

Fisiopatología de la vasculopatía digital en pacientes con esclerosis sistémica. Revisión narrativa

Pathophysiology of digital vasculopathy in patients with systemic sclerosis. Narrative review

Marco A. Garcés-Alanis  y Alain R. Rodríguez-Orozco* 

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Mich., México

Resumen

Esta revisión se enfoca en la fisiopatología de la vasculopatía digital en pacientes con esclerosis sistémica y en ella se analizan estudios publicados entre los años 2017 y 2023. Se comentan varios mecanismos de daño vascular que explican la fisiopatología de la vasculopatía digital en pacientes con esclerosis sistémica, como la activación no controlada del sistema inmunitario que no permite controlar los cambios profibróticos, predominio de fenómenos de vasoconstricción sobre los de vasodilatación, modificación de la citoarquitectura vascular, angiogénesis ineficaz, disminución de la cantidad de progenitores de células endoteliales, liberación de moléculas inhibitorias de la relación neurovascular, aumento de moléculas de adhesión que promueven la fibrosis y la aparición de úlceras digitales y estimulación de un proceso complejo de transición endotelio-mesénquima. Estos mecanismos pueden amplificar el daño establecido por el creciente estrés oxidativo y los autoanticuerpos, y apuntan a la complejidad de la vasculopatía digital en la esclerosis sistémica; y también permiten abrir nuevas posibilidades para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Vasculopatía digital. Fenómeno de Raynaud. Fisiopatología. Esclerosis sistémica.

Abstract

This review focuses on the pathophysiology of digital vasculopathy in patients with systemic sclerosis and discusses studies published between 2017 and 2023. Several mechanisms of vascular damage that explain the pathophysiology of digital vasculopathy in patients with systemic sclerosis are discussed, such as uncontrolled activation of the immune system that does not allow control of profibrotic changes, predominance of vasoconstriction phenomena over vasodilatation phenomena, modification of vascular cytoarchitecture, ineffective angiogenesis, decrease in the number of endothelial cell progenitors, release of inhibitory molecules of the neurovascular relationship, increase of adhesion molecules that promote fibrosis and the appearance of digital ulcers, and stimulation of a complex process of mesenchymal endothelial transition. These mechanisms could amplify the damage established by increased oxidative stress and autoantibodies. They also point to the complexity of digital vasculopathy in systemic sclerosis and open new possibilities to improve the diagnosis and treatment of these patients.

Keywords: Digital vasculopathy. Raynaud's phenomenon. Pathophysiology. Systemic sclerosis.

*Correspondencia:

Alain R. Rodríguez-Orozco

E-mail: alain.rodriguez@umich.mx

0377-4740/© 2024 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-02-2024

Fecha de aceptación: 17-05-2024

DOI: 10.24875/RMA.24000018

Disponible en internet: 07-06-2024

Rev Mex Angiol. 2024;52(2):65-72

www.RMAngiologia.com

Antecedentes

La esclerosis sistémica (EcS) es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo caracterizada por la presencia de vasculopatía, fibrosis en piel y órganos. La enfermedad se puede clasificar en dos grandes grupos: esclerosis sistémica limitada (EcSL) y esclerosis sistémica difusa (EcSD). Estos dos grupos se pueden distinguir clínicamente porque en el primero se afecta la piel de la cara y la región distal de las extremidades, mientras que en el segundo también hay afectación del tronco y la zona proximal de las extremidades. También se pueden distinguir por el perfil de autoanticuerpos que se presenta en cada uno de los grupos¹. Los pacientes con EcS pueden presentar manifestaciones de otras enfermedades autoinmunes, como polimiositis o artritis reumatoide y entonces padecer síndromes de sobreposición con los autoanticuerpos respectivos a la enfermedad de base². La incidencia anual de la EcS en Europa varía de 0.6 a 2.3 casos por 100,000 habitantes y en Norteamérica se han reportado de 1.4-5.6 casos por 100,000 habitantes³. En México, de 1998 a 2017, la EcS ocasionó 3,037 muertes en personas mayores de 15 años⁴.

La vasculopatía es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y causa una amplia variedad de manifestaciones clínicas, pudiendo afectar vasos sanguíneos de cualquier calibre². Por ejemplo, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y las crisis renales esclerodérmicas se consideran manifestaciones secundarias a la vasculopatía⁵. Cuando hay afección de la vasculatura de los dedos es cuando se define la vasculopatía digital, que puede variar en su forma de presentación desde fenómeno de Raynaud (FR) hasta úlceras y necrosis, y su carácter progresivo se asocia a hipoxia, estrés oxidativo e inflamación, lo que aumenta la probabilidad de que se presenten complicaciones⁶.

Al ser la vasculopatía digital una de las manifestaciones características de la enfermedad, es importante conocer cuáles son las bases fisiopatológicas, ya que es una condición que afecta a la mayoría de pacientes con EcS. La identificación de moléculas que participan en la patogénesis ayudará a desarrollar nuevos marcadores para su diagnóstico o pronóstico e identificar posibles blancos terapéuticos. Este trabajo se realizó con el objetivo de actualizar el estado del arte en la fisiopatología de la vasculopatía digital en pacientes con EcS.

Metodología

Para la realización de la revisión se usó la metodología PRISMA. Se seleccionaron artículos publicados

entre los años 2017 al 2023 en Google Scholar con las palabras clave “vascular disease in scleroderma”. De 137 artículos, 50 se eligieron por su contenido acerca de la vasculopatía digital en pacientes con EcS y finalmente se incluyeron 31 de acuerdo con los criterios de inclusión y de exclusión siguientes:

- Criterios de inclusión: a) artículos de revisión, revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios transversales con contenido acerca de la fisiopatología de la vasculopatía digital en pacientes con EcS, y b) fecha de publicación entre el 1 de enero de 2017 y el 7 de octubre del 2023.
- Criterios de exclusión: a) contenido acerca de esclerosis localizada; b) artículos reportes de caso, y c) artículos con pacientes pediátricos.

Resultados

Vasculopatía digital en pacientes con esclerosis sistémica

La vasculopatía digital en pacientes con EcS causa impacto negativo en la calidad de vida y se manifiesta por dolor y limitación de la función². El FR, que es la forma de presentación más común de la vasculopatía digital, se caracteriza por disfunción y vasoconstricción de la vasculatura distal y se manifiesta con cambios de coloración en la piel como palidez o cianosis, que suele ser transitoria y precedida por frío u otros estímulos simpaticomiméticos. El FR se ha clasificado en primario y secundario; el último es causado por enfermedades como vasculopatías generalizadas, enfermedades autoinmunes y reacciones adversas a fármacos, y los pacientes suelen presentar (en los estudios complementarios) hallazgos compatibles con la enfermedad subyacente⁷. Las úlceras digitales son una forma de presentación grave de la vasculopatía digital, pueden ser únicas o múltiples, y afectan especialmente a las yemas y regiones extensores de los dedos⁸. Se han reportado complicaciones como infecciones, osteomielitis, gangrena y amputación en pacientes con úlceras digitales.

Se ha encontrado FR en cerca del 95% de pacientes con EcS y úlceras digitales hasta en el 50% de ellos⁹. El Grupo Europeo para la Investigación y Ensayos de Escleroderma (EUSTAR por sus siglas en inglés) en 2015 hizo un seguimiento de 695 pacientes con EcS durante 10 años y encontró que la media de presentación de la úlcera digital era de 0.7 años desde el momento del diagnóstico y el riesgo de presentarla en el primer año era del 33.7%¹⁰. En 2020, la misma cohorte

identificó cuáles eran los factores relacionados con el desarrollo de gangrena en pacientes con úlceras digitales, y los principales fueron: periodo corto desde el primer evento de FR hasta el establecimiento de la enfermedad, presencia de EcSD y úlceras digitales al momento del diagnóstico¹¹.

Fisiopatología de la vasculopatía digital en pacientes con esclerosis sistémica

La fisiopatología de la vasculopatía digital en EcS es compleja e involucra los factores que a continuación se mencionan y que se representan en la **figura 1**.

Daño endotelial

El endotelio es un tejido metabólicamente activo, regula el flujo sanguíneo, participa en la asimilación de nutrientes, la coagulación y la migración de leucocitos. El daño inicial al endotelio es crucial para el desarrollo de vasculopatías. En la EcS se desconoce el mecanismo exacto por el que ocurre pero se han propuesto algunos como la senescencia celular, el estrés oxidativo, los autoanticuerpos, las alteraciones en la estructura celular y cambios epigenéticos. De forma temprana en respuesta al daño, las células endoteliales (CE) responden con la expresión de moléculas de adhesión que ocasionan agregación plaquetaria y adhesión de neutrófilos, lo que contribuye al desarrollo de la inflamación, edema y daño tisular. Sin embargo, se han observado estos cambios también en etapas avanzadas de la enfermedad, lo que sugiere que existen otros mecanismos implicados^{6,12}.

La senescencia celular se ha propuesto como un mecanismo de daño endotelial en la EcS. Los autoanticuerpos característicos de la enfermedad, como anti-centrómero y anti-topoisomerasa 1, pueden inducir senescencia en condiciones *in vitro* y clínicamente se relacionan con el desarrollo de FR¹³. Otros autoanticuerpos descritos en pacientes con FR son los dirigidos contra las CE y pueden desencadenar destrucción celular, liberación de citocinas inflamatorias y quimioquinas, exacerbando la respuesta inmunitaria¹⁴.

El estrés oxidativo también puede contribuir al daño endotelial observado en la vasculopatía por EcS. Un estudio observó que los fibroblastos de la piel de pacientes con EcS tenían menor expresión de hemooxigenasa 1 (HO-1), una enzima antioxidante que además regula el tono vascular, la angiogénesis, la proliferación celular y la apoptosis. Curiosamente, el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), crucial en la

fisiopatología de la EcS, puede inhibir la expresión de la HO-1¹⁵.

Algunos agentes infecciosos, particularmente virus, se han sugerido como posible causa del daño endotelial en pacientes con EcS. Por ejemplo, se ha observado un mayor número de anticuerpos anticitomegalovirus en pacientes con EcS en comparación con individuos sanos y se plantea que estos anticuerpos podrían contribuir al daño celular. Otro agente es el virus del herpes humano tipo 6 (VHH-6), cuyo ADN se ha encontrado en concentraciones elevadas en pacientes con EcS, no así en controles sanos. También se mencionan como posibles candidatos virales al parvovirus y el virus de Epstein-Barr¹⁶.

Recientemente, la molécula alfa-Klotho, una proteína antienvjecimiento, ha despertado interés, ya que su disminución se asocia con disfunción endotelial, microangiopatía, calcinosis y fibrosis en pacientes con EcS. Esta proteína además tiene funciones antiinflamatorias y antagonica para las vías de señalización *Wingless e Int-1* (WNT) y TGF- β ¹⁷. Otro mecanismo recién descubierto de daño endotelial, es el aumento en la expresión de la molécula citotóxica granzima A en el suero de pacientes con EcS, cuando se compara con controles sanos¹⁸.

Respecto a la motilidad celular, se ha observado una interacción inadecuada del receptor del activador del plasminógeno tipo urocinasa con su ligando (uPA/uPAR) en pacientes con EcS, dificultando las interacciones con integrinas y culminando en disfunción endotelial¹⁸.

Las alteraciones, las funciones y el fenotipo de las CE en pacientes con EcS, persisten cuando se mantienen en cultivo, sugiriendo que los cambios son a nivel genético o epigenético. La expresión disminuida del factor de transcripción FLI1, tanto a nivel genético como epigenético, se ha asociado con el desarrollo de úlceras digitales y con una disminución en la expresión del gen *CCN1*. La disminución de FLI1 también suprime la expresión de CD31, cadherina VE, esfingosina fosfato 1 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas β , mientras que estimula la expresión de la metaloproteínasa de matriz 9 (MMP-9) y CCR6, alterando la función endotelial y la angiogénesis. La quimioquina CXCL4, elevada en pacientes con EcS, regula la expresión de factor FLI1¹⁶. La histona desacetilasa 5 se ha encontrado también elevada en las CE de pacientes con EcS y causa supresión epigenética de genes proangiogénicos como *CCN1/CYR61*, *FSLT1* y *PVRL2*¹⁸. Algunos otros cambios epigenéticos como la elevación

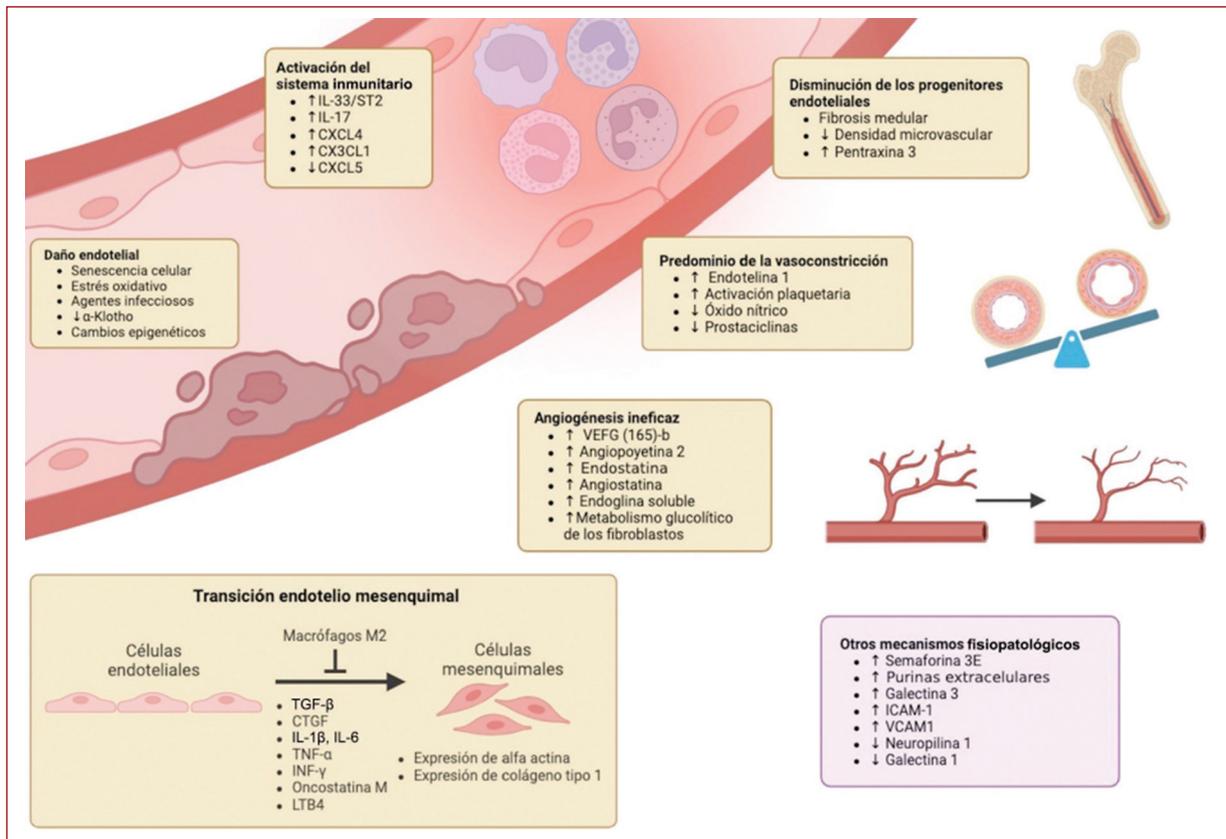


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos implicados en la vasculopatía digital en pacientes con esclerosis sistémica. Activación no controlada del sistema inmunitario que no permite controlar los cambios profibróticos, predominio de fenómenos de vasoconstricción sobre los de vasodilatación, modificación de la citoarquitectura vascular, angiogénesis ineficaz, disminución de la cantidad de progenitores de células endoteliales, liberación de moléculas inhibitorias de la relación neurovascular, aumento de moléculas de adhesión que promueven la fibrosis y la aparición de úlceras digitales y estimulación de un proceso complejo de transición endotelio mesenquimal. Estos mecanismos pueden amplificar el daño establecido por el creciente estrés oxidativo y los autoanticuerpos. IL-33: interleucina 33; ST2: supresor de la tumorigénesis 2; IL-17: interleucina 17; CXCL4: quimiocina (motivo C-X-C) ligando 4; CX3CL1: quimiocina (motivo C-X3-C) ligando 1; CXCL5: quimiocina (motivo C-X-C) ligando 5; α-Klotho: proteína alfa Klotho; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; TGF-β: factor de crecimiento de tejido conectivo; IL-1β: interleucina 1 beta; IL-6: interleucina 6; TNF-α: factor de necrosis tumoral alfa; INF-γ: interferón gamma; LTB4: leucotrieno B4.

del microARN miR-155 se han asociado con alteraciones tempranas en la capilaroscopia¹⁸.

La presencia de purinas como la adenosina o el trifosfato de adenosina (ATP) en el espacio extracelular, puede desencadenar o agravar procesos fisiopatológicos en la EcS. Esto incluye la exacerbación de la vasculopatía, la disfunción plaquetaria, la activación del sistema inmunitario y la activación de fibroblastos. Los receptores P2, como P2Y2 y P2Y6, normalmente inducen la relajación de los vasos sanguíneos en condiciones homeostáticas.

Sin embargo, durante la inflamación, estos receptores junto con P2Y12 y P2Y13 pueden promover la quimiotaxis de neutrófilos, la activación plaquetaria y la

formación de microtrombos. La disfunción vascular durante estos procesos conduce a la hipoxia tisular, lo que aumenta la liberación de ATP al espacio extracelular y de especies reactivas de oxígeno (ROS por sus siglas en inglés) y empeora la vasculopatía¹⁹.

En un estudio en 2023, que exploró las vías implicadas en el daño endotelial, se investigaron las asociaciones entre niveles de aminoácidos, marcadores del metabolismo endotelial y de daño endotelial en pacientes con EcSL. Se observó que los niveles de glicina, histidina y serina se relacionaban con marcadores de rigidez arterial y reactivada vascular disminuidos, lo que indica que podrían tener un papel protector, ya que estos resultados son indicadores de un adecuado

funcionamiento del endotelio. Por otro lado, los niveles de leucina fueron de 102.2 $\mu\text{mo/l}$ como media, y mostraron correlación con marcadores de daño endotelial y alteraciones en la capilaroscopia²⁰. La elevación de los niveles del factor de von Willebrand se considera como un marcador de daño endotelial, y en pacientes con EcS se ha reportado un aumento en estos niveles, mientras que los niveles de ADAMST-13 están disminuidos²¹.

Disfunción del calibre vascular. Predominio de la vasoconstricción

El endotelio regula el calibre de los vasos sanguíneos mediante la producción de diversos factores. La endotelina 1, el factor activador de plaquetas y moléculas de adhesión como selectinas e integrinas inducen vasoconstricción, mientras que el óxido nítrico (NO por sus siglas en inglés) y las prostaciclina son moléculas vasodilatadoras. En pacientes con EcS se observa un desequilibrio en la producción de estos factores con predominio de la vasoconstricción en tejidos como la piel y los pulmones, este fenómeno se atribuye a una mayor producción de endotelina 1 y a la activación plaquetaria⁶. En condiciones patológicas, la endotelina 1 es también producida por diversas células como fibroblastos, células del sistema inmunitario, células de músculo liso y CE²². Esta molécula está implicada en la inflamación, la fibrosis vascular y la proliferación de células musculares lisas¹². Por ejemplo, tiene la capacidad de inducir activación de miofibroblastos que a su vez producen y sintetizan TGF- β , molécula que ocasiona la activación de células residentes de tejido y otras células del sistema inmunitario que terminan alimentando la fibrosis⁶.

Angiogénesis ineficaz: desequilibrio en las moléculas vasoactivas

El daño endotelial y la vasoconstricción pueden resultar en isquemia e hipoxia de los tejidos, estimulando así la angiogénesis. Este proceso implica la generación de capilares a partir de los vasos sanguíneos existentes, pero en pacientes con EcS este proceso no se logra llevar a cabo de manera adecuada¹². Varios factores, como el desequilibrio en la producción de moléculas vasoactivas, contribuyen a dificultar la angiogénesis en estos pacientes.

El factor de crecimiento endotelial vascular tipo A (VEFG-A) es una molécula clave en la regulación de la angiogénesis. Aunque normalmente tiene efectos

proangiogénicos, en pacientes con EcS se ve comprometido este proceso; una posible explicación a este efecto es que la elevación sea de la isoforma antiangiogénica VEGF(165)-b o que se debe a una señalización inadecuada a través de receptores como el VEGFR2^{12,16}. Otra teoría sugiere que el incremento de las moléculas que antagonizan los efectos del VEGF, por ejemplo el 8-isoprostano, ocasiona una hiperactivación del receptor del tromboxano A2 e impide una adecuada angiogénesis y se ha relacionado clínicamente con una capilaroscopia anormal, lo que sugiere que puede contribuir en el establecimiento de daño vascular en distintos órganos⁶. El papel exacto del VEGF en la fisiopatología de la vasculopatía digital es desconocido. Se ha reportado que se encuentra elevado en etapas tempranas y disminuye en pacientes con úlceras digitales, por lo que se le ha atribuido un probable papel protector en etapas avanzadas de la enfermedad²¹. Recientemente se ha descubierto que las plaquetas y las células mononucleares de sangre periférica de pacientes con EcS producen mayores cantidades de VEGF en comparación con individuos sanos²².

Las angiopoyetinas son moléculas que interactúan estrechamente con el VEGF. La angiopoyetina 1 (Ang1), producida por los pericitos, tiene efectos protectores para el endotelio, mientras que la angiopoyetina 2 (Ang2), producida por las CE, participa en procesos como el remodelamiento vascular²³. Cuando predomina la Ang2 sobre la Ang1 se observa una pérdida de CE con alteración subsiguiente de la arquitectura microvascular, vasodilatación y fuga capilar. En un estudio que comparó los niveles de Ang1 y Ang2 en pacientes con EcS, se encontró que estos tenían niveles significativamente más altos de Ang2 y niveles más bajos de Ang1, en comparación con controles sanos. Además, al correlacionar estos niveles con los patrones de la videocapilaroscopia, se observó que los niveles más altos de Ang2 estaban presentes en pacientes con un patrón «tardío» y en aquellos que mostraban pérdida de la arquitectura capilar²².

La endostatina tiene un efecto antiangiogénico al bloquear los efectos del VEGF²². Se ha observado que los niveles de esta molécula están elevados en pacientes con EcS en comparación con controles sanos²¹. Respecto a la correlación de esta con las manifestaciones clínicas de vasculopatía, los resultados son contradictorios. Algunos estudios han relacionado sus niveles con la presencia de cambios isquémicos y con zonas avasculares en la capilaroscopia, mientras que otros no han encontrado tales asociaciones.

La endostatina también se ha vinculado con hallazgos en el ultrasonido Doppler y en estudios de perfusión tisular, sugiriendo que podría convertirse en un marcador sérico que indique progresión del daño capilar en pacientes con EcS²².

Otra molécula antiangiogénica es la angiostatina, que antagoniza a factores de crecimiento y al VEGF. Se ha documentado que los niveles de angiostatina son más altos en pacientes con EcS en comparación con individuos sanos. Además, se ha vinculado con patrones «activo» y «tardío» en la capilaroscopia, sugiriendo que es una molécula que se asocia con etapas avanzadas de la enfermedad²².

La endoglina (CD105) tiene funciones proangiogénicas, al actuar como receptor para la superfamilia del TGF- β y funciones antiangiogénicas cuando se encuentra en su forma soluble²². En un estudio se observó que los pacientes con EcS tenían niveles elevados de la forma soluble de esta endoglina, y este hallazgo se asoció con la presencia de úlceras cutáneas. Los niveles de esta molécula fueron más altos en pacientes con EcS, en comparación con aquellos que padecían EcSD²¹.

El metabolismo glucolítico de los fibroblastos de la piel en pacientes con EcS induce una acidificación del medio, lo que obstaculiza la neoformación capilar y la viabilidad celular.

Este fenómeno se ha asociado con la sobreexpresión de la MMP-12 en pacientes con EcS¹⁶.

El papel de las MMP y sus inhibidores en la fisiopatología de la EcS no está completamente claro. La MMP-9 se ha vinculado con manifestaciones que afectan a la microcirculación, como en la HAP. La MMP-12 se relaciona con manifestaciones de vasculopatía digital, como la gravedad de los hallazgos en la capilaroscopia y las úlceras digitales²². En cuanto a los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP por sus siglas en inglés), su papel exacto también es desconocido, pero en el caso del TIMP-4, por ejemplo, se han encontrado niveles más elevados en pacientes con EcS que en individuos sanos y además su elevación se relaciona con alteraciones en la vasculatura cardiopulmonar como la elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar²².

Activación no controlada del sistema inmunitario

La respuesta inmunológica desempeña un papel clave en la instauración y mantenimiento de la vasculopatía en pacientes con EcS. Por ejemplo, en fases iniciales de la enfermedad se observa una expansión

significativa de las células T citotóxicas, las cuales se localizan cerca del endotelio. Este fenómeno sugiere que, cuando se produce una pérdida de la tolerancia a los antígenos propios, como ocurre en la EcS y otras enfermedades autoinmunes, estas células tienen la capacidad de reconocer antígenos endoteliales. Este reconocimiento puede desencadenar diversos eventos, incluida la inducción de apoptosis, la formación de autoanticuerpos, la generación de ROS y la activación de otras células del sistema inmunitario¹⁶. Estos eventos inhiben la liberación de sustancias como el NO, la prostaciclina, el activador tisular del plasminógeno, la proteína S y el heparán sulfato¹⁶, empeorando así la vasoconstricción.

La activación del sistema inmunitario conlleva a un incremento en la producción de diversas citocinas. El TGF- β , que desempeña múltiples funciones regulando la respuesta inmunitaria, se ha vinculado con el desarrollo de fibrosis cutánea y visceral en la EcS. A nivel vascular puede tener un papel también en el desarrollo de la vasculopatía, ya que un estudio en que utilizaron un modelo murino que sobreexpresaba TGF- β 1 en las CE, se encontró una relación entre esta molécula y la aparición de fibrosis a nivel perivascular y subendotelial en ratones²⁴. Respecto a otras citocinas, la interleucina 33 (IL-33) puede interactuar con su receptor soluble, el supresor de la tumorigénesis 2 y participar en procesos como proliferación, migración, diferenciación celular, aumento de la permeabilidad vascular y angiogénesis¹⁶. Ambas moléculas se encuentran elevadas en pacientes con EcS y se asocian con manifestaciones vasculares, como úlceras digitales y patrón «tardío» en la capilaroscopia²². La IL-17 tiene la capacidad de inducir la expresión de moléculas de adhesión y quimiocinas en CE. Las cifras de IL-17A, IL-17B, IL-17E e IL-17F están elevadas en pacientes con EcS, en comparación con sujetos sanos. La IL-17F se ha relacionado con la presencia de úlceras digitales²². Las quimiocinas, las cuales son secretadas principalmente por células del sistema inmunitario, median interacciones celulares y actúan como estímulos quimioatrayentes para los leucocitos. La quimiocina CXCL4, por ejemplo, tiene la capacidad de inhibir la proliferación, la migración y la formación de túbulos en CE de cordón umbilical humano en condiciones *in vitro*, y se ha encontrado elevada en pacientes con EcS¹⁶. Esta quimiocina se asoció de forma positiva con mayor riesgo de desarrollar úlceras digitales en los primeros seis meses y con un patrón «temprano» en la capilaroscopia²². La disminución de la expresión de CXCL5 se ha propuesto como marcador de riesgo para el desarrollo de úlceras digitales e indicador de EcS

avanzada, ya que se ha encontrado disminuida en pacientes con EcS, especialmente en aquellos con enfermedad avanzada con úlceras digitales²². La forma soluble de la fractalina (CX3CL1) se ha encontrado elevada en pacientes con EcS que desarrollan úlceras digitales, cifras que disminuyen luego del tratamiento, por lo que podría evaluarse su uso con fines de evaluación de la respuesta al tratamiento²².

Alteración de la arquitectura vascular. Transición endotelio-mesenquimal. Cambios fenotípicos y funcionales

Ha llamado la atención el proceso de transición endotelio-mesenquimal (EMT), que puede explicar parcialmente la alteración observada en la microestructura vascular. En esta transición, las CE expresan marcadores propios de células mesenquimales, como fibras musculares de alfa actina o colágeno tipo 1, adquiriendo funcionalmente característica de miofibroblastos. Este proceso afecta a la arquitectura vascular y puede contribuir a la pérdida de capilares⁶. La EMT puede extenderse a otras células del vaso sanguíneo como pericitos o células musculares, lo que modifica su fenotipo y funciones, contribuyendo a la disfunción vascular y el desarrollo de fibrosis²⁵. Resulta interesante que el TGF- β 1 podría promover la EMT, ya que en un experimento con ratones que sobreexpresaban esta citocina, en las CE se observaron cambios microscópicos compatibles con este fenómeno y las células tenían una mayor expresión de factores de transcripción relacionados con la EMT como: Snail1, Snail2, Twist y Mrft en la piel y pulmones de los ratones²⁴. El factor de crecimiento de tejido conectivo (CTGF por sus siglas en inglés) se ha descrito como una molécula que también participa en la migración de fibroblastos y la activación endotelial en pacientes con EcS y puede favorecer la EMT²¹. Otras moléculas que parecen favorecer la transición son: la IL-1 β , el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, el interferón gamma (IFN- γ) y la oncostatina M¹⁸. Recientemente el leucotrieno B4 (LTB4) se ha descrito que también participa en la EMT, al unirse al receptor BLT1, que puede activar de forma independiente a la vía de PI3K/AKT y a su vez a mTOR¹⁶. Un estudio experimental con ratones con fibrosis inducida por bleomicina demostró que los macrófagos M2 pueden desempeñar un papel protector al evitar la EMT²⁶.

Disminución de la cantidad de progenitores de células endoteliales: factor que intensifica la vasculopatía

La disminución en las células progenitoras endoteliales es un aspecto que participa en la fisiopatología de la EcS. Se debe posiblemente a la presencia de fibrosis y disminución en la densidad microvascular en la médula ósea. La elevación en la pentraxina 3, que es una molécula que tiene la capacidad de inhibir la diferenciación de los progenitores de las CE, tiene una relación inversa con el número de progenitores de CE¹⁶. Esta molécula, que es un receptor soluble de moléculas producidas en ambientes de inflamación, también tiene propiedades antifibróticas al interactuar con el factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGF-2 por sus siglas en inglés)²². Clínicamente, la disminución de estos progenitores aumenta el riesgo de desarrollar úlceras digitales y anomalías en la capilaroscopia compatibles con la EcS¹⁶.

Moléculas neurovasculares

Ciertas moléculas pueden tener efectos activadores como inhibidores en el sistema vascular y nervioso. Por ejemplo, la semaforina 3E, que interactúa con la plexina D1, se ha vinculado con un patrón «temprano» en la capilaroscopia y podría convertirse en un marcador sérico de la EcS en etapas tempranas²². En el caso de las neuropilinas (NRP), que son moléculas que interactúan con la familia de las semaforinas, se ha descrito que la disminución de la NRP1 en las CE se ha asociado con la presencia de patrones activo y tardío en la capilaroscopia, así como con la presencia de úlceras digitales, sugiriendo un posible marcador de EcS avanzada²².

Moléculas de adhesión

Las galectinas son proteínas solubles que se unen a la B-galactosidasa. La galectina 1 se ha encontrado en niveles elevados en pacientes con EcS que presentan menor cantidad de cicatrices y úlceras digitales. A diferencia de la galectina 3, que promueve el desarrollo de fibrosis porque tiene la capacidad de interactuar con el VEGF y el FGF²⁷. Los niveles aumentados de la molécula de adhesión celular tipo 1 se han asociado con la presencia de úlceras digitales en pacientes con EcS; además, se ha encontrado también elevada en conjunto con la selectina E y con la molécula de adhesión celular vascular 1 en pacientes con FR secundario y de forma interesante los niveles séricos de estas moléculas disminuyen luego de la administración de iloprost²¹.

Conclusiones

La vasculopatía digital en pacientes con EcS es un proceso multifactorial que involucra múltiples mecanismos como daño endotelial, la activación no controlada del sistema inmunitario que no permite controlar los cambios profibróticos, predominio de fenómenos de vasoconstricción sobre los de vasodilatación, modificación de la citoarquitectura vascular, angiogénesis ineficaz, disminución de la cantidad de progenitores de CE, liberación de moléculas inhibitorias de la relación neurovascular, aumento de moléculas de adhesión que promueven la fibrosis, aparición de úlceras digitales y estimulación de un proceso complejo de transición endotelio-mesénquima. Estos mecanismos pueden amplificar el daño establecido por el creciente estrés oxidativo y los autoanticuerpos y apuntan a la complejidad de la vasculopatía digital en la EcS, al tiempo que permiten abrir nuevas posibilidades para mejorar el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Volkmann ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2023;401(10373):304-18.

2. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
3. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
4. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Munguía-Realpozo P, Osorio- Peña AD, Navarro-Milán O, et al. Temporal Trends in mortality in patients with systemic sclerosis in public hospitals across Mexico from 1998-2017. *Arch Med Res*. 2022;53(6):610-6.
5. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509-37.
6. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(7):753-64.
7. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3317-30.
8. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(4):208-21.
9. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1460-71.
10. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1285-92.
11. Mihai C, Distler O, Gheorghiu AM, Constantin PI, Dobrota R, Jordan S, et al. Incidence and risk factors for gangrene in patients with systemic sclerosis from the EUSTAR cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(8):2016-23.
12. Cantatore FP, Maruotti N, Corrado A, Ribatti D. Angiogenesis dysregulation in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5345673.
13. Shen CY, Li KJ, Lai PH, Yu CL, Hsieh SC. Anti-CENP-B and anti-TOPO-1-containing sera from systemic sclerosis-related diseases with Raynaud's phenomenon induce vascular endothelial cell senescence not via classical p53-p21 pathway. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):749-56.
14. Gualtierotti R, Ingegnoli F, Griffini S, Grovetti E, Borghi MO, Bucciarelli P, et al. Detection of early endothelial damage in patients with Raynaud's phenomenon. *Microvasc Res*. 2017;113:22-8.
15. Ross RL, Mavria G, Del Galdo F, Elies J. Downregulation of vascular hemeoxygenase-1 Leads to vasculopathy in systemic sclerosis. *Front Physiol*. 2022;13:900631.
16. Patnaik E, Lyons M, Tran K, Pattanaik D. Endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(18):14385.
17. Niazzy MH, Gaber W, Sayed S, Shaker OG, Gheita TA. The anti-aging protein alpha-Klotho in systemic sclerosis patients: does a relationship to telangiectasia exist? *Z Rheumatol*. 2020;79(4):404-9.
18. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: Recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017;2(3):137-52.
19. Wajda A, Walczyk M, Dudek E, Stypi ska B, Lewandowska A, Romanska-Próchnicka K, et al. Serum microRNAs in systemic sclerosis, associations with digital vasculopathy and lung involvement. *Int J Mol Sci*. 2022;23(18):10731.
20. Jud P, Meintzer A, Strohmaier H, Arefnia B, Wimmer G, Obermayer-Pietsch B, et al. Association of amino acids and parameters of bone metabolism with endothelial dysfunction and vasculopathic changes in limited systemic sclerosis. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1193121.
21. Utsunomiya A, Oyama N, Hasegawa M. Potential biomarkers in systemic sclerosis: a literature review and update. *J Clin Med*. 2020;9(11):3388.
22. Fioretto BS, Rosa I, Matucci-Cerinic M, Romano E, Manetti M. Current trends in vascular biomarkers for systemic sclerosis: a narrative review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(4):4097.
23. Michalska-Jakubus M, Cutolo M, Smith V, Krasowska D. Imbalanced serum levels of Ang1, Ang2 and VEGF in systemic sclerosis: Integrated effects on microvascular reactivity. *Microvasc Res*. 2019;125:103881.
24. Wermuth PJ, Carney KR, Mendoza FA, Pira-Velazquez S, Jimenez SA. Endothelial cell-specific activation of transforming growth factor- β signaling in mice induces cutaneous, visceral, and microvascular fibrosis. *Lab Invest*. 2017;97(7):806-18.
25. Romano E, Rosa I, Fioretto BS, Matucci-Cerinic M, Manetti M. New insights into profibrotic myofibroblast formation in systemic sclerosis: when the vascular wall becomes the enemy. *Life (Basel)*. 2021;11(7):610.
26. Nicolosi PA, Tombetti E, Giovenzana A, Donè E, Pulcinelli E, Meneveri R, et al. Macrophages guard endothelial lineage by hindering endothelial-to-mesenchymal transition: implications for the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Immunol*. 2019;203(1):247-58.
27. He YS, Hu YQ, Xiang K, Chen Y, Feng YT, Yin KJ, et al. Therapeutic potential of galectin-1 and galectin-3 in autoimmune diseases. *Curr Pharm Des*. 2022;28(1):36-45.