

Isquemia de miembros inferiores en paciente con esclerosis sistémica

VALLS PASCUAL E, ALEGRE SANCHO JJ, ROMÁN IVORRA J
Servicio Reumatología - Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Èlia Valls Pascual - Servicio Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset - Juan de Garay, 21 - 46017 Valencia

✉ elialtea@gmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso de una mujer de 38 años diagnosticada de esclerosis sistémica que desarrolló una isquemia aguda de miembro inferior derecho. La asociación de bosentan al tratamiento con heparina de bajo peso molecular e iloprost endovenoso permitió mantener la estabilidad clínica de la paciente, impidiendo el desarrollo de nuevas lesiones isquémicas.

Palabras clave: Esclerosis sistémica, isquemia miembros inferiores, bosenta

INTRODUCCIÓN

La etiopatogenia de la esclerosis sistémica no se conoce completamente. A modo de resumen, la lesión del endotelio y la consiguiente activación de sus células y de otras como los monocitos, los linfocitos o las plaquetas son el origen de la afectación vascular en esta enfermedad. Esta activación conlleva, mediante una serie de alteraciones a nivel molecular, fenómenos de vasoconstricción, proliferación de la capa íntima de los vasos, hiperplasia de la media, fibrosis adventicial y agregación plaquetaria. Todo ello se traduce en una reducción de la luz vascular con la consiguiente obstrucción al flujo sanguíneo y la formación de trombos.

Estos fenómenos han sido descritos a nivel microvascular y son el origen de manifestaciones típicas de la esclerosis sistémica como la hipertensión pulmonar, las crisis renales y el fenómeno de Raynaud.

En la actualidad, la asociación de afectación macrovascular a la esclerosis sistémica no está bien definida, si bien

encontramos algunos casos descritos en la literatura^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Mujer de 38 años con antecedentes personales de hipotiroidismo e hipertensión arterial seguida en consultas externas de Reumatología desde 1991 por esclerosis sistémica que cursó con esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, alteraciones del lecho ungueal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, neumonitis intersticial con presencia de anticuerpos antinucleares y anticentrómero positivos. La paciente fue tratada con ácido acetil salicílico, nifedipino, esomeprazol y d-penicilamina. A lo largo de la evolución de su enfermedad presentó úlceras digitales no complicadas en alguna ocasión que remitieron espontáneamente sin necesidad de modificar la terapia basal. En enero de 2004 la paciente acudió de urgencia a consultas externas por persistencia de una úlcera digital y aparición posterior de más úlceras, por lo que se solicitó un uso compasivo para bosentan. A la espe-

ra de iniciar el tratamiento, la paciente acudió nuevamente de urgencia por cuadro de dolor, palidez y claudicación a la marcha de miembro inferior derecho. Ante la sospecha de isquemia aguda, la paciente ingresó iniciándose tratamiento con heparina de bajo peso molecular, iloprost endovenoso y bosentan. En la angioresonancia de miembros inferiores realizada al ingreso se evidenciaron lesiones en dos vasos del miembro inferior derecho con un retorno venoso precoz, informándose la prueba como enfermedad distal derecha. Durante el ingreso la paciente presentó una evolución favorable, desapareciendo la clínica. Al alta se mantuvo tratamiento con bosentan.

Desde entonces, la paciente ha permanecido estable hasta la fecha, presentando varias úlceras digitales sin complicación y con buena evolución. Las angioresonancias de control (Figura 1), han evidenciado la resolución de la lesión aguda en miembro inferior derecho, persistiendo lesiones crónicas bilaterales atribuibles a la evolución propia de la enfermedad.

DISCUSIÓN

Hasta la fecha disponemos de escasa información acerca del compromiso macrovascular en la esclerosis sistémica. En un trabajo publicado en el año 2000³, se observó que la prevalencia de afectación macrovascular es mayor en los pacientes esclerodérmicos que en individuos no afectados por esta enfermedad, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a factores de riesgo clásicos para aterosclerosis. La afectación vascular fue evaluada en estadios preclínicos mediante eco-doppler de carótida y mediante el índice tobillo brazo. Los autores resaltan la importancia de este hallazgo dada la elevada mortalidad asociada a la enfermedad arterial periférica.

En una revisión publicada en el año 2008⁴, se trata la prevalencia y la etiología de la afectación macrovascular en la esclerosis sistémica. En relación a la isquemia miocárdica, los autores de la

FIGURA 1

ANGIO RMN 2006. SE APRECIAN TRES VASOS DE SALIDA DISTAL CON LESIONES DE CARÁCTER CRÓNICO EN AMBOS MIEMBROS INFERIORES



revisión destacan varios estudios en los que, tanto en muestras histopatológicas como en angiografía, las arterias coronarias de pacientes con afección miocárdica en el contexto de esclerosis sistémica no mostraron alteraciones, sugiriendo una afectación microvascular.

En cuanto a la isquemia cerebrovascular, en un estudio de cohortes retrospectivo no se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de eventos entre el grupo de pacientes esclerodérmicos y el grupo control. En los estudios acerca de la isquemia arterial periférica evaluados en esta revisión se observa un aumento de la prevalencia en pacientes esclerodérmicos frente a individuos que no sufren esta enfermedad. Aparte de los factores de riesgo tradicionales, los autores de la revisión apuntan

que existen evidencias de que los pacientes esclerodérmicos presentan otros factores de riesgo vascular como, por ejemplo, concentraciones elevadas de lipoproteína A y de LDL oxidado, inflamación, disfunción endotelial o vasoespasmo.

En cuanto al tratamiento de la vasculopatía asociada a esclerosis sistémica tienen un papel fundamental las prostaciclina, los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. Por su acción vasodilatadora y antiproliferativa, se considera que pueden tener un efecto modificador de la enfermedad⁵.

Estos fármacos han mostrado eficacia en la hipertensión arterial pulmonar y el fenómeno de Raynaud, y, en el caso del inhibidor dual de los receptores A y

B de la endotelina (bosentan), también se ha demostrado beneficio en la prevención de la recurrencia de úlceras digitales^{6,7}. Otros fármacos que han demostrado beneficio en el fenómeno de Raynaud y en las crisis renales son antihipertensivos como los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. No queda claro el papel de los antiagregantes, aunque, en general, se suelen añadir como complemento a otras terapias para prevenir la formación de trombos en casos de fenómeno de Raynaud grave. La anticoagulación con heparina suele usarse en el tratamiento de la isquemia aguda.

En el caso que se presenta, la asociación de bosentan al tratamiento del cuadro de isquemia aguda con iloprost y heparina de bajo peso molecular supuso la estabilización de la clínica y contribuyó al mantenimiento de dicha estabilidad, impidiendo el desarrollo de nuevas lesiones.

En la literatura encontramos escasas comunicaciones acerca del papel de bosentan en el tratamiento de manifestaciones vasculares distintas a la hipertensión arterial pulmonar, el fenómeno de Raynaud o las úlceras digitales asociadas a esclerodermia.

Se ha publicado un caso en el que se aprecia mejoría de una úlcera pretibial extensa en una paciente con esclerosis sistémica⁸. La paciente había presentado previamente úlceras de características similares que resultaron ser refractarias a otros tratamientos incluidos iloprost y simpatectomía. En otro trabajo se describe la curación de úlceras perimaleolares tras tres meses de tratamiento con bosentan en una paciente esclerodérmica que, del mismo modo que el caso anterior, había presentado refractariedad a otros tratamientos⁹.

En otra publicación¹⁰, se describe la resolución tras una semana de tratamiento con bosentan de un caso de isquemia severa inducida por vasculitis asociada a lupus eritematoso sistémico. Previamente se instauró tratamiento con análogos de prostaciclina y prednisolona sin apreciar beneficio.

En el último congreso nacional de la Sociedad Española de Diabetes se presentó un trabajo en el que se evaluaba el papel de bosentan como tratamiento adyuvante a la antibioterapia en úlceras diabéticas infectadas de miembros inferiores¹¹. Los autores destacan que bosentan disminuyó el tiempo de curación de las úlceras y, en las que no curaron, se redujo el tamaño en un 60%.

Como conclusiones, señalar que existe un aumento del riesgo de vasculopatía periférica en pacientes con esclerosis sistémica. Probablemente estén implicados factores de riesgo vascular distintos a los que afectan a la población general. Hasta la fecha no se dispone de estudios controlados para su tratamiento, pero, según la escasa evidencia disponible, bosentan podría tener un papel relevante en el manejo de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Youssef P, Englert H, Bertouch J. Large vessel occlusive disease associated with CREST syndrome and scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1993 Jun;52(6):464-6.
2. Park JH, Sung Y-K, Bae S-C, Song S-Y, Seo HS, Jun J-B. Ulnar artery vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatol Int* (2009)29:1081-1086.
3. Ho M, Veale D, Eastmond C, Nuki G, Belch J. Macrovascular disease and systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2000;59:39-43.
4. Hettema ME, Bootsma H and Kallenberg CGM. Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology* 2008;47:578-583.
5. Riemekasten G, Sunderkötter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis.
 1. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Oct;45 Suppl 3:iii49-51.
 6. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-93.
 7. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug 30.
 8. Ferreira MEG, Scheinberg MA. Successful treatment with bosentan of non-digital skin ulcers in severe scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1784-1785.
 9. Richetta AG, Mattozzi C, Maiani E, D'Epiro S, Cimillo M, Carboni V, Giancristoforo S, Calvieri S. Efficacy of Bosentan in treatment of refractory sclerodermic bone prominences skin ulcers. *Clin Ter* 2008;159(5): 317-319.
 10. Thonhofer R, Siegel C, Hafner F, Gotschuli G, Brodmann M. Successful bosentan treatment of critical ischaemia induced by vasculitis in an SCLÉ patient. *Rheumatology* 2008;47:1730-1732.
 11. Flores J, López A, Velasco M, Girbes J. Utilización de Bosentan (Tacleer®) en el tratamiento de las úlceras infectadas en pacientes diabéticos afectados de vasculopatía diabética no susceptible de revascularización. XXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Diabetes 2010. Poster 51.