

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**REVISIÓN DE CASO CLÍNICO PARA EDUCACIÓN MÉDICA:
ESCLEROSIS SISTÉMICA DE UNA PACIENTE FEMENINA
DE 50 AÑOS DE EDAD EN UNA CLÍNICA PRIVADA,
2014-2019.**

Mary Cruz Pesantes Miño

Medicina

Trabajo de final de integración curricular presentado como requisito
para la obtención del título de

Médico

Quito, 1 de octubre de 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
TRABAJO DE FINAL DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

**REVISIÓN DE CASO CLÍNICO PARA EDUCACIÓN MÉDICA:
ESCLEROSIS SISTÉMICA DE UNA PACIENTE FEMENINA
DE 50 AÑOS DE EDAD EN UNA CLÍNICA PRIVADA,
2014-2019.**

Mary Cruz Pesantes Miño

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Mateo Pedroza Ph.D.

Firma del profesor

Quito, 1 de octubre de 2019

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Mary Cruz Pesantes Miño

Código: 00127037

Cédula de Identidad: 17154684

Lugar y fecha: Quito, 1 de octubre de 2019

RESUMEN

La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad multisistémica caracterizada por una disfunción vascular generalizada y una fibrosis progresiva de la piel y los órganos internos (Vargas, 2019).

Dicha patología que afecta predominantemente a la población adulta femenina, no es una enfermedad con una incidencia importante globalmente. Las cifras de incidencia de (ES) son de 0.6 a 122 por millón de personas por año. En Ecuador no se encuentran estudios que validen una correcta cifra epidemiológica de la enfermedad. Se ha establecido el diagnóstico de SSc como la presencia de los parámetros clínicos y de laboratorio específicos (Vargas, 2019).

Este tipo de enfermedad autoinmune tiene un aumento sustancial en el riesgo de muerte comparado con la población general. Esto se ilustró en un metanálisis que incluyó 2691 pacientes con SSc seguidos dentro de un período de 40 años; la tasa de mortalidad estandarizada fue casi cuatro veces mayor que la de los controles emparejados por edad y sexo en la población general (SMR 3.5, IC 95% 3.03-4.11) en el cual la mayoría fueron mujeres en una edad promedio de 50 años (Vargas, 2019).

Su tratamiento se basa en la diferenciación entre enfermedad localizada y sistémica, la comprensión de los subconjuntos de esclerosis sistémica, la estadificación de la enfermedad y la afectación de los órganos son necesarios para guiar el uso eficaz de las terapias. El presente caso interactivo pretende identificar una patología autoinmune en una paciente adulta, los beneficios y repercusiones del tratamiento el cual tiene afectación de órganos internos, que suele ser el objetivo de la terapia (Vargas, 2019).

Palabras clave: Esclerosis sistémica, inflamación, colangenopatía, fibrosis pulmonar, fibrosis renal, fibrosis cardiaca, tratamiento oportuno.

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) is a multisystemic disease characterized by generalized vascular dysfunction and progressive fibrosis of the skin and internal organs.

This pathology that predominantly affects the adult female population is not a disease with a significant incidence globally. The incidence figures of SSc are 0.6 to 122 per million people per year. In Ecuador there are no studies that validate a correct epidemiological number of the disease. The diagnosis of SSc as the presence of specific clinical and laboratory parameters has been established (Vargas, 2019).

This type of autoimmune disease has a substantial increase in the risk of death compared to the general population. This was illustrated in a meta-analysis that included 2691 patients with SSc followed within a period of 40 years; The standardized mortality rate was almost four times higher than that of the controls matched by age and sex in the general population (SMR 3.5, 95% CI 3.03-4.11) in which the majority were women at an average age of 50 years (Vargas, 2019).

Its treatment is based on the differentiation between localized and systemic disease, the understanding of the subsets of systemic sclerosis, the staging of the disease and the involvement of the organs are necessary to guide the effective use of therapies. The present interactive case aims to identify an autoimmune pathology in an adult patient, the benefits and repercussions of the treatment which has internal organ involvement, which is usually the goal of therapy (Vargas, 2019).

Keywords: Systemic sclerosis, inflammation, collagen pathology, pulmonary fibrosis, renal fibrosis, cardiac fibrosis.

TABLA DE CONTENIDO

Tabla de contenido.....	6
objetivos:.....	9
Introducción	10
Desarrollo del Tema.....	13
Presentación del caso clínico	13
Diagnóstico diferencial.....	17
Enfermedad de Esclerosis sistémica.....	19
Patogenesis de Esclerosis sistémica.....	22
Manejo inicial y tratamiento por sistemas.....	38
Control y seguimiento a largo plazo.....	42
Conclusiones.....	44
Referencias bibliograficas.....	47

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla #1. Diagnóstico diferencial de Esclerosis sistémica.....	18
Tabla # 2. Clasificación de Esclerosis sistémica.....	20
Tabla # 3. Criterios diagnósticos de Esclerosis sistémica.....	22
Tabla # 4. Auto-anticuerpos séricos en Esclerodermia.....	31
Tabla #5. Curso clínico de Esclerosis sistémica	32
Tabla #6. Resultados de pruebas serológicas en Esclerosis sistémica.....	33

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura #1. Radiografía de tórax antero/posterior.....	33
Figura #2. Manometría esofágica.....	34
Figura #3. Electrocardiograma.....	34
Figura #4. Ecocardiograma.....	35
Figura #5. Tomografía Computarizada de tórax y abdomen.....	35
Figura #6. Prueba de función pulmonar.....	36
Figura # 7. Fenómeno de Raynaud.....	36
Figura # 8. Ulceraciones isquémicas de dígitos.....	37
Figura # 9. Edema de manos por Esclerosis sistémica.....	37
Figura #10. Telangectacias.....	38
Figura #11. Manejo inicial y tratamiento.....	41

CASO CLÍNICO INTERACTIVO PARA EDUCACION MEDICA SOBRE ESCLARODERMIA SISTEMICA

OBJETIVOS:

GENERAL:

Resolución del presente caso clínico de alta complejidad, mediante el estudio de los diversos diagnósticos diferenciales. Explicar el abordaje clínico de la Esclerosis sistémica, analizando los síntomas relevantes presentados en la enfermedad. Con la finalidad de generar un material de estudio enfocando hacia el aprendizaje del personal de salud, se realizará una investigación de la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la patología.

ESPECIFICOS:

1. Establecer criterios clínicos que permitan identificar a la esclerosis sistémica de sus diversos diagnósticos diferenciales.
2. Realizar el análisis de varias fuentes científicas con el objetivo generar un material respaldado con la adecuada bibliografía que nos permita llegar al diagnóstico de dicha patología.
3. Determinar un oportuno y adecuado tratamiento de esclerosis sistémica.
4. Analizar cuáles son los principales desencadenantes de esclerosis sistémica.
5. Evaluar las secuelas a futuro de una persona que sufren la mencionada patología.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (SSc) es una patología multisistémica la cual se caracteriza por un trastorno vascular generalizado y una fibrosis progresiva de la piel y los órganos internos que puede ser fatal. Esta enfermedad tiene afinidad por las arteriolas, microvasos, y tejido conectivo, causando la obliteración vascular que particularmente se observa en los pulmones, corazón, riñones y el tracto digestivo. La SSc es una enfermedad heterogénea, pero normalmente se reconocen dos subgrupos clínicos distintos. Dependiendo de cuan afectada está la piel, se puede diferenciar entre SSc cutánea limitada (lcSSc) y SSc cutánea difusa (dcSSc) (tabla #1).

La presencia de la sintomatología puede encaminar hacia un diagnóstico diferencial o incluso dificultar la determinación de un diagnóstico debido a su compleja presentación. El diagnóstico de SSc y enfermedades relacionados a la misma, se basa fundamentalmente en la aparición de hallazgos clínicos, los cuales son patognomónicos en esta enfermedad y están respaldados por anomalías serológicas específicas (Varga, 2017).

Epidemiológicamente, la (SSc) tiene una prevalencia global de aproximadamente 1/6.500 adultos y afecta predominantemente a las mujeres (ratio mujer:hombre es aproximadamente 4:1). La enfermedad típicamente se manifiesta entre los 40-50 años de edad y el Fenómeno de Raynaud es típicamente el primer signo de la enfermedad. Por ende, se puede establecer dicha patología en pacientes adultos femeninos y las afectaciones clínicas pueden orientar a un diagnóstico diferencial acertado.

Adicionalmente, es de suma importancia identificar los signos y síntomas lo más rápido posible para realizar exámenes serológicos, los cuales permiten orientar hacia cuál subgrupo clínico padece el paciente (Denton, 2019).

El diagnóstico de la Esclerosis sistémicas constituye uno de los desafíos diagnósticos con más complejidad clínica. La razón siendo porque esta se debuta con múltiples hallazgos clínicos, exámenes de laboratorios, y resultados de imagen que deben ser meticulosamente analizados para el diagnóstico y manejo de un tratamiento apropiado. Existen múltiples enfermedades que concurren con cambios en la piel que dificultan obtener el diagnóstico ya que son similares a la esclerodermia sistémica. El endurecimiento cutáneo que se percibe en la SSc, puede ser a causa de la exposición a fármacos, toxinas o factores ambientales perniciosos. Así mismo, hay múltiples trastornos endocrinos como la diabetes mellitus e hipotiroidismo, al igual que enfermedad renal y trastornos infiltrativos pueden ocasionar variaciones en la piel semejantes a la esclerodermia (Denton, 2019).

Para obtener el diagnóstico adecuado de la Esclerosis sistémica, primero es importante poner atención al engrosamiento cutáneo en los dedos de ambas manos con un patrón que se extiende en la región proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Entre los pacientes con dicha afectación, la presencia de ciertos hallazgos son significativos para el respaldo el diagnóstico de SSc como: Fenómeno de Raynaud, ulceraciones isquémicas a nivel distal falángica, calcinosis del cutis, hiperpigmentaciones y / o telangiectasia mucocutánea, acidez estomacal y / o disfagia de nueva aparición, cambios capilares característicos del pliegue ungueal, inicio agudo de hipertensión e insuficiencia renal, disnea de esfuerzo asociada con cambios restrictivos en pruebas de función pulmonar o evidencia de cambios pulmonares intersticiales en radiografía o tomografía computarizada de alta resolución, disnea de esfuerzo asociada con evidencia de hipertensión arterial pulmonar en la ecocardiografía doppler, diarrea con malabsorción o pseudoobstrucción intestinal, anticuerpo

antitopoisomerasa I (anti-Scl-70) positivo, anticuerpo anticentrómero (ACA) y / o anticuerpo anti-ARN polimerasa III; o un ANA positivo con un patrón nucleolar (Varga, 2017).

Además de una historia clínica cuidadosa, un examen físico, pruebas de laboratorio y los estudios dirigidos a la afectación específica de órganos son útiles para confirmar el diagnóstico y determinar la presencia y el nivel de la afectación extracutánea. Todos los pacientes con sospecha de SSc, deben ser evaluados para la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar, ya que son los más frecuentes de compromiso pulmonar en pacientes con SSc. La tomografía computarizada de alta resolución de gran utilidad por que brinda un resultado de alta sensibilidad. A su vez, las pruebas de función pulmonar facilitan analizar la presencia o ausencia de un defecto ventilatorio restrictivo o una disminución en la capacidad de difusión de la respiración única para monóxido de carbono. Asimismo, el examen de ecocardiografía doppler se puede utilizar como una herramienta de evaluación inicial para la hipertensión arterial pulmonar que comúnmente afecta a esta población (Denton, 2019).

Vale recalcar, que la evaluación continua a nivel gastrointestinal es substancial ya se observan trastornos en casi todos los pacientes con SSc cursando por diversos estadios de enfermedad. Es necesario guiarse por los síntomas de cada paciente de forma individual para conseguir un óptimo manejo para brindar una mejor calidad de vida (Varga, 2019).

DESARROLLO DEL TEMA

Presentación del caso clínico

Paciente femenina de 50 años de edad con antecedentes patológicos de carcinoma papilar tiroideo superado mediante tiroidectomía realizada 11/24/2014 y recibe remplazo hormonal (synthroid 100mcg vo QD).

Paciente acude al Hospital Emory refiriendo sintomatología de hinchazón y dolor articular de gran intensidad en manos y hombros, limitando actividades cotidianas de seis meses de evolución. Adicionalmente, refiere que sus manos se ponen completamente blancas y frías causando mucho dolor, dolor de la piel en manos y antebrazos, dolor abdominal tipo cólico de leve intensidad, constipación, cefalea sin horario, insomnio, dolor corporal generalizado, e hinchazón de ganglios cervicales. Presión arterial (108/70), pulso (72lmp), temperatura (36.8 C), respiración (18rpm).

Examen Físico:

Aspecto General: bien nutrida, con aparente dolor corporal, orientada

Ojos: conjuntivas normales, pupilas redondas, reactivas a la luz, no ictus de esclera

Cuello: no desviación traqueal, tiroidectomía

Cardiovascular: ritmo normal, pulsos distales intactos, no soplos

Pulmonar/Torácico: no estridor, no destre respiratorio, no sibilancias, no rales

GI: suave a la palpación, no viseromegalia

Musculo esquelético: rango de movimiento normal, no sinovitis en miembros inferiores o superiores

Linfadenopatía: linfadenopatía cervical

Neurológico: orientada en tres esferas, reflejos normales, nervios craneales intactos, coordinación normal.

Piel: piel caliente, cambios mínimos compatibles con Raynaud.

con una frecuencia cardíaca de (75 lpm), temperatura de (36.8°C), hipo activa, piel pálida y fría, hinchazón en ambas manos y miembros inferiores, dolor abdominal difuso, sin visceromegalias.

Se realizan exámenes de laboratorio (tabla #6) donde se evidenciando ANA (795.79) POSITIVO, Patrón ANA homogéneo, títulos 1 ANA 1: 640(H), SJORGEN AB A negativo SJORGEN AB B negativo, SCL-70 ANTICUERPO >8.0 positivo (<1.0 NEG), DsDNA

Anticuerpo 3 negativo, Anti Ro y anti La negativo, Anti TPO positivo, anticentromerico negativo, anti ENA negativo, Anti Smith negativo, sedimento urinario, urocultivo, coprológico y frotis nasofaríngeo negativos.

Se realiza RX de tórax (figura #1) donde se observa el diafragma con contornos bien definidos. No signos de derrame pleural ni neumotórax, aorta, hilios y dibujo vascular pulmonar sin alteraciones. No se observa áreas de condensación de aspecto neumónico ni nódulos. Silueta cardiaca de tamaño normal.

Se analiza el cuadro clínico y el resultado de los exámenes inmunológicos, y se considera el diagnostico de Enfermedad mixta de tejido conectivo (síndrome de SHARP). Por la presencia de anticuerpos anti-SCL70 positivos, tiene la posibilidad de desarrollar cuadro clínico de esclerodermia.

Se decide empezar tratamiento con nifedipina 5mg tableta HS para mejorar las crisis de Raynaud, metrotexate 10mg tableta vo cada 8 días, hidroxicloroquina (200 mg tableta en el desayuno), acido fólico 1mg tableta dos veces por semana, ácido fólico 1mg tableta vo una vez por día, cyanocobalamina 1,000 mcg vo dos veces por día, cholacalciferol 1,000 mcg tableta vo dos veces por día.

Paciente acude al Hospital de Emory 05/04/2015 por dolor e hinchazón articular de manos y pies con EVA de 8/10, acompañado de frio y color padilo de manos y pies compatible con Raynaud. Adicionalmente, la paciente refiere tener reflujo y nausea.

Se decide realizar endoscopia alta con toma de biopsias del esófago. Los resultados mostraron esofagitis leve sin infección o cambios precancerosos. En este momento se inicia pantoprazol 40mg tableta vo QD.

Paciente regresa a seguimiento 10/2015 y refiere tener estreñimiento que no mejora con laxantes y reflujo que ha agravado desde la última visita, epigastralgia y distención abdominal. La paciente también refiere estar muy ansiosa por su condición

que hasta el momento es desconocida. (figura # 2) Se realiza manometría para investigar la causa del reflujo, y se evidencia hallazgos compatibles con esófago de esclerodermia con ausencia de peristaltismo del cuerpo esofágico e hipotensión del esfínter esofágico inferior.

Adicionalmente, se realiza un estudio de vaciamiento gástrico para el análisis de posible afectación gástrica que se manifiesta muy comúnmente en esclerodermia. Se observó que a motilidad estomacal está moderadamente disminuida, lo que impide que el estómago se vacíe como corresponde causando distensión estomacal y epigastralgia.

Analizando la clínica de la paciente, los exámenes serológicos y los hallazgos de imagen, se diagnostica con Esclerodermia sistémica. Se inicia tratamiento con Domperidone 10mg tableta vo cada 6 horas para ayudar el vaciamiento gástrico y Fluoxetine 20mg tableta vo QD para la mejora cuadros de ansiedad. Se indica seguimiento en cinco meses para evaluar evolución de enfermedad y respuesta de farmacoterapia.

Paciente acude al Hospital Cleveland para seguimiento donde se realiza (figura #3) ecocardiograma con hallazgos normales. (figura #4) El ecocardiograma realizado al paciente se concluye: anatomía cardiaca normal, coronaria izquierda y circumfleja en el percentil 95 y 99 respectivamente. Pericardio de aspecto normal sin derrame, insuficiencia tricúspide leve (fisiológico), pulmonar y mitral normales. Presión pulmonar de 29 mmHg. Concluyendo con un estudio normal.

Se realizan exámenes de laboratorio todo en rangos normales. (figura #5) Se realiza un CT de abdomen y pelvis con contraste debido a que paciente refiere dolor lumbar, y frecuencia urinaria. Los hallazgos demuestran riñones normales, no masas, no hidronefrosis. La vejiga normal. Se observa una masa de forma ovalada en la pelvis posterior de 1.8 x 3.9 cm. Igualmente una masa de forma ovalada en región de pelvis

posterior izquierda de 3.5 x 1.2 cm. Hígado y vesícula biliar normales. Imágenes de lóbulos pulmonares demuestran leve a moderado enfermedad intersticial bibasilar pulmonar. Hay una calcificación del nódulo hilar derecho. Se evidencia un nódulo de 7mm en el sulcus posterior en la región basal del lóbulo izquierdo.

Debido a observados en la tomografía en donde se evidenciaron anomalías en región pulmonar, se decide realizar una (figura #6) radiografía de tórax antero/posterior con hallazgos de una calcificación de nódulo linfático paratraqueal derecho en región superior torácica. Los pulmones con aspecto limpio que descarta afectación pulmonar sospechada a causa de la patología de base.

Ya que la Esclerosis sistémica tiene afinidad por los pulmones, causando daño esclerótico con patología restrictiva pulmonar, es imperativo mantener un seguimiento continuo de función pulmonar. Debido a esto, se realiza un examen de (figura #7) Función pulmonar 03/2016 con una espirometría normal, volúmenes pulmonares con atrapamiento de aire e hiperinflación. Adicionalmente, se ordena exámenes de laboratorio con función renal para monitorizar evolución de la enfermedad y evaluar oportuno uso de farmacoterapia para seguimiento.

Durante la próxima cita la paciente refiere estar estable, sin molestias respiratorias, renales o cardíacas aparente que son el enfoque a nivel sistémico. Continúa Recibiendo polifarmacia con una respuesta favorable. Sin embargo, los episodios de (figura #8) fenómeno de Raynaud ocurren con más frecuencia y duración manteniendo la región distal de los dedos con aspecto cianótico, causando parestesias y dolor. Se observa el inicio de (figura #9) ulceraciones isquémicas digitales debido los vasoespasmos prolongados causando hipoxia y daño tisular. Por este motivo, se decide adicionar sildenafil 50 mg tableta vo tres veces al día para mejorar flujo periférico y disminuir riesgo de necrosis y posible amputación.

Adicionalmente, debido al control oportuno y prevención de complicaciones antes mencionadas se requirió exámenes de laboratorio frecuente para la valoración de la función renal debido al fármaco metrotexate ya que es nefrotóxico, y valorar su oportuna dosificación.

Al momento, la paciente se mantiene en condiciones estables y seguimientos continuos. Sin embargo, molestias no sintomatológicas, pero con el aspecto de su rostro por la aparición de telanquectasias en las mejillas. Se recomienda inclinación de 20 grados al momento de dormir para mejorar los síntomas de reflujo que aun causa molestias. Adicionalmente, se advierte la importancia de mantener manos y pies calientes al igual que mantener un nivel de estrés emocional estable para evitar progresión de lesiones tisulares por vasoespasmos.

Se solicitan exámenes de laboratorio una semana antes de cada cita para análisis de función renal ya que la esclerodermia causa fibrosis renal y para el análisis de función renal ya que el fármaco metrotexate se metaboliza a nivel renal y puede causar insuficiencia de la misma.

Diagnóstico diferencial

Obtener diagnósticos diferenciales es un paso fundamental que guía a un posible manejo eficaz de la enfermedad. Existen varias patologías que debutan con sintomatología semejante a la Esclerosis sistémica, y cada una de ellas poseen una etiología distinta por lo cual amerita farmacoterapia distinta (Varga, 2019).

El diagnóstico diferencial de la esclerodermia está relacionado con las características clínicas predominantes del paciente que se examina de manera individual. Dependiendo en cómo se debuta la enfermedad, se analizan las afecciones con cambios en la piel que pueden ser similares a la esclerodermia, mientras que en

otros pacientes, puede ser vital prestar atención en el fenómeno de Raynaud (RP), la enfermedad pulmonar intersticial o la hipertensión pulmonar (Varga, 2019).

Tabla #1: Diagnósticos diferenciales de Esclerosis sistémica

Esclerodermia	Se caracteriza por un engrosamiento simétrico de la piel predominantemente en el tronco, particularmente en la nuca, los hombros y la parte superior de la espalda. La cara puede verse afectada, mientras que los dedos están libres. En casos severos, la movilidad de los hombros y el pecho está marcadamente deteriorada. Los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente de larga evolución pueden desarrollar un tipo de escleredema llamado escleredema de Buschke. Los cambios microvasculares del pliegue ungueal y los autoanticuerpos no están presentes en estos pacientes, y otras formas de afectación de órganos internos son raras.
Escleromixederma	Se caracteriza por pápulas cerosas de color amarillo-rojo en la cabeza, el cuello, los brazos y la parte superior del tronco, que ocurren comúnmente sobre la piel engrosada e indurada. Los adultos de mediana edad son los más afectados. La presencia de IgG lambda, detectada en el suero o la orina por inmunofijación respalda el diagnóstico de escleromixedema.
Enfermedades Endocrinas	La diabetes mellitus y el mixedema por hipotiroidismo pueden ir acompañados de induración de la piel. Los trastornos endocrinos también pueden ocurrir en algunos pacientes con gammapatías monoclonales.
Nefrosis fibrotica sistémica	La fibrosis sistémica nefrogénica se caracteriza por engrosamiento y endurecimiento de la piel que recubre las extremidades y el tronco. Hay una marcada expansión y fibrosis de la dermis con la acumulación de fibroblastos CD34 positivos. La apariencia clínica de las extremidades

	afectadas son similares a la fascitis eosinofílica. También puede ocurrir fibrosis orgánica interna.
Fascitis Eosinofílica	La fascitis eosinofílica puede causar a la adherencia de la piel a la fascia engrosada subyacente. Los cambios en la piel son proximales a las muñecas y los tobillos y, por lo general, y no afectan las manos y los pies. Los cambios cutáneos sugestivos de fascitis eosinofílica son una apariencia de piel anaranjada y el signo del surco.
Enfermedad grat-vs-vost crónica	En la enfermedad crónica de injerto contra huésped pueden causar cambios cutáneos similares a la esclerodermia localizados y generalizados. Este trastorno generalmente sigue al trasplante hematopoyético alogénico, pero también puede ocurrir después de transfusiones en huéspedes inmunosuprimidos. Pueden estar presentes autoanticuerpos antinucleolares y antimitocondriales. Los hallazgos característicos en la biopsia de piel pueden ayudar a diferenciar la EICH crónica de la esclerodermia.
Esclerodermia inducida por fármacos	El uso de algunos medicamentos se ha relacionado con el desarrollo de esclerodermia o trastornos similares a la esclerodermia. Los informes incluyen cambios típicos en esclerodermicos en pacientes que han recibido medicamentos quimioterapéuticos contra el cáncer, bleomicina y docetaxel, y reacciones localizadas en el sitio de inyección similar a la esclerodermia a la vitamina K, vitamina B12 y la pentazocina analgésica.

(Varga, 2019)

Enfermedad de Esclerosis sistémica

El término esclerodermia se utiliza para describir la presencia de piel engrosada y endurecida (del griego "escleros"). Escleroderma es el rasgo distintivo de un grupo heterogéneo de condiciones la cual esta descrita en (tabla #2).

Tabla #2. Clasificación de Esclerosis sistémica:

Esclerodermia cutánea limitada
Fenómeno de Raynaud durante años, ocasionalmente décadas.
Afectación de la piel limitada a las manos, cara, pies y antebrazos (distribución acral)
Patrón capilar en pliegue ungueal típico de la esclerodermia, predominantemente lazos capilares en pliegue ungueal con caída del capilar
Una incidencia tardía significativa (10 a 15%) de hipertensión pulmonar, con o sin calcificación de la piel, enfermedad gastrointestinal, telangiectasias (síndrome CREST) o enfermedad pulmonar intersticial
La enfermedad renal rara vez ocurre
Anticentrómero anticuerpo (ACA) en 50 a 60%, pero también existen otros patrones en 5 a 10% (especialmente anti-PM / Scl y anti-Scl-70)
Esclerodermia cutánea difusa
El fenómeno de Raynaud siguió, dentro de un año, a cambios en la piel hinchados o escondidos
Afectación cutánea troncal y acral; fricciones tendinosas
Patrón capilar en los clavos típico de la esclerodermia con dilatación (temprana), dilatación y deserción (activa) y tortuosidad con deserción (tardía)
Incidencia temprana y significativa de enfermedad renal, intersticial, gastrointestinal difusa y miocardio
Anticuerpos anti-Scl-70 (30%) y anti-RNA polimerasa I, II o III (12 a 15%)
Esclerodermia sine esclerodermia
Presentación con fibrosis pulmonar o enfermedad renal, cardíaca o gastrointestinal.
No involucra la piel
El fenómeno de Raynaud puede estar presente.
Los anticuerpos antinucleares pueden estar presentes (anti-Scl-70, ACA o anti-RNA polimerasa-I, II o III)
Esclerodermia inducida por el medio ambiente
Distribución generalmente difusa de la esclerosis de la piel y antecedentes de exposición a un agente ambiental que se sospecha que causa esclerodermia
Síndromes de superposición
Características de la esclerosis sistémica que coexisten con las de otra enfermedad reumática autoinmune, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la dermatomiositis, la vasculitis o el síndrome de Sjögren.
Prescleroderma
Fenómeno de Raynaud
Cambios capilares en los pliegues (patrón temprano o activo típico) y evidencia de isquemia digital

Autoanticuerpos circulantes específicos: antitopoisomerasa-I (Scl-70), anticentrómero (ACA), o anti-ARN polimerasa-I, II o III u otra característica distintiva de la esclerodermia

(Denton, 2019)

La enfermedad se presenta en la población adulta, usualmente en mujeres de 40-50 años de edad. Hasta el día de hoy, La etiología y patogénesis de los trastornos de la esclerodermia son poco conocidos. La diferenciación entre enfermedad localizada y sistémica y la comprensión de los subconjuntos de esclerosis sistémica (SSc), la estadificación de la enfermedad y la afectación de los órganos son necesarios para guiar el uso eficaz de las terapias disponibles (Denton, 2019).

Como resultado, el tratamiento de estas afecciones es difícil, incompleto y no curativo. Sus manifestaciones inflamatorias se debutan principalmente con el fenómeno de Raynaud. Esta patología conlleva a complicaciones importantes cardiovasculares, pulmonares y gastrointestinales como: insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, arritmias, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal. Estos trastornos sistémicos incrementan la morbimortalidad sobre todo en pacientes quienes no reciben tratamiento adecuado y oportuno (Denton, 2019).

Las tasas de prevalencia de afecciones similares a la esclerodermia varían de 4 a 489 casos por millón de individuos. Las cifras de incidencia de SSc son de 0.6 a 122 por millón de personas por año; la prevalencia real probablemente se encuentre en el extremo superior del rango indicado anteriormente. Existen diferencias regionales en la incidencia. Por ejemplo, se observan tasas más altas en los Estados Unidos y Australia que en Japón o Europa, y en los negros que en los blancos (Denton, 2019).

Tabla #3. Criterios diagnósticos de Esclerosis sistémica:

Esófago	Disfagia de nueva aparición.
Pulmonar	Disnea de esfuerzo asociada con cambios restrictivos en pruebas de función pulmonar o evidencia de cambios pulmonares intersticiales en radiografía o tomografía computarizada de alta resolución. Disnea de esfuerzo asociada con evidencia de hipertensión arterial pulmonar en la ecocardiografía doppler.
Cardiovascular	Inicio agudo de hipertensión.
Renal	Insuficiencia renal.
Cutáneo	Telangiectasia mucocutáneas.
Gastrointestinal	Acidez estomacal. Diarrea con malabsorción o pseudoobstrucción intestinal
Extremidades	Fenómeno de Raynaud. Ulceraciones isquémicas en la punta del dedo. Calcinosis cutis. Cambios capilares característicos del pliegue ungueal.
Laboratorio	Anticuerpo antitopoisomerasa I (anti-Scl-70) positivo, anticuerpo anticentrómero (ACA) y / o anticuerpo anti-ARN polimerasa III; o un ANA positivo con un patrón nucleolar.

(Denton, 2019)

Patogénesis de Esclerosis sistémica:

La patogenia de la esclerosis sistémica es complicada y su etiología sigue en estudio. Se conoce que, mediante la activación inmune, el trastorno vascular y la síntesis excesiva de matriz extracelular, conlleva al aumento del depósito de colágeno lo cual es estructuralmente normal, son elementos primordiales para el progreso de esta patología. Estos mecanismos ocurren a consecuencia de las interacciones observadas en célula-célula, célula-citoquina y célula-matriz. La diversidad en cuanto a las características clínicas percibidas en los pacientes, se cree que son a causa de las

variables en estos componentes patógenos (Paick, 2019).

La mayoría de las hipótesis se centran en la interacción entre los eventos inmunológicos tempranos y los cambios vasculares, que dan como resultado la generación de una población de fibroblastos fibrogénicos activados generalmente considerados como la célula efectora en la enfermedad (Paick, 2019).

Cambios vasculares y endoteliales

Los trastornos de las endoteliales, el óxido nítrico y los aniones superóxido son los mediadores con más importancia visto en el trastorno del tono vascular en la ES (Varga, 2019).

La endotelina ET-1 está involucrada en el daño vascular al igual que a la progresión de las lesiones fibroticas en la ES. Hay un incremento importante en la cantidad de ET-1 en la circulación vista en pacientes con afectaciones mínimamente fibróticas a nivel vascular y en hipertensión pulmonar al igual que en pacientes con fibrosis difusa, la cual es la cardinal característica de la enfermedad (Varga, 2019).

El óxido nítrico nivela el efecto vasoconstrictor de la ET-1 en los vasos sanguíneos normales ya que su acción es la vasodilatación. Se cree que si no hay homeostasis entre ambas cantidades, esto puede tener efectos deletéreos en la SSc. La NO sintasa (NOS) se encuentra en algunas neuronas y células endoteliales, y se ha verificado que hay una baja paulatina de las neuronas cutáneas que contienen NOS en pacientes con SSc difusa y limitada, empeorando su cuadro (Varga, 2019).

El endotelio secreta aniones de superóxido, neutralizando al NO y oxidando las lipoproteínas de bajo peso molecular (LDL), causando el deterioro del endotelio. Las LDL oxidadas están implicadas en la citotoxicidad del suero SSc. Adicionalmente, varios estudios han probado que pacientes que padecen de SSc son sensibles a la oxidación del LDL (Varga, 2019).

La vasculogénesis en la SSc se ve afectada ya que no solo existe una carencia de los precursores de células endoteliales circulantes, sino que también hay un daño en su capacidad proliferativa y de maduración en células endoteliales (Varga, 2019).

Factores citotóxicos vasculares

Varios estudios han realizado análisis del suero de pacientes padeciendo de esclerosis sistémica, y se ha demostrado que es citotóxico para las células endoteliales. Se cree que hay una asociación de varias citoquinas, proteasas y factores del complemento con su actividad dañina. Aproximadamente, 20-30% de los pacientes con SSc tienen anticuerpos de células antiendoteliales circulantes, y tiene la capacidad de inducir la apoptosis de estas células. Es evidente que hay depósito del complejo de ataque situada en la membrana del complemento (C5b-C9), la cual se comprueba mediante la inmunohistoquímica en la microvasculatura de la piel afectada de pacientes con SSc temprana y tardía (Denton, 2018).

Actividad inmunológica

La activación incesante de las células endoteliales desencadena el incremento de las moléculas de adhesión, al igual que la adhesión de leucocitos y la migración de leucocitos fuera de la vasculatura. Se cree que este fenómeno favorece a la patogénesis de (SSc). Es probable que tanto la inmunidad innata como la inmunidad adaptativa estén alteradas en la ES y estén asociadas en la patogénesis. La expresión de la molécula 1 de adhesión de leucocitos endoteliales (E-selectina) en las células endoteliales se correlaciona con el grado de infiltración de células mononucleares en la lesión inflamatoria temprana de la SSc. Las células T activadas / citotóxicas / inductoras, natural killers y algunas células T helper, se adhieren con mayor fuerza en el endotelio (Denton, 2019).

Hay una disminución de células altamente adherentes en la sangre periférica de pacientes con SSc, ya que se ha observado una baja en general de la adhesión de células mononucleares periféricas al endotelio en un ensayo in vitro. Las células mononucleares de pacientes con SSc que migran a la matriz extracelular expresan marcadores de diferenciación de células T activadas, incluidas CD3, CD4, CD45, antígeno leucocitario humano (HLA) -DR y antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos (LFA-1) (Denton,2019).

Estas células también tienen subconjuntos de moléculas de integrina en su superficie, incluidas las de las clases beta 1 y beta 2, que facilitan la unión a otras células, incluidos los fibroblastos y los componentes del tejido, como los colágenos de tipo I y IV, la fibronectina y la laminina. La sangre periférica de los pacientes con trastornos de la SSc contiene una mayor proporción de dichas células doble positivas CD3 y CD4 activadas que migran in vitro a una matriz de colágeno cubierta de células endoteliales que los controles sanos (71 versus 56 por ciento) (Denton,2019).

Aproximadamente el 95% de los pacientes con SSc tienen autoanticuerpos circulantes dirigidos contra uno o más de varios antígenos. Estos incluyen topoisomerasa I (Scl-70) visto en 20% a 45%, antígenos centroméricos visto en 12% a 44%, fibrillarina, ácido ribonucleico (ARN) polimerasa, PM-Scl y fibrilina-1, y finalmente RNA I, II y III en un 20. Los anticuerpos antitopoisomerasa-I (Scl-70) son altamente específicos para SSc ta que se observa en un 98% a 100% de los pacientes y se correlacionan con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar intersticial. Las concentraciones más altas asimismo están relacionadas con una mayor afectación cutánea y una mayor actividad de la enfermedad. Los anticuerpos anticentrómeros (ACA) se asocian con una participación cutánea limitada (Denton,2019).

En pacientes con SSc asociada al cáncer, los tumores pueden inducir estos

autoanticuerpos al producir mutaciones somáticas, que luego inducen la formación de anticuerpos contra la proteína mutada. Como ejemplo, las mutaciones somáticas en el gen POL3RA, que codifica la ARN polimerasa III, pueden inducir autoanticuerpos anti-ARN polimerasa III que pueden estar involucrados en el desarrollo de la SSc (Denton,2019).

Actividad fibroblástica y síntesis de colágeno

Las interacciones célula-célula y célula-matriz pueden estimular la producción y liberación de factores de crecimiento y citoquinas capaces de mediar en la proliferación y activación de células de tejido vascular y conectivo, especialmente fibroblastos. La importancia de las citoquinas en la patogenia de la SSc se ha visto fortalecida al darse cuenta de que tanto la célula endotelial como el fibroblasto son capaces de producir factores esenciales para el desarrollo de esta enfermedad (Denton,2019).

Los fibroblastos y las células endoteliales pueden producir y liberar citoquinas, movilizandolos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento de fibroblastos desde la matriz extracelular. Es posible que estas interacciones recíprocas entre todos estos tipos de células pueden ser fundamentales para la patogénesis de la enfermedad.

Se han reconocido muchas citoquinas como efectores potenciales de la fibrosis en la ES. Incluidos en este grupo están: Transformación del factor de crecimiento beta (TGF-beta), Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), Interleucina (IL) -1, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-17, Factor de crecimiento del tejido conectivo, Factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), Factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), Interferón gamma (IFN gamma), CXCL4, Monocitos de proteína quimiotáctica 1 y -3, Factor de necrosis tumoral (TNF) (Denton,2019).

Las citoquinas pueden modular las interacciones célula-célula además de los efectos celulares directos. Como ejemplo, tanto la IL-1 como el TNF-alfa mejoran las

adherencias de los leucocitos a las células endoteliales, su posterior extravasación en la matriz extracelular y el número de células endoteliales activadas en las lesiones SSc.

Las citoquinas pueden regular directamente las moléculas de adhesión clave, incluida la molécula de adhesión intracelular (ICAM) -1. Como ejemplo, los fibroblastos de pacientes con SSc se unen a los linfocitos in vitro, a través de las interacciones entre la ICAM-1 y el antígeno asociado a la función de los linfocitos (ALF) -1. Además, se ha demostrado que IL-1, TNF e IFN-gamma modulan la expresión de ICAM-1 por los fibroblastos SSc, un efecto potenciado por la hormona femenina B-estradiol. Esto puede ser una observación importante en vista del predominio femenino de esta enfermedad (Denton,2019).

Crisis Renal de Esclerodermia (CRS)

Las propiedades patológicas de la esclerosis sistémica se caracterizan por el depósito incontrolado de colágeno y los daños vasculares generalizados que se observan como el engrosamiento de la pared vascular y la disminución del tamaño de la luz vascular. La afectación renal es común en pacientes con SSc, y la manifestación más grave es la crisis renal de esclerodermia (CRS), que ocurre en una minoría de pacientes.

SRC se basa en el inicio súbito de hipertensión moderada/severa que puede ser relaciona con el incremento en la actividad de la renina plasmática, lesión renal aguda (LRA), y el análisis de orina que puede estar en rangos normales o revelar proteinuria leve con pocas células o casts (Mann, 2019).

Las alteraciones histopatológicas principales se localizan en las pequeñas arterias arqueadas e interlobulares y los glomérulos. La proliferación y engrosamiento de la íntima lleva al estrechamiento y obliteración de la luz vascular, con hipertrofia concéntrica en el riñón. Estos cambios simulan las distintas afectaciones vasculares vistas en SSc que se encuentran en otros órganos. En una revisión de biopsias renales de

17 pacientes con SRC, tanto un mayor número de vasos sanguíneos trombosados como la presencia de colapso isquémico glomerular grave se correlacionaron con insuficiencia renal persistente o muerte (Varga, 2019).

Alteraciones gastrointestinales de esclerosis sistémica.

La enfermedad debuta con una crisis neural inicial, avanza a una alteración muscular y culmina con fibrosis. Se cree que la alteración neural temprana se debe al depósito de colágeno, causando cambios vasculares, aplastamiento de los nervios o lesiones autoinmunes. Durante la segunda etapa, el intestino delgado desarrolla atrofia a nivel del músculo liso donde inicia la sintomatología. En la etapa final de la enfermedad, ocurre la fibrosis muscular. Cuando el músculo está fibrosado, no tiene la habilidad de responder a ningún estímulo y la farmacoterapia en este punto ya no es útil.

Otro posible mecanismo está asociado con el disturbio de las señales beta del factor de crecimiento transformante (TGF). Un modelo de ratón de SSc que replica la fibrosis pulmonar y vascular con señalización de TGF-beta alterada, así mismo muestra resultados de fibrosis espontánea de la pared intestinal y dismotilidad, lo que indica que ser un mecanismo unificador en la enfermedad gastrointestinal en la esclerodermia (Fass, 2019).

SSc lleva a la atrofia del músculo liso en los dos tercios inferiores del esófago tubular y el esfínter esofágico inferior. El músculo del esófago inferior puede ser reemplazado en parte por tejido fibroso. La lámina propia y la submucosa suelen tener un incremento de colágeno, por ende, se observa los cambios inflamatorios en la mucosa causando esofagitis. El reflujo gastroesofágico es una causa directa del esfínter esofágico inferior insuficiente. Las contracciones peristálticas hipotensivas en el esófago lo hacen ineficaz y la exposición esofágica prolongada al ácido gástrico provoca esofagitis por reflujo y posteriormente puede conducir a la formación de estenosis.

Cuando existe un reflujo de larga data, los pacientes tienen el riesgo de desarrollar esófago de Barrett; sin embargo, el adenocarcinoma esofágico no es común SSc (Kaye-Barrett, 2019).

La alteración de la motilidad esofágica vista en pacientes con SSc es diagnosticada mediante el examen de realizado por manometría esofágica, y afecta a 70 a 96 por ciento. La sintomatología se basa en de acidez estomacal, disfagia u odinofagia. La disfagia en la SSc se debe a una reducción marcada del peristaltismo, causando candidiasis esofágica, reflujo gastroesofágico o una estenosis esofágica cuando el diámetro luminal es de ≤ 13 mm. La estenosis esofágica conlleva a que el reflujo gastroesofágico disminuya ya que esto dificulta el regreso de los alimentos. La esofagitis afecta al 60 por ciento de los pacientes con reflujo de esclerodermia, y la metaplasia de Barrett afecta a un tercio (Kaye-Barrett, 2019).

Enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica

Loa hallazgos histopatológicos en la biopsia pulmonar de pacientes con SSc es la neumonía intersticial fibrótica no especificada (NSIP). Varían los rangos en cuanto a la cantidad de infiltración de células mononucleares y fibrosis septal alveolar. En el NSIP asociado a SSc, el patrón es más fibrótico y menos inflamatorio. Adicionalmente, existe una homogeneidad temporal y no se ven focos de fibroblastos. Se puede observar en exámenes de imagen hallazgos de infiltración de linfocitos y células plasmáticas de las paredes alveolares y fibrosis intersticial. En muestras analizadas postmortem, se evidencia engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares con el estrechamiento luminal (King, 2018).

Fibrosis Cardiaca

La fibrosis miocárdica es un hallazgo patológico con frecuencia visto en pacientes con SSc. Se entiende que la fibrosis miocárdica es una secuela de los vasoespasmo recurrentes de los vasos pequeños y es relacionada con la necrosis de la banda de contracción. Esta indica ser una lesión histológica de isquemia miocárdica seguida de reperfusión. En pacientes que sufren de crisis de fenómeno de Raynaud, el grado de fibrosis miocárdica es más elevada (Imazio, 2019).

Las alteraciones del sistema de conducción y las arritmias son comunes en pacientes con SSc. La fibrosis del miocardio y del sistema de conducción suele estar afectados si hay depósito descontrolado de colágeno. Las arritmias ventriculares pueden ser súbitas y letales (Imazio, 2019).

Factores de riesgo

La exposición a desencadenantes ambientales, al igual que virus o toxinas no identificadas, puede causar a una expresión variable de la enfermedad en personas que son genéticamente susceptibles y pueden desarrollar dicha patología.

La relación vista en los diversos genes se observa en diferentes poblaciones y la agrupación de la enfermedad guía a que esta tenga un peso importante para la relación genética en SSc. Los hallazgos genéticos asociaciones con alelos específicos de antígeno de histocompatibilidad (MHC) clase II. Igualmente, se relaciona el antígeno leucocitario humano (HLA), TNFAIP3, CD247 y PTPN22 y genes para el factor regulador de interferón 5 (IRF5) y los autoanticuerpos específicos en la SSc (Varga, 2019).

En cuanto al desarrollo de la enfermedad por causas infecciosas, se cree que existen mecanismos asociados con los efectos celulares más directos de la infección viral latente, como el citomegalovirus (CMV), que incluye las características vasculares,

fibróticas e inmunológicas de SSc mediante los efectos en múltiples tipos de células (Varga, 2019).

Vasculopatía digital

El fenómeno de Raynaud es una característica vista en todos los pacientes con SSc. Esta vasculopatía digital se manifiesta por vasoespasmos reversibles a causa de alteraciones funcionales en las arterias digitales en la región de las manos y de los pies. Debido a la progresión de la enfermedad, se crean cambios estructurales de manera progresiva en los vasos sanguíneos pequeños que alteran permanentemente su flujo. Cuando las crisis cursan por un tiempo prolongado, es decir, duran 30 minutos o más, pueden causar dolor debido a la isquemia, ulceraciones digitales, alteraciones tróficas y finalmente crear isquemia e infarto refractarios o progresivos (Varga, 2019).

Tabla # 4. Autoanticuerpos séricos en Esclerodermia

Antígeno	Patrón de tinción ANA	Frecuencia aproximada (porcentaje)	Asociaciones clínicas	Participación de órganos
Scl-70 (topoisomeras e-1)	Moteado	10 a 40	dcSSc	Fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar aislada menos probable
Centromere	Centromere	15 a 40	lcSSc	Hipertensión pulmonar, enfermedad esofágica, "protección" contra la fibrosis pulmonar y enfermedad renal
RNA polimerasa III	Fine speckled nucleolar	4 a 25	dcSSc	Renal, piel, malignidad.

U3 RNP (fibrillarín)	Nucleolar	1 a 5	dcSSc	Hipertensión pulmonar, músculo
PM-Scl	Nucleolar	3 a 6	Solapamiento, mezclado	Muscular
U1 RNP	Moteado	3 a 35	lcSSc, polimiositis se superponen	Muscular
Th/To	Moteado	1 a 7	lcSSc	Hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar, intestino delgado
Anti-U11/U12 Anti-Ku		1 a 3	Solapamiento Ssc	Afectación articular y muscular, superposición de LES

(Denton, 2019)

Tabla #5: Curso clínico de Esclerosis sistémica

Difusa cutánea	Temprano (<3 años después del inicio)	Tardío (> 3 años después del inicio)
Constitucional	Fatiga y pérdida de peso	Mínima, ganancia de peso típica.
Vascular	Raynaud a menudo relativamente leve	Raynaud más severo, mas telangectacias
Cutáneo	Progreso rápido afectando brazos, tórax y cara	Estable o regresión
Gastrointestinal	Disfagia, acidez	Síntomas más pronunciados, complicaciones del intestino medio y ano rectal más comunes.
Cardiopulmonar	Riesgo máximo de miocarditis, derrame pericárdico, fibrosis pulmonar intersticial	Reducción del riesgo de nueva participación, pero progresión de la fibrosis

		visceral establecida existente.
Renal	Período de riesgo máximo para la esclerodermia después de 5 años	Renal crisis less frequent, uncommon after 5 years

(Varga, 2019)

Tabla # 6. Resultados de prueba serológica

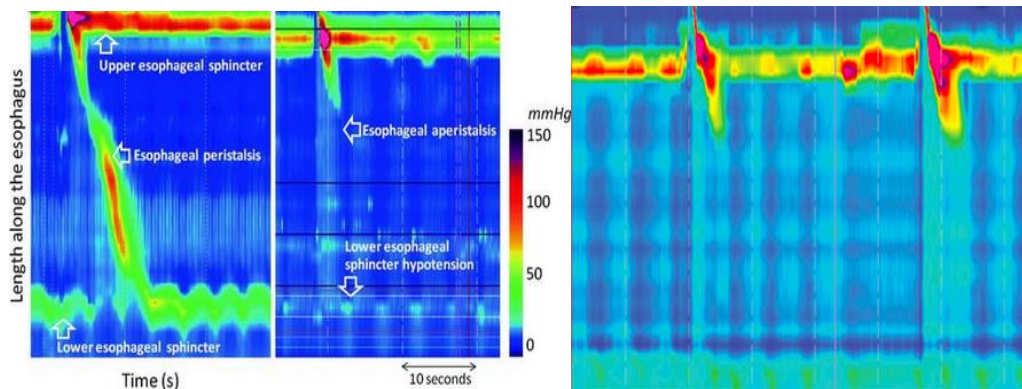
ANA SCREEN NEGATIVE	POSITIVE (A)	
ANA PATTERN	HOMOGENEOUS (A)	
ANA Titer 1	1:640 (H)	
SJOGREN AB A <1.0 NEG AI	<1.0 NEG	
SJOGREN AB B <1.0 NEG AI	<1.0 NEG	
OUTREACH HISTOLOGY SPECIMEN		
SCL-70 ANTIBODY <1.0 NEG AI	>8.0 POS (A)	
DsDNA Antibody	3	
C3 Complement 90 - 180 mg/dL	133	
C4 Complement 16 - 47 mg/dL	27	
THYROGLOBULIN AB < or = 1 IU/mL	<1	
Thyroid Peroxidase Antibodies <9 IU/mL	208 (H)	
Tsh		0.57
Thyroglobulin Antibody <=1 IU/mL		<1
Thyroglobulin(Beckman Second Generation) <0.05 ng/mL		0.12 (H)

ANA (795.79) POSITIVO, Patrón ANA homogéneo, títulos 1 ANA 1: 640(H), SJORGEN AB A negativo SJOGEN AB B negativo, SCL-70 ANTICUERPO >8.0 positivo negativo, DsDNA Anticuerpo 3 negativo, Anti Ro y anti La negativo, Anti TPO positivo, Complemento C3 133, Complemento C4 27 (Hospital Emory, 2015).

Figura #1. Radiografía de tórax antero/posterior y lateral

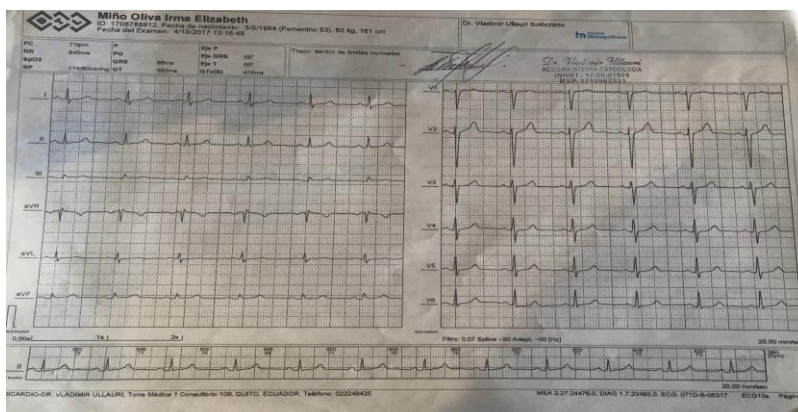
Se observa el diafragma con contornos bien definidos. No signos de derrame pleural ni neumotórax, aorta, hilos y dibujo vascular pulmonar sin alteraciones. No se observa áreas de condensación de aspecto neumónico ni nódulos. Silueta cardiaca de tamaño normal (Hospital Emory,2015)

Figura #2: Manometría



Manometría y se evidencia hallazgos compatibles con esófago de esclerodermia con ausencia de peristaltismo del cuerpo esofágico e hipotensión en esfínter esofágico inferior (Hospital Emory, 2016).

Figura #3. Electrocardiograma



Ritmo sinusal con frecuencia cardiaca dentro de rangos normales, no signos de alteraciones (Hospital Emory, 2016).

Figura #4. Ecocardiograma

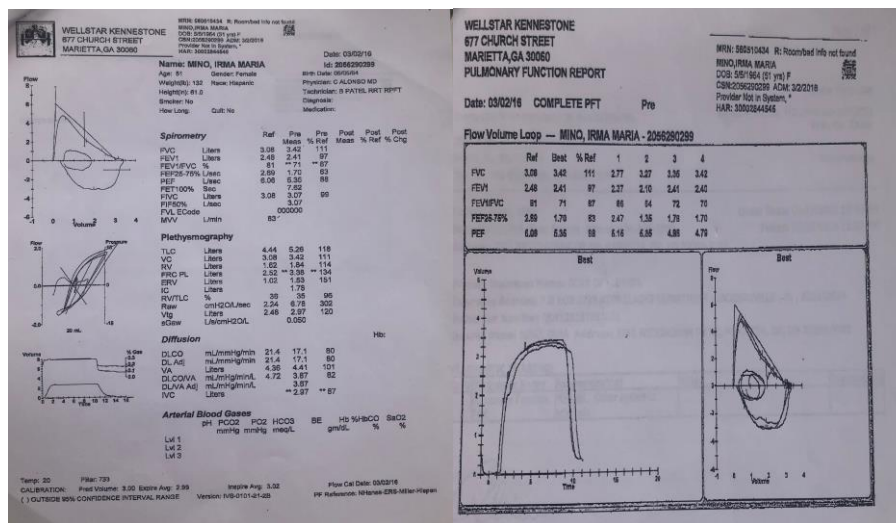
Anatomía cardiaca normal, coronaria izquierda y circumfleja en el percentil 95 y 99 respectivamente. Pericardio de aspecto normal sin derrame, insuficiencia tricúspide leve (fisiológico), pulmonar y mitral normales. Presión pulmonar de 29 mmHg. Concluyendo con un estudio normal (Hospital Emory, 2016).

Figura #5. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis contrastada

Los hallazgos demuestran riñones normales, no masas, no hidronefrosis. La vejiga normal. Se observa una masa de forma ovalada en la pelvis posterior de 1.8 x 3.9 cm.

Igualmente una masa de forma ovalada en región de pelvis posterior izquierda de 3.5 x 1.2 cm. Hígado y vesícula biliar normales. Imágenes de lóbulos pulmonares demuestran leve a moderado enfermedad intersticial bibasilar pulmonar. Hay una calcificación del nódulo hilar derecho. Se evidencia un nódulo de 7mm en el sulcus posterior en la región basal del lóbulo izquierdo (Hospital Emory,2016).

Figura #6. Prueba de Función pulmonar



Los resultados del examen de función pulmonar demuestran estar en rangos normales, con volúmenes pulmonares que evidencian atrapamiento de aire e hiperinflación. (Wellstar Kennestone, 2016)

Figura #7: Fenómeno de Raynaud en región distal de dígitos

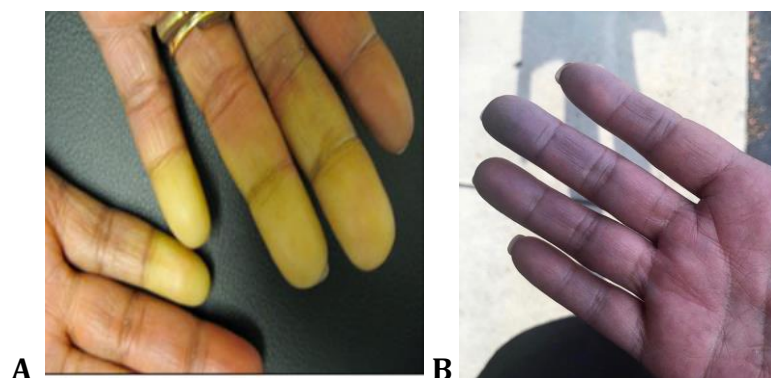


Imagen A demuestra palidez marcada en varios dedos como resultado del cierre de arterias digitales.

Imagen B demuestra la cianosis digital en varios de los dedos como resultado de la vasoconstricción en los vasos termorreguladores de la piel (Furst, 2018).

Figura #8. Ulceraciones digitales Isquémicas

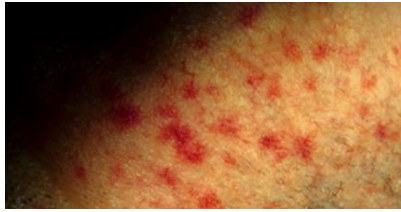


La ulceración de la piel ocurre en la punta de los dedos y / o sobre las articulaciones. La lesión en la región de las articulaciones interfalángicas proximales o metacarpofalángicas es causada por la baja de la circulación y la presión de las prominencias óseas subyacentes (Furst, 2018).

Figura #9: Edema en manos por Esclerosis sistémica



Los dedos, las manos y la cara son generalmente las primeras áreas del cuerpo involucradas en la esclerosis sistémica debido a daño vascular. La inflamación edematosa y el eritema pueden preceder a la induración de la piel (Wigle, F.,2018)

Figura #10: Telangectacias cutáneas

Se observa pérdida capilar y bucles dilatados tortuosos ya que la lesión vascular conlleva a crear una arquitectura capilar distorsionada (Wigle, F.,2018).

Manejo inicial y Tratamiento por sistemas

En pacientes con afectación cutánea progresiva y difusa que no tienen afectación visceral, se utiliza metotrexate (MTX) o micofenolato mofetilo (MMF). Idealmente, la terapia inicia dentro de los tres años después del diagnóstico. Si el paciente demuestra fracaso al MTX o MMF, se modifica a agentes inmunomoduladores como la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) o rituximab. Las dosis son administradas dependiendo de estadio y sintomatología de cada paciente. Igualmente, la aplicación diaria de lanolina o crema soluble en agua como emoliente puede ser añadida (Varga, 2019).

El prurito intenso puede ocurrir en las primeras etapas de SSc, y el rascado excesivo y la excoiación pueden exacerbar el cuadro. Los antihistamínicos son el tratamiento de primera línea. Mantener una lubricación adecuada de la piel es vital, las cremas lubricantes basadas en lanolina son más eficaces. La capsaicina o el mentol también pueden usarse para el alivio sintomático. Evitar la exposición repetida a factores ambientales como el calor o el secado excesivo de manos. Las dosis bajas de glucocorticoides orales (dosis diaria de menos de 10 mg de prednisona) pueden ser efectivas para mejorar el prurito severo (Furst, 2018).

En pacientes con ulceración y / o infección debido a calcinosis, la minociclina

oral, 50 a 100 mg diarios durante 6 a 12 semanas, se utilizan para las complicaciones y alivio del dolor. Si la minociclina es ineficaz, se inicia terapia con MTX, infliximab o rituximab (Furst, 2018).

El tratamiento inicial para el fenómeno de Raynaud incluye educación del paciente y modificaciones en el estilo de vida para mantener el calor corporal y evitar otros factores desencadenantes de la RP. La farmacoterapia de primera línea incluye los inhibidores de canales de calcio (CCB) como dihidropiridina. Si los CCB están contraindicados, la monoterapia con un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) tipo 5, un nitrato tópico, un bloqueador del receptor de angiotensina o un inhibidor de la receptación de serotonina (SSRIs) son opciones alternativas. Las dosis efectivas de amlodipino varían de 5 a 20 mg / día, y las dosis efectivas de nifedipina de acción prolongada varían de 30 a 120 mg / día. Se inicia con la dosis más baja y se incrementa de manera paulatina, dependiendo de la respuesta de cada paciente. La duración del fármaco y su dosis se determina por el período de observación para evaluar la mejora clínicamente significativa en la frecuencia y gravedad de las crisis, y adicionalmente por el grado en que se tolera el fármaco. En la mayoría de las situaciones no urgentes, la dosis se ajusta cada cuatro semanas y no con mayor frecuencia que cada 7 a 10 días (Wigle, 2018).

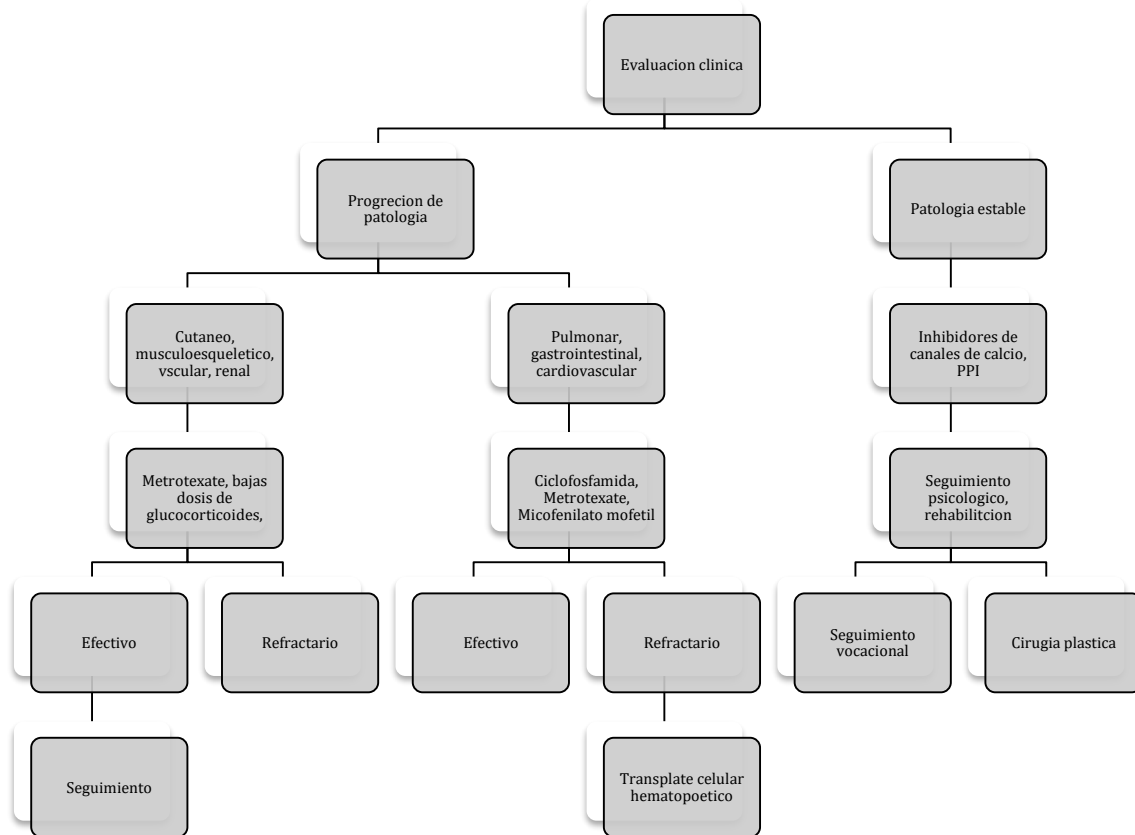
El agente antihipertensivo óptimo para la afectación renal es un inhibidor de la ECA. Captopril es el fármaco de elección. Una dosis baja de ECA se continúa indefinidamente, incluso si no es necesaria para el control de la presión arterial ya que es un protector renal. Los inhibidores de la ECA de acción más prolongada, como enalapril o ramipril, se prefieren a captopril para el mantenimiento de la presión arterial normal (Mann, 2019).

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son los medicamentos más efectivos para el tratamiento de reflujo gastroesofágico. Si el tratamiento con IBP es refractario, una vez al día deben ser tratados con terapia PPI dos veces al día. En pacientes con síntomas persistentes a pesar de la terapia IBP dos veces al día, se añaden fármacos procinéticos como Metoclopramida, cisaprida, domperidona para aliviar la sintomatología (Kaye-Barrett, 2018).

Actualmente, se desconoce el tratamiento óptimo para la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (SSc-ILD). Se prefiere el micofenolato mofetilo como terapia inicial sobre la ciclofosfamida debido a un mejor perfil de seguridad y una mejor eficacia. La dosis objetivo de micofenolato mofetilo (MMF) es generalmente entre 1,5 y 3 gr diarios, generalmente en dos dosis divididas. Comenzar con dosis más bajas puede mejorar la tolerancia gastrointestinal del paciente con MMF (Varga., Steen, 2019)

La insuficiencia cardíaca asociada con la fracción de eyección sistólica reducida se trata con fármacos estándar para la insuficiencia cardíaca: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), los desfibriladores cardioversores implantables (DAI) y la terapia de resincronización cardíaca (TRC). Se pueden considerar los betabloqueantes vasodilatadores, pero a menudo agravan los síntomas de Raynaud y es posible que no se toleren. Adicionalmente, los CCB pueden mejorar la perfusión y función del músculo cardíaco (Imazio, 2019).

Figura#11. Manejo inicial y Tratamiento



(Varga, 2019)

La fármaco terapia de esclerosis sistémica se enfoca en 3 pautas de medicamentos modificadores de la enfermedad: fármacos que evitan las lesiones vasculares, agentes inmunomoduladores e inmunodepresores y antifibróticos.

Los fármacos que evitan las lesiones vasculares: inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa, análogos de prostaglandinas, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, antagonistas del calcio, bloqueadores de receptores de endotelina, antagonistas de receptores de angiotensina. Se ha demostrado una buena respuesta a las crisis de fenómeno de Raynaud, la hipertensión arterial pulmonar y a las crisis renales (Furst, E.P. Clemens, 2016).

Control y seguimiento a largo plazo:

Es indispensable realizar exámenes de rutina para monitorizar el desarrollo de complicaciones orgánicas importantes. En especial, se observan complicaciones como la enfermedad cardíaca, la enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar y afectaciones renales, por lo que se aconseja revisiones a lo largo de su vida.

Para detectar anomalías cardíacas, se recomienda un ecocardiograma y electrocardiograma cada año. Igualmente, se debe realizar pruebas de laboratorio para analizar una respuesta adecuada a la terapia farmacológica, ya que fármacos los inmunosupresivos como el metrotexate son nefrotóxicos y la revisión de niveles de creatinina son necesarios.

El seguimiento continuo de la Esclerosis sistémica es vital para la calidad de vida de los pacientes que padecen de esta patología. Cada paciente debe ser monitorizado cercanamente ya que la patología en sí e incluso sus fármacos son de alto riesgo. Esta, como muchas otras enfermedades no tiene un régimen exacto para una evolución favorable, pero un adecuado tratamiento de farmacoterapia y modificaciones de estilo de vida pueden determinar no solo la longevidad de su vida, pero la calidad de la misma.

Debido a la sintomatología que esta enfermedad genera, a los órganos que afectada y a el grado de lesiones crea, el manejo tiene que ser modificado a cada paciente de manera individual. Es de suma importancia diagnosticar con rapidez y eficacia el subtipo de la enfermedad y el tipo de afectación de cada órgano para obtener un pronóstico favorable.

El manejo de cada paciente con esclerosis sistémica, es realizado enfocándose en la sintomática basada en cada órgano y respuesta a la farmacoterapia. Ya que esta enfermedad ataca a diversas partes del cuerpo, los pacientes con reflujo gastrointestinal pueden ser tratados con inhibidores de la bomba de protones, los pacientes se sufren de

crisis por fenómeno de Raynaud son frecuentemente tratados con bloqueadores de los canales de calcio, los pacientes con crisis renal de esclerodermia hipertensiva y ciertas alteraciones cardiacas son tratados con inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (ECA).

La fisioterapia ayudará a mantener la capacidad funcional, la fuerza muscular y el movimiento articular al tiempo que previene las contracturas de flexión. Debe realizarse de manera consistente ya que los regímenes irregulares e irregulares serán menos efectivos.

El uso de férulas correctivas puede ser necesario para tratar o prevenir contracturas. Las férulas pueden ser necesarias por un período prolongado de tiempo.

CONCLUSIONES

La esclerosis sistémica es una enfermedad multisistémica se que caracteriza por causar lesiones vasculares generalizadas y una fibrosis progresiva de la piel y los órganos internos que puede ser letal. El término esclerodermia se usa para describir un cambio en la piel en la cual tipo endurecida, engrosada con hiperpigmentación, siendo esta una de las características más distintivas de la esclerosis sistémica.

Los órganos internos con primordial lesión son el corazón, los pulmones, el sistema gastrointestinal y el riñón. El diagnóstico y los trastornos relacionados en esta enfermedad se enfocan en la presencia de hallazgos clínicos característicos y en el respaldo de pruebas serológicas específicas de la misma (Varga, 2019).

La incidencia y las tasas de prevalencia analizadas en varios estudios de SSc es diversa. El motivo de esta variación puede ser por el uso de en la clasificación de esta patología, al igual como las diferencias temporales y geográficas de cada estudio. Las tasas globales de incidencia varían globalmente de 8 a 56 casos nuevos por millón de personas por año, y las tasas de prevalencia están entre 38 y 341 casos por millón de personas por año.

Hay un aumento importante en el riesgo de muerte en pacientes que sufren de SSc. La mayoría de las muertes están asociadas con fibrosis pulmonar, hipertensión arterial pulmonar o causas cardíacas, por lo que se urge el diagnóstico temprano para el inicio rápido de modificación de estilo de vida y la adecuada farmacoterapia.

Es preciso realizar una evaluación antes de iniciar un esquema de tratamiento para establecer de forma precisa el subtipo de la enfermedad y para la evaluación del grado de compromiso de la enfermedad. Los autoanticuerpos que se analizan durante los exámenes serológicos, junto con la clínica son clave para juzgar el nivel de riesgo de una

futura lesión órganos internos.

El objetivo de la evaluación inicial realizada previo al inicio del tratamiento farmacológico, es determinar la distribución de la afectación de los órganos. Igualmente, esta evaluación es útil para decidir si la disfunción orgánica está relacionada con una inflamación o por vasoconstricción. Es de suma importancia establecer si estas lesiones se encuentran en etapas tempranas ya que el daño puede ser reversible y el inicio de farmacoterapia aún puede ser efectivo (Imazio, 2019).

Se recomienda evaluaciones indefinidas para analizar el grado de afectación cutánea, función renal, función pulmonar y la presencia o ausencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa. Analizando los resultados de laboratorio y las pruebas de imagen, se puede modificar el tratamiento para una mejor evolución y disminuir futuras complicaciones de la enfermedad y el tratamiento farmacológico.

Adicionalmente, es importante recalcar la importancia de la educación al paciente acerca de la enfermedad. La modificación de estilo de vida en estos pacientes puede disminuir su sintomatología de manera importante. Es significativo enseñar a los pacientes sobre el cuidado general de la piel al igual que evitar el contacto a sustancias irritantes. Evitar el frío, el trauma, el calor y la exposición al sol son medidas simples que pueden mejorar su calidad de vida. Debido a que el tratamiento causa inmunosupresión, es necesario recalcar a los pacientes con SSc que eviten el contacto con personas enfermas ya que la adquisición de una infección puede exacerbar los síntomas (Furst, 2018).

Las secuelas ante la enfermedad de SSc, son varias y estas son directamente relacionadas al tiempo de su diagnóstico, la adecuada farmacoterapia con cercano seguimiento por reacciones adversas a las mismas y a la adherencia al tratamiento de cada paciente. Una de las consecuencias del desarrollo de esta patología que ocasiona

más molestas en los pacientes son el fenómeno de Raynaud y el reflujo gastroesofágico. Estas se pueden controlar con un manejo adecuado de farmacoterapia y medidas físicas como mantener el cuerpo en una temperatura adecuada al igual que evitar alimentos agravantes.

Desafortunadamente, la SSc es una patología ampliamente desconocida. Por este motivo, es necesario realizar más estudios para recolectar información que pueda guiar a no solo una mejora en la sintomatología, pero en su cura. Se cree que la exposición a desencadenantes ambientales, al igual que virus o toxinas, y personas que son genéticamente susceptibles pueden desarrollar dicha patología, pero no se sabe el mecanismo. Hay nuevas pautas de tratamiento que han demostrado ser beneficiosas como el trasplante de células hematopoyéticas, pero no hay suficientes estudios para recolectar la adecuada evidencia (Furst., E.P. Clemens, 2016).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Denton, C. P. (2019, July). Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma). Retrieved September 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/pathogenesis-of-systemic-sclerosis-scleroderma>
- Fass, R. (2019, May). Approach to the evaluation of dysphagia in adults. Retrieved September 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/approach-to-the-evaluation-of-dysphagia-in-adults>
- Furst, D. E. (2018, March). Surgery in patients with systemic sclerosis (scleroderma). Retrieved September 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/surgery-in-patients-with-systemic-sclerosis-scleroderma>
- D.E. Furst, E.P. Clements, J.R. Seibol. (2016, April). Treatment of systemic sclerosis by potentially disease-modifying drugs. *Systemic Sclerosis*, 2.^a ed., pp. 351-361
- Kaye-Barrett, S. (2018, September). Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Retrieved September 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/gastrointestinal-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma>
- King, T. E. (2019, August). Approach to the adult with interstitial lung disease: Clinical evaluation. Retrieved July 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/approach-to-the-adult-with-interstitial-lung-disease-clinical-evaluation>
- Mann, J. F. E. (2019, May). Renal effects of ACE inhibitors in hypertension. Retrieved June 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/renal-effects-of-ace-inhibitors-in-hypertension>
- Imazio, M. (2019). Acute pericarditis: Treatment and prognosis. Retrieved August 14, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/acute-pericarditis-treatment-and-prognosis>
- Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41:507.
- Paik, J. J., & Varga, J. (2019, February). Neuromuscular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). Retrieved August 30, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/neuromuscular-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma>

- Varga, J. (2018, September). Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. Retrieved September 10, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults>
- Varga, J. (2019, February). Clinical manifestations, evaluation, and diagnosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). Retrieved June 1, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-diagnosis-of-interstitial-lung-disease-in-systemic-sclerosis-scleroderma>
- Wigley, F. M. (2018, February 11). Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon. Retrieved September 15, 2019, from <https://www-uptodate-com.ezbiblio.usfq.edu.ec/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-the-raynaud-phenomenon>