> <p>Antihipertensivos (descritos anteriormente)</p> <p><i>Síndrome de Sjogren</i></p> <p>Agentes (parasimpáto miméticos) colinérgicos</p> <p>Pilocarpina Cevimelina</p>	<p>Administrada por vía oral estimula la salivación</p> <p>Vía oftálmica contrae el músculo ciliar y estimula el lagrimeo</p>	<p>Los agentes hipertensores pueden estabilizar e incluso corregir en algo la insuficiencia renal</p> <p>Puede provocar intolerancia gástrica</p> <p>La Cevimelina tiene un mayor tiempo de ocupación en el receptor M3, por lo que su efecto graduado es mayor que la Pilocarpina, disminuyendo los efectos colaterales.</p>

Debido a que los fármacos utilizados para la hipertensión sistémica son de gran utilidad también en el tratamiento del Síndrome de Raynaud, se pueden enumerar los fármacos más comunes en el tratamiento de la esclerodermia de acuerdo al siguiente esquema:

- | | |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Vasodilatadores | <i>a) Bloqueadores α-adrenérgicos</i>
<i>b) Bloqueadores del calcio</i>
<i>c) Inhibidores de la Enzima Convertidora de la Angiotensina</i>
<i>d) Prostaglicina y análogos</i> |
| 2. Antiácidos | <i>a) Hidróxido de Aluminio y Magnesio</i>
<i>b) Inhibidores de H^+</i> |
| 3. Agentes procinéticos | |
| 4. Antibióticos de uso tópico | |
| 5. Tratamiento del Síndrome de Sjögren | |

A continuación se describen características, farmacocinética y reacciones adversas de dichos fármacos.

1. Vasodilatadores

En el tratamiento de la esclerodermia los antihipertensivos que tienen acción como vasodilatadores, cumplen varias funciones: mejoran el Síndrome de Raynaud, disminuyen la hipertensión sistémica, mejorando a su vez la condición de insuficiencia renal, se utilizan muy frecuentemente en la hipertensión pulmonar y se emplean también cuando hay insuficiencia micro vascular cardíaca. La única excepción son los bloqueadores β -adrenérgicos y los inhibidores de la ECA (que se utilizan con mucha precaución), ya que empeoran el Síndrome de Raynaud.

a) Bloqueadores α -adrenérgicos

α -Metildopa

La absorción de la metildopa muestra amplias variaciones individuales. Su biodisponibilidad varía entre 8-62%. Es metabolizada extensamente. Sus metabolitos: Mono-O-Sulfato de α -metildopa, 3-O-metil- α -metildopamina y sus conjugados, se excretan por vía urinaria. Aproximadamente en un 70%. La depuración urinaria es de 130 mL/min en

personas sanas. La vida media es de 105 min. Después de la administración por vía oral, la excreción es casi completa a las 36 horas.

Las reacciones adversas son múltiples y variadas. Al principio del tratamiento y cuando se aumenta la dosificación: Sedación , cefalea, astenia y debilidad como síntomas tempranos pero pasajeros. Los efectos colaterales importantes han sido poco frecuentes. Son: en SNC: parestesias, parkinsonismo, parálisis de Bell, movimientos coreoatetósicos, involuntarios, trastornos psíquicos que incluyen pesadillas, disminución de la agudeza mental y psicosis o depresión leve, vértigo, aturdimiento y síntomas de insuficiencia cerebro vascular por hipotensión. Cardiovasculares: Bradicardia, hipersensibilidad prolongada del seno carotídeo, agravación de la angina de pecho, hipotensión ortostática, edema con aumento de peso que cede con diuréticos. Gastrointestinales: Náusea, vómito, distensión abdominal, estreñimiento, meteorismo, diarrea, colitis, ligera sequedad de la boca, lesiones linguales, pancreatitis. Hepáticas: Trastornos hepáticos incluyendo hepatitis, ictericia, anomalías de las pruebas de funcionamiento hepático. Hematológicas: prueba de Coombs positiva, anemia hemolítica, depresión de la médula ósea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, resultados positivos en las pruebas de anticuerpos antinucleares, de células LE y de factor reumatoide. Alérgicas: Fiebre medicamentosa y síndrome lupoide . Miocarditis y pericarditis. Cutáneas: erupción eczematode, o liquenoide, necrólisis epidérmica tóxica. Otras: obstrucción nasal, aumento del nitrógeno ureico, aumento del volumen mamario, secreción láctea, amenorrea, impotencia, disminución de la libido, artralgias leves con o sin inflamación articular, mialgias.

b) Bloqueadores del Calcio

Inhiben la entrada de iones calcio durante la despolarización de la membrana de músculo liso y cardíaco.

Nifedipino

La sustancia activa se absorbe rápidamente y en forma casi completa. Su biodisponibilidad sistémica es de un 60-80%. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 30 min. después de la administración. Se une a proteínas plasmáticas en un 95%. Se metaboliza casi completamente en hígado . Se excreta en un 15% por vía biliar en heces y el resto por orina.

Sus reacciones adversas son : pesadez, dolor de cabeza, sensación de calor, vértigo cansancio.

Diltiazem

El Diltiazem se absorbe por vía oral hasta un 80% , dando una biodisponibilidad absoluta del 40%. Se metaboliza extensamente en hígado , dejando solamente un 2-4% de fármaco no metabolizado para ser excretado por orina. Las dosis únicas de entre 30-120 mg dan como resultado niveles plasmáticos pico a las 2- 3 horas después de su administración.

Como reacciones secundarias tenemos: náusea, fatiga, pirosis, malestar gástrico, eritema, dermatosis exfoliativa, bradicardia, hipotensión e insuficiencia cardíaca

c) Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

Captopril

El efecto hipotensor de captopril se alcanza a los 60 min de administrado el medicamento por vía oral. La absorción mínima promedio es de 75%. La vida media del medicamento es menor a tres horas. Más del 95% se elimina por la orina, 40-50% sin cambios y el resto como metabolitos.

Las reacciones adversas que presenta son Dermatológicas: rash, prurito y fiebre, artralgias y eosinofilia. Cardiovasculares: taquicardia, palpitaciones y dolor torácico , angina de pecho, infarto del miocardio, insuficiencia cardíaca y Síndrome de Raynaud. Gastrointestinal: pérdida del gusto, irritación gástrica, dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, úlcera péptica, anorexia, constipación. Hematológicas: anemia, trombocitopenia, pancitopenia, neutropenia/agranulocitosis. Inmunológicas: Angioedema. Respiratorias: Tos, broncoespasmo, neumonitis eosinofílica, rinitis. Renales: Insuficiencia renal, falla renal, síndrome nefrótico, poliuria, oliguria y proteinuria. Urogenitales: Impotencia. Dermatológicas: Mialgias, artralgias, vasculitis, erupciones cutáneas, eosinofilia y sedimentación globular acelerada. Músculo esqueléticas: mialgia y miastenia. Otras: aftas, mareo, malestar general, cefalea, fatiga, insomnio, boca seca, disnea, alopecia, parestesias.

d) Prostaciclina (PGI₁, PG₂) Análogos

Iloprost, Beraprost

Estos fármacos han sido utilizados con éxito en el tratamiento del Síndrome de Raynaud e hipertensión pulmonar que acompañan a la Esclerodermia.

El Iloprost es un químico estable de alta potencia farmacológica . Su administración por vía intravenosa ha demostrado además una acción benéfica en la crisis de vasoespasmos renal, al tener acción en los pequeños vasos de la corteza renal. En un reporte, la crisis renal en La Esclerodermia fue tratada exitosamente con la terapia combinada de inhibidores de la ECA y análogos de la prostaciclina (PG₁ y PG₂) (21)

El tratro de Iloprost-β- ciclodextrina está caracterizado por su capacidad como antiagregante plaquetario y vasodilatador.

Su aclaramiento es de 15-20 mL/min/Kg y una biodisponibilidad del 15-20%. Su completa degradación ocurre por β-oxidación , y es excretado por riñón (70%), y por vía fecal en un 12-17%. La administración de infusiones intravenosas de 5-8 horas por 3-5 días consecutivos en dosis por arriba de los 2ng/Kg/min reducen los ataques del Síndrome de Raynaud y la Hipertensión pulmonar. La administración intravenosa requiere de hospitalización para monitoreo de taquicardia e hipotensión. (23,32)

Se han realizado estudios para evaluar su eficacia por vía oral, para evitar las complicaciones del tratamiento intra hospitalario, sin embargo, no hay resultados alentadores en este sentido. (17,23,32)

El Beraprost sódico, un análogo de la PG2, por vía oral, ha demostrado ser un tratamiento preventivo contra la isquemia digital, evitando ulceraciones y complicaciones en este aspecto.(22)

2. Antiácidos

En la Esclerodermia, la hipersecreción gástrica y la pérdida de la motilidad por atrofia del músculo liso, principalmente a nivel esófago, producen grandes complicaciones. Los fármacos empleados se muestran a continuación.

a) Hidróxido de Aluminio y Magnesio

Reaccionan con el ácido clorhídrico gástrico neutralizando total o parcialmente. Estos antiácidos son sustancias insolubles y se solubilizan a medida que reaccionan con el ácido clorhídrico. Presentan escasa absorción intestinal de los iones de aluminio y magnesio la que corresponde a los compuestos solubles formados y cuyo exceso no se ha precipitado en el intestino. La muy escasa cantidad absorbida se excreta rápidamente por riñón.

A dosis terapéuticas no se le conocen reacciones adversas hasta la fecha. En grandes dosis puede causar diarrea. En pacientes con insuficiencia renal, se ha reportado nefrolitiasis.

b) Inhibidores de H₂

Ranitidina

La ranitidina, es un antagonistas de la histamina a nivel de los receptores H₂ que actúa por competencia con aquélla, uniéndose a los receptores y al no permitir la acción de la histamina, la secreción de ácido clorhídrico se inhibe en forma poderosa. Inhibe la secreción ácida gástrica basal, y estimulada por pentagastrina, histamina y alimentos, siendo de 4 a 10 veces más activa que la cimetidina.

Posterior a la administración oral de 150mg, las concentraciones plasmáticas oscilan entre 400 mg/mL. Su disponibilidad es del 50% y su volumen de distribución es de 1.2 a 1.8L/Kg. Se une en un 15% a las proteínas plasmáticas. La mayoría de la dosis oral es excretada en la orina sin cambios.

Las reacciones adversas que presenta son : Cefalea, vértigo, rash cutáneo y reacciones de hipersensibilidad, urticaria, edema angioneurótico, bronco espasmo e hipotensión, además de fiebre y shock anafiláctico, hipoplasia medular, elevación de transaminasas, hepatitis reversible y bradicardia.

Cimetidina

Su mecanismo de acción es igual a ranitidina, y su efecto es menor.

Su pico de absorción por vía oral ocurre de 60-90 min. Y el volumen de distribución es de 1 lt/kg. Después de su administración oral es rápidamente absorbido. El 50-80% de la dosis intravenosa es excretada sin cambio. La vida media en el plasma es de dos horas y el aclaramiento renal es de 400-600ml/min. Es excretada principalmente por la orina.

Efectos adversos: Se ha reportado fatiga, vértigo y diarrea transitoria moderada, rash cutáneo, náusea, vómito, constipación y dolor abdominal, ginecomastia reversible, impotencia y pérdida de la libido, en edades avanzadas, estados confusionales. Casos raros de hepatitis, fiebre, nefritis intersticial y pancreatitis. Se ha reportado también bradicardia, taquicardia y bloqueos en la transmisión cardíaca. También se han reportado casos de trombocitopenia, anemia aplásica y leucopenia.

Omeprazol

Es un inhibidor de la secreción gástrica que tiene acción prolongada. Esta es una base débil ligeramente soluble en agua. La administración de 20 mg una vez al día proporciona una rápida inhibición de la secreción de ácido, alcanzándose el efecto máximo antes de los cuatro días de iniciación del tratamiento.

Es inestable ante los ácidos y se administra en gránulos de capa entérica contenidos en cápsulas. La absorción tiene lugar en el intestino delgado y generalmente se lleva a cabo dentro de un periodo de 3-6 hrs. Su biodisponibilidad después de una dosis oral de 20-40 Mg. es de 30-40%, ésta aumenta al 60% después de dosis repetidas, su fijación a proteínas plasmáticas es de aproximadamente 95%. Es metabolizado en su totalidad principalmente en el hígado. Son excretados en 80% por orina y el resto por heces. En pacientes con deterioro de la función hepática y renal no se ha encontrado evidencia de acumulación de omeprazol.

Reacciones adversas: Náusea, cefalea, diarrea, estreñimiento y flatulencia. En raros casos se ha reportado erupción cutánea.

3. Agentes pro cinéticos

Cisaprida

Es un agente pro cinético que incrementa o restaura la motilidad del tracto gastrointestinal ya que actúa a nivel del plexo mientérico aumentando la liberación fisiológica de acetilcolina.

Es rápidamente absorbido por tracto gastrointestinal y alcanza sus máximas concentraciones hemáticas después de 1 a 2 h de su administración oral. Su disponibilidad es de 40-50%. Las máximas concentraciones de cisaprida se han detectado a nivel hepático y gastrointestinal. Es ampliamente metabolizado por n- dealkilación oxidativa e hidroxilación aromática. Su vida media de eliminación es de aproximadamente 10 horas. Se elimina en forma de metabolitos por orina y heces. Se une en un 98% a las proteínas plasmáticas.

Reacciones adversas: Cólicos abdominales, borborigmos, y diarrea. Cefalea y aturdimiento leve y transitorio. Efectos pasajeros en SNC: movimientos convulsivos y efectos extrapiramidales. Alteraciones reversibles en función hepática.

Metoclopramida

El clorhidrato de metoclopramida tiene propiedades a nivel central y antieméticas así como un efecto positivo en la actividad gastrointestinal. Algunas de sus acciones se pueden explicar por el bloqueo de los receptores de dopamina y un incremento en la secreción de prolactina. La peristalsis gástrica es principalmente incrementada hacia un aumento en la velocidad del vaciamiento gástrico.

La metoclopramida es rápidamente absorbida por tracto gastrointestinal, al ser administrada por vía oral. Alcanza sus máximas concentraciones a los 40-90 min. De ser administrada. Después de su administración intramuscular, la biodisponibilidad absoluta es de 76-96%.

La embestida de la acción farmacológica es de 1 a 3 min. Después de la administración intramuscular y de 30-60 min, después de la administración vía oral. Los efectos farmacológicos persisten después de 1 a 2 hrs. Después de la administración de una dosis simple.

Aunque su distribución no está del todo esclarecida, se tienen reportes de un volumen de distribución aparente de 2.2-3.5 lt./kg en adultos. Está débilmente ligada a proteínas plasmáticas, en un 13- 30% , principalmente a la albúmina. Al parecer es débilmente metabolizada, siendo su principal metabolito encontrado en orina el 2-((4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoi)amino)acético. La metoclopramida es conjugada con ácido sulfúrico y/o glucorónico.

La eliminación total corporal de la metoclopramida es de 10.9 a 11.7 ml./min./kg en adultos con función renal normal. El 85% es excretada en orina prácticamente sin cambio en 72 hrs. después de la administración. Aproximadamente el 5% del medicamento es excretado en heces por vía eliminación biliar.

Reacciones adversas: puede causar reacciones extrapiramidales en pacientes jóvenes. Pueden haber también perturbaciones intestinales, somnolencia, fatiga, desvanecimiento, insomnio y ansiedad. Se han reportado casos de galactorrea y ginecomastia.

4. Antibióticos de Uso Tópico

Clindamicina

La clindamicina inhibe la síntesis proteica de las bacterias uniéndose a la subunidad 50S de los ribosomas. Además altera la superficie bacteriana, disminuye la producción de toxinas y enzimas bacterianas.

Administrada vía oral se absorbe casi completamente. Es ampliamente distribuida en muchos líquidos corporales y en hueso, mas no en líquido cefalorraquídeo. Se une en un 90% a proteínas plasmáticas. Solamente el 10% es excretado sin cambio en orina y pequeñas cantidades en heces, donde persiste su acción antimicrobiana por 5 días. La mayoría del medicamento es inactivado a la forma N-demetilclindamicina y sulfoxido de clindamicina que son excretados en orina y bilis. Se puede acumular en pacientes con daño hepático severo.

Reacciones adversas: La piel reseca es la reacción más común al ser aplicada vía tópica, así como dolor abdominal, irritación de la piel, trastornos gastrointestinales, dermatitis por contacto, foliculitis por gramnegativos, piel grasosa y picazón ocular.

Eritromicina

La Eritromicina es un antibiótico macrólido cuya acción es inhibitoria y bactericida. Al parecer actúa inhibiendo la síntesis proteica completando por los sitios ribosómicos de combinación y bloqueando la traslocación de los aminoácidos.

Reacciones adversas: Eritema, sequedad de la piel, piel escamosa, prurito, irritación de los ojos, sensación de sequedad y ardor.

La utilización de agentes antimicrobianos, especialmente en periodos prolongados, puede estar asociada a la proliferación de gérmenes no sensibles a dichos medicamentos.

5. Tratamiento del Síndrome de Sjörgren

Pilocarpina

La pilocarpina es un agente colinérgico (parasimpaticomimético) que estimula los receptores muscarínicos. En el ojo actúa provocando miosis, lo que facilita la salida del humor acuoso y también la contracción del músculo ciliar, lo que también favorece la salida del humor acuoso. En boca, favorece la salivación.

Reacciones adversas: Ardor, prurito, visión borrosa, disminución del campo visual, miopía inducida, congestión vascular conjuntiva y ciliar. Las reacciones sistémicas por pilocarpina vía tópica son muy raras y pueden ser provocadas por sobredosis o en pacientes hipersensibles al medicamento.

5. Análisis del Riesgo vs Beneficio en la Terapia Farmacológica para la Esclerodermia

El tratamiento farmacológico de la esclerodermia es un tanto complejo debido al amplio grupo de medicamentos descritos con anterioridad. Deben considerarse las reacciones adversas principales de cada uno y sus interacciones farmacológicas, que pueden empeorar la condición del paciente, favoreciendo la aparición o agravamiento de manifestaciones clínicas.

Algunas manifestaciones clínicas pueden ser la causa de deceso del paciente, por lo que la terapia debe estar bien vigilada en los casos en que aparezcan: Hipertensión pulmonar, Insuficiencia renal e Insuficiencia cardíaca.

5.1 Interacciones farmacológicas en la terapia farmacológica de la Esclerodermia

Tabla 4. Interacciones farmacológicas de los inmunosupresores selectivos

Medicamento	Interacción	Efecto
Ciclosporina	Antiinflamatorios esteroideos Amino glucósidos Anfotericina B Ciprofloxacina Mefalano Trimetoprim	no Disminuyen la función renal al potencializarse su efecto nefrotóxico.
	Lovastatina y Colchicina	Aumenta el potencial de éstas induciendo toxicidad muscular
	Anticonceptivos orales Antagonistas del calcio, (nifedipino, diltiazem, verapamil) Doxiciclina Eritromicina Ketoconazol	Aumentan las concentraciones de Ciclosporina por inhibición del metabolismo actuando sobre el citocromo P-450.
	Nifedipino	Aumento de conc. de ciclosporina. Hipertrofia gingival.
	Barbitúricos Carbamazepina Fenitoína Metamizol Nafcilina Rifampicina Sulfas por intravenosa.	Disminuyen la concentración plasmática de la Ciclosporina
	Prednisona	Reducción de la depuración en forma recíproca. El tratamiento de altas dosis de prednisona puede aumentar las Concentraciones plasmáticas de la Ciclosporina.
		vía

Tabla 5. Interacciones farmacológicas de los inmunosupresores no selectivos

Medicamento	Interacción	Efecto
Azatioprina	Alopurinol Oxiparino Tiopurinos	Azatioprina potencia el efecto de bloqueo neuromuscular
Ciclofosfamida	Alcaloides de la vinca Alopurinol	Se potencializan los efectos de la Ciclofosfamida Aumento de los efectos tóxicos de la Ciclofosfamida
	Anticoagulantes orales (warfarina)	Puede disminuir el efecto hipoprotrombinémico de la Warfarina
	Cardiotóxicos	Se pueden potencializar los efectos de los medicamentos cardiotóxicos
	Ciprofloxacina	Disminuyen las concentraciones plasmáticas de la Ciprofloxacina
	Cloramfenicol	Disminución de las concentraciones plasmáticas de la Ciclofosfamida
	Corticoides: Prednisona y Prednisolona	Disminución de la concentración máxima de la Ciclofosfamida
	Diuréticos tipo Tiazidas	Puede haber un aumento de la depresión de la médula ósea causada por la Ciclofosfamida
	Doxorrubicina	Puede aumentar la cardiotoxicidad de la Doxorrubicina
	Fármacos que alteran la función microsomal hepática (Barbitúricos y otros inductores e inhibidores)	Pueden alterar la activación y la eliminación de la Ciclofosfamida.
	Fenobarbital	Aumenta la velocidad del metabolismo de la Ciclofosfamida
	Fenotiazinas: Clorpromacina	Pueden aumentar los efectos terapéuticos y tóxicos de la Ciclofosfamida
	Indometacina	Se ha informado hiponatremia severa aguda
	Insulina	La insulina aumenta la hipoglucemia
	Metotrexato	Existe la disminución en los niveles plasmáticos de los metabolitos de la Ciclofosfamida
	Succinilcolina	Los efectos de bloqueo neuromuscular de la Succinilcolina pueden ser aumentados. Se puede presentar depresión respiratoria prolongada con extensos periodos de apnea.
	Tiopurinas	El uso conjunto aumenta el riesgo de hepatotoxicidad
Metotrexato	Acido Fólico y sus derivados	Pueden alterar la respuesta del Metotrexato
	Acido paraminobenzoico	El Metotrexato es desplazado de su unión a proteínas plasmáticas aumentando sus efectos tóxicos
	Alcohol	Potencializa los efectos tóxicos del Metotrexato
	Antiinflamatorios	El Metotrexato es desplazado por éstos de su unión a proteínas plasmáticas aumentando su toxicidad
	Alcalinizantes urinarios	Disminuyen los efectos terapéuticos del Metotrexato

Medicamento	Interacción	Efecto
Metotrexato	Amino glucósidos	Alteran los efectos farmacológicos del Metotrexato
	Ciclofosfamida	El Metotrexato disminuye los efectos farmacológicos de la Ciclofosfamida
	Ciprofloxacina	Disminuye concentraciones plasmáticas de Ciprofloxacina
	Cloramfenicol	Aumentan los efectos tóxicos del Metotrexato
	Difenilhidantoína	Aumenta el efecto nefrotóxico y hepatotóxico del Metotrexato
	Digoxina	Disminuye depuración renal y aumenta riesgo de intoxicación
	Diuréticos tipo Tiazidas	Pueden aumentar la depresión medular inducida por el Metotrexato
	Etanol	Puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad inducido por el Metotrexato
	Etretinato	Puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad
	Fenilbutazona	Puede aumentar los efectos del Metotrexato
	Fenitoína	Disminuye la concentración plasmática del Metotrexato
	Hipoglucemiantes	Desplazan al Metotrexato de su unión con las proteínas plasmáticas aumentando su toxicidad
	Probenecid	Aumenta los efectos farmacológicos del Metotrexato
	Tetraciclinas	Desplazan al Metotrexato de su unión proteínas plasmáticas causando un incremento en la toxicidad
	Tiopurinas	Pueden aumentar los efectos farmacológicos de las tiopurinas
	Trimetoprim Sulfonamidas	y Aumentan efectos terapéuticos y tóxicos del Metotrexato
Vincristina	Estimula la captación del Metotrexato causando hipotensión	

Tabla 6. Interacciones farmacológicas de los antifibróticos

Medicamento	Interacción	Efecto
D- Penicilamina	Antipalúdicos	Aumentan los efectos tóxicos de la Penicilamina
	Citotóxicos	Potencia la nefrotoxicidad y hepatotoxicidad
	Corticoesteroides	Pueden haber reacciones hemáticas
	Sales de Oro	
	Salicilatos	Se intensifican efectos secundarios de ambos
	Fenilbutazona Oxifenbutazona	Aumenta la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad

Tabla 7. Interacciones farmacológicas de los vasodilatadores

Medicamento	Interacción	Efecto
Bloqueadores α adrenérgicos		
α -metildopa	Antihipertensivos	Se potencializa el efecto hipotensivo
	Litio	Aumento en los efectos tóxicos del Litio
Bloqueadores del Calcio		
Nifedipino	β -Bloqueadores adrenérgicos	Aumenta el efecto hipotensor
	Digoxina	Disminuye la depuración de la Digoxina potencializando sus efectos tóxicos
	Quinidina	Disminución en los niveles de Quinidina
	Cimetidina Ranitidina	Elevan los niveles plasmáticos de la Nifedipina potencializando sus efectos antihipertensivos
	Diltiazem	β -Bloqueadores adrenérgicos
	Digoxina	Igual que Nifedipino
	Propranolol	Se incrementa la biodisponibilidad del Propranolol
	Cimetidina Ranitidina	Elevan las concentraciones plasmáticas del Diltiazem
	Ciclosporina	Aumento en la concentración de ciclosporina
	Fármacos dependientes del metabolismo por el citocromo P-450	Existe una competencia de éstos con el Diltiazem Inhibiendo éste competitivamente el metabolismo de aquellos.
	Inhibidores de la ECA	
Captopril	Diuréticos	Aumenta el efecto hipotensivo
	Nitroglicerina y otros nitratos	Aumenta el efecto vasodilatador
	Tiazidas	Activan el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
	Bloqueadores β Adrenérgicos	Aumentan el efecto hipotensivo
	Diuréticos ahorradores de potasio	
	Espironolactona Triamtereno Amilorida	Aumento en el potasio sérico
	Indometacina	Disminuye el efecto hipotensivo
	Aspirina	Igual que Indometacina
	Litio	Aumento en los niveles de Litio

No se cuenta con información de interacciones medicamentosas de la Prostaciclina y sus derivados, sin embargo es de esperarse que potencialice los efectos vasodilatadores de otros fármacos con igual acción farmacológica.

Tabla 8. Interacciones farmacológicas de los antiácidos

Medicamento	Interacción	Efecto
Hidróxido de Aluminio y Magnesio	Anfetaminas Quinidinas	Disminuye su excreción
	Anticoagulantes Antimuscarínicos Benzodiacepinas Tetraciclinas	Interfiere con la absorción de dichos medicamentos
Inhibidores de la H2		
Cimetidina Ranitidina	Antiácidos	Reducen su absorción
	Depresores de la Médula ósea	Neutropenia y discrasias sanguíneas
	Ketoconazol	Altera la absorción del mismo y se reduce por aumento de pH gástrico
(A excepción de la Ranitidina)	Anticoagulantes Cumarínicos Antidepresivos tricíclicos Benzodiacepinas Glipícida Gliburónida Metoprolol Metronidazol Fenilhidantoína Propanolol Xantinas (aminofilina, cafeína, oxtrifilina, teofilina)	Inhibición del sistema enzimático del citocromo P-450 de la Cimetidina, reduce el metabolismo de éstos fármacos aumentando sus efectos
	Ciclosporina	Aumenta la nefrotoxicidad
	Bloqueadores del Calcio	Acumulación de los mismos
	Lidocaína	La lidocaína reduce su metabolismo
	Procainamina	Compiten por la secreción tubular, disminuyendo su eliminación
Omeprazol	Fármacos con actividad enzimática por el citocromo P-450	Igual que cimetidina

Tabla 9. Interacciones farmacológicas de los pro cinéticos

Medicamento	Interacción	Efecto
Cisaprida	Alcohol Anticoagulantes Benzodiacepinas Cimetidina Ranitidina	El incremento del vaciamento gástrico por Cisaprida pudiera provocar una absorción más acelerada de estos medicamentos
	Anticolinérgicos	Antagonizan los efectos de la Cisaprida sobre la motilidad intestinal
Metoclopramida	Digoxina Propranolol Tolbutamida	La Metoclopramida altera la biodisponibilidad de éstos medicamentos
	Neurolepticos	Existen trastornos extrapiramidales
	Alcohol Antihistamínicos Barbitúricos Psicotrpicos	La Metoclopramida produce efectos depresivos adicionales al ser administrado con éstos medicamentos

Tabla 10. Interacciones farmacológicas de los antibióticos tópicos

Medicamento	Interacción	Efecto
Clindamicina	Antagonistas del Ácido Fólico (Metotrexato)	Aun en pequeñas cantidades la Clindamicina puede disminuir los efectos del Metotrexato
	Fluorouracilo	Se aumenta la toxicidad del Fluorouracilo
	Antiepilépticos (Fenobarbital, Fenitoína y Pirimidona)	En altas dosis de Clindamicina se contrarrestan los efectos del Fenobarbital, Fenitoína y Pirimidona
Eritromicina	Agentes Abrasivos Descamantes Clindamicina	Se incrementan los efectos de estos antibióticos son antagonistas entre sí

Tabla 11. Interacciones Farmacológicas de los Medicamentos empleados en el tratamiento del Síndrome de Sjögren

Medicamento	Interacción	Efecto
Civemelina		
Pilocarpina	β -Bloqueadores (Acetazolamida, Dipivalilepinefrina, Epinefrina)	Se potencializa el efecto hipotensor ocular de la pilocarpina
	Ciclopéjicos (Atropina, Ciclopentolato, Tropicamida)	Disminuyen el efecto hipotensor ocular de la Pilocarpina

Como puede observarse las interacciones farmacológicas de muchos de los medicamentos potencian sus efectos nefrotóxicos, lo que puede comprometer el estado del paciente, que, en medida de que avanza su enfermedad, el deterioro renal se ve acelerado.

Dichos efectos nefrotóxicos se ven aumentados en la mayoría de los inmunosupresores como la Ciclosporina con Antiinflamatorios no esteroides, Nifedipino, Prednisona, Cimetidina y Omeprazol que son comúnmente utilizados en las terapias farmacológicas de la Esclerodermia.

La acción farmacológica del Metotrexato inhibe a la Ciclofosfamida; y el uso de diuréticos aumenta la depresión de médula ósea de ambos.

Los Citotóxicos por su parte, aumentan la nefrotoxicidad y la hepatotoxicidad de la D-Penicilamina, lo que compromete la función renal si es que se administran en forma conjunta.

Es de gran importancia seleccionar los fármacos que se emplearán como inmunomoduladores en etapas primarias de la Esclerodermia y, vigilar la terapia con antibióticos en terapias posteriores.

El tratamiento de las manifestaciones clínicas de la Esclerodermia también tiene que estar considerado en este aspecto, ya que los vasodilatadores para el tratamiento del Síndrome de Raynaud y la hipertensión pulmonar y sistémica, tienen muchas interacciones farmacológicas.

Por ejemplo al administrar en forma conjunta bloqueadores de calcio como el Nifedipino y la Ranitidina y Cimetidina, que se administran frecuentemente para evitar acidez y reflujo, se elevan las concentraciones del vasodilatador aumentando sus efectos hipotensores.

El Diltiazem y el Nifedipino, como ya se ha mencionado, aumentan la concentración plasmática de la Ciclosporina.

El Captopril, de ser el caso, aumenta el efecto vasodilatador de la Nitroglicerina tópica.

Frecuentemente se administran diuréticos y Prednisolona en el tratamiento del derrame pericárdico, y ambos presentan interacción con vasodilatadores, Ciclofosfamida y Metotrexato.

La Cisaprida tiene interacciones con la Ranitidina y Cimetidina, provocando una mayor absorción de las mismas. Con los anticolinérgicos hay un antagonismo sobre los efectos en la motilidad intestinal.

Los antibióticos que se administran por vía tópica, Clindamicina y Eritromicina, pueden tener efectos antagonísticos entre sí, haciendo fracasar la terapia en caso de haber ulceraciones dactilares, o provocando una infección más extensa si no se elige el antibiótico más conveniente. Por su parte la Clindamicina, aun en muy pequeñas cantidades, puede inhibir a los antagonistas de ácido fólico como el Metotrexato, frecuentemente utilizado en la terapia inmunomoduladora.

En todos estos casos es de gran importancia revisar la terapia farmacológica de la Esclerodermia y sus manifestaciones clínicas, para evitar las posibles interacciones farmacológicas, o ajustar las dosis en los casos en que no se puedan evitar su administración en forma conjunta.

5.2 Inconvenientes y beneficios de la Terapia farmacológica.

El caso típico de a Esclerodermia es difícil de diagnosticar debido a las múltiples manifestaciones y clasificaciones de la enfermedad. Una vez establecido el diagnóstico es de gran relevancia la detección de daño en órganos internos para determinar el tratamiento adecuado. (18,39)

La terapia farmacológica es indispensable e insustituible, aunque debe estar acompañada de la no farmacológica.

Al no estar determinada la patogenia, la terapia mas apropiada es incierta, siendo comúnmente dirigida al daño vascular, al aspecto inmunomodulador y antifibrótico, o una combinación de los tres. Han demostrado efectividad la D-Penicilamina, el Interferón α , el Metotrexato, la Plasmaféresis y la Fotoféresis.

Muchas de las veces el tratamiento antifibrótico de la enfermedad es la base de la disminución de su avance, y por lo tanto, de gran importancia. (18)

El antifibrótico mas comunmente utilizado es la D-Penicilamina, por su gran efectividad, y las pocas interacciones farmacológicas que presenta. Sin embargo, es muy discutido su alto potencial nefrotóxico (19,31,40,41,42), puesto que se han encontrado casos de proteinuria, aumento en la nefrosis y necrosis lo que compromete el estado de salud del paciente (19).

La falla renal progresiva y la glomérulo nefritis en la Esclerodermia tratada por mucho tiempo con D-Penicilamina se asociaron en diversos estudios a antimieloperoxidasa (MPO)-y anticuerpos antineutrofilicito plasmáticos (ANCA). Se ha intentado estabilizar la función renal con terapia inmunosupresora. (41,42).

Así también se ha observado el aumento en la producción de oxalatos en los pacientes tratados con D-Penicilamina, lo cual incrementa el riesgo de formación de cálculos renales de oxalatos de calcio en pacientes con problemas de hipercalcemia.(40).

Estas consideraciones son de gran importancia en el tratamiento de pacientes con daño renal y Esclerodermia. La investigación ha estado encaminada a la búsqueda de nuevos fármacos o variantes de los ya probados que resulten igualmente eficaces pero no presenten tantas reacciones adversas.

5.3 Alternativas Terapéuticas Farmacológicas y No farmacológicas

Como ya se mencionó, existe una amplia gama de fármacos empleados en el tratamiento de la Esclerodermia, que en ocasiones presentan reacciones adversas indeseables como el fallo renal.

Tal es el caso del antifibrótico más utilizado: la penicilamina, cuya eficacia hace que no pueda ser descontinuado. Sin embargo estudios recientes apuntan a la aparición de nuevos antifibróticos del tipo sulfhidrílico, que tienen una acción además inmunosupresora. Tal es el caso del KE-75B (metabolito del KE-298: ácido 2-acetilmetil-4-(4-metilfenil)-4-oxobutanoico), cuya efectividad se ha probado e estudios comparativos con la Penicilamina, aunque no se mencionan efectos adversos.(31)

Así mismo se han realizado diversos estudios con fármacos que demuestran mayor efectividad en el tratamiento de la esclerodermia como tal y sus síndromes asociados.

La hormona Relaxina, se ha utilizado como una buena opción, en los últimos años, para el tratamiento de la esclerodermia.(18,29,31,39)

La Relaxina es una hormona producida por el cuerpo lúteo en el embarazo. Es una proteína con un peso molecular de 6000. Su efecto principal in vivo en tejido conectivo es madurar el cerviz y relajar los ligamentos pélvicos como preparación al parto.

En modelos animales, la Relaxina incrementa la laxitud y la elasticidad de la piel. Un modelo realizado en 1958 con relaxina porcina aplicada a pacientes con esclerodermia por vía subcutánea o intramuscular en periodos de 6 a 30 meses, mostró que los pacientes mejoraron en cuanto a la rigidez de la piel, ulceración digital y Síndrome de Raynaud en un 70% de los casos. Sin embargo, la interpretabilidad de este estudio se vio desmeritada por la falta de medidas estandarizadas y la ausencia de controles. (29)

Diversos estudios en animales han demostrado que la Relaxina humana tiene efectos biológicos relevantes en el tratamiento de enfermedades de la colágena, particularmente las que involucran a la piel y al pulmón.

Se ha observado que la Relaxina inhibe la replicación de fibroblastos en cultivo. Inhibe la respuesta de éstos a las citocinas y aumenta el potencial antifibrótico del interferón γ .

La Relaxina humana ha sido bien tolerada en humanos a nivel experimental; sus efectos adversos consisten en irritación en el sitio de punción, disminuciones leves en los niveles de hemoglobina, e incremento de sangrado en la menstruación. Se ha observado que disminuye la agregación plaquetaria y se ha asociado también con hiperplasia del endometrio.(29)

También se ha probado el Losartan (un antagonista del receptor de la angiotensina II) encontrando que existe efectividad del mismo en el tratamiento del fenómeno de Raynaud, aunque se sugiere que debe probarse su eficacia cuando exista afectación en órganos.(26)

Basados en la efectividad de la Minociclina en pacientes con artritis reumatoide, se ha utilizado dicho fármaco en el tratamiento de la esclerodermia difusa temprana, en dosis de 50 mg diarios. Se encontró mejoría en la rigidez de la piel, decreciendo en un 35% a los 12 meses de tratamiento. Sin embargo mostró algunos efectos adversos como infecciones orales y vaginales en las mujeres, así como náusea.(20)

En el caso de la Esclerodermia localizada sin daño en órganos, se ha aplicado con éxito el uso del Calcitriol vía tópica, sin observarse consecuencias en los niveles de calcio sérico ni urinario por ser de uso tópico. Dicho tratamiento mostró mejoría en las lesiones cutáneas aunque se sugiere el estudio que fundamente dicha efectividad.(33)

Se han realizado estudios con la Talidomida, encontrándose efectividad al disminuir el engrosamiento tisular por fibrosis y la actividad inmune. Al parecer esto está relacionado con la acción de la Talidomida, sobre la Interleucina 2, la cual regula al Interferón γ , que a su vez regula la producción de colágeno. También se le atribuye una acción inhibitoria del TNF α , producido por los monocitos y los linfocitos, aunque sólo bloquea al producido por los primeros. Al parecer también mostró una acción inhibitoria de la Interleucina 2.(38)

Existen alternativas no farmacológicas para el tratamiento de la esclerodermia que se han utilizado con relativo éxito. Tal es el caso de la Plasmaféresis, que remueve sustancias vasoactivas. Esto es de gran utilidad en caso de esclerodermia con afectación prominentemente vascular donde implique también hipertensión sistémica y acaso pulmonar que no respondan al tratamiento convencional.(24)

El trasplante de médula ósea también ha sido considerado como opción en el tratamiento, pero no ha sido probado y se sugiere una exhaustiva selección de los pacientes candidatos a nivel experimental.(28)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

6. Discusión

Como se ha mencionado, el manejo terapéutico de la Esclerodermia es complicado debido a diversos factores:

- a) El desconocimiento de la patogenia de la enfermedad.
- b) La dificultad en el diagnóstico dadas las múltiples manifestaciones y complicaciones clínicas, los diversos tipos de Esclerodermia y el síndrome de superposición (cuando se asocia a otras conectivopatías).
- c) La escasa incidencia en la población, que limita la experiencia médica y la publicación de casos nuevos y alternativas terapéuticas (muchas de las cuales están en fase experimental).
- d) La gran cantidad de medicamentos utilizados en la terapia, lo que favorece la posibilidad de interacciones farmacológicas y el incremento de reacciones adversas que agravan las complicaciones de la enfermedad.

Por todo lo antes mencionado la presente revisión pretende ser una herramienta básica para el diagnóstico, la terapia farmacológica y el seguimiento de paciente.

Apoyado en las tablas presentadas en este trabajo, el terapeuta podrá determinar el mejor tratamiento para su paciente, tomando en consideración las alteraciones sistemáticas de su caso en particular, cuidando evitar interacciones farmacológicas y reacciones adversas que lo perjudiquen.

Aquí radica la importancia de la participación del Q.F.B. como farmacéutico e integrante del equipo de salud, pues debe servir de apoyo al mismo para brindar información útil sobre los medicamentos, sugerir la mejor terapia farmacológica y acompañarlo en el seguimiento del paciente en la terapia en casos que lo ameriten, como lo es en la Esclerodermia, una enfermedad crónica, degenerativa y con múltiples complicaciones.

Dicho lo anterior, es importante reiterar la relevancia de trabajos como el presente, pues al encontrarse poca bibliografía sobre la enfermedad dada su mínima incidencia en la población, la información obtenida es valiosa al ser encaminada a la planeación de un mejor esquema terapéutico.

7. Conclusiones

Con base en la bibliografía mencionada se fundamentó el manejo terapéutico para la Esclerodermia tomando en cuenta los siguientes puntos:

Al ser la esclerodermia una enfermedad crónica y degenerativa, presenta muchas complicaciones sistémicas, las cuales deben ser atendidas en forma farmacológica y no farmacológica.

En el aspecto farmacológico, el tratamiento antifibrótico es fundamental, y no debe omitirse pese a sus posibles reacciones adversas. La D- penicilamina sigue siendo el tratamiento más aceptable y debe manejarse con precaución en pacientes con complicaciones renales dadas sus características nefrotóxicas. También se ha reportado el uso de antifibróticos tipo sulfhidrilo con éxito, aunque sin mencionar reacciones adversas.

El tratamiento farmacológico para las manifestaciones clínicas de la enfermedad puede provocar interacciones farmacológicas desfavorables, por lo que debe diseñarse un esquema terapéutico adecuado para evitarlas o minimizarlas en medida de lo posible. Por lo anterior, la participación del Farmacéutico es de gran importancia en este aspecto.

Existen alternativas terapéuticas farmacológicamente hablando, donde la Relaxina se ha utilizado exitosamente en algunos casos.

El aspecto no farmacológico está encaminado básicamente a la prevención de las complicaciones, y en algunos casos como la Plasmaféresis son de utilidad en el tratamiento, sobre todo cuando se manifiesta hipertensión pulmonar.

8. Bibliografía

1. Tierny, Lawrence. *Diagnóstico Clínico y Tratamiento*. 32ª. Edición, 1995. El Manual Moderno, Pg:760-762.
2. Wyngaardin, Cecil. *Tratado de Medicina Interna*. 19ª Edición 1995. McGraw Hill-Interamericana.. Pg:1904-1911.
3. Harrison, Isselbacher, et al., *Principios de la Medicina Interna*. 1994. McGraw Hill-Interamericana. Pg: 2231-2237.
4. Wilas. *Medicina Interna para la Práctica Clínica*. 1995, 16ª Edición, El Manual Moderno. Pg: 253-254.
5. Hurst, Will et al., *Medicina Interna*. 5ª Edición 1997. Panamericana. Pg: 35-37, 760-762.
6. Tortora, Gerard J. y col. *Principios de Anatomía y Fisiología*. 6ª Edición. 1996. Harla. Cap 22.
7. Furst, Daniel, y col. *Hypothesis for the Pathogenesis of Systemic Sclerosis*. The Journal of Rheumatology. 1997. 24.(48):53-56.
8. Lynne S. *The epidemiology of Morphea (Localized Scleroderma) in Olmsted County 1960-1993*. The Journal of Rheumatology 1997;24:1, 73-80.
9. Silman J.A. *Scleroderma Demographics and Survival*. The Journal of Rheumatology. 1997;48.24:58-61.
10. Grisanti M. Vicencio, M. *Compromiso pulmonar en la esclerosis sistémica progresiva*. Reumatología Clínica 4.4.1998. 14-20.
11. Morelli S, Barbieri C., *Relationship Between Cutaneous and pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis*. The Journal of Rheumatology 1997;24; 81-85.
12. Gianoni C, Pedrana, R. *Esclerodermia Esofágica. Correlación Clínico Manométrica en 19 casos*. Reumatología. 1991. 3.72-74.
13. Tala, N. *What Is Sjögren's Syndrome and Why is important?* The Journal of Rheumatology 2000.27:1-5.
14. Fox, R. *Approaches to the treatment of Sjögren Syndrome*. The Journal of Rheumatology. 2000.27 s.27. 15-21.
15. Medsger, A. M, y col. *A Disease Severity Scale for Systemic Sclerosis: Development and Testing*. The Journal of Rheumatology. 1999. 26(10):2159-2167.
16. Rakel, E. CONN. *Terapéutica Farmacológica*. Edit Panamericana. 1992. 832-834.
17. Herrick, A., *Advances in Treatment of Systemic Sclerosis*. The Lancet. 1998. Dic. 12.352(9144):1874-1875.
18. Report of a meeting of Physicians and Scientists. Royal Free Hospital School of Medicine. *Systemic Sclerosis: Current Pathogenic Concepts and Future Prospects for Targeted Therapy*. The Lancet. 1996, 347May(25): 1453-1457.

19. Garcia,C.y col. *D- Penicillamine Inuced Crescentic Glomerulonephritis in a Patient with Scleroderma*.Nephron 2000;84: 101-102.
20. Christine H.,ycol. *Minocycline in Early Diffuse Scleroderma*. The Lancet.1998. 352. Nov 28.:1755-1760.
21. Scorza, R.,y col. *Effect of Iloprost on the Resistanse Index of Renal Vessels of Patients with Systemic Sclerosis*. The Journal of Rheumatology. 1997;24;10: 1944-1947.
22. Vayssairat, M.; y col . *Preventive Effect of an Oral Prostacyclin Analog, Beraprost Sodium, on Digital Necrosis in Systemic Sclerosis*.The Journal of Rheumatology. 1999;26;2173-8.
23. Wigley, F.y col. *Oral Iloprost Treatment in Patients with Raynaud's Phenomenon Secondary to Systemic Sclerosis*. Arthritis &Rheumatism.1998,41(4) abr:670-77.
24. Ferri, C., y col. *Isolated Pulmonary Hipertensión in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis Successfully treated with long-term Plasma Exchange*. Scandinavian Rheumatology Research Foundation.2000;29:198-200.
25. Sulaiman, M.y col. *Cyclosporine in the Treatment of an Unusual Case of Juvenile Systemic Sclerosis*. The Journal of Rheumatology.1998;25:791-3.
26. Dziadzio, M. y col. *Losartan Therapy for Raynaud's Phenomenon and Scleroderma*. Arthritis & Rheumatism. 1999.42(12) dic:2646-2655.
27. Polisson, R.,y col. A *Multicenter or Recombinant Human Interferon Gamma in patients with Systemic Sclerosis: Effects on Cutaneous Fibrosis and Interleukin-2 Receptor Levels*. The Journal of Rheumatology.1996.23:654-8.
28. Tyndall, A., y col. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Rheumatic Diseases Other than Systemic Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus*. Journal of Rheumatology. 24(48):94-7.
29. Seibold, J. y col. *Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Human Relaxin in Systemic Sclerosis*. The Journal of Rheumatology. 1998.25:302-7.
30. National database of all cases and entering patients into trials. *How Can Treatment of Systemic Sclerosis be Improved ?*. BMJ 1998. 317.294-5.
31. Tomoyuki I, Kimiyo T, Kiyomi F. *Effects of KE-758, an active metabolite of the new anti-rheumatic drug KE-298, D-Penicillamine, buccilamine and auranofin on the proliferation of murine lymphocytes, and the production of nitric oxide by murine macrophages*. International Immunopharmacology1 (2001)833-842.
32. Janssen M.C.H. *Pharmacokineticas of oral Iloprost in patients with Raynaud's phenomenon secondary to Systemic Sclerosis*. Prostaglandins & other lipid mediators. 60 (2000) 153-160.
33. Koeger A.*Effectiveness of Topical Calcitrol for Localized Scleroderma*. The Journal of Rheumatology1999;26.1.
34. Morelli S. *Noninvasive Assesment of Myocardial Involvement in Patients with Systemic Sclerosis: Role of Signal Averaged Electrocardiography*. The Journal of Rheumatology.1997.24;2358-63.
35. Silman,A. *Assessment of Functional Ability in Patients with Scleroderma: A ProposedNew Disability Assessment Instrument*. The Journal of Rheumatology. 1998.25:79-83.

36. Walsh,S. *geographical Clustering of Mortality from Systemic Sclerosis in the Southeastern United States, 1981-1990*. The Journal of Rheumatology. 1997;24:2348-52.
37. Sugiura. K. *Anti-Annexin V Antibodies and Digital Ischemia in Patients with Sclerodermia*.The Journal of Rheumatology. 1999;26:2168-72.
38. Oliver S.,*Inmune Stimulation in Scleroderma Patients Treated with Thalidomide*.Clinical Immunology. 97.2.Nov.2000. :109-120.
39. Workshop Report. *International Conference of Systemic Sclerosis*. The Journal of Rheumatology.26.4.1999.:938-944.
40. Baker,P., Renze,M.,*Effect of Penicillamine on Oxalate Production*. Nephron 71:240.1995.
41. Nanke.Y., *Rapidly Progressive Glomerulonephritis with D-Penicillamine*. The American Journal of Medical Sciences. Dic2000, 6.320:398-402.
42. Graham,S., *Scleroderma, D- Penicillamine Treatment, and Progressive Renal Failure Associated with Positive Antimyeloperoxidase Antineutrophil Cytoplasmatic Antibodies*. American journal of Kidney Diseases. 30.2. Aug 1997.: 279-282.
43. Martínez A, Olvera, I.*Estudio de la utilización de Medicamentos Citostáticos y concomitantes en el Departamento de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza*.

9. Glosario de Términos Médicos

Alopecia: Pérdida de cabello.

Alveolitis: Inflamación de los sacos aéreos de los pulmones.

Anemia Hemolítica: Estado en el que el número de eritrocitos funcionales o el contenido de hemoglobina de la sangre es menor al normal y es caracterizado por la destrucción o lisis de los eritrocitos.

Aracnoiditis: Inflamación del aracnoides, o meninge intermedia, una de las tres que recubren al encéfalo y a la médula espinal.

Artritis: Inflamación de una o más articulaciones.

Arritmia: Irregularidad del ritmo cardíaco.

Astenia: Debilidad.

Borboríngos: Ruido que producen los gases encerrados en el abdomen.

Bradicardia: Frecuencia anormalmente lenta de la contracción cardíaca y del pulso.

Broncoespasmo: Reducción y colapso de la luz bronquial.

Cefalea: Dolor de cabeza.

Cianosis: Coloración levemente azulosa o de color púrpura oscuro de la piel y las mucosas, a causa de la deficiencia de oxígeno.

Cirrosis: Trastorno hepático con destrucción de las células del parénquima del hígado y su sustitución por tejido conectivo.

Discrasia: Caquexia. Alteración extrema.

Disfagia: Dificultad en la deglución.

Disnea: Dificultad en la respiración.

Divertículos: Saco o bolsa en la pared de un conducto u órgano, en especial del colon.

Eosinofilia: Aumento en la circulación sanguínea de eosinófilos, células leucocíticas que se caracterizan por su citoplasma granular que se tiñe con la eosina.

Estomatitis: Inflamación de la cavidad oral.

Eritema: Enrojecimiento de la piel, usualmente causado por dilatación capilar en las capas profundas de la piel.

Exantema: Erupción cutánea de color rojo, precedida o acompañada de fiebre.

- Galactorrea:** Secreción anormal de leche.
- Ginecomastia:** Desarrollo anormal de la glándula mamaria.
- Hematuria:** Presencia de sangre (eritrocitos) en la orina.
- Hipercalcemia:** Aumento o eliminación de calcio por la orina.
- Hirsutismo:** Crecimiento excesivo del vello corporal en niños y mujeres, con distribución similar a la del adulto varón, debida a la conversión de vellos en grandes pelos terminales, en respuesta a concentraciones anormalmente altas de andrógenos.
- Ictericia:** Padecimiento que se caracteriza por el color amarillento en la piel, córnea, mucosas y líquidos corporales.
- Isquemia:** Riego sanguíneo deficiente a una parte del cuerpo, como resultado de obstrucción de la circulación.
- Leucopenia:** Disminución en la cantidad de leucocitos sanguíneos.
- Meteorismo:** Hinchazón del abdomen debida a los gases acumulados en el tubo digestivo.
- Mialgia:** Dolor en músculos y tendones.
- Mientérico:** Relativo al músculo del tracto digestivo.
- Miositis:** Inflamación muscular.
- Necrosis:** Muerte celular como resultado de lesión o enfermedad.
- Neuralgia del Trigémino:** Dolor en una o más ramas del nervio Trigémino, también llamado tic doloroso.
- Neuritis:** Inflamación de un nervio.
- Oliguria:** Disminución en la cantidad de excreción de orina.
- Pancreatitis:** Inflamación del páncreas.
- Parestesias:** Sensación anormal debida a un trastorno funcional del sistema nervioso.
- Pericarditis:** Inflamación de la membrana laxa que envuelve al corazón.
- Pirosis:** Sensación quemante que sube del estómago a la faringe.
- Proteinuria:** Presencia anormal de proteína en la orina.
- Rinitis:** Inflamación de la mucosa de las fosas nasales.
- Taquicardia:** Frecuencia del pulso o latido cardiaco anormalmente alta.

Trigémico: Uno de los doce pares de nervios craneales.

Trombocitopenia: Disminución de las plaquetas sanguíneas.

Vasoespasmo: Contracción del músculo liso de la pared de los vasos sanguíneos lesionados.