

Premio

Patrón de lesión digestiva alta en la esclerosis sistémica.

Estudio prospectivo de una serie de 30 pacientes en la Comunidad Balear

Lucio Pallarés Ferreras, Magdalena Llabrés, Luis Bennasser (*)

Introducción.

La esclerosis sistémicas (ES), también denominada esclerodermia, se caracteriza por el depósito progresivo de componentes del tejido conjuntivo, principalmente el colágeno. Este depósito se realiza fundamentalmente en la piel, órgano invariablemente afecto en este proceso, con el resultado de un engrosamiento e induración cutáneos. Se trata, no obstante, de una enfermedad sistémica que puede afectar a diferentes órganos internos, como el tubo digestivo, el pulmón, el corazón y los riñones (1-6).

Se estima una prevalencia de 5-10 casos por 100.000 habitantes, y una incidencia de 5-15 nuevos casos por millón de habitantes/año. Sin embargo, la incidencia y prevalencia reales de esta entidad no se conocen con exactitud, ya que se obtienen de registros hospitalarios y de hallazgos en estudios postmortem (1,5,7-10).

Al igual que ocurre en la mayoría de las enfermedades del tejido conectivo, la

ES afecta con mayor frecuencia al sexo femenino, con ratios mujeres/varones entre 3:1 y 9:1, según las series (9,10).

Clásicamente se han diferenciado dos subgrupos de ES, la denominada ES cutánea limitada (ESL) y la ES cutánea difusa (ESD). Esta clasificación tiene un interés clínico, pronóstico y terapéutico. Los pacientes con ESL desarrollan una afección cutánea limitada a la facies y zona distal de las extremidades, con una escasa y tardía implicación de órganos internos, y por ello, un pronóstico más favorable. Sin embargo, el subgrupo de ESD desarrolla una esclerosis cutánea diseminada que puede abarcar a toda la piel, y se asocia a una mayor frecuencia y más temprana de afección de órganos internos, con un pronóstico menos favorable (11-14).

Junto a las características clínicas descritas, en un 30%-40% de los casos aproximadamente, se presenta un marcador inmunológico diferencial, de los denominados anticuerpos (Ac) anti-centrómero (CTR) y anti-topoisomerasa I, o anti-Scl-70 (SCL-70). Los Ac CTR se asocian con el grupo de ES limitada, y los Ac SCL-70 con el grupo de ES difusa (15-17).

También se ha relacionado la lesión de diferentes órganos con la presencia de determinados parámetros inmunológicos (18).

De los diferentes órganos internos que pueden afectarse en la ES, el aparato digestivo es el que se encuentra implicado con mayor frecuencia, con alteraciones que se pueden observar en toda su extensión. No obstante, la localización esofágica es la más predominante, y en ocasiones la única presente (19,23,24). Los hallazgos característicos hacen referencia a una alteración progresiva del peristaltismo en los dos tercios inferiores, y a una pérdida del tono del esfínter esofágico inferior (EEI), con aparición de reflujo gastroesofágico (24-31).

La afección digestiva alta, y especialmente la lesión del esófago, parece tener

(*) Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca, 1995.

unas características diferenciales respecto al resto de órganos afectados. Así, si bien la prevalencia de patología esofágica en la ES varía según las series, ésta puede estar presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y afectar a más del 70% de estos pacientes durante la evolución posterior. Los estudios publicados en la literatura coinciden en que la afección digestiva alta puede desarrollarse con independencia del grupo de ES, localizada o difusa, y de los marcadores inmunológicos, Ac CTR y Ac SCL-70 (13,19,27,31,32).

Por otro lado, existen opiniones discordantes respecto a la existencia de una correlación clínica de los diferentes síntomas, como la disfagia o la pirosis, con la presencia de lesiones endoscópicas o motoras a nivel del esófago (20,33). Tampoco hay un criterio consensuado en relación a cuando realizar el estudio manométrico de estos pacientes, de forma rutinaria, o únicamente ante la presencia de síntomas (19,33).

El enfoque terapéutico, se basa en la administración de fármacos antiácidos y procinéticos. Los más usados han sido los inhibidores de los receptores H₂ gástricos (34,35) y la metoclopramida. Recientemente se han obtenido mejores resultados con la introducción de los fármacos inhibidores de la bomba de protones (36-38) y el procinético cisapride (39-41). No obstante, el control terapéutico es difícil en determinados pacientes, con resultados en ocasiones poco satisfactorios, y con persistencia de las manifestaciones clínicas a pesar del tratamiento instaurado (42).

Objetivos

En base a las consideraciones expuestas, se ha realizado el presente estudio, con los siguientes objetivos:

1. Conocer la prevalencia y el patrón de lesión digestiva alta en una serie de pacientes con ES, en la Comunidad Balear.

2. Estudiar la correlación de la lesión digestiva alta con la presencia de síntomas, los subgrupos clínicos y los marcadores inmunológicos de esta enfermedad.

3. Determinar la terapéutica más efectiva en estos pacientes.

Pacientes y método.

Diseño

Se ha realizado un estudio clínico prospectivo durante 3 años, en el período comprendido desde enero de 1992 hasta diciembre de 1994.

Pacientes

Durante el tiempo del estudio, se ha reunido una serie de 30 pacientes (29 mujeres y 1 varón), todos ellos diagnosticados de Esclerosis Sistémica en base a los criterios de la American Rheumatism Association (ARA) de 1980 (43).

Todos los pacientes que han participado en el estudio son residentes en la Comunidad Balear y siguen controles periódicos en Centros Hospitalarios de Palma de Mallorca, Menorca e Ibiza.

Dada la prevalencia estimada de esta enfermedad en 5-10 casos por 100.000 habitantes, se calcula para nuestra serie una población de origen aproximada comprendida entre 300.000 y 600.000 habitantes.

Centro de trabajo

Este estudio ha sido realizado por un Equipo Médico, y la Unidad de Trabajo es de referencia para la práctica de dicho estudio, dentro del Sistema Público de Salud en las Islas Baleares. Por ello, consideramos la serie estudiada como representativa de esta patología en nuestra Comunidad.

De toda la serie, 26 pacientes residían y seguían control médico en Mallorca, 1 residía en Menorca y 3 en Ibiza.

Historia Clínica

A todos los pacientes se les ha realizado una historia clínica y una anamnesis dirigida para las manifestaciones clínicas y síntomas digestivos más frecuentes.

Se define a) Pirosis: sensación de quemazón o ardor en el epigastrio; b) Reflujo: clínica de pirosis a nivel retrosternal, que se presenta y/o empeora con el decúbito; c) Disfagia: sensación de dolor o dificultad a nivel retrosternal con el paso del bolo alimenticio tras la deglución; d) Plenitud epigástrica: sensación rápida de deplección gástrica y saciedad durante la ingesta.

Exploración digestiva

Se ha realizado un estudio protocolizado a todos los pacientes, tal como se describe a continuación:

Manometría Esofágica: Se ha realizado una manometría esofágica a todos los pacientes de la serie. Para ello se ha utilizado el siguiente equipo: Catéter de Motilidad estándar para esófago MUI de 4 canales, Bomba de Perfusión MUI Científico Modelo PIP 4-4 y registro mediante Polígrafo Narco Bio-Systems MMS 200. Se consideró la manometría como patológica ante una presión del esfínter esofágico inferior (EEI) menor de 8 mm Hg (presión inspiratoria máxima), y/o alteración del peristaltismo esofágico, con normalidad de la función y motilidad del esfínter esofágico superior (EES). La alteración del peristaltismo esofágico se define como la sustitución del peristaltismo primario en los 2/3 inferiores, por ondas terciarias. Esta alteración se clasificó en tres estadios: fase leve con presencia de < 50% de ondas terciarias, fase moderada con 50-80% de ondas terciarias.

Endoscopia digestiva: Se realizó una endoscopia digestiva alta a aquellos pacientes con un estudio manométrico previo patológico. Se utilizó para ello un fibroscopio Olympus GIF100. Se valoró la presencia o ausencia de esofagitis, y de

complicaciones como estenosis o sangrado. La presencia de esofagitis se dividió en estadios según la clasificación de Savary-Miller: I) Eritema de la mucosa esofágica, II) presencia de ulceraciones lineales no confluyentes, III) presencia de ulceraciones circunferenciales y confluyentes, y IV) ulceraciones profundas, úlcera de Barrett o estenosis.

Laboratorio

A todos los pacientes se les practicó una analítica básica que incluía hemograma, coagulación, función hepática y función renal, y se determinaron los siguientes parámetros inmunológicos:

Anticuerpos Antinucleares: se determinaron mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre tejido de rata.

Factor Reumatoide: se determinó el isotipo IgM mediante nefelometría.

Complemento: los diferentes componentes fueron determinados mediante inmunodifusión radial para el C3 y C4, y mediante técnica hemolítica de Lachmann para el CH50.

Antígeno Nuclear Extraíble: los anticuerpos frente a antígenos solubles nucleares y antígenos citoplasmáticos Ro (SSA), La (SSB), nRNP, Sm, y topoisomerasa I (ScL-70) se determinaron mediante técnica de ELISA. Los casos dudosos se confirmaron mediante inmunoblotting.

Crioglobulinas: La presencia de crioglobulinas se determinó mediante espectrofotometría.

Anticuerpos Anticentrómero: se determinaron mediante técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre células HEP-2.

Tratamiento

Se determinaron dos pautas de tratamiento:

A) Un fármaco anti-receptores-H₂, ranitidina 150-300 mg, 20 minutos antes de cada ingesta. Esta pauta se indicó en los casos sintomáticos sin esofagitis, o en esofagitis grado I-II.

B) Un inhibidor de la bomba de protones, omeprazol 20-40 mg cada 24 horas, junto a un fármaco procinético, cisapride 10 mg, 20 minutos antes de cada ingesta. Esta pauta se indicó en las esofagitis de grado III-IV o fallo de la pauta A.

Algunos pacientes seguían además un tratamiento de base para su ES, en 4 casos con D-penicilamina, 26 con antagonistas del calcio durante el invierno por la presencia de fenómeno de Raynaud, y 6 casos tomaban de forma intermitente antiinflamatorios no esteroideos. En un paciente se administró durante el estudio tratamiento asociado con prednisona ante el desarrollo de miositis.

Recogida de datos

Todos los datos obtenidos de la anamnesis, del laboratorio y de las exploraciones complementarias, fueron codificados y registrados por el equipo médico, en una Base de Datos diseñada para este fin.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante determinación de la Media, Desviación típica, comparación de frecuencias, Test exacto de Fisher y Test de la U de Mann-Whitney.

Soporte informático

Para el registro y posterior procesamiento de los datos se ha utilizado un ordenador Inves BS486 del servicio de Medicina Interna, y los programas Word

Perfect 5.1, DBASE III Plus, Harvard Graphics Windows 2.0, y MICROSTAT para el tratamiento estadístico.

Resultados

La serie estaba constituida por 30 pacientes, 29 (97%) mujeres y 1 (3%) varón. La media de edad al inicio de la enfermedad fue de 41'64+-16'7 años con límites entre 10 y 66 años, y la media de edad de la serie en el momento del estudio de 52'26+- 14'1 años y unos límites entre 29 y 76 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el inicio de los síntomas era de 11'08+- 9'9 años, con unos límites comprendidos entre 2 y 40 años.

En 11 (36'6%) casos el patrón de afección cutánea permitió realizar el diagnóstico de ES cutánea difusa, mientras que en los 19 (63'4%) restantes se catalogó de ES cutánea limitada.

Al comparar ambos subgrupos, los pacientes con ESL tenían una media de edad al inicio de la enfermedad de 37'62+-13'34 años, con límites entre 10 y 50 años, inferior a la del subgrupo con ESD, con 48'77+-20'51 años y límites entre 18 y 71 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad fue superior con ESL, con 12'81+-11'86 años límites entre 2 y 50 años, respecto al subgrupo de ESD, con 8+-3'97 años, límites entre 4 y 18 años. Ninguna de estas diferencias obtuvo significación estadística (tabla I).

	ES limitada (n=19)	ES difusa (n=11)	p
Edad inicio años	37,62±13,34	48,77±20,50	ns
T. Evolución años	12,81±11,86	8±3,97	ns
Síntomas digestivos	63,2 %	100 %	0,01
Manometría patológica	68,4 %	90,9%	ns
Peristalt. fase avanzada	53,8 %	90 %	0,02
Ipotonia EEI	69,3 %	100 %	0,01
Endoscopia patológica	18,7 %	27,2 %	ns
Ac anti-Centrómetro	80 %	20 %	<0,01
Ac anti-Scl-70	14,3 %	85,7 %	<0,001

Tabla I: Principales diferencias clínicas y de laboratorio observadas entre los subgrupos de Esclerosis Sistémica, limitada y difusa. (ns: no significativo)

Al determinar los marcadores inmunológicos específicos de esta enfermedad, los Ac CTR se presentaron en 5 casos, de los cuales 4 (80%) correspondían a pacientes con ESL $8 < 0.01$, lo que representó una prevalencia de AcACTR en este subgrupo del 36'3%. Los Ac SCL-70 fueron positivos en 7 casos, de los que 6 (85'7%) correspondían al subgrupo de ESD ($p < 0.001$), lo que representó una prevalencia de AcSCL-70 en estos pacientes del 31'5% (tabla II).

Anticuerpos	%
Antinucleares	86,6
Anticentrómetro	36,6 *
Anti-SCL-70	31,5 **
Anti-Ro/La	6,6
Anti-RNP	6,6
Factor reumatoide	3,3
Crioglobulinas	3,3
Anti-Sm	-
Anti-DNAn	-

* Asociación con ES limitada ($p < 0,01$)

**Asociación con ES difusa ($p < 0,001$)

Tabla II Prevalencia de los diferentes parámetros Inmunológicos observados en la série general.

Para el resto de los parámetros inmunológicos, la frecuencia de aparición fue del 86'6% para los Ac antinucleares, 6'6% para los RNP, anti-Ro y anti-LA, y del 3'3% para el factor reumatoide y las crioglobulinas.

a) Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron la presencia de induración cutánea en todos los casos (100%) y el fenómeno de Raynaud en 29 (96'6%) pacientes (figura 1).

La anamnesis dirigida para los síntomas del aparato digestivo fue positiva en 21 de los 30 casos, lo que representó una

prevalencia de síntomas del 70%. En este grupo, la clínica de pirosis y/o reflujo estuvo presente en todos los casos (100%), la disfagia se presentó en 21 (91'3%) casos, y la plenitud epigástrica fue referida en 9

Síntomas	Prevalencias
Pirosis	100 %
Reflujo	100 %
Disfagia	91,3 %
Plenitud	39,1 %

Tabla III: Prevalencia de los diferentes síntomas digestivos observados en los 21 pacientes con anamnesis positiva

(39'1%) casos (tabla III).

El resto de órganos y tejidos implicados presentó una prevalencia en nuestra serie muy inferior a la del aparato digestivo, con la presencia de 8 (26'6%) casos con afección pulmonar, 2 (6'6%) con afección cardíaca, 2 (6'6%) casos con miositis, 2 (6'6%) con cirrosis biliar primaria, y 1 (3'3%) con lesión renal (figura 1).

b) Manometría Esofágica

La manometría esofágica fue patológica en 24 casos del total de la serie, con una prevalencia del 80%. Todos los casos presentaron alteración del peristaltismo esofágico. Al determinar en estos pacientes los diferentes grados de lesión, 16 (66'6%) casos presentaban alteraciones en fase avanzada, 4 (16'6%) casos en fase moderada y los 4 (16'6%) casos restantes en fase leve (figura 2).

Al estudiar la alteración del EEI, se objetivó hipotonía en 20 de los 24 pacientes, lo que representa un 83'3% de las manometrias patológicas, y el 66'6% del total de la serie.

En los 6 (20%) de los casos con estudio del peristaltismo normal, se constató asimismo normalidad del EEI, y ausencia de clínica digestiva. Por el contrario, de los 10 pacientes con normalidad del EEI,

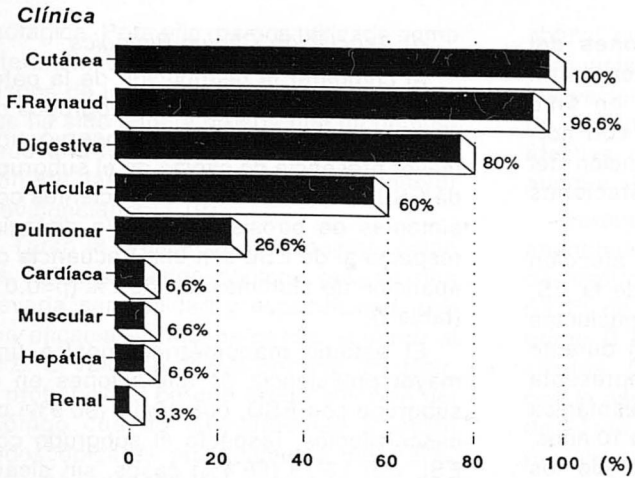


Figura 1. Frecuencias observadas de las diferentes localizaciones y órganos afectados en la serie general de Esclerosis Sistémica.

Figura 2. Prevalencia de la alteración manométrica y de los diferentes grados de lesión. ME: Manometría esofágica

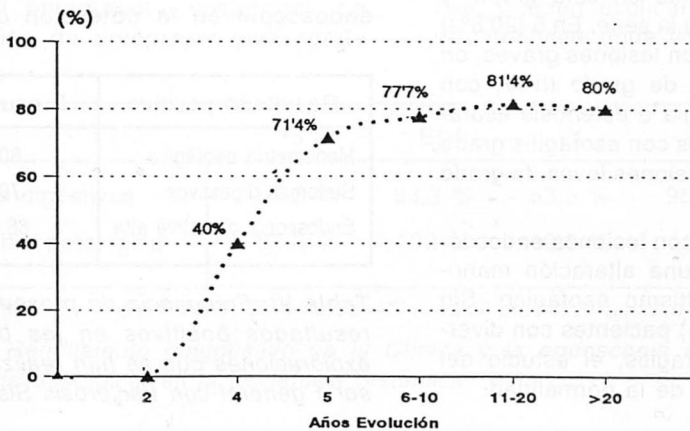
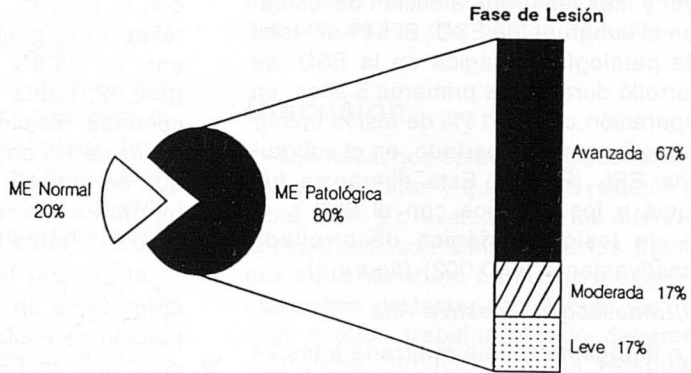


Figura 3. Prevalencia de lesión esofágica durante la evolución de la enfermedad en la Esclerosis Sistémica.

4 (40%) presentaban alteraciones del peristaltismo, en el 50% de los casos en fase moderada y en el 25% en fase avanzada. Todos los pacientes con normalidad del EEI, pero con alteración del peristaltismo, referían manifestaciones clínicas de pirosis y/o reflujo.

Al analizar la presencia de afección esofágica durante la evolución de la ES, se observó que el 70% de los pacientes desarrollaron lesión del esófago durante los 5 primeros años. Esta cifra representa casi la totalidad de la patología esofágica observada. Durante los siguientes 10 años, esta prevalencia alcanza el 80% de los pacientes, de una forma más progresiva (figura 3). Al estudiar por separado los pacientes con ESL y ESD, apreciamos una mayor y más temprana afección del esófago en el subgrupo de ESD. El 54% del total de la patología esofágica en la ESD, se desarrolló durante los primeros 5 años, en comparación con un 15% de lesión observada para el mismo período, en el subgrupo de ESL ($P=0.01$). Esta diferencia fue máxima a los 10 años con el 90% y el 38% de lesión esofágica desarrollada respectivamente ($p=0.002$) (figura 4).

c) Endoscopia Digestiva Alta

La fibrogastroscoopia realizada a los 24 pacientes con manometría esofágica patológica, puso de manifiesto la presencia de esofagitis en 20 de los 24 pacientes, lo que representó una prevalencia del 83'3% de lesión endoscópica en este grupo, y del 66'6% del total de la serie. En 5 (20'8%) casos se evidenciaron lesiones graves, en forma de esofagitis de grado III-IV, con erosiones, hemorragia o estenosis esofágica, 7 (29'1%) casos con esofagitis grado II, y 8 (33'4%) con lesiones leves de grado I (figura 5).

Todos los casos con lesiones endoscópicas presentaban una alteración manométrica del peristaltismo esofágico. Sin embargo, en 4 (20%) pacientes con diversos grados de esofagitis, el estudio del EEI se halló dentro de la normalidad.

d) Asociación Clínico-Biológica

Al comparar la distribución de la patología digestiva entre los dos subgrupos de ES, limitada y difusa, se observó una mayor presencia de clínica en el subgrupo de ESD con el 100% de los pacientes con síntomas de pirosis, reflujo y/o disfagia, respecto al de ESL con una frecuencia de aparición de síntomas del 63'2% ($p=0.01$) (tabla I).

El estudio manométrico mostró una mayor prevalencia de alteraciones en el subgrupo con ESD, con 10/11 (90'9%) de casos afectos, respecto al subgrupo con ESL con 13/19 (68'4%) casos, sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, el grado de severidad de estas alteraciones fue superior en los pacientes con ESD, con el 90% de casos en fase avanzada, respecto el grupo de pacientes con ESL, con un 53'8% de casos en esta fase ($p=0.02$) (tabla I). El tono de EEI se encontraba disminuido en el 100% de los casos de los pacientes con ESD, mientras que en el subgrupo con ESL se constató hipotonía en el 69'3% de los casos ($p=0.01$) (tabla I).

Al analizar las lesiones endoscópicas, apreciamos un discreto aumento de proporción de esofagitis de grado III-IV en el subgrupo de ESD (27'2%) en relación al de ESL (18'7%), pero sin significación estadística.

se ha analizado el rendimiento diagnóstico de la anamnesis dirigida y de la endoscopia en la detección de lesión

Resultado positivo	Frecuencias
Manometría esofágica	80 %
Síntomas digestivos	70 %
Endoscopia digestiva alta	66,6 %

Tabla VI: Frecuencia de presentación de resultados positivos en las diferentes exploraciones que se han realizado en la serie general con Esclerosis Sistémica

esofágica. Para ello, hemos utilizado como referencia de lesión de esófago, los hallazgos de la exploración manométrica, ya que ha sido esta la prueba que ha demostrado una mayor precocidad en la detección de las alteraciones, y una mayor prevalencia (tabla IV).

Tanto la presencia de síntomas, como los hallazgos endoscópicos poseen una elevada sensibilidad y especificidad, con una eficacia en ambos casos, superior al 80%. El valor predictivo positivo, es decir, la probabilidad de que exista afección del esófago cuando hay síntomas o lesión endoscópica es prácticamente del 100%. Sin embargo, el valor predictivo negativo no supera el 60%. Ello significa que aún en ausencia de clínica o de lesión endoscópica, la probabilidad de que exista una lesión esofágica por la enfermedad, se sitúa entre el 40% y el 45% (tabla V).

Finalmente, se valoró la posible relación entre la existencia de patología digestiva y el grado de severidad de la misma, con la presencia de marcadores inmunológicos. Tras analizar en conjunto, y de forma individual, los hallazgos manométricos y endoscópicos con los diferentes parámetros inmunológicos, Ac CTR y Ac SCL-70, no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa.

e) Respuesta Terapéutica

Al inicio del estudio, 13 pacientes recibieron la pauta de tratamiento A (ranitidina+ metoclopramida), y 11 pacientes la pauta B (omeprazol + cisapride). La combinación de omeprazol y cisapride

obtuvo un efecto terapéutico mayor, con respuesta favorable en 8/11 (72'7%) de los pacientes, respecto a la combinación de ranitidina y metoclopramida, que fue efectiva en 6/13 (46'1%) de los casos, aunque sin significación estadística.

Durante la evolución posterior, 7 casos abandonaron la pauta A ante la ausencia de respuesta clínica, lo que representó el 53'8% de este grupo, y se incluyeron en el grupo B de tratamiento. De estos 7 pacientes, 5 (71'4%) obtuvieron respuesta con la asociación de omeprazol y cisapride. Tras incluir la evolución de estos nuevos casos, el porcentaje final de respuesta favorable en el grupo B fue de 13/18 casos (72'2%) (figura 6).

En 5 (20'8%) casos, no se obtuvo mejoría de los síntomas clínicos mediante ninguna de las dos pautas descritas.

Discusión

Los hallazgos epidemiológicos hallados en nuestra serie, y que hacen relación a la edad, sexo y prevalencia de los diferentes anticuerpos, son similares a los publicados en la literatura. La menor prevalencia observada de factor reumatoide, en relación a otros trabajos, puede deberse a diferentes Servicios en los Hospitales Generales, y la inclusión como esclerosis sistémica de casos con síndrome de solapamiento, pero con predominio del fenómeno de Raynaud y de induración cutánea, pueden explicar algunas de estas discordancias entre las distintas series.

	S	Es	Ef	VP+	VP-
Síntomas digestivos	83,3 %	83,3 %	83,3 %	95,2 %	55,5 %
Endoscopia patológica	83,3 %	100 %	86,6 %	100 %	60 %

S: sensibilidad. Es: especificidad. Ef: eficacia. VP+: valor predictivo positivo. VP-: valor predictivo

Tabla V. Rendimiento diagnóstico de la Clínica y la endoscopia comparadas con la manometría esofágica, en la Esclerosis Sistémica

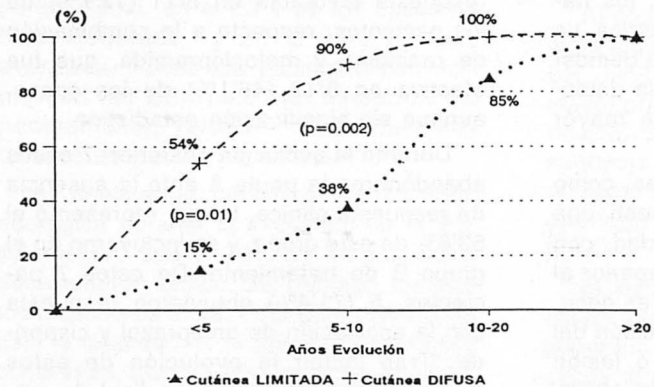


Figura 4. Distribución de la patología esofágica en función del subgrupo de Esclerosis Sistémica, limitada o difusa, y del tiempo de evolución de la enfermedad. Los valores representan el % de pacientes diagnosticados mediante ME en cada momento, sobre el total de afectados en cada subgrupo.

Figura 5. Prevalencia de la esofagitis y de los distintos grados de lesión observada en la endoscopia de los pacientes con manometría alterada

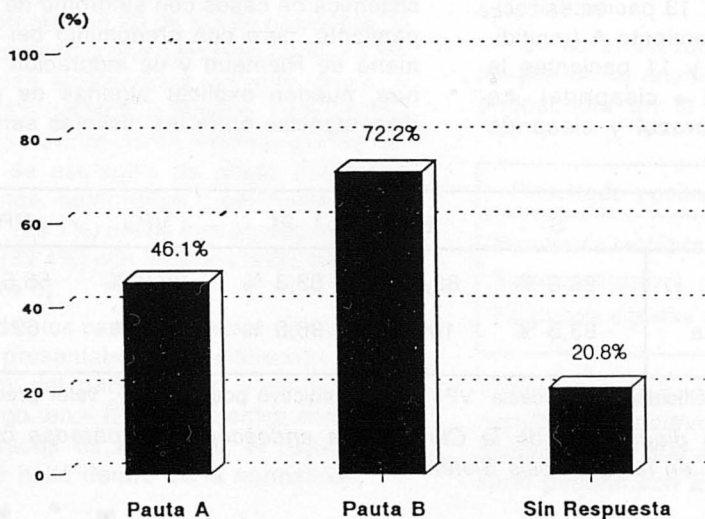
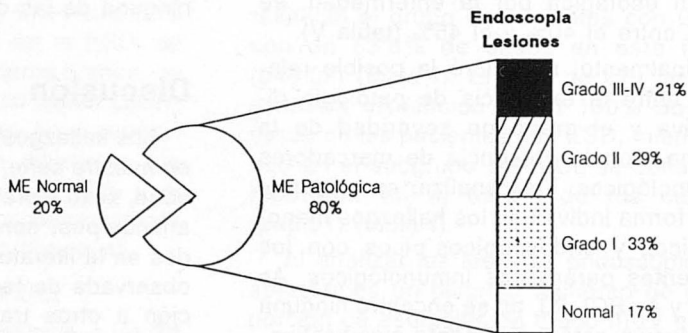


Figura 6. Frecuencias de respuesta observadas en las diferentes pautas terapéuticas administradas. Pauta A: Ranitidina+metoclopramida. Pauta B: Omeprazol+Cisapride.

Al igual que ocurre en otras patologías, la frecuencia de presentación de los síntomas clínicos en la ES es sensiblemente inferior a la frecuencia real de afección de los distintos órganos. Estudios postmortem en pacientes ES muestran la existencia de lesión en órganos como el corazón o el pulmón, con una frecuencia muy superior a la que la clínica había hecho sospechar. Lo mismo ocurre con la afección alta del aparato digestivo, en concreto con la lesión del esófago. Algunos autores observan alteraciones manométricas hasta en el 70-80% de los casos con ES, mientras que en ocasiones, únicamente el 50% de los pacientes presentaba síntomas clínicos asociados (20).

En nuestra serie, hemos observado una buena correlación entre los hallazgos en la exploración manométrica y la presencia de síntomas. Esto se explicaría por la cuidadosa anamnesis dirigida realizada durante el estudio protocolizado. Sin embargo, hay que destacar que la ausencia de clínica no es un argumento válido para presuponer la ausencia de lesión esofágica. Casi la mitad de los casos asintomáticos presentaron afección del esófago por la enfermedad. En este sentido, hay que tener en cuenta que en la patogenia de las lesiones del aparato digestivo que originan el trastorno de la motilidad, intervienen la atrofia de la muscularis mucosa, junto al depósito de colágeno en la submucosa y la lámina propia, con un trastorno de la función neuromuscular que podría resultar, además, en una falta de sensibilidad a dicho nivel (6, 44-48). Ello explicaría los hallazgos en algunos casos de lesiones avanzadas, en pacientes asintomáticos. No obstante, la alteración de la motilidad esofágica no implica necesariamente un trastorno de la sensibilidad asociado (49).

Nuestros resultados evidencian una elevada frecuencia de lesión esofágica en la ES, que implica a 8 de cada 10 pacientes. La pérdida del peristaltismo esofágico inferior, en sus diferentes fases, ha esta-

do siempre presente, y en ocasiones ha sido la única alteración observada. La alteración del EEI siempre se ha ocasionado con una pérdida del peristaltismo, y nunca se ha observado como lesión única. Además, los pacientes con manifestaciones clínicas presentaban invariablemente asociada una alteración del peristaltismo, independientemente de la afección del EEI. Estos hallazgos concuerdan con las observaciones de que la alteración del peristaltismo esofágico en los 2/3 inferiores, es la primera y más temprana lesión que presentan estos pacientes (19, 30, 31). La clínica de pirosis y disfagia está relacionada con este trastorno, y su independencia de la afección del EEI pone de manifiesto la importancia que tienen la retención, y el mayor tiempo de contacto de las secreciones ácidas con el esófago, en el desarrollo de la clínica y la esofagitis (24, 30, 31). El retraso en el vaciamiento gastroduodenal como alteración observada también en la ES, forma parte de la patogenia del reflujo y favorece el desarrollo y mantenimiento de la esofagitis en estos pacientes (53).

Los hallazgos de la endoscopia refuerzan lo comentado anteriormente, ya que todos los casos con esofagitis presentaban una alteración del peristaltismo, mientras que el estudio del EEI fue normal en el 20% de estos pacientes.

Al analizar la distribución de las alteraciones manométricas y endoscopias conjuntamente, en los subgrupos de ES limitada y difusa, se aprecia una mayor frecuencia de ambas en el subgrupo de ESD, sin llegar a ser estadísticamente significativo. No obstante, al analizar las distintas lesiones de forma individual, hallamos asociación entre la presencia de clínica, la pérdida de peristaltismo en fase avanzada y la alteración del EEI con el grupo de pacientes con ESD.

Hay que destacar el estadio avanzado en que encontraban las lesiones de la mayor parte de los pacientes, en algunos casos ya en el momento del diagnóstico.

Estos pacientes pueden presentar complicaciones esofágicas graves, como sobreinfecciones por hongos, epitelio de Barrett y neoplasias (50-52). Los casos observados en nuestra serie hacen referencia a sangrado digestivo por esofagitis erosiva y estenosis esofágica.

La mitad de los pacientes de la serie con afección esofágica desarrollaron las lesiones en los primeros 5 años de la enfermedad. Al analizar por separado los grupos de ES, difusa y limitada, destacan dos formas evolutivas. La lesión del esófago en la ESD se desarrolló en más de la mitad de los casos, en los primeros 5 años, mientras que en la ESL, su desarrollo ha sido progresivo, en su mayor parte tras una evolución de la enfermedad superior a los 10 años. Este hecho ya ha sido observado por diferentes autores (13,14), y no obstante estas diferencias, la afección digestiva alta es más prevalente, y suele ser la primera en aparecer en ambos grupos.

A pesar de la estrecha asociación de los Ac CTR y Ac SCL-70 con los subgrupos de ES, y de estos subgrupos con el patrón de lesión digestiva, no se halló ninguna relación significativa entre los anticuerpos, y el patrón y el grado de lesión esofágica, probablemente debido a la baja prevalencia de aquellos. Sin embargo, cuando están presentes los Ac CTR y los Ac SCL-70, son de utilidad para predecir el subgrupo de ES, y por tanto la evolución y la severidad de estas lesiones.

La presencia de reflujo gastroesofágico se ha relacionado con el desarrollo de neumopatía intersticial en estos pacientes, en relación a microaspiraciones nocturnas (54). En nuestro trabajo no hemos encontrado ninguna relación en este sentido, en concordancia con lo observado por otros autores (55).

De todas las exploraciones digestivas realizadas, la manometría esofágica ha sido la prueba que ha demostrado con mayor precocidad, la presencia de lesión esofágica en la ES, aún en ausencia de

clínica y de lesión endoscópica. Por ello, consideramos que el estudio mediante manometría esofágica debe realizarse de forma rutinaria, y en el primer momento del diagnóstico de una ES, seguida de un estudio endoscópico en los casos patológicos.

La implicación del aparato digestivo alto, y concretamente del esófago, es el hallazgo más común después del fenómeno de Raynaud y la induración de la piel en la ES. La presencia de lesión del esófago en las conectivopatías es casi exclusiva de la ES, con la excepción de la enfermedad mixta del tejido conectivo y la dermatomiositis (21,56). Además, el patrón manométrico de lesión esofágica que se observa en la ES no se presenta en ninguna otra entidad clínica, ya que el patrón de la polimiositis tiene características diferenciales, como el tipo de músculo afecto, que corresponde al tercio superior y la alteración del EES. La lesión del esófago consistente en una pérdida del peristaltismo en los 2/3 inferiores, junto a una pérdida del tono en el EEI, es característica de la ES, y dada su prevalencia, debería incluirse dentro de los criterios para el diagnóstico de esta entidad.

El mejor control clínico de los síntomas se ha obtenido con la asociación de un inhibidor de la bomba de protones, y un fármaco procinético. Esta mejor respuesta también ha sido observada por otros grupos de trabajo (36-38). La reducción de la secreción gástrica mediante la inhibición de la bomba de protones, es muy superior a la conseguida con un antagonista de los receptores H₂ gástricos. Las dosis de omeprazol empleadas en este trabajo han sido similares a las usadas en la literatura. Algunos autores han administrado dosis elevadas de 80 mg al día, durante varios años, sin detectar complicaciones (38). No obstante, la metodología empleada en este trabajo no ha permitido realizar un tratamiento aleatorio ni a doble ciego, por lo que no se pueden extraer conclusiones definitivas de estos resultados.

Resumen y conclusiones

Un alto porcentaje de pacientes con ES desarrollaron durante su evolución, patología digestiva alta.

La pirosis, la disfagia y el reflujo, la pérdida del peristaltismo con hipotonía del EEI, y la presencia de esofagitis, han sido los hallazgos más constantes. No obstante, la ausencia de síntomas digestivos o de lesión endoscópica, no excluye la lesión del esófago en esta entidad.

La alta prevalencia, y el desarrollo de complicaciones graves, aconsejan el estudio rutinario mediante Manometría Esofá-

gica en todos los pacientes con ES, seguida de una endoscopia en los casos patológicos.

Los pacientes con ES limitada presentaron un desarrollo más lento, y progresivo, de afección digestiva alta durante la enfermedad, con mayor prevalencia por encima de los 10 años de evolución.

Los pacientes con ES difusa desarrollaron lesiones digestivas altas con una mayor severidad, y de forma más temprana, en su gran mayoría durante los primeros 5 años de evolución.

El mejor control clínico se ha obtenido con el uso combinado de la bomba de protones y un fármaco procinético.

Bibliografía

1. Silman AJ. Epidemiology of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1991;50:846-853.
2. Belch JJF. The clinical assessment of the scleroderma spectrum disorders. *Br J Rheumatol* 1993;32:353-356.
3. Vilardell M, Fonollosa V. Esclerosis sistémica (esclerodermia). *Med Clin* 1990;94:736-739.
4. Posada M, Martínez J, Masa C, et al. Esclerosis sistémica progresiva. Revisión de 40 casos. *Rev Clin Esp* 1983;170:247-250.
5. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South California. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
6. Le Roy EC. A brief overview of the pathogenesis of scleroderma (systemic sclerosis). *Ann Rheum Dis* 1992;51:286-288.
7. Steen V, Conte C, Santoro D, et al. Twenty year incidence survey of systemic sclerosis (abstract). *Arthritis Rheum* 1988;31 (suppl 14):557.
8. Asboe-Hansen G. Epidemiology of systemic sclerosis in Denmark. In: Black CM, Myers AR, eds. *Systemic sclerosis (scleroderma)*. New York: Gower 1985:78.
9. Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1971;74:714-721.
10. Silman AJ, Janini S, Symmons D, Bacon P. An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. *Br J Rheumatol* 1988;27:286-290.
11. Medsger TA, Jr. Epidemiology of progressive systemic sclerosis. In: Black CM, Myers AR, eds. *Systemic sclerosis (scleroderma)*. New York: Gower 1985:53-59.
12. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. survival analysis of 118 patients with systemic sclerosis. *J Intern Med* 1993;234:335-337.
13. Le Roy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis (editorial). *J Rheumatol* 1988;15:202-205.
14. Kallenberg CGM, Wouda AA, Hoet MH, van Venrooij WJ. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting. *Ann Rheum Dis* 1988;47:634-641.
15. Hietarinta M, Ilonen J, Lasila O, Hietaharju A. Association of HLA antigens with anti-Scl-70 antibodies and clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* 1994; 33:323-326.
16. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:75-83.
17. Fonollosa V, Vilardell M. esclerosis sistémica (esclerodermia): clasificación y subtipos. *Rev Esp Reumatol* 1989;16:139-145.
18. Martin L, Pauls JD, Ryan JP, Fritzier MJ. Identification of a subset of patients with sclero-

- derma with severe pulmonary and vascular disease by the presence of autoantibodies to centromere and histone. *Ann Rheum Dis* 1993; 52:780-784.
19. Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994;37:1265-1282.
 20. Cohen S, Laufer I, Snape WJ, Shiao YF, Levine GM, Jimenez S. The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology* 1980;79:155-166.
 21. Turner R, Lipshutz W, Miller W, Rittenberg G, Schumacher HR, Cohen S. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 1973; 265:191-199.
 22. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989;28:281-286.
 23. Geppert T. Clinical features, pathogenesis mechanisms and new developments in the treatment of systemic sclerosis. *Am J Med Sci* 1990;299:193-209.
 24. Murphy JR, McNally P, Peller P, Shay SS. Prolonged clearance is the primary abnormal reflux parameter in patients with progressive systemic sclerosis and esophagitis. *Dig Dis Sci* 1992;37:833-841.
 25. Soria T, Tomás M, Mora F, et al. Trastornos motores esofágicos en la esclerosis sistémica progresiva: estudio manométrico. *Anales Med Interna* 1985;2:309-313.
 26. Benages A. Afectación esofágica en la esclerosis sistémica progresiva. *Anales Med Interna* 1985;2:307-308.
 27. Wehrauch TR, Korting GW. Manometric assessment of esophageal involvement in progressive systemic sclerosis, morphea and Raynaud's disease. *Br J Dermatol* 1982;107:325-332.
 28. Blom-Bulow B, Sundstrom G, Jonson B, Tylen U, Wollheim F. Early changes in esophageal function in progressive systemic sclerosis. A comparison of manometry and radiology. *Clin Physiol* 1984;4:147-158.
 29. Park RHR, McKillop JH, Belch JJJ, Faichney A, MacKenzie JF. Achalasia-like syndrome in systemic sclerosis. *Br J Surg* 1990;77:46-49.
 30. Helms JF, Dodds WJ, Pelc WJ, Palmer DW, Hogan WJ. Effect of esophageal emptying and saliva on clearance of acid from the esophagus. *N Engl J Med* 1984;310:284-288.
 31. Zamost BJ, Hirschberg J, Ippoliti AF, Furst DE, Clements PJ, Weinstein WM. Esophagitis in scleroderma: prevalence and risk factors. *Gastroenterology* 1987;92:421-428.
 32. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A, Revuz J. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 1994;73:241-245.
 33. Klein HA, Wald A, Graham TO, Campbell WL, Steen VD. Comparative studies of esophageal function in systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1992;102:1551-1556.
 34. Petrobuki RJ, Jeffries GH. Cimetidine versus antacid in scleroderma with reflux esophagitis: a randomized double-blind controlled study. *Gastroenterology* 1979;77:691-695.
 35. Hendel L, Aggestrup S, Stentoft P. Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:799-805.
 36. Hendel L. Hydroxiprolin in the esophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis during omeprazole induced healing of reflux esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1991;5:471-480.
 37. Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of esophagitis in scleroderma with omeprazole (letter). *Br J Rheumatol* 1989;28:553.
 38. Hendel L, Hage G, Hendel J, Stentof P. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:565-577.
 39. Kahan A, Chaussade S, Gaudric M et al. The effect of cisapride on gastro-esophageal dysfunction in systemic sclerosis: a controlled manometric study. *Br J Clin Pharmacol* 1991;31:683-687.
 40. Horowitz M, Madderm GJ, Maddox A, Wisheart J, Chatterton BE, Shearman DJ. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-315.
 41. Ramirez B, Richter JE. Review article: promotility drugs in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1993;7:5-20.
 42. Talley NJ. Review article: 5-Hydroxytryptamine agonists and antagonists in the modulation of gastrointestinal motility and sensation: clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 1992;6:273-289.
 43. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee. Preliminary criteria for the classification of systemic

- sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
44. Kahaleh MB, LeRoy EC. The immune basis for human fibrotic diseases, especially scleroderma (systemic sclerosis). *Clinical Aspects of Immunology* 1989;3:19-28.
45. Rosson RS, Yesner RW. Peroral duodenal biopsy in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1965;272:391-394.
46. Greenberger NJ, Dobbins WO, Buppert RD. Intestinal intony in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1968;45:301-308.
47. Maddern GJ, Horowitz M, Jamieson GG, Chatterton BE, Collins PJ, Roberts-Thomson P. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984; 87:922-926.
48. Bortolotti M, Turba E, Tosti A, Sarti P, Brunelli F, Campo LD, Barbara L. Gastric emptying and interdigestive antroduodenal motility in patients with esophageal scleroderma. *Am J Gastroenterol* 1991;86:743-747.
49. Basilisco G, Barbera R, Molgora M, Vanoli M, Bianchi P. Acid clearance and esophageal sensitivity in patients with progressive systemic sclerosis. *Gut* 1993;34:1487-1491.
50. Hendel L, Svejgaard E, Walse I, Kieffer M, Stenderup A. Esophageal candidiasis in progressive systemic sclerosis: occurrence, significance and treatment with fluconazole. *Scand J Gastroenterol* 1988;23:1182-1186.
51. Hendel L, Ammitzboll T, Dirksen K, Petri M. Collagen in the esophageal mucosa of patients with progressive systemic sclerosis (PSS). *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1984;64:480-484.
52. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, Plotkin A, Lang CA, Ouyang A, Jimenez S, Cohen S. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987;82:46-52.
53. Wegener M, Adamek Rj, Wedmann B, Jergas M, Altmeyer P. Gastrointestinal transit through esophagus, stomach, small and large intestine in patients with progressive systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 1994;39:2209-2215.
54. Johnson Da, Drane WE, Curran J, Cattau EI, Ciarleglio C, Khan A, Cotelingam J, Benjamin SB. Pulmonary disease in progressive systemic sclerosis: a complication of gastroesophageal reflux and occult aspiration. *Arch Intern Med* 1989;149:589-593.
55. Troshinsky MB, Cane GC, Varga J, Cater JR, Fish JE, Jimenez SA, Castell DO. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994;121:6-10.
56. Doria A, Bonavina L, Anselmino M, Ruffatti A, Favaretto M, Gambari P, Peracchia A, Todesco S. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 1991;18:685-690.