



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Fibrosis sistémica: esclerodermia
Systemic fibrosis: scleroderma

Autora: Dña. Sofía Gil Garrote

Directora: Dña. Ana Palanca Cuñado

Santander, junio 2020

ÍNDICE

1. Resumen/palabras clave.....	pág. 3
2. Abstract/keywords.....	pág. 3
3. Histofisiología del tejido conjuntivo	pág. 4
3.1. Definición	pág. 4
3.2. Origen	pág. 4
3.3. Clasificación.....	pág. 4
3.4. Componentes	pág. 5
3.4.1. Células del tejido conjuntivo	pág. 5
3.4.2. Matriz extracelular; fibras y sustancia fundamental amorfa.....	pág. 8
3.5. Funciones	pág. 9
4. Fibrosis	pág. 9
4.1. Definición	pág. 9
4.2. Tipos de fibrosis.....	pág. 10
4.2.1. Fibrosis cardíaca	pág. 10
4.2.2. Fibrosis pulmonar	pág. 15
4.2.3. Fibrosis hepática.....	pág. 21
5. Esclerosis sistémica.....	pág. 29
5.1. Concepto	pág. 29
5.2. Epidemiología	pág. 30
5.3. Etiopatogenia.....	pág. 30
5.4. Fisiopatología	pág. 32
5.5. Clasificación.....	pág. 33
5.6. Manifestaciones clínicas	pág. 34
5.7. Diagnóstico	pág. 39
5.8. Tratamiento.....	pág. 41
5.9. Pronóstico.....	pág. 44
6. Bibliografía	pág. 45
7. Agradecimiento	pág. 46

1. Resumen

La esclerodermia, también conocida como esclerosis sistémica, es una enfermedad rara y de origen todavía desconocido. Se trata de una enfermedad autoinmune y en su origen influyen tanto factores genéticos, como ambientales e infecciosos.

Esta enfermedad se incluye dentro del grupo de "las enfermedades del tejido conectivo"; por ello, y para conocer mejor el origen y las causas de la esclerodermia, en esta revisión se investigará de forma exhaustiva la biología y fisiopatología del tejido conectivo normal y de los principales tipos de fibrosis. Estos conceptos iniciales, son fundamentales para concentrarnos posteriormente en la esclerodermia; la cual puede presentar dos formas clínicas: localizada y sistémica.

Finalmente, se revisará de forma más pormenorizada la esclerodermia sistémica; detallándose tanto sus manifestaciones clínicas como su diagnóstico y, para concluir, su posible tratamiento y las medidas terapéuticas encaminadas a tratar las diferentes complicaciones que presenten los pacientes y a proporcionarles una buena calidad de vida.

Palabras clave: esclerodermia, tejido conjuntivo, fibroblastos y fibrosis.

2. Abstract

Scleroderma, also known as systemic sclerosis, is a rare disease of unknown origin. It is an autoimmune disease and its origin is influenced by genetic, environmental and infectious factors.

This disease is included within the group of "connective tissue diseases"; therefore, and to understand the origin and causes of scleroderma, this review will thoroughly investigate the biology and pathophysiology of normal connective tissue and the main types of fibrosis. These initial concepts are essential to focus later on scleroderma; which can present two clinical forms: localized and systemic.

Finally, systemic scleroderma will be reviewed in more detail; detailing its clinical manifestations and its diagnosis and, to conclude, its possible treatment and therapeutic measures aimed at treating the different complications that patients can present and providing them with a good quality of life.

Key words: scleroderma, connective tissue, fibroblasts and fibrosis.

3. Histofisiología del tejido conjuntivo

3.1 Definición

El tejido conjuntivo también llamado “tejido de sostén” está ampliamente distribuido por todo el organismo. Como todos los tejidos, consta de un elemento celular y una matriz extracelular; ésta última con elementos fibrosos y una sustancia fundamental amorfa (SFA). Esta matriz suele ser el componente dominante y el que va a determinar las propiedades físicas de cada tipo de tejido.

3.2 Origen

Los tejidos de la serie del conjuntivo se originan a partir del mesénquima, que es un tejido embrionario caracterizado por poseer células mesenquimatosas. El mesénquima a su vez, deriva de la hoja embrionaria media o mesodermo y sus células migran al embrión, rodean los órganos en formación y penetran en ellos (Bruehl *et al.*, 2014).

3.3 Clasificación

Se divide en tres tipos principales:

- I. Tejido conjuntivo embrionario o mesénquima: se compone fundamentalmente de matriz extracelular y se forma durante las etapas iniciales del desarrollo embrionario.
- II. Tejido conjuntivo adulto: se subdivide a su vez en tejido laxo o areolar (cuenta con más células que fibras de colágeno) y tejido denso (más fibras de colágeno dispuestas en haces que células). Dentro del tejido conjuntivo denso podemos distinguir:
 - Regular: haces de colágeno ordenados, presentes en los tendones, los ligamentos y la córnea.
 - Irregular: haces de colágeno orientados de manera aleatoria, presentes en la dermis cutánea. Predominan las fibras reticulares y las elásticas.

Según el tipo de fibras que predominen diferenciamos:

- Tejido conjuntivo reticular: gran número de fibras reticulares (colágeno tipo III) que forman el estroma de los órganos del sistema inmunitario- linfático, la médula ósea hematopoyética y el hígado.
- Tejido conjuntivo elástico: rico en fibras elásticas orientadas de forma irregular en los ligamentos de la columna vertebral o bien en forma de hojas y láminas en la pared de la aorta.

III. Tejido conjuntivo especializado: Engloba varios tipos de tejido con unas propiedades especiales que no comparten con el tejido embrionario ni con el propiamente dicho del adulto. Se distinguen cuatro clases de tejido especial:

1. Adiposo
2. Hueso
3. Cartílago
4. Tejido hematopoyético

3.4 Componentes

3.4.1 Células del tejido conjuntivo

La distribución de trabajo entre las células del tejido conjuntivo determina la aparición de varios tipos de células cada uno con características morfológicas y funcionales propias (Kierszenbaum *et al.*, 2016).

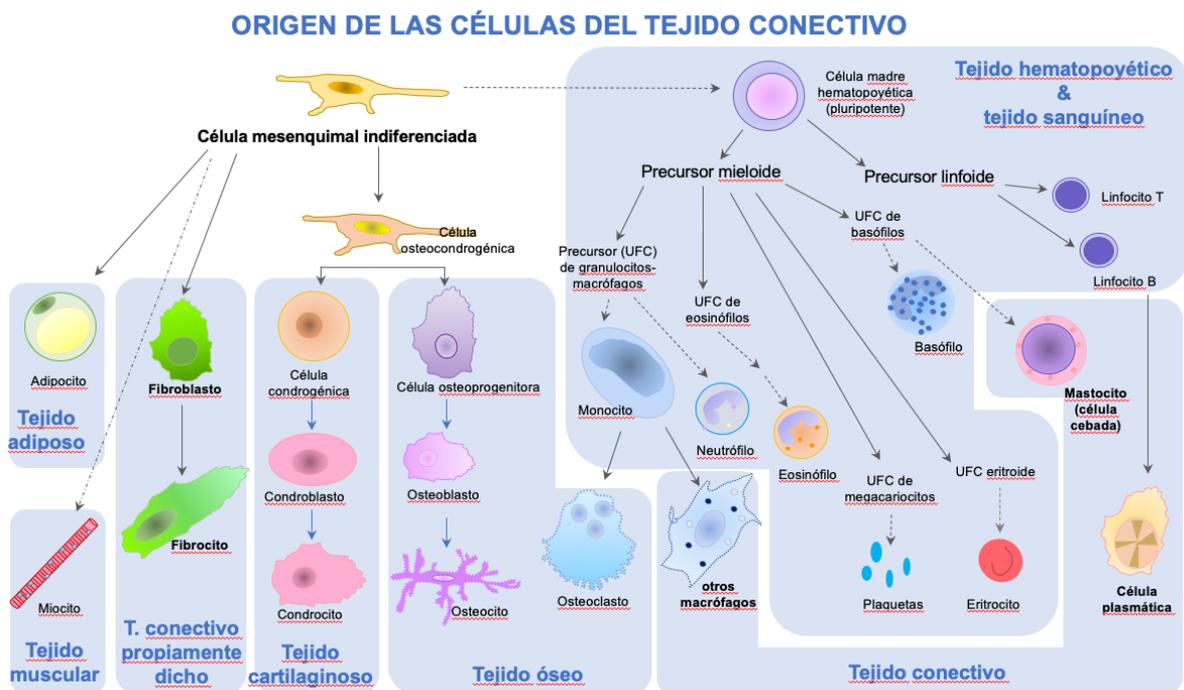


Figura 1.- Esquema del origen de las células del tejido conectivo. A partir de una célula mesenquimática indiferenciada se van a formar los condroblastos (tejido cartilaginoso), adipocitos (tejido adiposo), fibroblastos (tejido conectivo propiamente dicho), osteoblastos (tejido óseo) y células madre hematopoyéticas que darán lugar, a su vez, a las células que componen la sangre. (Adaptado de temario de Biología Celular y Tisular, Universidad de Cantabria).

Se pueden clasificar en:

- ✓ Fijas: fibroblastos (fibrocito) y adipocitos
- ✓ Migrantes propias: macrófagos, mastocitos y plasmocitos
- ✓ Migrantes sanguíneas: monocitos, linfocitos, neutrófilos y eosinófilos (Carrascal Marino, 2001)

Los **fibroblastos**: Son los principales componentes del tejido conectivo y su función es sintetizar colágeno, elastina, proteoglucanos y glucoproteínas estructurales. Es la principal célula responsable de la formación de fibras y de la matriz extracelular. Existen dos tipos extremos de fibroblastos: la célula joven, con intensa actividad de síntesis tiene una morfología diferente del fibrocito, que ya sintetizó mucho y que se sitúa entre las fibras producidas por él.

Algunos autores reservan la denominación “fibrocito” para la célula “inactiva” y “fibroblasto” para la más activa.

No obstante, ante un estímulo adecuado, como podría ser un proceso de cicatrización, el fibrocito puede volver a sintetizar fibras, adoptando de nuevo el aspecto propio del fibroblasto.



Figura 2.- Fibroblasto al microscopio electrónico. Características: citoplasma y núcleo bien diferenciados. Podemos ver diferentes organelas en el citoplasma (como el retículo endoplásmico rugoso) y dentro del núcleo la cromatina moderadamente condensada y el nucléolo evidente. Al lado del fibroblasto vemos una fibra elástica aislada (Bibliardi, 2015)

En el tejido conjuntivo del adulto los fibroblastos no se dividen con frecuencia y entran en mitosis solamente cuando hay una demanda, como por ejemplo, en una lesión de tejido. Se dice que se encuentran en la etapa G_0 , constitutiva del ciclo celular.

Los **adipocitos** o células adiposas son células especializadas en el almacenamiento de grasas neutras.

En el tejido conectivo, también existen otras células no constituyentes (como son los fibroblastos/fibrocitos) que se denominan células móviles. En este grupo se encuentran los macrófagos, las células cebadas (mastocitos), células plasmáticas y leucocitos; estas células son las responsables de la función defensiva que posee el tejido conectivo.

Los **macrófagos** tienen su origen a partir de los monocitos de la sangre que atraviesan la pared de vénulas y capilares sanguíneos y penetran en el tejido conjuntivo, donde adquieren el aspecto morfológico de macrófagos. Su papel es el de defensa: fagocitan restos de células, bacterias y partículas inertes que penetran en el organismo, material intercelular alterado etc. Además, secretan sustancias que juegan un papel importante en los procesos inmunitarios y por último, otros actúan como células presentadoras de antígenos.

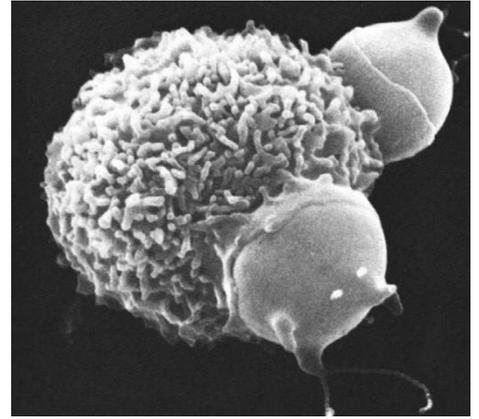


Figura 3.- Macrófagos fagocitando cuerpos extraños (bacterias). H. Ross *et al.*, 2007.

La **célula cebada o mastocito** se encarga de producir y almacenar potentes mediadores químicos del proceso inflamatorio como lo es la histamina, por ejemplo.

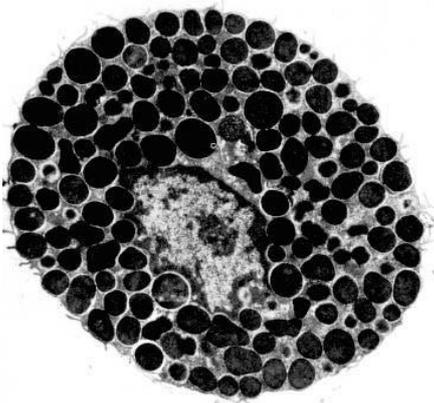


Figura 4.- Célula cebada. Se observan los gránulos citoplasmáticos característicos de los mastocitos de densidad alta debido a su contenido. Además, en el centro está el núcleo con el nucléolo bien diferenciado. (Bigliardi, 2015).

Las **células plasmáticas** o plasmocitos se encargan de sintetizar y secretar anticuerpos.

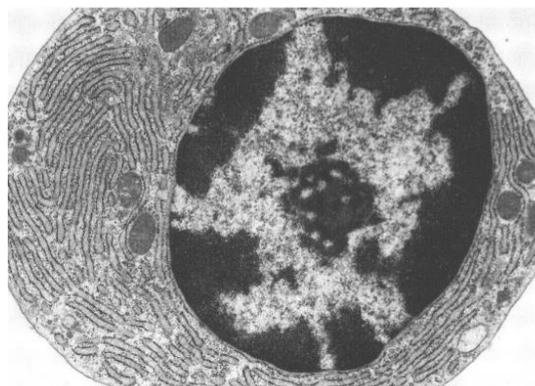


Figura5.- Célula plasmática. Características: núcleo en rueda de carro. En el citoplasma: retículo endoplasmático y alguna mitocondria. (Bigliardi, 2015).

Los **leucocitos** proceden de la sangre por migración a través de los capilares y vénulas (proceso de diapédesis). Participan en las funciones de defensa (Junqueira *et al.*, 1996).

3.4.2 Matriz extracelular: fibras y sustancia fundamental amorfa (SFA)

La **sustancia fundamental amorfa (SFA)** rellena los espacios entre las células y las fibras de éste. Su viscosidad hace que actúe de barrera evitando la penetración de partículas extrañas al interior del tejido. Está formada principalmente por proteoglicanos asociados a las glucoproteínas estructurales.

Componentes:

- Agua y sales
- Aminoácidos
- Proteínas
- Glucosaminoglucanos no sulfatados (ácido hialurónico y condroitina)
- Glucosaminoglucanos sulfatados: condroitin sulfato (Junqueira *et al.*, 1996)

Las **fibras** del tejido conectivo son de tres tipos: colágenas, reticulares y elásticas.

Colágenas: Se localizan en todo el organismo. Su función es proporcionar flexibilidad y gran resistencia a la tracción y al estiramiento.

Reticulares: Se sitúan en los órganos hematopoyéticos (MOR, Timo, bazo y ganglios linfáticos). Su función es el soporte de células.

Elásticas: Presentes en los ligamentos amarillos de la columna vertebral, las arterias elásticas y la dermis. Su papel es el soporte de células al igual que las fibras reticulares.

Como ya hemos visto, los distintos tipos de fibras, de células y la matriz amorfa se encuentran en cantidades variables en distintos sitios del organismo de acuerdo con su función (De alveolar, 1993).

3.5 Funciones

Existen diversas variedades de tejido conjuntivo en función de sus componentes predominantes y de la organización estructural del tejido (Junqueira *et al.*, 1996).

1. Sostén de estructuras normalmente sometidas a presión y pequeños traumatismos (piel, mucosas y glándulas).
2. Ofrece resistencia y protección (tendones).
3. Mantenimiento del equilibrio hídrico y osmótico: almacena grasa, agua, sodio y otros electrolitos.
4. Regeneración del tejido lesionado.
5. Funciones inmunitarias y de defensa: En condiciones normales los leucocitos van a ser escasos, pero en respuesta a una lesión o a un proceso patológico se produce un enorme aumento de su número. Sin embargo, los tejidos de sostén sometidos a la amenaza constante de la invasión por patógenos, como el aparato gastrointestinal o el respiratorio, contienen una población de glóbulos blancos que mantienen una vigilancia constante. Además de los leucocitos, también hemos hablado del papel que ejercen tanto las células plasmáticas como los macrófagos en esta función de defensa.
6. Intercambio de elementos nutritivos, metabólicos y productos de desecho entre los tejidos y el sistema circulatorio.

4. Fibrosis

4.1 Definición

La fibrosis se define como el acúmulo de tejido conectivo fibroso (componentes de la matriz extracelular como el colágeno y la fibronectina). El depósito de colágeno es un proceso reversible indispensable en la curación normal de las heridas. Sin embargo, en determinadas circunstancias la reparación normal de un tejido puede convertirse progresivamente en una respuesta fibrótica irreversible si el daño tisular es severo y repetitivo, o si la respuesta de reparación de ese tejido se desregula por sí misma.

La fibrosis conduce al mal funcionamiento de los órganos e incluso a la muerte. Es el resultado final de múltiples reacciones inflamatorias crónicas inducidas por una gran variedad de estímulos como infecciones persistentes, reacciones autoinmunes, respuestas alérgicas, radiación, daño tisular y agentes químicos.

4.2 Tipos de fibrosis

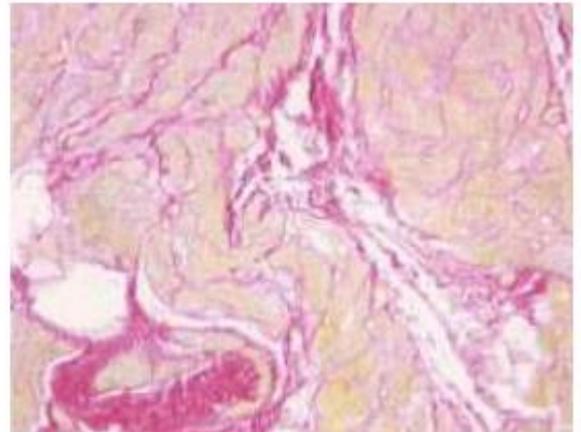
4.2.1 Fibrosis cardíaca

Se define como el conjunto de cambios cuantitativos y cualitativos que tienen lugar en la matriz del colágeno miocárdico, en respuesta a diversos ataques cardíacos, con gran impacto en la función cardíaca, manifestada como disfunción sistólica y/o diastólica, desarrollo de arritmias e isquemia miocárdica.

Hay dos entidades ampliamente estudiadas respecto al desarrollo de la fibrosis miocárdica difusa, que son la cardiopatía hipertensiva y la estenosis aórtica. La sobrecarga de presión que se presenta en estas dos entidades genera una hipertrofia de los cardiomiocitos como mecanismo compensatorio, pero que, de forma prolongada en el tiempo, produce una serie de cambios no adaptativos, tanto de las células cardíacas, como de la matriz extracelular y de la microcirculación coronaria, lo que finalmente se traduce en el remodelamiento del miocardio.

En el miocardio existen fibras tipo I, III y IV, siendo el tipo I (80%) y el III (10%) los predominantes.

Figura 6.- Imagen de tejido endomiocárdico de un paciente hipertenso esencial con fibrosis severa. La muestra fue tratada con una tinción llamada rojo de picrosirio. En color rojo podemos observar las fibras de colágeno y de un color más claro están las células habituales del tejido miocárdico (Diez *et al.*, 2000).



Mecanismo de producción

La fibrosis miocárdica puede producirse debido a un aumento en la síntesis de fibras de colágeno (tipo I y III) o por el contrario puede deberse a una disminución de su degradación.

La síntesis de colágeno está regulada por fibroblastos especializados: los miofibroblastos. Éstos son estimulados por el estiramiento mecánico, por factores autocrinos y paracrinos generados por la sobrecarga de presión sobre el miocardio (TGF β , angiotensina II y factores de crecimiento derivados de plaquetas) y por hormonas liberadas a la circulación sanguínea como lo es la aldosterona.

La sobrecarga de presión dispara una respuesta inflamatoria en la que las interleuquinas 1, 6, 13 y 21 ejercen también un papel influyente sobre la función de los fibroblastos.

La síntesis del colágeno depende de la secreción, por parte de los fibroblastos y miofibroblastos, de propéptidos precursores llamados procolágeno tipo I y tipo III, los cuales requieren para generar formas maduras, la escisión de los extremos N y C-terminal por medio de las proteasas de procolágeno N y C terminal respectivamente (PCP). Además, la enzima lisil-oxidasa (LOX) controla el entrecruzamiento entre las moléculas de colágeno necesario para formar fibras rígidas e insolubles.

El paso que limita la degradación de colágeno tipo I y tipo III de la matriz extracelular está dado por las metaloproteinasas de la matriz que pueden ser de cuatro tipos, siendo la tipo 1 la de mayor importancia (MMP-1). Asimismo, el nivel de actividad de la MMP-1 depende de la concentración de TIMP-1, que es un inhibidor tisular de la metaloproteinasa. Algunos estudios han demostrado una asociación entre el exceso de TIMP-1 sobre MMP-1, que reduce la degradación del colágeno y lleva a un depósito exagerado de fibras de colágeno en el miocardio.

Existen otras moléculas secretadas por el fibroblasto como la cistatina C y la osteopontina, que también juegan un papel importante en la formación de la matriz extracelular.

La cistatina C es un inhibidor de las tres proteinasas de la cisteína, una de ellas es la Catepsina B que está relacionada con la degradación del colágeno.

La osteopontina es una proteína profibrótica fundamental en la expresión y diferenciación de los miofibroblastos. El exceso de osteopontina se asocia con un incremento en los niveles de LOX y de colágeno insoluble.

La fibrosis miocárdica es un proceso progresivo y heterogéneo por lo que la activación y el mantenimiento de los mecanismos de fibrosis pueden variar entre individuos.

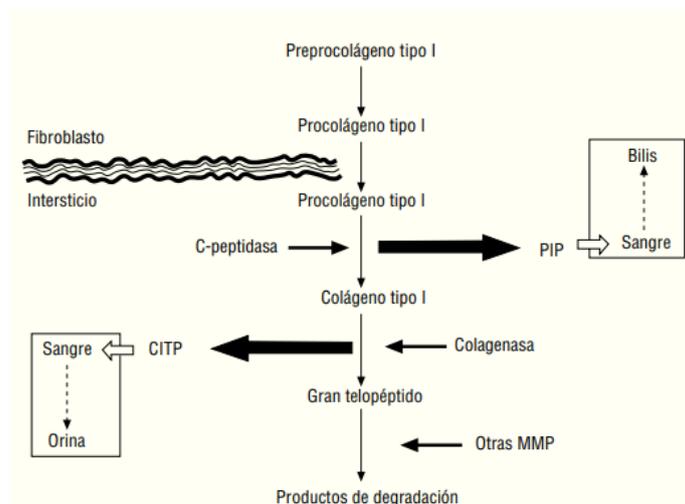


Figura 7.- Esquema representativo de la formación y del paso a la sangre de los péptidos producidos durante la síntesis y degradación del colágeno tipo I. Los fibroblastos secretan procolágeno y éste es degradado por la C-peptidasa y convertido en colágeno I. Por cada molécula convertida se forma una molécula de PIP que pasa a la sangre y se excreta con la bilis. El colágeno fibrilar es degradado por colagenasas y el pequeño telopéptido del colágeno tipo I (CITP) es eliminado por la orina (Díez *et al.*, 2000).

Impacto funcional

A pesar de que el grado de fibrosis se relaciona fundamentalmente con disfunción diastólica, se han encontrado correlaciones entre la cantidad de fibras de colágeno del miocardio y los índices de función sistólica medidos a través de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. La acumulación progresiva del colágeno en el endomisio puede provocar un atrapamiento de los cardiomiocitos generando una reducción de la extensión del sarcómero y por ende, una disminución de la fuerza de contracción del ventrículo izquierdo.

Modelos experimentales han corroborado que las vías profibróticas son activadas de forma muy temprana y es por eso que proponen la fibrosis miocárdica como el “primun movens”. Posteriormente, se produce la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo con la consiguiente disfunción diastólica/sistólica. Y por último, el desarrollo de síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca, arritmias (el depósito de colágeno favorece la generación anormal de impulsos) o isquemia miocárdica (incremento de la resistencia coronaria y reducción del flujo de reserva coronario).

Diagnóstico

La principal medida para definir el grado de fibrosis miocárdica es determinar la cantidad de colágeno que hay en el tejido miocárdico.

La biopsia endomiocárdica constituye el *Gold Standard* para medir la fibrosis ventricular. Es un método invasivo y poco preciso, ya que está sujeto a errores de muestreo dada la afección en parches que caracteriza a la fibrosis. Por este motivo, resulta necesario recurrir a otros métodos no invasivos como son los biomarcadores químicos y las técnicas de imagen.

- ✓ **Biomarcadores químicos:** Consiste en la medición de moléculas presentes en el plasma que son producto de la degradación del colágeno. Los dos más utilizados son el propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PICP) y el propéptido amino-terminal del procolágeno tipo III (PIIINP).

Además de demostrarse cierta correlación entre los niveles de estos péptidos y la fracción de volumen de colágeno (FVC), el uso de fármacos como el losartán, la torasemida y la espironolactona se han relacionado con una disminución de los niveles de estos marcadores.

Existe un cociente que es el CITP /MMP-1 (niveles de CITP corregido por el MMP-1), que se asocia con el grado de entrecruzamiento histológico del colágeno con adecuada especificidad y sensibilidad. A modo de recordatorio, el CITP se produce cuando se destruye el colágeno y el MMP-1 se encarga de destruirlo. Por tanto, cuando hay un desequilibrio entre ambos significa que se degrada menos colágeno de lo normal. Los pacientes con un cociente menor de 1,968 tienen mayor probabilidad de presentar un miocardio anormal con alto grado de entrecruzamiento de colágeno.

La TGF-beta, la ostropontina, la MMP-1 o la cardiotrofina-1 aunque guardan relación con desarrollo de fibrosis no poseen la correlación histológica correspondiente al grado de fibrosis.

No existe a día de hoy el biomarcador ideal que refleje de forma precisa el grado de fibrosis miocárdica, que tenga un valor pronóstico comprobado y que complemente el estudio con imágenes. Por este motivo son necesarios más estudios.

- ✓ **Marcadores de imagen:** La resonancia nuclear cardíaca es la técnica de elección. La expansión de volumen extracelular es sinónimo de fibrosis, en ausencia de edema o amiloidosis, ya que está compuesto principalmente por colágeno. Para el diagnóstico de áreas de fibrosis focales se ha empleado el realce tardío con gadolinio.

Para la fibrosis difusa se emplea actualmente el mapeo de T1, nativo y post contraste, que evalúa los tiempos de relajación a través de imágenes bidimensionales con un esquema de colores de fácil interpretación. Este mapeo se hace solamente en el ventrículo izquierdo.

Tras la administración del contraste, el acortamiento de T1 refleja la concentración del agente en el tejido de interés, lo cual es dependiente de la dosis, del hematocrito del paciente, la forma (bolo, infusión) y el tiempo de aplicación. En fibrosis difusa se observan tiempos de relajación en T1 elevados.

Mientras que el T1 nativo sirve para valorar el miocardio completo, el post contraste permite calcular el volumen extracelular (el contraste ocupa el espacio extracelular).

Existe un estado de equilibrio entre la concentración de gadolinio en sangre y en miocardio y se puede calcular el volumen de distribución del gadolinio en plasma (1- hematocrito del paciente medido el día de la resonancia), es por esto que es posible calcular la fracción de volumen extracelular.

$$\text{Fracción de volumen extracelular} = \text{coeficiente de partición} \times (1 - \text{hematocrito})$$
$$\text{Coeficiente de partición} = \frac{\text{Concentración del medio de contraste en el miocardio}}{\text{Concentración del medio de contraste en sangre}}$$

Figura 8.- Fórmula para calcular la fracción de volumen extracelular. Para calcular primero el coeficiente de partición hay que calcular las concentraciones del medio de contraste tanto en el miocardio como en sangre y dividir los resultados. Con eso sacamos el coeficiente de partición, a éste resultado le multiplicamos 1 - hematocrito y tenemos la fracción de volumen extracelular. (Catalina Gallego Muñoz *et al.*, 2019)

Algunos autores consideran un volumen extracelular de **25-30 %** como normal aunque existe cierta controversia. La interpretación de la resonancia nuclear cardíaca debe incluir tanto los patrones de realce tardío (fibrosis focal) como el mapeo de T1.

Esta controversia se debe a lo que ya hemos comentado anteriormente de la diferencia de resultados dependiendo de diversos factores como los relacionados con el paciente (función renal, anemia), con la técnica (protocolo de adquisición de la imagen, tiempo de medición) y la dosis de contraste entre otros.

Al igual que ocurría con los biomarcadores químicos, son necesarios más estudios para poder llegar a un consenso y así estandarizar la técnica del mapeo de T1 y establecer unos valores de normalidad con precisión, facilitando el diagnóstico de fibrosis miocárdica.

Tratamiento

El tratamiento de la fibrosis miocárdica en enfermedades por sobrecarga de presión consiste en el manejo de la insuficiencia cardíaca con IECAS o ARNI. Alguno en concreto como el lisinopril, ha demostrado una disminución del grado de fibrosis miocárdica. El losartán, en pacientes con IC de origen hipertensivo, produce una inhibición en la síntesis de colágeno. Sin embargo, el tratamiento con betabloqueantes, calcioantagonistas y diuréticos tiazídicos no ha demostrado ningún cambio en la fibrosis ventricular.

Con respecto a los diuréticos del asa, el empleo de torasemida, no así de furosemida, reduce el exceso de entrecruzamiento del colágeno a través de una reducción del exceso de PCP y de la actividad de LOX.

Existen blancos terapéuticos en la actualidad, como los inhibidores del TFG beta. EL TFG beta es liberado por las células inflamatorias para inducir la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos.

Otro blanco emergente lo constituyen los microARN específicos de fibrosis, que han demostrado una atenuación en la expresión cardíaca de colágeno tipo I y III, pero todavía se desconocen los mecanismos por los que esto ocurre.

Pronóstico

El cociente C1P/MMP-1, que se correlacionaba con el grado de entrecruzamiento del colágeno, también va a ser un factor pronóstico. A mayor grado de entrecruzamiento, mayor probabilidad de hospitalización por agudización de insuficiencia cardíaca. Es decir, que la alteración en la organización de las fibras de colágeno es más determinante que la cantidad de fibras por sí misma, en el impacto negativo de la fibrosis miocárdica.

Otros autores han demostrado una asociación entre las medidas de fracción de volumen extracelular con un mayor riesgo de hospitalización y muerte (Gallego Muñoz, C. *et al.*, 2019; Huerta, A. *et al.*, 2016).

4.2.2 Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar idiopática es una forma específica de neumonía intersticial fibrosante, de curso progresivo, limitada a los pulmones, asociada a hechos radiológicos e histopatológicos, que se expresan en un patrón que puede ser característico, llamado patrón de neumonía intersticial usual (UIP).

Epidemiología

La fibrosis afecta a hombres y mujeres a partir de los 50 años de edad en una proporción 2:1, con un marcado aumento de la incidencia con cada década de edad. El número de mujeres afectadas va en aumento cada año.

Factores de riesgo

Actualmente no se conoce la causa de la FPI pero sí que existen una serie de factores que van a aumentar el riesgo de padecerla.

La exposición ocupacional a humos, gases, productos químicos, el tabaquismo y el reflujo gastroesofágico, triplican el riesgo de fibrosis pulmonar idiopática.

Existe cierta predisposición genética. La presencia de antecedentes familiares con fibrosis pulmonar incrementa 9 veces el riesgo.

Historia natural de la enfermedad

La supervivencia promedio es de 3 años, a partir del momento en que se realiza el diagnóstico, y sólo cerca de un 20% de los pacientes van a vivir más de 5. La progresión de la enfermedad varía individualmente y el pronóstico individual es difícil de estimar en el momento del diagnóstico inicial.

Patogenia

Durante años ha existido una hipótesis inflamatoria, la cual ha sido descartada debido al fracaso de la terapia antiinflamatoria, y reemplazada por el modelo epitelial fibrótico. Actualmente, los componentes claves en la patogenia de la fibrosis pulmonar idiopática son los fibroblastos y las células alveolares epiteliales.

Cuadro clínico

La FPI se caracteriza por presentar una clínica insidiosa, crónica y progresiva. Los pacientes presentan disnea y tos seca irritativa. Inicialmente estos síntomas estarán asociados al esfuerzo, pero con el tiempo y a medida que la función pulmonar vaya empeorando, pueden reducir notablemente la calidad de vida de los pacientes y conducir finalmente a la muerte por insuficiencia respiratoria.

Por lo tanto, la progresión de la enfermedad se manifiesta por un incremento de la sintomatología respiratoria, empeoramiento de los índices de función

respiratoria, progresión de la fibrosis en el TAC y, finalmente, fallo respiratorio y la muerte.

En la auscultación pulmonar son característicos los crepitantes basales que están presentes en el 70% de los pacientes y el hipocratismo (dedos en palillo de tambor) en el 20%.

Estos dos signos, aunque sí son muy frecuentes, no son patognomónicos de la FPI (Undurraga, P., 2015).

Comorbilidades asociadas

- La hipertensión pulmonar (la cual se ha asociado con un aumento del riesgo de mortalidad).
- Enfisema.
- Hernia de hiato y reflujo gastroesofágico.

Diagnóstico

El diagnóstico de FPI es un proceso complejo que requiere la integración multidisciplinar tanto de variables clínicas, como radiológicas e histológicas.

Siguiendo las recomendaciones de las guías actuales, las cuales consideran la valoración multidisciplinar como el *Gold Standard* en el proceso diagnóstico, éste se asienta en la valoración integral del hallazgo, en el contexto clínico adecuado (más prevalente en pacientes mayores de 60 años, varones y exfumadores), de un patrón de neumonía intersticial usual (NIU), ya sea en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) o mediante análisis del material histológico obtenido por biopsia pulmonar.

El proceso diagnóstico consistiría en descartar desde un principio posibles causas de la neumopatía, mediante una historia clínica exhaustiva y pruebas complementarias dirigidas a descartar una enfermedad autoinmune sistémica y estudiar exposiciones laborales neumotóxicas.

Por otro lado, se debe confirmar la presencia de un patrón de NIU según los criterios radiológicos e histológicos establecidos.

Actualmente, se está proponiendo una alternativa menos invasiva a la biopsia pulmonar quirúrgica, la **criobiopsia transbronquial**, reservándose la biopsia para casos no concluyentes.

Papel de la TCAR en el proceso diagnóstico:

Existen una serie de hallazgos en la TCAR que permiten identificar un NIU y son los siguientes:

1. Presencia de cambios fibróticos en ambos pulmones con predilección por las bases pulmonares y subpleurales, a menudo con un patrón parcheado.

2. Opacidades reticulares frecuentemente asociadas con bronquiectasias por tracción.
3. Panalización (espacios quísticos agrupados con un diámetro entre 3 y 10 mm).
4. Demostrar la ausencia de otros hallazgos que orienten hacia un patrón inconsistente de NIU.

Podemos distinguir 4 categorías según los hallazgos de la TCAR:

1. Patrón NIU típico
2. Patrón NIU probable
3. Patrón NIU indeterminado
4. Diagnósticos alternativos a FPI

	Patrón típico NIU	Patrón probable NIU	Patrón indeterminado para NIU	Hallazgos consistentes con un diagnóstico diferente a FPI
Distribución	Predominio basal (ocasionalmente difusa) y subpleural; a menudo distribución heterogénea	Predominio basal y subpleural; a menudo distribución heterogénea	Variable o difuso	Fibrosis de predominio en lóbulos superiores o pulmón superior o medio; predominio peribroncovascular con preservación subpleural
Hallazgos	Panalización; patrón reticular con bronquiectasias de tracción o bronquiolectasias de distribución periférica; ausencia de hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo	Patrón reticular con bronquiectasias de tracción o bronquiolectasias de distribución periférica; ausencia de panalización; ausencia de hallazgos que sugieran un diagnóstico alternativo	Evidencia de fibrosis con algunas discretas características sugerentes de patrón no NIU	Cualquiera de los siguientes: predominio consolidación, opacidad en vidrio esmerilado (sin exacerbación aguda), extenso patrón de atenuación en mosaico, atenuación con significativo atrapamiento lobular en espiración, nódulos o quistes con afectación difusa

Figura 9.- Categorías diagnósticas NIU basadas en la TCAR. Distinguimos un patrón típico, patrón probable, patrón indeterminado o puede ser que encontramos hallazgos consistentes con un diagnóstico diferente a FPI. (Diego Castillo *et al.*, 2019).

Si estuviésemos ante un patrón típico o probable de NIU podemos realizar un diagnóstico preciso de FPI. Sin embargo, si el contexto clínico es indeterminado para FPI o el patrón de TCAR no corresponde al de NIU típico o probable, es necesario completar el estudio mediante la biopsia pulmonar.

Existen algunas disconformidades entre las recomendaciones de las guías actuales, especialmente con respecto a los pacientes con un patrón en la TCAR de probable NIU.

Para una de las guías en concreto, el riesgo de comorbilidades de la biopsia quirúrgica supera al beneficio de encontrar un diagnóstico alternativo en el contexto de estos pacientes.

Es por esta razón por la que ha surgido la CBTB como una posible alternativa para el diagnóstico, ya que tiene menos comorbilidades que la biopsia quirúrgica.

La biopsia quirúrgica utiliza como vía de abordaje la videotoracoscopia, empleando 1, 2 o 3 puertos de entrada por los que se introduce el instrumental y la óptica. Las muestras obtenidas se remiten para estudio anatomopatológico y cultivo microbiológico. Se realiza bajo anestesia general y con intubación selectiva.

Las principales complicaciones asociadas a la biopsia quirúrgica son el dolor postoperatorio y la exacerbación de la enfermedad subyacente.

Además de los criterios radiológicos de NIU que ya hemos visto, es importante reflejar también una serie de criterios histológicos.

1. Presencia de fibrosis intersticial asociada a una marcada distorsión de la arquitectura pulmonar con una distribución característica de predominio periférico en el lobulillo secundario (paraseptal o subpleural).
2. Presencia de focos fibroblásticos en áreas de interfase de fibrosis con parénquima preservado.
3. Presencia de lesiones heterogéneas que dan lugar a combinación de áreas fibróticas de afectación avanzada, junto a áreas con septos alveolares preservados.
4. Ausencia de características incompatibles con diagnóstico de NIU y que sugieren un diagnóstico alternativo.

Con respecto a la criobiopsia transbronquial, el concepto surgió de la necesidad de mejorar el rendimiento diagnóstico de las BTC. Además de esto, el número de pacientes que sufren sangrado / neumotórax, se redujo considerablemente gracias a la CBTB. La técnica se realiza bajo anestesia general con intubación orotraqueal y se utiliza un balón de oclusión para el control hemorrágico y con control fluoroscópico.

Se recomienda la obtención de 3-5 biopsias en diferentes segmentos pulmonares con una distancia de, al menos, 1 cm de la pleura.

Otro de los argumentos a favor de la CBTB es la reducción de los costes en comparación con la BPQ por videotoracoscopia.

Como contraindicaciones relativas de la prueba $FVC < 50\%$ ref. o $DLCO < 35\%$ de ref., la hipertensión pulmonar puede aumentar el riesgo de sangrado en estos pacientes, por lo que se considera que una $HTP > 40-45$ mmHg. es una contraindicación relativa.

En la actualidad la técnica de primera elección sigue siendo la Biopsia quirúrgica, quedando reservada la CBTB para aquellos pacientes que rechazan, o en los que es desaconsejable, una biopsia quirúrgica.

Existen una serie de factores, resumidos en la siguiente tabla, que debemos considerar a la hora de decidir la técnica diagnóstica.

	Criobiopsia	Biopsia pulmonar quirúrgica
A favor	<p>Experiencia del equipo de broncoscopia.</p> <p>Baja comorbilidad de la técnica.</p> <p>Coste.</p>	<p>Experiencia del equipo de cirujanos.</p> <p>Rendimiento diagnóstico.</p>
En contra	<p>Localización hallazgos en TCAR: central.</p> <p>Patrón probable de FPI.</p> <p>Riesgo de neumotórax (enfisema profuso, localización de lesión en LLSS).</p> <p>Riesgo de hemorragia (en relación con hipertensión pulmonar).</p> <p>Escasa representación radiológica.</p> <p>Experiencia del patólogo en la interpretación de la CTB.</p>	<p>Visualización macroscópica del área a biopsiar.</p> <p>Localización hallazgos en TCAR: periférico.</p> <p>Patrón probable en contexto de baja probabilidad de FPI.</p> <p>Comorbilidades del paciente y secundarias al procedimiento,</p> <p>Valores disminuidos de función pulmonar.</p> <p>Tiempo en lista de espera para el procedimiento.</p> <p>Coste.</p>

Figura 10.- Factores a considerar en cada paciente y centro a la hora de decidir entre criobiopsia transbronquial y biopsia pulmonar quirúrgica. En la columna de la izquierda están los factores a favor y en contra de la criobiopsia y en el lado de la derecha, los factores a favor y en contra de la biopsia pulmonar quirúrgica (Castillo *et al.*, 2019).

Por tanto, como conclusión, ante un paciente con sospecha de fibrosis pulmonar idiopática el algoritmo diagnóstico a seguir es el siguiente:

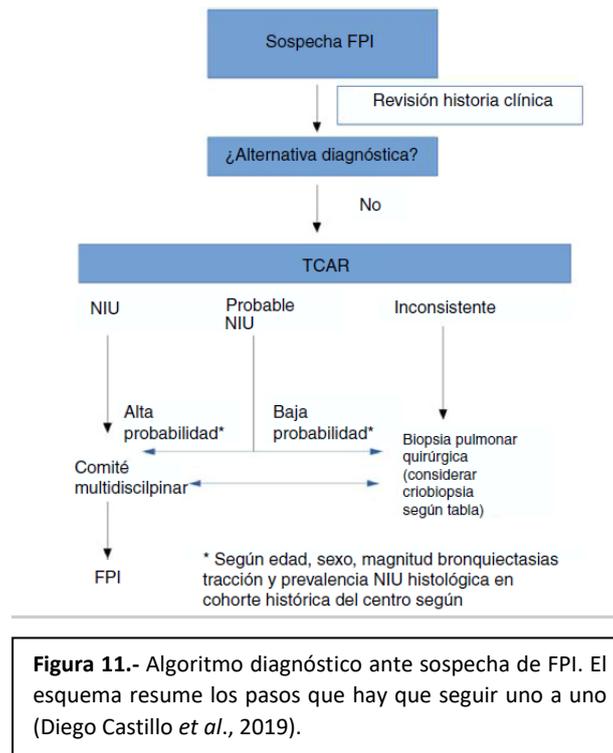


Figura 11.- Algoritmo diagnóstico ante sospecha de FPI. El esquema resume los pasos que hay que seguir uno a uno (Diego Castillo *et al.*, 2019).

Tratamiento

La terapia actual consiste en un tratamiento sintomático y de las complicaciones asociadas.

Tratamiento farmacológico: Existen dos fármacos antifibróticos con un elevado nivel de evidencia científica a favor del beneficio de ambos fármacos, no sólo por enlentecer la progresión de la enfermedad, sino también porque reducen el riesgo de muerte anual. Estos dos fármacos son Pirfenidona y Nintedanib.

- ❖ La **Pirfenidona** es una piridona con efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antifibróticos. Su mecanismo de acción consiste en alterar la expresión, síntesis y acumulación de colágeno. Además, inhibe el reclutamiento, la proliferación y expresión de las células productoras de matriz extracelular.
- ❖ El **Nintedanib** es una molécula del grupo de las antitirosincinasas no selectivo, ya que inhibe tres cinasas del receptor: factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF), lo cual reduce el proceso fibrótico.

Tratamiento no farmacológico: Lo fundamental y la primera medida a tomar es DEJAR DE FUMAR. También son importantes la oxigenoterapia y la rehabilitación. Los programas de rehabilitación incluyen ejercicios aeróbicos, de fuerza y flexibilidad, charlas educativas, intervenciones nutricionales y soporte psicosocial.

Sin olvidarnos por último, del trasplante pulmonar, si el resto de tratamientos no resultan efectivos (Castillo *et al.*, 2019, Undurraga, P., 2015 y Selman *et al.*, 2013).

4.2.3 Fibrosis hepática

Concepto

La fibrosis hepática consiste en el depósito progresivo de colágeno y de otras proteínas de la matriz extracelular. Su aparición es clave en el desarrollo de las hepatopatías crónicas y precede al desarrollo de cirrosis (que incluye nódulos de regeneración y alteraciones en la microcirculación hepática) (Domínguez *et al.*, 2009).

Historia natural

Las enfermedades hepáticas crónicas son muy frecuentes y se han convertido en un importante problema de salud global.

Las causas más frecuentes de fibrosis hepática son las infecciones virales crónicas (VHB y VHC), el consumo abusivo de alcohol y la esteatosis hepática no alcohólica.

El inicio de la fibrosis hepática es normalmente insidioso y la mayor parte de la morbilidad y mortalidad se asocia a la cirrosis y a las complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Éstas son la ascitis, el fallo renal, la encefalopatía hepática y las varices esofágicas. La cirrosis constituye un importante factor de riesgo de hepatocarcinoma.

En la mayoría de pacientes, la progresión a cirrosis ocurre tras un intervalo de 15-20 años. Sin embargo, en determinadas situaciones clínicas, como pueden ser episodios agudos de hepatitis alcohólica, hepatitis subfulminantes y la fibrosis colestásica en pacientes re infectados por el virus de la hepatitis C postrasplante hepático, la fibrosis progresa rápidamente.

Los factores que se asocian a una evolución más rápida de la fibrosis incluyen la edad de adquisición de la infección mayor de cuarenta años, la obesidad, el consumo abusivo de alcohol, la resistencia a la insulina, la coinfección por VIH y el sexo masculino.

Asimismo existen factores genéticos individuales que influyen en la progresión de la fibrosis (Domínguez *et al.*, 2009).

Patogenia

La fibrosis se considera como un proceso de regeneración tisular altamente complejo que aparece ante un daño tisular mantenido y en el que intervienen diversas células y citocinas profibrogénicas. Ante un daño hepático autolimitado (hepatitis aguda), el hígado tiene una gran capacidad de regeneración hepatocítica, que sustituye en poco tiempo el tejido necrótico y restablece la arquitectura hepática normal. Durante este proceso reparativo, hay una reacción inflamatoria y un depósito de matriz extracelular, constituido por colágeno no fibrilar, que servirá de sostén para los hepatocitos regenerados y que contribuye a recomponer el lobulillo hepático dañado.

Sin embargo, si la necrosis hepática se mantiene, el proceso de regeneración se perpetúa. Poco a poco la capacidad de regeneración hepática disminuye, mientras que aumenta la producción de matriz extracelular que se deposita de manera desorganizada en el lobulillo hepático. En fases más avanzadas, la población normal de hepatocitos es sustituida parcialmente por abundante matriz extracelular, compuesta por colágeno fibrilar y otras proteínas como la fibronectina y diversos glucosaminoglucanos.

La distribución de este material fibroso depende del tipo de hepatopatía. Si se trata de una hepatopatía por virus B o C, la fibrosis se localiza en la zona periportal, mientras que en la hepatopatía alcohólica la fibrosis está presente en la zona perisinusoidal y pericentral.

En fases más avanzadas, a medida que la fibrosis progresa, las bandas de colágeno unen varios espacios porta formando “puentes de fibrosis”. Esta condición precede a la formación de nódulos de regeneración y por lo tanto al desarrollo de cirrosis. En el hígado va a haber un exceso de matriz extracelular compuesta por colágeno tipos I, III y IV, fibronectina, elastina, ondulina, laminina, hialurónico y proteoglucanos. Este acúmulo de matriz se debe tanto a un exceso de su síntesis como a una disminución de su eliminación. La disminución de la actividad de las MMP (responsables de la degradación del colágeno) se debe principalmente a una sobreexpresión de sus inhibidores específicos (TIMPS).

El papel principal en el exceso de la síntesis lo tienen las **células hepáticas estrelladas**, fundamentales en la patogenia de la fibrosis hepática.

En el hígado normal, estas células se encuentran en el espacio de Disse y son las encargadas del almacenamiento de la vitamina A.

Durante el curso de las hepatopatías crónicas, las células estrelladas sufren una transformación fenotípica o “activación celular”, convirtiéndose en células miofibroblastos–like, adquiriendo contractilidad y propiedades proinflamatorias y fibrogénicas. Las sustancias que regulan esta transformación derivan de los hepatocitos dañados, de las células de Kupffer y del propio infiltrado inflamatorio (los linfocitos, los PMN y las células inflamatorias inducen a las HSC a secretar colágeno). Una vez activadas, células estrelladas migran y se acumulan en los focos de reparación tisular.

Diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento beta (TGFB), sustancias vasoactivas (trombina, angiotensina II y endotelina 1) y adipocinas (leptina), contribuyen a la acumulación de células estrelladas activadas y ejercen una acción profibrogénica. Siendo el principal mitógeno activador de las HSC el factor de crecimiento de plaquetas producido por las células de Kupffer.

Por el contrario, algunas sustancias van a inhibir la activación de las HSC como los agentes vasodilatadores (óxido nítrico), citosinas (INF alfa) y el factor de crecimiento insulínico (IGF).

La importancia relativa de cada tipo celular en la fibrogenesis depende del origen del daño hepático. Mientras las HSC son las células principales en áreas pericentrales, los miofibroblastos derivados de pequeños vasos portales proliferan alrededor del tracto biliar.

Los mecanismos moleculares implicados en la activación incluyen proteínas de membrana (canales de calcio, intercambiador Na⁺/K⁺), vías de señalización intracelular (MAP cinasas,PIA cinasa/AKT) así como el estrés oxidativo debido a la formación de radicales libres (Bataller *et al.*, 2005 y Domínguez *et al.*, 2009).

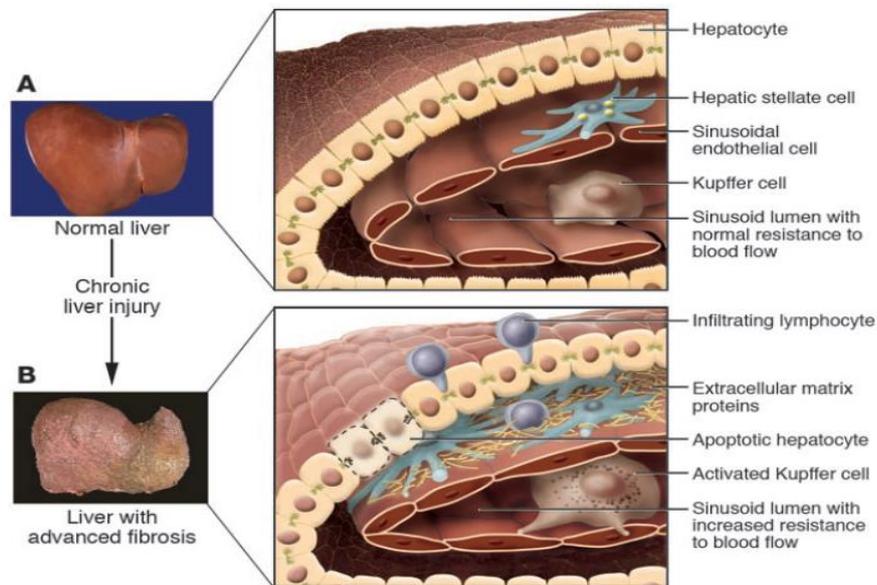


Figura 12.- Cambios en la arquitectura hepática debidos a la fibrosis. En la imagen superior podemos visualizar un hígado en condiciones normales: los hepatocitos, las células sinusoidales, las células de Kupffer inactivas y las células estrelladas. En la imagen inferior se observa ya el infiltrado linfocitario, los hepatocitos apoptóticos, las células de Kupffer activadas, la matriz extracelular sintetizada por las células estrelladas y el endotelio dañado (Bataller *et al.*, 2005).

Diagnóstico

Las hepatopatías crónicas suelen permanecer asintomáticas, por lo que su diagnóstico se realiza cuando se encuentran en fases ya avanzadas, muchas veces ya irreversibles, y con escasa posibilidad terapéutica.

La biopsia hepática se considera la técnica de elección para el diagnóstico de fibrosis hepática. Sin embargo, su naturaleza invasiva, la variabilidad interobservador, el riesgo para el paciente debido a las posibles complicaciones (sangrado, perforación, dolor, infección e incluso la muerte del paciente), su coste elevado y el error de muestra, hacen que no sea la técnica más adecuada de primera línea y ha propiciado el desarrollo de diferentes métodos no invasivos para la evaluación de la fibrosis. En la actualidad la biopsia está indicada cuando además de querer determinar el grado de fibrosis, se precise información exacta sobre el infiltrado inflamatorio (pacientes trasplantados de hígado).

✓ Marcadores serológicos:

Índice	Etiología	VARIABLES	AUROC	Puntos de corte	S (%)	E (%)
FibroTest*	VHC	Fórmula patentada que combina α -2-macroglobulina, GGT, apolipoproteína A1, haptoglobina, bilirrubina total, edad y sexo	0,84	0,3 0,7	92 25	71 97
Forns	VHC	$7,811 - 3,131 \times \ln(\text{plaquetas}) + 0,781 \times \ln(\text{GGT}) + 3,467 \times \ln(\text{edad}) - 0,014 \times (\text{colesterol})$	0,81	<4,4 >6,9	30 94	51 95
APRI	VHC	$\text{AST} (\text{ULSN}) / \text{plaquetas} (10^9/\text{L}) \times 100$	0,80	$\leq 0,5 \geq 1,5$	41 91	47 95
FIB-4	VHC	$\text{Edad} (\text{años}) \times \text{AST} [\text{U/L}] / (\text{plaquetas} [10^9/\text{L}] \times \text{ALT} [\text{U/L}]^{1/2})$	0,85 0,80	<1,45 >3,25 <1,30 >2,67	38 74 74 33	81 98 33 98
Hui	HGNA VHB	$3,148 + 0,167 \times \text{IMC} + 0,088 \times \text{bilirrubina} - 0,151 \times \text{albúmina} - 0,019 \times \text{plaquetas}$	0,79	$\leq 0,15 > 0,5$	37 88	50 88
NAFLD fibrosis score	HGNA	$-1,675 + 0,037 \times \text{edad} (\text{años}) + 0,094 \times \text{IMC} (\text{kg}/\text{m}^2) + 1,13 \times \text{IFG}/\text{diabetes} (\text{sí} = 1, \text{no} = 0) + 0,99 \times \text{cociente} \text{AST}/\text{ALT} - 0,013 \times \text{plaquetas} (\times 10^9/\text{L}) - 0,66 \times \text{albúmina} (\text{g}/\text{dL})$	0,88	$\leq -1,455 \geq 0,676$	82 51	77 98
ELF*	VHC	Fórmula patentada que combina edad, ácido hialurónico, procolágeno III (PIIINP) e inhibidores de las metaloproteinasas 1 (TIMP1)	0,89 0,93	<7,7 $\geq 11,3 - 0,1068 0,3576$	n.d. 90% 80%	n.d. 75% 90%
FibroMeter*	HGNA VHC	Fórmula patentada que combina plaquetas, protrombina, AST, α -2-macroglobulina, ácido hialurónico, urea y edad	0,89	n.d.	80	84
FibroMeter*	HGNA	Fórmula patentada que combina $0,4184 \text{ glucosa} (\text{mmol}/\text{L}) + 0,0701 \text{ AST} (\text{IU}/\text{L}) + 0,0008 \text{ ferritina} (\text{mg}/\text{L}) - 0,0102 \text{ plaquetas} (10^9/\text{L}) - 0,0260 \text{ ALT} (\text{IU}/\text{L}) + 0,0459 \text{ peso corporal} (\text{kg}) + 0,0842 \text{ edad} (\text{años}) + 11,6226$	0,94	n.d.	n.d.	n.d.
eLIFT	Fibrosis eLIFT	Edad, sexo, GGT, AST, plaquetas y tasa de protrombina	0,85	$\geq 8 \text{ puntos} \geq 8 \text{ puntos}$	0,715 94 91	76
FLI	eLIFT-FM ^{VCTE} HGNA	$(e^{0,953 \log_e (\text{triglicéridos})} + 0,139 \text{ IMC} + 0,718 \log_e (\text{GGT}) + 0,053 \text{ perímetro abdominal} - 15,745) / (1 + e^{0,953 \log_e (\text{triglicéridos})} + 0,139 \text{ IMC} + 0,718 \log_e (\text{GGT}) + 0,053 \text{ perímetro abdominal} - 15,745}) \times 100$	0,81	<30 30-60 >60	61	82

Figura 13.- Tabla de los índices serológicos más utilizados en la práctica clínica. La tabla anterior resume los principales marcadores serológicos indicando las variables clínicas que incluye cada uno de ellos y algunos datos como su sensibilidad y especificidad (Caballería *et al.*, 2017).

Los marcadores serológicos tienen una serie de ventajas como son: su bajo coste, amplia disponibilidad y alta aplicabilidad.

Los marcadores indirectos consisten en fórmulas matemáticas que combinan una serie de variables, tanto clínicas como analíticas, que reflejan daño hepático y/o hipertensión portal. Son fáciles de obtener y no se relacionan de manera directa con el proceso de fibrosis hepática. La combinación en modelos aumenta su fiabilidad diagnóstica. Estos modelos o índices son capaces de clasificar al 30-50 % de los pacientes con fibrosis, pero su fiabilidad es baja para diferenciar estadios de fibrosis intermedia.

Los marcadores serológicos directos están constituidos por una serie de proteínas relacionadas con la síntesis (ácido hialurónico y laminina) y degradación de la matriz extracelular (metaloproteinasas, TIMPS, procolágeno III). Su combinación en modelos también aumenta su fiabilidad diagnóstica, al igual que sucedía con los marcadores indirectos.

El **enhanced liver fibrosis (ELF)** combina el AH (ácido hialurónico), el TIMP-1 y el procolágeno III.

El **FibroTest** combina seis marcadores directos e indirectos. Alfa-2-macroglobulina, haptoglobina, apolipoproteína A1, la GGT y la bilirrubina total.

El índice **Forns** emplea una fórmula sencilla con marcadores indirectos como la edad, la GGT, el colesterol y las plaquetas.

El índice **APRI** utiliza el cociente aspartato-aminotransferasa (AST)/plaquetas y el **FIB-4** combina la edad, ALT, AST y el recuento de plaquetas. Éste último empleado en pacientes coinfectados por el VHC y el VIH.

El **NAFLD Fibrosis Score (NFS)** está diseñado para detectar fibrosis en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica, usando seis parámetros clínicos: edad, hiperglucemia, IMC, recuento de plaquetas, albúmina y el cociente AST/ alanina-aspartato.

✓ Métodos radiológicos:

Técnica	Ventajas	Limitaciones
Ecografía abdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente disponible y validada • Fácil de realizar: técnica de primera línea • Bajo coste • Muy útil para excluir cirrosis, así como trombosis portal y venas hepáticas • Los signos de cirrosis e hipertensión portal son específicos pero no sensibles • El mejor signo son los nódulos de superficie • La presencia de colaterales son 100% específicas de hipertensión portal 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidad interobservador • Su precisión para la detección de la mayoría de los signos de hipertensión portal no es suficiente • No permite detectar o descartar con precisión la presencia de varices
Tomografía axial computarizada	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente disponible • Permite una visualización transversal del hígado, bazo y sistema portal • Los signos de cirrosis e hipertensión portal son específicos pero no sensibles • La presencia de colaterales son 100% específicas de hipertensión portal 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de irradiación • Riesgo de nefropatía inducida por contraste yodado • Coste elevado
Resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> • Ampliamente disponible • Permite una visualización transversal del hígado, bazo y sistema portal • Los signos de hipertensión portal son específicos pero no sensibles; se están analizando nuevas secuencias dinámicas que mejoran su sensibilidad • La presencia de colaterales son 100% específicas de hipertensión portal 	<ul style="list-style-type: none"> • Riesgo de nefropatía inducida por gadolinio • Coste muy elevado

Figura 14.- Pruebas de imagen en el diagnóstico de fibrosis hepática. En esta tabla se recogen los principales métodos radiológicos junto con las ventajas y limitaciones de cada uno de ellos. Las técnicas más empleadas son la ecografía abdominal, tomografía axial computarizada y resonancia magnética. Las ventajas y sus limitaciones (Caballería *et al.*, 2017).

La ecografía abdominal, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son los métodos radiológicos empleados para evaluar las hepatopatías crónicas. En concreto **la ecografía** se considera la prueba de primera línea debido a su bajo coste. Es rápida, poco invasiva y bien aceptada por los pacientes. El signo radiológico más fiable para detectar cirrosis es la visualización de una superficie nodular. Otros signos muy específicos, pero con una sensibilidad variable (ya que son signos observador- dependientes), son el patrón ecográfico irregular y la hipertrofia del lóbulo caudado.

La esplenomegalia es el signo más sensible pero con una baja especificidad.

Van a permitir el diagnóstico de hipertensión portal con una especificidad del 100%: la dilatación de la vena porta de > 13mm, el flujo portal invertido y la presencia de colaterales portosistémicas.

✓ Métodos elastográficos:

Técnica	Ventajas	Limitaciones
Elastografía hepática (Fibroscan®)	<ul style="list-style-type: none"> • Técnica validada • Rápida y fácil de realizar • Rango de valores entre 2-75 kPa • Criterios de calidad bien definidos • Buena reproducibilidad • Buen rendimiento para el diagnóstico de fibrosis importante y cirrosis (AUROC > 0,9) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rendimiento inferior para el diagnóstico de fibrosis moderada • Limitada en pacientes con obesidad o ascitis • Falso positivo en caso de hepatitis aguda, colestasis extrahepática, congestión hepática, ingesta de alimentos y consumo excesivo de alcohol
ARFI (pSWE) (<i>acoustic radiation force impulse</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Incorpora un ecógrafo • Mayor aplicabilidad que la elastografía en pacientes obesos o con ascitis • Rendimiento diagnóstico de fibrosis severa y cirrosis similar a la elastografía 	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de estandarización de la técnica con valores de punto de corte reducidos para fibrosis severa y cirrosis que puede inducir a error diagnóstico • Escasa validación
2D-SWE (elastografía por onda de corte 2 D)	<ul style="list-style-type: none"> • Incorpora un ecógrafo • Visualización directa del hígado • Rango de valores entre 2-150 kPa • Buena aplicabilidad • Buen rendimiento para el diagnóstico de cirrosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Escasa validación • Rendimiento inferior para el diagnóstico de fibrosis moderada
Elastografía por resonancia magnética	<ul style="list-style-type: none"> • Se puede implementar en un aparato de resonancia magnética • Explora el hígado entero • Aplicable en pacientes obesos o con ascitis • Excelente rendimiento para el diagnóstico de fibrosis severa y cirrosis • Buena correlación con la biopsia hepática 	<ul style="list-style-type: none"> • Requiere una mayor validación • Experiencia limitada • Poca disponibilidad • Necesita mucho tiempo • Precio elevado

Figura 15.- Pruebas elastográficas en el diagnóstico de fibrosis hepática. Esta tabla refleja las técnicas elastográficas empleadas para el diagnóstico de fibrosis hepática junto con las ventajas y limitaciones de cada una de ellas (Caballería *et al.*, 2017).

La presencia de fibrosis aumenta la rigidez hepática y hace que pierda su elasticidad. El método más utilizado es la **elastografía transitoria (ET)**. Otras técnicas disponibles son: el ARFI (*acoustic radiation force impulse*), la elastografía por orden de corte 2D y la elastografía por resonancia magnética.

La ET valora por medio de ultrasonidos la velocidad de propagación de la onda acústica inducida por una vibración mecánica. De esta forma, a mayor rigidez del tejido (mayor fibrosis) mayor velocidad de propagación de la onda. La velocidad de propagación se mide en m/s o kilopascales (kPa). El aparato que mide la rigidez basado en la elastografía es el Fibroscan. Utiliza una sonda de ultrasonido M con un sistema de vibración que produce una onda mecánica de baja frecuencia y amplitud. Al final de la sonda está el transductor que genera el impulso mecánico y recibe la onda acústica, permitiendo la medición de la velocidad de propagación y con ello la rigidez hepática. Como ya habíamos comentado anteriormente, la rigidez es proporcional a la velocidad de propagación de la onda, se expresa en kPa con un rango entre 25 y 75.

La técnica es totalmente indolora y muy rápida (menos de 5 minutos), fácil de realizar en pacientes ambulatorios, los resultados se obtienen de forma inmediata y presenta una buena concordancia tanto intra como interobservador. Su fiabilidad es excelente para detectar fibrosis significativa y para descartar cirrosis o HTP.

La prueba se debe realizar en ayunas de, por lo menos, 2 h, pues la ingesta podría producir un aumento de los valores de la rigidez. Determinadas condiciones como la insuficiencia cardíaca, las hepatitis agudas, el consumo agudo de alcohol y las enfermedades colestásicas, pueden sobreestimar los valores de rigidez sin relación con la fibrosis. Por otro lado, los factores que pueden atenuar la onda de propagación son: la ascitis, la obesidad, la

esteatosis marcada, la cirrosis macronodular y los espacios intercostales muy estrechos. Por tanto, una de las limitaciones de la ET es la obesidad y es por esto por lo que se han diseñado sondas XL que emiten una onda mecánica con mayor poder de penetración para pacientes con un IMC > 28 kg/m².

La mediana de 10 determinaciones válidas es el valor que se utiliza para establecer la rigidez del hígado (R) y el rango intercuartil (RIQ), o diferencia entre los percentiles 25 y 75 que muestra la dispersión de los valores. Para obtener un valor de R fiable es recomendable que la relación RIQ/R sea inferior a 0,3, es decir que haya poca dispersión.

El ARFI envía ondas de ultrasonido de corta frecuencia sobre el tejido hepático y la ventaja que tiene es que es posible seleccionar el área que se quiere explorar, mediante la visión ecográfica.

La elastografía por Resonancia genera una onda mecánica que permite visualizar todo el hígado con una buena aplicabilidad en pacientes obesos o con ascitis.

La elastografía por orden de corte 2D utiliza la transmisión de ondas de baja frecuencia en dos dimensiones, amplitud y profundidad, dando la sensación de visualizar la rigidez hepática en tiempo real.

En conclusión, los métodos diagnósticos no invasivos detectan la fibrosis cuando ésta es significativa (en estadios más avanzados), pero es necesario realizar más estudios para encontrar nuevos marcadores que permitan detectar la fibrosis en todos sus estadios (Caballería *et al.*, 2017).

Tratamiento

La fibrosis hepática es un proceso potencialmente reversible pero en la actualidad no existe todavía un tratamiento estándar. El fármaco ideal sería aquel que actuase de manera específica en el hígado, bien tolerado por los pacientes y que sea efectivo en la atenuación del depósito excesivo de colágeno, pero sin afectar a la síntesis normal de matriz extracelular. Los estudios existentes en pacientes no permiten recomendar el uso de ningún fármaco antifibrogénico por el momento.

Los corticoides se administran en casos de fibrosis hepática asociada a hepatitis autoinmune y hepatitis alcohólica aguda.

Algunos antioxidantes como la vitamina E, S-adenosyl-L- metionina, la colchicina y la fosfatidilcolina, inhiben la activación de las HSC, protegen a los hepatocitos de la apoptosis y atenúan la fibrosis.

Otra estrategia es la inhibición de las células estrelladas activadas modulando su activación / proliferación, o promoviendo su apoptosis.

Pero sin duda, la estrategia más prometedora es la inhibición del sistema renina-angiotensina. Se ha comprobado que en pacientes trasplantados en tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina se produce una disminución en la progresión de fibrosis.

Otra posible opción es la infusión de células madre mesenquimales.

Agentes como la cardiotrofina y la ghrelina son producidos localmente en el hígado y protegen a los hepatocitos del daño celular además de tener efecto antifibrogénico. Se requieren más estudios para evaluar la eficacia y la seguridad de estos fármacos en pacientes con hepatopatías crónicas.

En pacientes con hepatitis crónica C que no responden al tratamiento antivírico, el INF-alfa podría favorecer una disminución del grado de fibrosis. Se ha comprobado que el losartán disminuye la expresión de genes fibrogénicos.

Los fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina como las tiazolidendionas y las estatinas tienen efectos beneficiosos sobre la afectación histológica de los pacientes con esteatosis hepática no alcohólica.

Siempre que sea posible, es fundamental tratar las causas desencadenantes. En los pacientes con VHC tratar el síndrome metabólico es importante. En pacientes alcohólicos lo más efectivo es la abstinencia alcohólica.

En los casos de hepatitis autoinmune se emplean fármacos inmunosupresores con efecto antifibrótico.

En pacientes con esteatohepatitis no alcohólica, la pérdida de peso y el tratamiento del síndrome metabólico reduce el desarrollo de la fibrosis, además de las estatinas y las tiazolidendionas que mencionamos antes (Marlene Domínguez *et al.*, 2009).

5. Esclerosis sistémica

5.1 Concepto

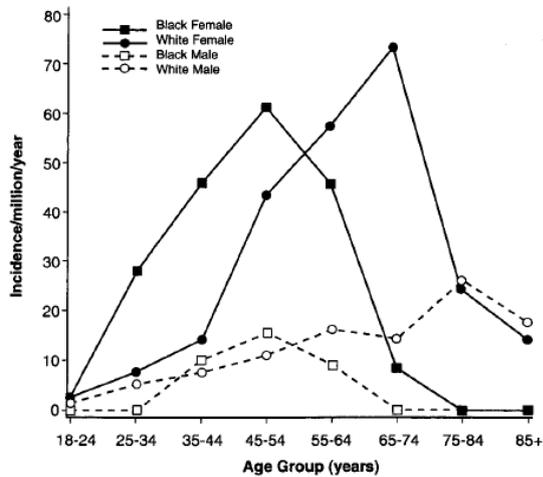
Se trata de una enfermedad rara y heterogénea incluida dentro de lo que conocemos como enfermedades del tejido conjuntivo. Se conoce también con el nombre de esclerodermia (Puzenat, E. *et al.*, 2010).

Se trata de una enfermedad autoinmune multisistémica y de causa desconocida que se caracteriza por cambios inflamatorios, vasculares y escleróticos de la piel y órganos internos, particularmente del corazón, pulmón y tracto gastrointestinal.

Se desencadena por un conjunto de factores genéticos, ambientales e infecciosos y se asocian cambios vasculares, fibrosis y defectos de la inmunidad humoral y celular (Verónica Garza- Rodríguez *et al.*, 2013).

5.2 Epidemiología

Como ya he dicho anteriormente, se trata de una enfermedad rara con una prevalencia de entre 7 y 489 casos por millón de habitantes y una incidencia de 1 a 20 casos por millón de habitantes por año. Conocer estos datos es



complicado teniendo en cuenta el probable infradiagnóstico de algunas formas frustradas debutantes. Comparando con Europa y Japón se ha encontrado una mayor prevalencia de la enfermedad en EEUU y Australia.

El pico de incidencia es entre los 30 y los 50 años y la supervivencia media, desde el momento del diagnóstico, se estima en 12 años.

La afectación mujeres- hombres es 3-5:1 y es más frecuente en la raza negra.

Figura 15.- Gráfica representativa de la incidencia de esclerosis sistémica teniendo en cuenta la edad, la raza y el sexo. En el eje X están reflejados los grupos de edad y en el eje Y, la incidencia por millón de personas y por año. Como se puede observar el pico de mayor incidencia es en el grupo de mujeres de raza blanca entre los 65-74 años (Mayes et al., 2003).

Es una enfermedad infrecuente en los niños, en ellos predominan los síndromes de solapamiento y mayor afectación cardíaca y musculoesquelética. Son raros los anticuerpos anticentrómero (ACA) (González Hermosa *et al.*, 2010 y Carreira *et al.*, 2017).

5.3 Etiopatogenia

La hipótesis más aceptada en la actualidad implica que cuando en un individuo genéticamente predispuesto, tiene lugar un factor desencadenante (como una infección, un agente ambiental, o cualquier evento que suponga un importante cambio inmunológico, como el embarazo o una neoplasia) se produce una activación de las células del sistema inmune, el endotelio y la matriz extracelular. Estas células van a conducir a la inflamación, fibrosis y daño endotelial, los cuales no van a poder ser contrarrestados por los mecanismos naturales inflamatorios y cicatrización (Sierra-Sepúlveda *et al.*, 2019).

Se ha propuesto un origen multifactorial para esta enfermedad, y uno de los factores que puede tener un papel importante en la esclerodermia es la **genética** (Puzenat *et al.*, 2010).

- ✓ Genes activadores de la fibrosis: fibrilina 1 FBN1, fibronectina, colágeno I y VIII, interleucina 1^a y proteína secretada ácida rica en cisteína SPARC.
- ✓ Genes de la respuesta inmunitaria: HLA, IL13 y proteína asociada a linfocitos T citotóxicos 4. La ES se asocia a las moléculas HLA tipo II cuyo genotipo va a variar en función de la etnia, el tipo de autoanticuerpos y el sexo.
- ✓ Genes de los activadores vasculares: VEGF.

También se ha estudiado el papel del microquimerismo. Consiste en la presencia de células procedentes del feto en el organismo de la madre tras embarazos anteriores. El proceso es el siguiente: durante el embarazo las células procedentes tanto de la madre como del feto circulan a través de la placenta en un tránsito bidireccional. Estas células alogénicas permanecen en el organismo de la madre y cuando ésta se expone a algún evento desencadenante, se produce una reacción de “injerto contra huésped” y se manifiesta clínicamente como ES.

Algunos estudios han demostrado que la frecuencia de microquimerismo es la misma en mujeres con ES que en mujeres sin la enfermedad, pero su número es mucho más elevado en mujeres enfermas. Esto nos indica que el número es el factor importante en la patogenia y no la presencia de estas células (Susel, Batista *et al.*, 2016).

Factores ambientales: se han descrito casos de esclerodermia (Susel, Batista *et al.*, 2016 y Puzenat *et al.*, 2010), tras la exposición laboral a ciertas sustancias.

- ✓ Sílice: Esta asociación se denomina síndrome de Erasmus. El tiempo necesario de exposición varía de 14 a 28 años, y el riesgo relativo de desarrollar la enfermedad tras la exposición es 25 veces superior en los pacientes expuestos que en los no expuestos.
- ✓ Productos industriales: cloruro de vinilo, resinas y disolventes orgánicos inhalados o por vía percutánea.
- ✓ Productos de la industria cosmética, tintes de pelo, ciertos plaguicidas y los implantes de silicona.
- ✓ Infecciones (Citomegalovirus y parvovirus B19).

Autoinmunidad

Se desconoce cuál es el estímulo inicial para la producción de autoanticuerpos, empleándose actualmente como marcadores los siguientes (María Rosario González Hermosa *et al.*, 2010):

- ✓ ANA: están presentes en el suero del 75 al 90 % de los pacientes. No tiene valor pronóstico ni diagnóstico (no son específicos de esclerodermia).
- ✓ ACA: no suelen estar presentes en otras conectivopatías, ni en gente sana. Confieren mejor pronóstico que otros autoanticuerpos.
- ✓ Antitopoisomerasa I: estos y los ACA son mutuamente excluyentes. Están presentes en el 15-20% de los pacientes con esclerodermia. Su presencia confiere mayor riesgo de fallo cardíaco derecho por fibrosis pulmonar y mayor mortalidad.
- ✓ Antinucleolares: Son un grupo mutuamente excluyentes. Anti PM-scl, Anti Th/To, Anti-ARN-polimerasa I, II y III, Anti-U3-RNP, Anti-U11/12-RNP, anti-U1-RNP.
- ✓ Anti-B2-glicoproteína- 1
- ✓ Anti- PDGF
- ✓ Anticuerpos anti-IFI16

El espectro clínico heterogéneo de esta enfermedad responde a una etiopatogenia distinta en cada individuo, y no a una patogenia única (Susel, Batista *et al.*, 2016).

5.4 Fisiopatología

La posibilidad de que un proceso inflamatorio crónico y persistente sea el evento inicial que hace que se desarrolle la enfermedad, cobra sentido tras observar la infiltración linfocitaria de pacientes con ES. Predominantemente se trata de linfocitos T CD4+.

Las células activadas producen citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios y profibrosis, los cuales inician y perpetúan las lesiones vasculares y endoteliales, y el proceso de fibrosis.

Actualmente se desconoce si en la esclerodermia lo que se produce es una regulación anormal de la síntesis de colágeno, en respuesta al agente etiológico desconocido, o si lo que ocurre es que existe una alteración de la regulación de la expresión de los genes de las proteínas relevantes de la matriz.

Las proteínas de la familia Smad tienen un papel relevante en la patogenia de la enfermedad. Se producen una serie de reacciones en cadena. Smad 2 y Smad 3 son fosforiladas por el complejo de los dos receptores del TGF- β . Una vez fosforilada la Smad 2 y la Smad 3 forman un complejo con la proteína citoplasmática Smad 4 que permite la translocación del complejo Smad al interior del núcleo. La Smad 7 es una proteína inhibitoria de la fosforilación de Smad 2 y 3.

El interferón- γ y el interferón- α (dos potentes citocinas inhibitorias de la síntesis de colágeno) estimulan el incremento de la expresión de Smad 7, lo que se traduce en una reducción de la expresión del gen del colágeno inducido por el TGF- β (Susel, Batista *et al.*, 2016).

El daño vascular con proliferación de la íntima es una de las alteraciones iniciales en la patogenia de la esclerodermia. Es mediado por las citocinas y quimiocinas producidas por los linfocitos activados y por los anticuerpos contra células endoteliales.

Como ya he mencionado anteriormente, la respuesta inflamatoria está mediada principalmente por linfocitos T CD4 y éstos a su vez van a activar a los linfocitos B, productores de los diferentes autoanticuerpos.

En conclusión, se desconoce cuál es la causa que inicia la lesión, pero las evidencias sugieren que el agente etiológico, directamente o a través de mecanismos inmunes, dañaría las células endoteliales y ello induciría fenómenos autoinmunes e inflamatorios capaces de activar a los fibroblastos.

5.5 Clasificación

La esclerodermia se clasifica en dos grandes grupos en función de si la fibrosis afecta únicamente a la piel o también a los órganos internos (Carreira *et al.*, 2017):

➤ Esclerodermia localizada.

La fibrosis se localiza específicamente en la piel, sin afectación visceral.

Destacan la morfea y la esclerodermia lineal.

La morfea consiste en placas blanquecinas de tamaños muy variables y con unos bordes definidos, que se atrofian en su interior pero crecen hacia fuera. Tiene buen pronóstico.

La esclerodermia lineal es una lesión única que tiene forma de banda y que suele localizarse en las extremidades inferiores. Afecta a estructuras subyacentes de la piel con deformidades y atrofia secundarias. Existe una forma denominada “*en coup de sabre*” (en golpe de sable) que se localiza en la cabeza y se asocia a atrofia de la hemicara afectada.

- Esclerodermia generalizada o esclerosis sistémica. Es clínicamente muy heterogénea y se distinguen dos grupos principales:

1. Esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada (EScl): la afectación dérmica va a aparecer lentamente a lo largo de los años. Característicamente se produce un endurecimiento de la piel de zonas acras, distal a codos y rodillas y en la cara. Las complicaciones viscerales son tardías y menos frecuentes: HAP, enfermedad gastrointestinal con malabsorción y episodios suboclusivos.

El síndrome de CREST caracterizado por calcinosis, Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia y telangictasias se encuentra dentro de la EScl.

2. Esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa (EScd): a diferencia de la anterior, aquí la afectación cutánea se desarrolla rápidamente (en semanas o meses) y, paralelamente, existe afectación visceral principalmente en corazón, pulmón y riñón. Se produce un endurecimiento de la piel en el tronco y en regiones proximales de miembros.

3. Esclerosis sistémica sine esclerodermia: en este tercer grupo se incluyen pacientes que tienen afectación vascular y serología de ES pero sin afectación cutánea.

5.6 Manifestaciones clínicas

❖ Afectación vascular

El síntoma más precoz de la esclerodermia es el fenómeno de Raynaud. Aparece en el 100% de las EScl y en el 70% de las EScd. Suele afectar a los dedos de las manos pero puede aparecer en otras zonas acras como las orejas y la punta de la nariz y en los pies. Se desencadena por el frío o el estrés. Existen tres fases bien diferenciadas:

1. Fase “sincopal” caracterizada por un vasoespasmo que deja los dedos blancos, fríos y sin sensibilidad.



2. Fase “asfíxica” en la que los dedos se quedan cianóticos.

3. Fase “revascularización” en la que observamos hiperemia de los dedos.

La isquemia puede favorecer la formación de úlceras en los pulpejos de los dedos y en la superficie extensora de metacarpofalángicas e interfalángicas que pueden sobreinfectarse y acabar produciendo gangrena de los dedos.

Figura 16.- Manos de paciente con fenómeno de Raynaud. Puede observarse la cianosis en algunos dedos junto a otros dedos más pálidos debido a la fase de vasoespasmo. Posteriormente se pondrán de color rojo y más tarde retornarán a su color normal (Carreira *et al.*, 2017).

❖ Afectación cutánea

La afectación cutánea en la esclerodermia sigue 3 fases que por lo general, ocurren secuencialmente.

1. Fase **edematosa**: la inflamación es evidente, “dedos en forma de salchicha”. El edema es indoloro y se debe al aumento de depósito de tejido conectivo, a la extravasación que produce el daño vascular y a la disminución del drenaje linfático.
2. Fase **indurativa o esclerótica**: el edema es reemplazado por un engrosamiento de la piel, que se vuelve brillante, tensa y adherida a los planos profundos, especialmente a las caras dorsales de las falanges (esclerodactilia). Los pulpejos se vuelven lisos, sin dermatoglifos. Poco a poco, los movimientos se limitan y las articulaciones se fijan en flexión, adquiriendo un aspecto “en garra” (fig. 17). Existe un prurito que puede producirse durante esta fase, antes o después.
3. Fase **atrófica**: con el tiempo la piel se vuelve delgada y suave. La sudoración disminuye y desaparecen los anejos cutáneos. Puede haber alopecia cicatricial en el cuero cabelludo. Se producen una serie de cambios faciales: desaparecen las líneas de expresión, facies inexpresiva, reducción del tamaño de la nariz, compromiso de la articulación temporomandibular y microstomía asimétrica. Los labios se afinan y se retraen, con una exageración de los pliegues radiales peribucales (fig. 18).



Figura 17.- Mano en garra. Los movimientos van limitándose poco a poco y las articulaciones se quedan fijas en flexión adquiriendo un aspecto afilado “en garra” (Barete *et al.*, 2004).



Figura 18.- Facies característica de la esclerodermia. Podemos observar los pliegues radiales peribucales exagerados, limitación de la apertura bucal y retracción y adelgazamiento de los labios (Barete *et al.*, 2004).

Son frecuentes las telangiectasias (máculas redondeadas y de bordes nítidos) localizadas en la cara, escote, palmas y tronco.

La afectación de la mucosa bucal aparece más tardíamente. La mucosa se vuelve pálida y seca.

Es frecuente la calcinosis (depósito de cristales de hidroxapatita) a nivel subcutáneo en zonas de roce, principalmente en las superficies de extensión de antebrazos, bursa olecraneana, bursa infrapatelar, pulpejos y tejido periarticular. Se forman nódulos que presentan un aspecto pseudotumoral y en ocasiones, pueden complicarse con un acceso inflamatorio y eliminar una pasta blanquecina.

Las alteraciones pigmentarias como las placas y la melanodermia difusa también son frecuentes. Además de las despigmentaciones en placa o “en sal y pimienta”.

Existe una escala que es la escala de Rodnan modificada, que sirve para evaluar el grado y la extensión de la afectación cutánea de los pacientes con esclerosis sistémica.

Esta escala divide la superficie cutánea en 17 regiones que son evaluadas desde 0 (piel normal) hasta 3 (induración extrema) sumando, como máximo, una puntuación de 51.

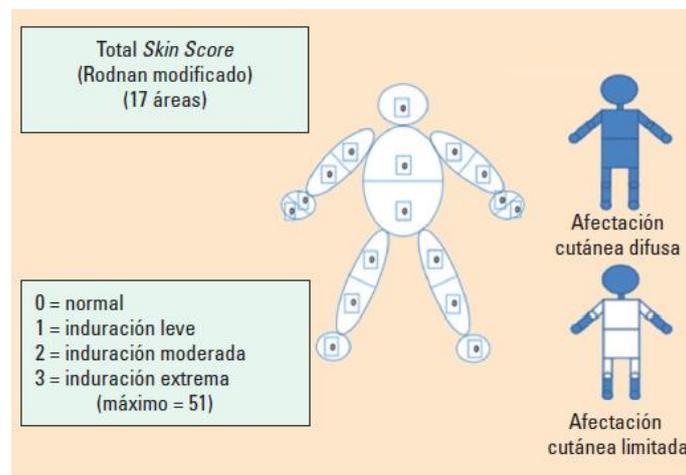


Figura 19.- Escala de Rodnan modificada. Sirve para evaluar el grado y la extensión de la afectación cutánea dividiendo la piel en 17 áreas y puntuando cada una de ellas de 0 a 3 (Carreira *et al.*, 2017).

❖ Afectación musculoesquelética

Predomina en pacientes con esclerodermia cutánea difusa.

La alteración muscular más observada es la atrofia de los músculos por desuso. Algunos pacientes presentan miopatías inflamatorias.

La manifestación más frecuente son las contracturas que se producen debido a la fibrosis.

Es característica la afectación tendinosa y los “roces tendinosos” que pueden palparse y también escucharse. La presencia de uno o más roces tendinosos es un factor de mal pronóstico. También, las contracturas articulares y la acroosteolisis (proceso de resorción ósea lento y progresivo).

❖ Afectación gastrointestinal

Es la afectación visceral más frecuente en la esclerodermia.

El esófago es el órgano interno más frecuentemente afectado (80% alteraciones manométricas y 50% con clínica) sobre todo en su parte distal: hipomotilidad del esfínter esofágico inferior (disfagia para sólidos, dilatación, regurgitación, esofagitis, dolor retroesternal y metaplasia de Barret).

También se afectan el estómago y el intestino. El estudio endoscópico revela telangiectasias en la mucosa gástrica que se llaman “watermelon stomach” (estómago en sandía) o ectasia vascular gástrica antral.

La afectación rectal produce la pérdida del tono muscular del esfínter anal interno, lo que provoca una incontinencia anal y esto empeora en gran medida la calidad de vida de los pacientes y, en casos más graves, prolapso rectal.

❖ Afectación renal

Fundamentalmente presente en pacientes con esclerodermia difusa.

Es de mal pronóstico. Antes era la primera causa de muerte y ahora es la segunda.

Puede producirse desde una proteinuria hasta una crisis renal esclerodérmica (IR rápidamente progresiva, HTA maligna por activación del eje renina-angiotensina, acompañada a veces de anemia microangiopática).

Los factores de riesgo para desarrollar una crisis renal esclerodérmica son: el empleo de corticoides diariamente a dosis moderadas - altas, la esclerodermia cutánea difusa con progresión dérmica rápida, los roces tendinosos, la depleción aguda de volumen en el contexto de uso de diuréticos, por ejemplo, anemia reciente e inexplicable y presencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III.

❖ Afectación pulmonar

Segunda afectación visceral más frecuente después de las gastrointestinales.

Es de mal pronóstico, siendo la **primera causa de muerte**. Asociación con la antitopoisomerasa I (anti Scl70).

Cursa principalmente con disnea de esfuerzo y tos seca. Son característicos los crepitantes secos de predominio basal.

Podemos observar fibrosis pulmonar intersticial y neumonías por aspiración, debido al reflujo gástrico.

La hipertensión arterial pulmonar (secundaria o no a la fibrosis intersticial) aparece cuando la enfermedad avanza. El aumento de la presión en la arteria pulmonar provoca una hipertrofia del ventrículo derecho y finalmente, una disminución del gasto cardíaco e insuficiencia cardíaca derecha (cor pulmonale).

❖ Afectación cardíaca

La mayoría de pacientes con esclerodermia difusa tienen afectación cardíaca pero suele ser asintomática y encontrarse en las necropsias.

Es secundaria a la fibrosis del miocardio y del sistema de conducción, y se asocia a mal pronóstico.

Los síntomas son: palpitaciones, dolor torácico de tipo anginoso, pericarditis, miocardiopatía inflamatoria e insuficiencia cardíaca congestiva.

A nivel del sistema de conducción, en el que como hemos dicho también hay fibrosis, se producen bloqueos de rama y auriculoventriculares, además de taquiarritmias supraventriculares y ventriculares.(Carreira *et al.*, 2017;; S. Barete *et al.*, 2004; Garza Rodríguez *et al.*, 2013).

También puede haber alteraciones a otros niveles que son menos frecuentes, como el hipotiroidismo, la hiperprolactinemia y la osteopenia-osteoporosis (Ricardo Silvariño *et al.*, 2009).

5.7 Diagnóstico

El diagnóstico de esclerosis sistémica es clínico y, en casos dudosos, puede apoyarse en pruebas complementarias y hallazgos de laboratorio.

Hay una serie de criterios diagnósticos que resumo en la siguiente tabla. Una puntuación mayor o igual a 9 es diagnóstico de esclerodermia.

ITEM	SUB-ITEM	PUNTOS
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (CRITERIO SUFICIENTE)		9
Engrosamiento cutáneo de los dedos	-Dedos en salchichas -Esclerodactilia	2 4
Lesiones en pulpejos	-Úlceras digitales -Lesiones en mordedura de rata	2 3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial		2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos relacionados con la esclerodermia	-Anticentromero -Antitopoisomerasa I -AntiRNA polimerasa III	3

En los criterios que aparecen dos sub-items sólo se cuenta la puntuación más alta. Sumando las puntuaciones de todas las categorías, si es > o igual a 9 tenemos el diagnóstico.

Se ha propuesto un algoritmo diagnóstico que permite detectar a los pacientes de manera más temprana y derivarlos al especialista, para poder tratarlos en el

período conocido como “ventana de oportunidad”, antes de que se haya producido una fibrosis que es irreversible.

Se trata del **VEDOSS** (very early diagnosis of systemic sclerosis). Se basa en los siguientes hallazgos: **fenómeno de Raynaud, ANA positivos y el edema de manos.**

Como ya he dicho, el diagnóstico va a ser clínico y es importante individualizar a cada paciente pues va a tener una clínica de presentación diferente.

- Estudios serológicos de los autoanticuerpos: Útiles no sólo para diagnosticar, sino también para clasificar a los pacientes con esclerosis sistémica.
- Capilaroscopia del lecho ungueal: Es útil para la valoración de las alteraciones estructurales producidas por el fenómeno de Raynaud. Pueden observarse dilataciones (megacapilares), hemorragias, áreas avasculares y capilares ramificados, con desestructuración de la arquitectura capilar.

A partir de la capilaroscopia podemos diferenciar 3 patrones asociados al estadio evolutivo de la esclerodermia (se correlacionan con la edad del paciente y con la duración de la enfermedad):

-Patrón precoz: estructura conservada, megacapilares.

-Patrón activo: desestructuración moderada, megacapilares y hemorragias.

-Patrón tardío: desestructuración severa, pérdida capilar y angiogénesis.

- Biopsia cutánea: No suele ser necesaria para realizar un diagnóstico pero puede ser útil en ocasiones como por ejemplo, cuando queremos distinguir esclerodermia de otros cuadros que entran dentro del diagnóstico diferencial, como son los síndromes esclerodermiformes. La anatomía patológica revela un acúmulo excesivo de MEC (colágeno tipo I y tipo III) y un infiltrado inflamatorio entre los haces de colágeno y alrededor de los vasos. Poco a poco va desapareciendo el infiltrado inflamatorio y se va volviendo avascular. En estadios más avanzados de la enfermedad se evidencia la esclerosis y las glándulas sudoríparas están atróficas o ausentes.
- Radiografía de tórax: permite detectar calcinosis en cualquiera de sus localizaciones y acroosteolisis y alteraciones cardíacas, como el índice cardio-torácico.
- Estudio de la afectación pulmonar: pruebas de función respiratoria con estudio de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y el TACAR (tomografía de alta resolución) que es el *Gold Standard*. El TACAR permite distinguir áreas en vidrio deslustrado (alveolitis), áreas de fibrosis con aspecto reticular, bronquiectasias de tracción y panalización, de predominio basal y subpleural. Las pruebas de función

respiratoria muestran un patrón restrictivo con disminución de la difusión de CO y de la capacidad vital forzada.

El ecocardiograma Doppler es fundamental para el diagnóstico precoz de HAP y su monitorización. Una presión sistólica en la arteria pulmonar mayor de 35-40 mmHg debe confirmarse mediante cateterismo derecho. PAP media superior a 25 mmHg en reposo, o mayor de 30 mmHg durante el esfuerzo, con presión de enclavamiento capilar pulmonar menor de 15 mmHg.

El electrocardiograma (ECG) muestra hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha en el contexto de la hipertensión pulmonar. Finalmente se acabará desarrollando un cor pulmonale con las P características (P pulmonale) (Carreira *et al.*, 2017 y González Hermosa *et al.*, 2010).

- Estudio de la afectación cardíaca: son útiles la radiografía de tórax, la RMN, la gammagrafía de perfusión con Talio o dipiridamol, el ecocardiograma, el electrocardiograma y también el Holter.
- Estudio de la afectación renal: ecografía Doppler y biopsia renal, analítica, tira reactiva y sedimento de orina. Fondo de ojo, por si existiesen cambios secundarios a hipertensión. Por último, es importante la monitorización de la presión arterial en el domicilio por parte de los pacientes.
- Estudio de la afectación gastrointestinal: la manometría esofágica es la prueba complementaria que nos puede aportar mayor información respecto a las frecuentes alteraciones de la motilidad esofágica que sufren estos pacientes. Puede ser útil una endoscopia digestiva alta o baja, según el nivel en el que sospechemos que existe la lesión.

5.8 Tratamiento

Actualmente no existe ningún tratamiento con suficiente nivel de evidencia que demuestre ser capaz de evitar la progresión de la ES. El tratamiento va a consistir entonces en tratar las complicaciones de los pacientes, y en una serie de medidas generales para poder mejorar la calidad de vida de esos pacientes.

Requiere una atención médica multidisciplinar y colaboración por parte del paciente, del personal de enfermería, fisioterapeutas, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales y los servicios comunitarios.

En cuanto a las medidas generales: se debe evitar la exposición al frío y los cambios bruscos de temperatura, o el estrés. Fundamental abandonar el hábito tabáquico y no tomar medicamentos vasoconstrictores para prevenir fenómenos de vasoespasmo.

Es imprescindible realizar ejercicio físico y fisioterapia, para prevenir deformidades, y mantener las actividades habituales de la vida diaria. Hidratación y cuidado de la piel.

❖ **Cutáneo:** como primera línea de tratamiento está el metotrexato, la ciclofosfamida (en pacientes con grave afectación cutánea y pulmonar) y el micofenolato mofetilo (MMF) con menos efectos secundarios que los anteriores.

Algunos ensayos clínicos han demostrado una disminución de la mortalidad empleando el trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

Se están estudiando otras opciones como los fármacos antifibróticos (nintedanib, pirfenidona, abituzumab), asociados a inmunosupresores.

La fototerapia con radiación ultravioleta A (UVA) o la fotoquimioterapia con psoralenos (PUVA) han resultado ser beneficiosas en la gran mayoría de pacientes (especialmente pacientes con EScl). Su mecanismo de acción consiste en inhibir la fibrosis y “ablandar” la piel esclerótica.

Para la calcinosis no hay ningún tratamiento que haya mostrado eficacia.

Las telangiectasias pueden tratarse con láser.

En caso de úlceras digitales se deben administrar antibióticos que cubran el staphylococcus Aureus, además del iloprost para tratar estas úlceras, como veremos más adelante.

❖ **Articular:** se emplean AINES, corticoides a dosis bajas, azatioprina, hidroxicloroquina y metotrexato. En casos refractarios se ha empleado también el anti-TNF.

❖ **Fenómeno de Raynaud:** como primera línea de tratamiento incluye los antagonistas del calcio (nifedipino, amlodipino, diltiazem). También se emplean los antagonistas del receptor de la angiotensina (losartán), inhibidores de la endotelina (bonsentán), que previenen la aparición de nuevas úlceras.

Inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil y tadalafilo) y en casos de mayor gravedad, un análogo de la prostaciclina, como es el iloprost, todos ellos van a ser eficaces en la curación de úlceras digitales activas y en casos de isquemia. El iloprost es un potente vasodilatador que inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria, y favorece la reparación del endotelio

dañado. Otra opción, en casos refractarios, es la cámara hiperbárica y la simpatectomía.

❖ **Gastrointestinal:** los síntomas del reflujo gastroesofágico se tratan con medidas básicas como elevar el cabecero de la cama y con IBPs. Los agentes procinéticos, como la metoclopramida y la eritromicina, aumentan la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico.

En caso de estreñimiento son útiles los laxantes como la lactulosa. En la incontinencia anal, la neuroestimulación del nervio sacro.

La ectasia vascular gástrica antral se maneja con láser argón y otras técnicas ablativas.

❖ **Pulmonar:** va a depender del grado de extensión, de la inflamación y del deterioro funcional. El tratamiento consta de una fase de inducción inicial y de otra de mantenimiento, para evitar recaídas. La inducción se realiza con ciclofosfamida o en caso de intolerancia, puede emplearse MMF. Si se consigue la remisión, debe mantenerse el tratamiento con MMF. Si no se consigue la remisión, puede valorarse el empleo de rituximab (si existe tratamiento previo con ciclofosfamida o con MMF) y el trasplante de células hematopoyéticas.

Como último recurso, y en casos seleccionados, el trasplante pulmonar es una opción.

Para el tratamiento de la hipertensión pulmonar se emplean: oxigenoterapia, broncodilatadores, diuréticos, digoxina, ejercicio físico moderado, vacunación antineumocócica y antigripal, y tratamiento farmacológico que va a depender de la clase funcional del paciente.

La detección precoz de HTP y el inicio terapéutico de anticoagulantes orales, simultáneamente con antagonistas de los canales de calcio (diltiazem), inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (sildenafil), antagonistas del receptor de la endotelina (bosentan) o de análogos de la prostaciclina (epoprostenol, iloprost), han demostrado mejorar la calidad de vida de todos los pacientes y, en algunos, una reducción significativa de la mortalidad.

❖ **Cardíaco:** la pericarditis no requiere un tratamiento específico, pueden emplearse AINES. Y, en casos de miocarditis, se utilizan dosis altas de corticoides. Como última opción, en casos terminales, el trasplante cardíaco.

❖ **Renal:** el tratamiento de elección ante una crisis renal son los IECAs en pauta ascendente, hasta que se normalice la presión arterial diastólica. Si a

las 72 horas no se ha normalizado, se añadirán antagonistas del calcio o ARA II. No está indicado el uso de IECAs de forma preventiva ya que podría enmascarar una crisis renal esclerodérmica.

Tratamientos antifibróticos: D-penicilamina, agente quelante que bloquea los enlaces cruzados del colágeno. Hay resultados controvertidos pero algunos estudios defienden su eficacia (Carreira *et al.*, 2017; González Hermosa *et al.*, 2010 y Silvariño *et al.*, 2009).

El interferón gamma activa los macrófagos e inhibe la síntesis de colágeno.

Como nuevos fármacos antifibróticos: pirfenidona/nintedanib o tocilizumab (antiIL-6).

5.9 Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con esclerodermia ha aumentado debido al diagnóstico y tratamiento precoz. Además, cada vez hay más estudios sobre posibles agentes ambientales causantes de esta enfermedad y es posible actuar sobre ellos.

Existen múltiples evidencias de la asociación entre esclerodermia y cáncer (pulmón, mama, esófago y cutáneos).

Además, presentan un mayor riesgo de infecciones debido por ejemplo, a episodios de broncoaspiración en pacientes con afectación esofágica, o infecciones cutáneas y de partes blandas en el contexto de isquemia digital y/o calcinosis.

Anteriormente he citado los autoanticuerpos que se pueden asociar a los diferentes subtipos de esclerodermia, pero estos pueden asociarse a mejor o peor pronóstico:

Mejor pronóstico: La presencia de anti-U1-RNP, anticentrómero, antipolimerasa III.

Peor pronóstico: anti-U3RNP, anti scl70, anti Th/To y anti PM-Scl.

A los que además hay que sumar los factores de mal pronóstico, tales como: esclerodermia cutánea difusa, mayor edad al inicio de diagnóstico, raza negra, sexo masculino y valores bajos de DLCO y CVF (Carreira *et al.*, 2017).

6. Bibliografía

- Barete, S., Chosidow, O., Francés, C. (2004). Esclerodermia. Tratado de Medicina. 6: 2- 0718 pp.
- Bataller, R., Brenner, D. (2005). Liver fibrosis. The journal of clinical investigation. 115(2): 209-218.
- Bigliardi, P.L., Bigliardi, Qi.M., Sriram, G. (2015). Atlas de Histología Animal Vegetal. Universidad de Vigo.
- Biología Celular y Tisular, Universidad de Cantabria.
- Brüel, A., Christensen, E., Trantum-Jensen, J., Qvortrup, K. y Geneser, F. (2014). Histología. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana. México. 205-213 pp.
- Caballería, Ll., Torán, P., Caballería, J. (2017). Marcadores de fibrosis hepática. Medicina clínica Barcelona.
- Carrascal Marino, E. (2001). Histología humana. 3 vol. Salamanca: librería Cervantes.
- Carreira, P.E., Martín- López, M., Pablos Álvarez, J.L. (2017). Esclerodermia. Servicio de Reumatología Hospital Universitario 12 de Octubre. 12(25): 1448-57.
- Castillo, D., Sánchez-Font, A., Pajares, V., Franquet, T., Llatjós, R., Sansano, I., Sellarés, J., Centeno, C., Fibla, J.J., Sánchez, M., Ramírez, J., Moreno, A., Trujillo- Reyes, J.C., Barbeta, E., Molina-Molina, M., Torrego, A., Grupo de trabajo CRIOMPID (2019). Propuesta multidisciplinar respecto al algoritmo diagnóstico de la fibrosis pulmonar idiopática: papel de la criobiopsia transbronquial. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
- De Alvear, M. (1993) Finn Geneser. 2ª ed. Editorial médica Panamericana. Buenos Aires.
- Díez, J., Laviades, C., Varo, N., Querejeta, R., López, B. (2000). Diagnóstico bioquímico de la fibrosis miocárdica hipertensiva. Revista Española de Cardiología. 53 (S1): 8-13.
- Domínguez, M., Colmenero, J., Bataller, R. (2009). Tratamiento de la fibrosis hepática. Gastroenterología y Hepatología. 32(9): 627-632.
- Gallego Muñoz, C., Inés Saldarriaga, C., Díez Martínez, J. (2019). Fibrosis miocárdica: hacia una nueva aproximación. Revista colombiana de cardiología. 26(3): 142-151.
- García Guerrero, A. (2019). Reumatología. Manual Curso Intensivo Mir Asturias.
- Garza-Rodríguez, V., Villarreal-Alarcón, M.A., Ocampo-Candiani, J. (2013). Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. Conceptos actuales. Revista médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 51(1): 50-57.
- González Hermosa, M.R., Gardeazábal García, J. (2010). Esclerodermia (esclerosis sistémica). Piel. Formación continuada en Dermatología. 25(5): 252-266.
- Junqueira, L. y Carneiro, J. (2015). Histología básica: texto y atlas. 12ª ed. Editorial Médica panamericana. México. 104-105 pp.

- Kierszenbaum, A.L. y Tres, L. (2016). Histología y biología celular. 4ª ed. Editorial: Elsevier. Barcelona.
- Mayes, M.D., Lacey, J.V., Beebe-Dimmer, J., Gillette, B.W., Cooper, B., Laing, T.J., Schottenfeld, D. (2003). Prevalence, Incidence, Survival and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population. American College of Rheumatology. 48(8): 2246-2255.
- Puzenat, E., Aubin, F., Humbert, P. (2010). Esclerodermia sistémica. 98: 505-510.
- Remedios Batista, S.E., Montada Cedeño, E., Del Campo Avilés, E., Torres Pérez, L., Fernández Portelles, A., Paneque Landrove, O.S. (2016). Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. Correo Científico Médico de Holguin. 20(1): 122- 136.
- Ross, M.H., Pawlina, W. (2007). Histología. Atlas de Biología Celular y Molecular. 5ª ed. Editorial Médica Panamericana.
- Selman, M., Undurraga, A., y col. (2013). Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática. Publicación de la Asociación Latinoamericana de Tórax. 5-66 pp.
- Sepúlveda Saavedra, J. (2014). Texto atlas de histología: biología celular y tisular. 2ª ed. Editorial: Mcgraw-Hill Interamericana. México, Madrid.
- Sierra- Sepúlveda, A., Esquinca-González, A., Benavides-Suárez, S.A., Sordo-Lima, D.E., Caballero- Islas, A.E., Cabral-Castañeda, A.R., Rodríguez-Reyna, T.S. (2019). Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. Biomed Reserch International. 2019: 15 pp.
- Sivariño, R., Rebella, M., Alonso, J., Cairoli, E. (2009). Manifestaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. Revista Médica del Uruguay. 25: 84-91.
- Undurraga, P. (2015). Fibrosis pulmonar idiopática. Revista Medicina Clínica Condes. 26(3): 292-301.

7. Agradecimiento

Agradezco a Ana Palanca su entera disposición, enorme paciencia e inestimable colaboración en este trabajo fin de grado.