

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE:**

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

TEMA:

**“RELACIÓN ENTRE PATRONES CAPILAROSCÓPICOS E ÍNDICE DE
SEVERIDAD DE MEDSGER EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.HOSPITAL
LUIS VERNAZA. DICIEMBRE 2017- MAYO 2018”**

AUTOR:

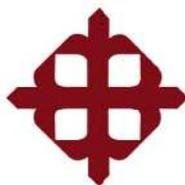
MD. DIANA PAOLA WILCHES REYES

DIRECTOR:

DR. MARIO MORENO

GUAYAQUIL – ECUADOR

2018



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

Certificamos que el presente trabajo fue realizado en su totalidad por *la Md. Diana Paola Wilches Reyes*, como requerimiento parcial para la obtención del Título de Especialista en Dermatología.

Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre año 2018

DIRECTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Dr. Mario Moreno

DIRECTOR DEL PROGRAMA:

Dr. Enrique Úraga P.



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD:

YO, Diana Paola Wilches Reyes

DECLARO QUE:

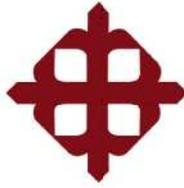
El Trabajo de investigación “Relación Entre Patrones Capilaroscópicos E Índice De Severidad De Medsger En Esclerosis Sistémica.Hospital Luis Vernaza. Diciembre 2017- Mayo 2018” previo a la obtención del Título de Especialista, ha sido desarrollado en base a una investigación exhaustiva, respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el texto del trabajo, y cuyas fuentes se incorporan en la bibliografía. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance científico del Trabajo de Investigación mencionado.

Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre año 2018

EL AUTOR:

Md. Diana Paola Wilches Reyes



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN:

YO, Diana Paola Wilches Reyes

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, la publicación en la biblioteca de la institución del trabajo de investigación de Especialización titulado: “Relación Entre Patrones Capilaroscópicos E Índice De Severidad De Medsger En Esclerosis Sistémica.Hospital Luis Vernaza. Diciembre 2017- Mayo 2018”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, a los 5 días del mes de septiembre año 2018

EL AUTOR:

Md. Diana Paola Wilches Reyes

1.AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer en primer lugar a Dios por permitir seguir adelante dándome fuerzas para continuar, a mis padres Paúl y Diana quienes han sido el pilar fundamental en el desarrollo de cada etapa de mi vida, a mi esposo Carlos, a mis hermanos, a mis suegros. A mi tutor Dr. Mario Moreno por su apoyo y enseñanzas constantes.

2. DEDICATORIA

Dedico esta investigación a mis padres y a mi esposo Carlos Eggeling pues son quienes me alegran cada día y mi apoyo incondicional.

Los amo eternamente.

3. RESUMEN

Antecedentes: La capilaroscopia ha resultado imprescindible para la valoración microscópica de la vasculopatía asociada a la esclerosis sistémica. El índice de severidad de Medsger (MSS) se usa para calificar la gravedad de la esclerosis en nueve sistemas de órganos. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo en el área de Dermatología y Reumatología de la consulta externa del hospital Luis Vernaza durante un período de seis meses (diciembre 2017 a mayo 2018) en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica y mayores de 18 años. **Resultados:** Se estudiaron 49 pacientes con una media de edad de $49,53 \pm 15,21$ años y una mediana (Me) de evolución de la enfermedad de 5,00 años. El 91,8% (45/49) de los pacientes fueron mujeres. Pacientes con patrón capilaroscópico normal, temprano y activo tuvieron una menor puntuación de MSS compuesto en relación a los pacientes con patrón capilaroscópico tardío (6,00 vs 7,42; p 0,0444). Se encontró además correlación significativa entre los patrones capilaroscópicos y el MSS compuesto, con un coeficiente rho de Spearman de 0.30 (IC 95 % 0,0202 - 0,536; P 0,0364). Al evaluar la correlación entre la puntuación de Rodnan y los patrones capilaroscópicos, se encontró que esta era significativa, Rho de Spearman (IC 95 % 0,00164 - 0,522; P 0,0490). **Conclusiones:** Existe una robusta relación entre los patrones capilaroscópicos y la severidad del daño visceral en pacientes con esclerosis sistémica.

Palabras Clave: capilaroscopía ungueal, esclerosis sistémica, puntuación de severidad de la enfermedad.

4. ABSTRACT

Background: Capillaroscopy has been essential for the microscopic evaluation of vasculopathy associated with systemic sclerosis. The Medsger severity index (MSS) is used to qualify the severity of sclerosis in nine organ systems. **Materials and Methods:** An observational, analytical, cross-sectional, retrospective study was conducted in the area of Dermatology and Rheumatology of the external consultation of the Luis Vernaza Hospital during a period of six months (December 2017 to May 2018) in patients with a diagnosis of sclerosis. Systemic and older than 18 years. **Results:** 49 patients were studied with an average age of 49.53 ± 15.21 years and a median (Me) of evolution of the disease of 5.00 years. 91.8% (45/49) of the patients were women. Patients with normal, early and active capillaroscopic pattern had a lower score of composite MSS in relation to patients with late capillary pattern (6.00 vs 7.42, p 0.0444). There was also a significant correlation between the capillaroscopic patterns and the composite MSS, with a Spearman rho coefficient of 0.30 (95% CI 0.0202 - 0.536, P 0.0364). When evaluating the correlation between the Rodnan score and the capillaroscopic patterns, it was found that this was significant, Spearman's Rho (95% CI 0.00164 - 0.522, P 0.0490). **Conclusions:** There is a robust relationship between capillaroscopic patterns and the severity of visceral damage in patients with systemic sclerosis.

Keywords: nailfold capillaroscopy, systemic sclerosis, disease severity score.

5. ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. AGRADECIMIENTO	V
2. DEDICATORIA	VI
3. RESUMEN	VII
4. ABSTRACT	VIII
5. ÍNDICE DE CONTENIDOS.....	IX
6. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.....	XIII
7. ÍNDICE DE ANEXOS.....	XV
8. INTRODUCCIÓN	1
9. EL PROBLEMA.....	2
9.1. IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO	2
9.2. FORMULACIÓN.....	2
10.OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	3
10.1. GENERAL	3
10.2. ESPECÍFICOS	3
11. MARCO TEÓRICO	4
11.1. GENERALIDADES DE ESCLEROSIS SISTÉMICA	4
11.2. EPIDEMIOLOGÍA	5
11.3. GENÉTICA	5

11.4. ETIOFISIOPATOGENIA EN ESCLEROSIS SISTEMICA.....	5
11.5. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA	9
11.6. FENÓMENO DE RAYNAUD	11
11.6.1 FISIOPATOGENIA DEL FENÓMENO DE RAYNAUD.....	11
11.6.2. CAUSAS DE FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO	12
11.7. FORMAS CLINICAS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA	13
11.7.1 FORMA DIFUSA:.....	14
11.7.2 FORMA LIMITADA:.....	15
11.8. INDICE DE SEVERIDAD DE MEDSGER: GENERALIDADES	16
11.8.1 VARIABLES DEL INDICE DE SEVERIDAD DE MEDSGER.....	17
11.9 MANIFESTACIONES DE ÓRGANOS INTERNOS	20
11. 9.1 PIEL: ULCERAS DIGITALES EN ESCLEROSIS SISTEMICA.....	20
11.9.2 RODNAN SKIN SCORE	22
11.9.2 MANIFESTACIONES GÁSTRICAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	23
11.9.2.1 DISMOTILIDAD ESOFAGICA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	24
11.9.3 MANIFESTACIONES PULMONARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	24
11.9.3.1 HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP)	25
11.9.3.2 ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI)	26
11.9.4. MANIFESTACIONES CARDÍACAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	27
11.9.5 MANIFESTACIONES RENALES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	28
11.9.6 MANIFESTACIONES ÓSTEO-MÚSCULO-ARTICULARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	30

11.9.6.1 MANIFESTACIONES ARTICULARES	30
11.9.6.2 MANIFESTACIONES MUSCULARES.....	31
11.9.6.3 MANIFESTACIONES ÓSEAS.....	31
11.10 MANIFESTACIONES VASCULARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	31
11.11 CAPILAROSCOPIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	32
11.11.1 PATRON ESCLERODERMIFORME	36
11.11.2 CAPILAROSCOPIA Y COMPROMISO DE ORGANO	38
11.12 AUTOANTICUERPOS ESPECIFICOS EN ESCLEROSIS SISTEMICA.....	39
11.13 TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	42
11. 14 PRONOSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA	43
12.FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS	45
13. MÉTODOS.....	46
13.1 JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO	46
13.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	46
13.2.1 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA O PARTICIPANTES DEL ESTUDIO.....	46
13.2.2 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	47
13.2.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	48
13.2.4 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
13.3 VARIABLES.....	49
13.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	49

14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....	52
15. DISCUSIÓN	60
16. CONCLUSIONES.....	63
17. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN.....	64
18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
19. ANEXOS	70

6. ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS

TABLA A ESCALA DE SEVERIDAD DE MEDSGER DE ESCLEROSIS SISTEMICA	20
TABLA B. PUNTUACIÓN DE RODNAN MODIFICADA PARA ENGROSAMIENTO DE LA PIEL	22
TABLA C. ASOCIACIONES CLÍNICAS ENTRE SUBTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA Y AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ESCLERODERMIA	41
TABLA D. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON LOS AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y ASOCIADOS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA	41
TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES	53
TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES DE ACUERDO A TERCILES DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD	54
TABLA 3. SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD SEGÚN PATRONES CAPILAROSCÓPICOS	55
GRÁFICO 1. PATRONES CAPILAROSCÓPICOS SEGÚN TERCILES DE MSS COMPUESTO	55
GRÁFICO 2. COMPARACIÓN ENTRE PUNTUACIÓN DE MSS SEGÚN PATRONES DE CAPILAROSCOPIA	56
GRÁFICO 3. COMPARACIÓN ENTRE PUNTUACIÓN DE MSS SEGÚN	

PATRONES DE CAPILAROSCOPIA.....	57
GRÁFICO 4. CONTINGENCIA ENTRES PATRONES CAPILARÓSCOPICOS Y AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA.	58
GRÁFICO 5. CORRELACIÓN ENTRE PUNTUACIÓN MSS Y AÑOS DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD.....	58
GRÁFICO 6. COMPARACIÓN DE PUNTUACIÓN DE RODNAN SEGÚN PATRONES DE CAPILAROSCOPIA.....	59

7. ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	70
ANEXO 2. RECOMENDACIONES PREVIAS A LA CAPILAROSCOPIA:	74
ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO:.....	75

8. INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es un desorden multisistémico del tejido conectivo, las manifestaciones clínicas que se presentan con frecuencia son: fenómeno de Raynaud, endurecimiento y estiramiento de la piel, compromiso de órganos internos.⁽¹⁾ Algunas manifestaciones de la enfermedad como inestabilidad vasomotora, hipertensión, disfunción cardiopulmonar y problemas del esófago son de difícil tratamiento, por lo que se necesita mediciones clínicas o de laboratorio para lo cual unidades europeas y norteamericanas trabajaron en un índice de severidad como primer paso para este fin.⁽¹⁾

Este Índice de Severidad de Medsger califica la gravedad de la esclerosis en 9 sistemas de órganos (salud general , tracto gastrointestinal, corazón, articulaciones, riñones, pulmones, músculo, vascular periférico , piel) cada uno puntuado por separado dependiendo del nivel de afectación.⁽²⁾

Además desde el siglo XIX ha sido descrito el compromiso vascular en las enfermedades inflamatoria sistémicas constituyendo la capilaroscopia un método no invasivo el mismo que permite la observación directa de la microvasculatura, desorden de la arquitectura capilar, aumento del diámetro de los capilares, hemorragias , disminución del número de capilares, y angiogénesis los mismos que sugieren daño endotelial.⁽³⁾ Durante los últimos años la Liga Europea contra el Reumatismo y Colegio Americano de Reumatología ha señalado la importancia de esta herramienta para el estudio de las colagenopatías. Cabe señalar que desde 1980 a 2012 se reportan aproximadamente 230 artículos acerca del uso de la capilaroscopia en distintas enfermedades reumáticas, considerando este método como una herramienta de diagnóstico fiable.⁽⁴⁾

La información que se obtendrá en este estudio analizar la relación que existe entre los patrones capilaroscópicos y el Índice de severidad de Medsger; así nos permitirá conocer el pronóstico de la enfermedad, por lo que se requiere una revisión de manera ordenada, crítica y exhaustiva de la bibliografía sobre el tema.⁽³⁾

9. EL PROBLEMA

9.1. IDENTIFICACIÓN, VALORACIÓN Y PLANTEAMIENTO

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune multisistémica del tejido conectivo ^(5,10) la misma que presenta diversas manifestaciones clínicas. Cabe señalar que para la relación entre la evolución de la microangiopatía y la aparición de las manifestaciones clínicas se ha empleado un método inocuo, no invasivo, reproducible, de bajo costo con alta sensibilidad y especificidad como es la capilaroscopia. ⁽²⁾

En el servicio de consulta externa de reumatología y dermatología del Hospital Luis Vernaza se cuenta con el capilaroscopio sin embargo hasta el momento no se ha estudiado la relación que existe entre las diferentes alteraciones de la capilaroscopia y los diferentes grados del Índice de Medsger en la población guayaquileña incluso estos datos no son encontrados a nivel de Latinoamérica, por lo que nos planteamos la presente problemática.

9.2. FORMULACIÓN

¿El índice de severidad de Medsger se asocia con los grados de los patrones capilaroscópicos?

10. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

10.1.GENERAL

Determinar las relaciones entre los patrones capilaroscópicos y el Índice de severidad de Medsger en pacientes con Esclerosis Sistémica.

10.2.ESPECÍFICOS

- 1.Determinar los patrones capilaroscópicos y el Índice de Severidad de Medsger.
- 2.Identificar la relación entre los autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémicas y los patrones capilaroscópicos
- 3.Relacionar el índice de Severidad de Medsger y los años de evolución de la enfermedad
- 4.Determinar la relación entre el Rodnan Skin Score con los patrones capilaroscópicos

11. MARCO TEÓRICO

11.1. GENERALIDADES DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica (ES), se la conoce también como escleroderma (skleros [duro] y derma [piel]) es una enfermedad autoinmune heterogénea multisistémica de etiología desconocida.⁽⁵⁾ Es una enfermedad grave del tejido conectivo en la que son eventos claves la disfunción vascular, fibrosis tisular y desregulación inmune, presenta una clínica heterogénea, pero la piel y los cambios vasculares son lo distintivo de la enfermedad. Comprende dos formas predominantes de acuerdo a la extensión del compromiso cutáneo, forma cutánea limitada que se caracteriza por el compromiso cutáneo de cara, cuello, proximal a rodillas y codos; y la forma cutánea difusa con fibrosis extensa de la piel de la cara, tórax y afectación de la piel distal a codos y rodillas. Además, el compromiso vasculopático es una de las más importantes complicaciones de la enfermedad y principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.^{(6) (7)}

El espectro de la enfermedad varía desde la fibrosis generalizada rápidamente progresiva de la piel y los órganos internos vitales, como corazón, pulmones, tracto gastrointestinal y riñones, hasta una forma más indolente que se desarrolla durante un largo período de tiempo. El pronóstico se ve afectado por la extensión y afectación de órganos internos y otros factores, y aunque no hay cura total para la esclerosis sistémica, pueden tratarse algunas manifestaciones de enfermedad como inestabilidad vasomotora, hipertensión, disfunción cardiopulmonar y problemas esofágicos.⁽¹⁾

Como en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, la esclerosis se caracteriza por fases tempranas de actividad. El daño vascular se da por vasos pequeños, caracterizada por infiltración periférica de células mononucleares vasculares e intersticiales. Se considera además que, en las etapas tardías de la enfermedad, todo el proceso puede evolucionar a cambios fibróticos irreversibles de los tejidos y órganos afectados.⁽⁸⁾

11.2. EPIDEMIOLOGÍA

Su incidencia es de 19 casos por 1.000.000 de habitantes/año en Estados Unidos y su prevalencia en adultos es de alrededor de 242 casos por 1.000.000; otros estudios estiman una prevalencia de 1/25.000 adultos.⁽⁹⁾ Se presenta en mujeres con una relación 3:1 a 8:1 con respecto a los hombres, su pico de incidencia es de 45 a 64 años. Afecta todos los grupos raciales con mayor frecuencia a la población afrodescendiente y en los indios nativos americanos.⁽⁷⁾

11.3. GENÉTICA

La esclerosis sistémica tiene asociación con HLADR1, DR·5 y DR7. Genes relacionados con citoquinas IL8. Se ha demostrado una asociación entre un solo polimorfismo de nucleótido en el codón 10 del gen que codifica TGFβ-1 y la presencia de fibrosis pulmonar. Marcadores genéticos como HLA DRW6 y DRW52 se encuentra relacionado con hipertensión pulmonar (HP). Pacientes con anticuerpos anti centrómero parecen tener hipertensión pulmonar aislada y los ATI (anti topoisomerasa) se han asociado con HLADRBI-II, cuyo alelo 1104 está ligado a la presencia de fibrosis pulmonar.⁽¹⁰⁾

11.4. ETIOFISIOPATOGENIA EN ESCLEROSIS SISTEMICA

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad multifactorial donde la asociación de variantes genéticas contribuye en conjunto a la susceptibilidad genética. El riesgo de enfermedad sería dependiente de efectos acumulados más que de un marcador genético individual. Por el alto grado de superposición de factores genéticos de riesgo para ES y otras enfermedades autoinmunes se evidencia la llamada “autoinmunidad compartida”. Este concepto implica una base genética similar, algunos factores adicionales regularían el desarrollo de una determinada enfermedad autoinmune. Entre estos factores se encontrarían factores ambientales, modificaciones epigenéticas y variantes genéticas poco frecuentes.⁽¹⁰⁾

Es interesante decir que la ES comparte genes de susceptibilidad con el lupus eritematoso sistémico (LES) y la artritis reumatoidea (AR) como IRF5, STAT4 y

CD247, poniendo de manifiesto la “autoinmunidad compartida”. El factor de riesgo más importante es tener un familiar que sufra la enfermedad. El riesgo se incrementa de 13 a 15 veces sobre el de la población general, y de ser un hermano de 15 a 19 veces. El riesgo relativo de desarrollar Esclerodermia Sistémica es de 1.6% en familiares de pacientes con ES y de 0,026% en la población general. Entre las enfermedades autoinmunes es la que posee menor concordancia entre gemelos monocigóticos (4,2%). Se han identificado múltiples factores genéticos de susceptibilidad para ES y sus diferentes fenotipos clínicos.⁽¹⁰⁾

Se encontraron polimorfismos de nucleótido único (PNU) en la señalización de receptores de células T y B que propiciaron la hipótesis de que la ES habría un defecto en la interacción de estos linfocitos. En la señalización de las células T el PNU se ubica en el gen codificante STAT4. También se asociaron a un mayor riesgo de desarrollo de ES, PNU en TNFSF4 que codifica la superfamilia de TNF ligando 4, que es el ligando natural del receptor de TNF, expresado en la superficie de las células T y relacionado a la supervivencia y proliferación de ese linfocito.⁽¹⁰⁾

La variante de TBX21 se relaciona a susceptibilidad a ES sin discriminar fenotipo, mientras que la variante de NLRP1 confiere susceptibilidad para ES, AAT (anti-topoisomerasa) positivo y alveolitis fibrosante. También se asociaron defectos en la señalización de células B con la patogénesis de la ES, como PNU en las regiones FAM167A-BLK, en esclerosis sistémica limitada, ACA positivo. BLK es una quinasa expresada en los timocitos que está implicada en la cascada de señales del receptor del LB. Además BANK1 reveló asociación significativa en pacientes con ES.⁽¹⁰⁾

En cuanto a la etiología es desconocida, pero actualmente se cree que la enfermedad puede comenzar como una respuesta autoinmune (30% adultos y 2-5% niños asocian una enfermedad autoinmune concomitante) a un antígeno desconocido, se ha visto involucrado en este papel tanto a la inmunidad celular como a la humoral.^{(10) (11)}

Las tres características fisiopatológicas son: daño endotelial, la respuesta inmune y la acumulación excesiva de componentes del tejido conectivo por la activación de fibroblastos que conduce a una mayor deposición de la matriz extracelular.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ La

respuesta inmune innata y adaptativa se activan en áreas perivasculares, con liberación de mediadores inmunológicos tales como citoquinas, factores de crecimiento siendo el más importante hasta ahora estudiado el factor de crecimiento transformante – β , pero también se han identificado factor derivado de las plaquetas y endotelina-1. ^{(7) (12)}

El TGF β regulado aumenta la producción de colágeno, fibronectina y proteoglicanos, y disminuye la producción de proteasas y disminución de las metaloproteinasas de la matriz, e inhibición de las mismas por anticuerpos anti-MMP1 que son específicos de la enfermedad. Además, pequeñas moléculas GTPasa Rac1 ayudan a la persistencia de miofibroblastos. ⁽¹⁰⁾

El mecanismo del daño vascular no está bien entendido, pero la hipótesis que se plantea en la interacción de las células inmunes con el endotelio vascular y se observa un desequilibrio en el sistema fibrinolítico. Los estudios sugieren que las lesiones microvasculares pueden preceder a la afectación severa de los órganos internos. El daño microvascular periférico en la esclerosis se caracteriza por alteraciones estructurales de los capilares con disminución de la densidad, capilares gigantes, agrandados, hemorragias, también se encuentra presente capilares ramificados y desorganización del conjunto vascular.⁽¹¹⁾ Los factores desencadenantes de las lesiones vasculares son: exposición ambiental, traumas, radiación, infecciones o drogas, anticuerpos anti-endoteliales, mecanismos de mimetismo molecular, fenómeno de microquimerismo y estrés oxidativo.⁽¹⁴⁾

El microquimerismo es la presencia en un huésped de una población de células provenientes de otro individuo. La forma más común está dada por la transmisión de células durante el embarazo. Estas células indiferenciadas podrían estar quiescentes en nichos como la médula ósea hasta ser activadas hacia una estirpe inmune como respuesta a un estímulo ambiental. También cumple una función reparadora sobre tejido dañado adoptando su fenotipo. ⁽¹⁰⁾

En la piel lesionada de la esclerosis sistémica, la fibrosis tisular progresiva implica la deposición excesiva de fibrillas de elastina, fibronectina (FN), colágenos fibrilares (tipo I y III), así como la alteración de las enzimas que median las modificaciones

postraduccionales del colágeno1. Esto se asocia con una mayor presencia de miofibroblastos α de actina de músculo liso (a-SMA), que son mediadores del remodelado fibrótico del tejido. Por lo tanto, aunque la patogénesis de la esclerosis sistémica sigue sin estar clara, se deduce que la activación de los miofibroblastos es el paso más avanzado después del daño microvascular, la reactividad autoinmune y la reacción inflamatoria. ⁽¹⁵⁾

La endotelina 1 (ET-1) es uno de los mediadores conocidos de la fibrosis, que induce la transición de los fibroblastos a miofibroblastos y luego aumenta la producción de proteína de la matriz extracelular (MEC). Se demostró que la señalización constitutiva de ET-1 era necesaria para activar el programa del gen profibrótico inducido por la transformación del factor de crecimiento β 1 tanto en el pulmón humano como en los fibroblastos cutáneos. Debido a que la relación entre ET-1 y sus receptores (ETA y ETB) es fundamental para sus efectos, se recomienda bloquear esta interacción con los antagonistas del receptor ET (ETRA) para contrarrestar el proceso profibrótico. ⁽¹⁵⁾

El proceso de transición endotelial a mesenquimal (EndoMT) se caracteriza por la capacidad de las células endoteliales vasculares para expresar marcadores de miofibroblastos (es decir, a-SMA, vimentina, proteína específica de fibroblastos S100A4 1) y para diferenciarse en miofibroblastos. Este mecanismo parece estar implicado en varias afecciones fibróticas, como: hipertensión pulmonar idiopática, fibrosis cardíaca, renal, diabetes y en la esclerosis sistémica. Se confirmó que ET-1 aumentaba la expresión de a-SMA, COL-1 y FN en SSc cultivadas y fibroblastos de piel control, sugiriendo y se observó un papel en la patogénesis de esclerosis sistémica. ⁽¹⁵⁾ (**Figura 1**)

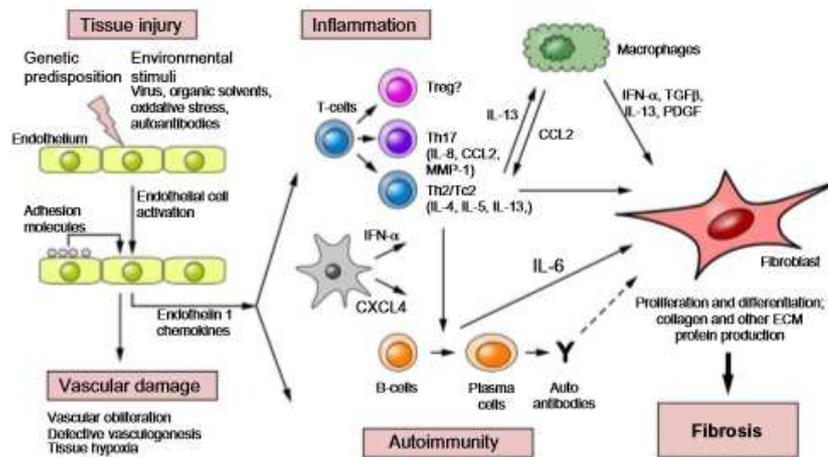


Figura 1 Etiopatogenesis de la Esclerosis Sistémica. Fuente: Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis 2016 ⁽¹⁶⁾

11.5. DEFINICIÓN Y CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

La Esclerosis Sistémica está caracterizada por el compromiso difuso del tejido conectivo, vasos de la piel y órganos internos, que progresa al endurecimiento y fijeza (esclerosis) de los tegumentos. Las alteraciones vasculares se expresan por: el fenómeno de Raynaud. Ambas alteraciones comprometen los órganos internos, que podrían ser los únicos afectados. El mecanismo íntimo es la producción aumentada de colágeno de la dermis, hipodermis, y/u órganos internos con engrosamiento, hialinización, y alteraciones vasculares aún no establecidas en sí mismas y en su relación con la fibrosis.⁽¹⁰⁾

En 1980 el American College of Rheumatology (ACR) propuso los criterios preliminares de clasificación para facilitar el diagnóstico y caracterizar los distintos espectros de la enfermedad: un criterio mayor (presencia de induración de articulación proximal metacarpo o metatarso falángica) y tres criterios menores (esclerodactilia, úlceras en los pulpejos de los dedos, y patrón intersticial pulmonar determinado por radiología). Un paciente es diagnosticado si cumple con un criterio mayor y dos criterios menores ; hay pacientes que quedan excluidos según estos

criterios.⁽⁵⁾ Además en 1988, LeRoy et al propusieron nuevos criterios que incluían características clínicas, autoanticuerpos y resultados de la capilaroscopia, aquí destacaron las diferencias entre los dos subconjuntos principales de esclerodermia.⁽¹²⁾

LeRoy en el 2001 lo clasifica en esclerosis limitada y difusa. La esclerosis limitada incluye: acroesclerosis (Sellei, 1934) con compromiso en cara , cuello , manos y/o antebrazos y CREST (Winterbauer,1964), se asocia a anticuerpos ACA (anticentrómero) en 70% de esta forma clínica (30% de las esclerodermias) y con mayor frecuencia en la raza blanca caucásica que en la negra; en el CREST se observa esclerodactilia, calcinosis, telangiectasias.⁽¹⁵⁾ En el 2009 el grupo EUSTAR (EULAR Scleroderma Trial and Research group) propuso criterios diagnósticos de preesclerodermia y esclerosis precoz, considerando así tres criterios mayores: Fenómeno de Raynaud, positividad de anticuerpos característicos (ANA, antitopoisomerasa, anticentrómero) y videocapilaroscopia, como criterios adicionales menciona: calcinosis , puffy fingers, úlceras digitales, disfunción del esfínter esofágico inferior, telangectasias y patrón de vidrio esmerilado en tomografía. Se propone el diagnóstico de Esclerosis Sistémica muy temprana si se cumplen tres criterios mayores o bien dos mayores y un adicional.⁽⁵⁾

En el 2013 LeRoy modifica la clasificación e incluye dos nuevos subtipos sin esclerodermia y preesclerodermia. Así se determinaron cuatro subtipos: 1) Preesclerodermia: caracterizada por induración cutánea y de afectación orgánica característica , con presencia de Fenómeno de Raynaud , alteraciones capilaroscópicas y autoanticuerpos específicos positivos; 2) Esclerosis sistémica difusa: induración cutánea distal y proximal en codos y rodillas, Fenómeno de Raynaud de inicio reciente (1 a 2 por año); 3) Esclerosis sistémica limitada: induración cutánea distal a codos y rodillas, induración cérvico facial, afectación visceral tardía (hipertensión arterial pulmonar 10-19 % de casos); 4) Esclerodermia sin esclerodermia , ausencia de induración cutánea con afección visceral característica de esclerodermia sistémica (fibrosis pulmonar, crisis renal esclerodérmica, cardiopatía o afectación digestiva), autoanticuerpos específicos positivos , y alteraciones capilaroscópicas.⁽⁵⁾

11.6. FENÓMENO DE RAYNAUD

En 1862 Maurice Raynaud publicó, la primera descripción, se define como episodios vasoespásticos, que se manifiestan con cianosis o palidez en los dedos de las manos y los pies, generalmente con posterior hiperemia por reperfusión, dado por vasoconstricción paroxística y reversible de pequeñas arterias y arteriolas. Se acompaña de parestesias y disestesias que puede producir ulceraciones y necrosis. ⁽¹⁰⁾

11.6.1 FISIOPATOGENIA DEL FENÓMENO DE RAYNAUD

La vasoconstricción es dada por un desequilibrio entre los factores vasculares, neurógenos y humorales. (*Figura 2*)

Factores vasculares: En el FR primario, la alteración vascular es debido a una alteración endotelial. Existe una hiperactividad de los sistemas vasoespásticos potentes, como el alfa-2-adrenérgico y la endotelina 1, la tirosinquinasa, la angiotensina II y la serotonina. A su vez coexiste una afectación en los sistemas vasodilatadores, como el óxido nítrico y la prostaciclina. En el FR secundario (especialmente asociado a ES), la vasculopatía estructural (cambios proliferativos de la íntima y fibrosis de la media y adventicia) predomina sobre la disfunción endotelial. ⁽¹⁰⁾

Factores neurógenos: Sistema nervioso autónomo juega un papel importante en la termorregulación. ⁽¹⁰⁾

Una disfunción de los sistemas simpático y parasimpático y de las fibras sensitivas aferentes de la unión neurovascular, promueve una menor liberación de neuropéptidos vasodilatadores (péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, la neuroquinasa A, el péptido intestinal vasoactivo y el neuropéptido Y) resultando en la vasoconstricción. Hay mayor respuesta vascular de los receptores alfa-2adrenérgicos frente a los estímulos (frío, injuria o inflamación), incrementando la vasoespasticidad. ⁽¹⁰⁾

Factores humorales: Los factores intravasculares pueden comprometer el flujo de la microcirculación arterial, como activación plaquetaria (incrementos de tromboxano y

trombomodulina circulantes), disminución de la fibrinólisis (dada por aumento de los niveles del antígeno activador del plasminógeno tisular), activación leucocitaria, reducida deformidad de los glóbulos rojos, incremento de la viscosidad sanguínea y el estrés oxidativo. ⁽¹⁰⁾

Al tabaquismo se lo ha relacionado con mayor severidad de la isquemia digital tal vez vinculado a un incremento en la viscosidad, disminución de la fibrinólisis y al alto contenido de radicales libres en el humo del cigarrillo. Los estrógenos incrementarían la expresión del receptor α_2c a nivel del músculo liso vascular incrementando la vasoconstricción durante el frío. Se ha observado una mayor prevalencia de FR en mujeres posmenopáusicas que recibían como terapia de reemplazo hormonal estrógeno. ⁽¹⁰⁾



Figura 1 Fases de palidez de Fenómeno de Raynaud. Fuente: Fase de la palidez. Raynaud's Phenomenon. The New England Journal of Medicine 2016⁽¹⁷⁾

11.6.2. CAUSAS DE FENÓMENO DE RAYNAUD SECUNDARIO

Enfermedades autoinmunes: la más común es la Esclerosis Sistémica (presenta el 100% en algún momento de su evolución). Puede hallarse en la Enfermedad mixta del tejido conectivo, Lupus eritematoso sistémico, Síndrome de Sjögren, Dermatomiositis y Polimiositis, Artritis reumatoidea, Cirrosis biliar primaria. Fármacos y tóxicos: derivados ergotamínicos, metisergida, bleomicina, cisplatino, vinblastina, ciclosporina, interferón alfa y beta, bloqueadores alfa, clonidina, anfetamina, cocaína. Exposición a cloruro de polivinilo, nicotina. Endocrinopatías: feocromocitoma, hipotiroidismo, síndrome carcinoide, diabetes mellitus. ⁽¹⁰⁾

Enfermedad arterial: arteriosclerosis - Síndrome salida del tórax superior

vasoespástica (migraña, angina de Prinzmetal), vasculitis sistémica - tromboangeítis obliterante (enfermedad de Buerger) - tromboembolismo arterial. Laborales: martillo neumático - máquinas pulidoras o moledoras. Trabajadores con frío (frigoríficos, despachadores de alimentos fríos). Enfermedades hematológicas y neoplásicas: policitemia vera, trombocitosis, linfomas, metaplasia mieloide, mieloma múltiple, macroglobulinemia, crioglobulinemia, crio-fibrinogenemia, crioaglutininas, Neoplasias malignas (pulmón, ovario, etc.). Infecciones: Parvovirus B19, Helicobacter pylori. Misceláneas: Síndrome del túnel carpiano, Síndrome de dolor regional complejo. ⁽¹⁰⁾

El FR secundario se da en personas mayor a los 30 años; episodios intensos, dolorosos, asimétricos o asociados a lesiones isquémicas de la piel; hallazgos clínicos sugestivos de enfermedad del tejido conectivo; anticuerpos específicos y evidencia de lesión microvascular en la capilaroscopia. En enfermedades reumáticas asociadas el FR se halla en: Esclerosis Sistémica (ES) (90%-100%), Lupus Eritematoso Sistémico (LES) (10- 45%), Síndrome de Sjögren (30%), miositis inflamatorias (20%) y Artritis Reumatoide (AR) (10-20%). ⁽¹⁰⁾

Su estudio incluye: anticuerpos antifosfolípidos, crioglobulinas y crioaglutininas, ecografía doppler arterial o arteriografía para descartar otras patologías en ataques asimétricos, digitales, pulsos ausentes o asimetría en la tensión arterial comparativa bilateral (vasculitis, tromboangeítis obliterante, enfermedad embólica o síndrome de compresión neurovascular de la salida superior del tórax), capilaroscopia; biopsia cutánea. ⁽¹⁰⁾

11.7. FORMAS CLINICAS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Los subconjuntos clínicos de esclerosis sistémica varían en progresión y severidad, desde engrosamiento generalizado de la piel con afectación visceral rápidamente progresiva y con frecuencia fatal (esclerodermia difusa) hasta afectación cutánea aislada y progresión lenta antes de que se desarrolle la enfermedad visceral. Esta última forma se denomina esclerodermia cutánea limitada o síndrome CREST (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia,

telangiectasias). La esclerosis sistémica puede solaparse con otros trastornos reumáticos autoinmunes, como dermatomiositis y la enfermedad mixta del tejido conectivo. ⁽¹⁸⁾

Algunos pacientes presentan dolor musculoesquelético que podría simular una enfermedad inflamatoria de las articulaciones. Ocasionalmente, otros síntomas sensoriales regionales como neuralgia del trigémino o glosa faríngea o neuropatía están presentes. Puede informarse hinchazón de las extremidades inferiores y debilidad o fatiga muscular, especialmente en la esclerosis sistémica cutánea difusa en etapa temprana. Otros síntomas comunes son: pérdida de peso y falta de apetito. La presentación de estos síntomas debería impulsar una investigación urgente y exhaustiva para excluir complicaciones cardiorrespiratorias que podrían requerir tratamiento urgente. El examen clínico permite que las principales características de la enfermedad, así como la afectación de la piel, la vasculatura y el aparato locomotor, sean definidos y clave para hacer un diagnóstico definitivo. ⁽¹⁹⁾

11.7.1 FORMA DIFUSA:

La forma difusa afecta a personas más jóvenes (2da o 3era década), igual a hombres y mujeres, compromete toda la superficie cutánea, con frecuente hiperpigmentación difusa y discromía en “sal y pimienta”. Se asocia con: anticuerpos antitopoisomerasa del ADN (Scl70) en 70-76 % de los casos, con anticentrómero 8%, anticuerpos anti pequeños ribonucleoproteínas del núcleo incluidas en el patrón antinucleolar (antifibrilarina: anticuerpos anti U3-RNP) con miositis y fibrosis pulmonar, con respecto articular y asociación con anticuerpos anti polimerasas del RNA I y III (anti RNA-P I y III). ⁽¹⁰⁾

Clínicamente el fenómeno de Raynaud es concomitante o aparece hasta un año después de hacerse notable la esclerosis. La esclerosis bajo un aspecto edematoso, aparece distalmente (manos) o extenderse en forma centrífuga desde el abdomen; al mismo tiempo aparece un año antes el fenómeno vasomotor. Barnet ha descrito una forma llamada Tipo II, equivalente a lo llamado Acroesclerosis II por el Prof. B. Nudenberg, que correspondería a formas intermedias (con pronóstico y sobrevida intermedia), ya que pueden presentar fibrosis pulmonar, aunque no son difusas. La

esclerosis asciende a los antebrazos sin comprometer en forma difusa el tegumento.⁽¹⁰⁾

11.7.2 FORMA LIMITADA:

Incluye: Acroesclerosis (Sellei, 1934) y CREST (Winterbauer, 1964), pero es un término más amplio que se identifica con la llamada Acroesclerosis, y no presupone la presencia de los elementos del llamado CREST. Fue descrita por Sellei, afecta más a mujeres, con compromiso en cara, cuello, manos, y /o antebrazos. El fenómeno de Raynaud precede en años a la instalación clínica de la esclerosis. Raramente esta forma clínica presenta fibrosis pulmonar con anticuerpos To/Th (patrón nucleolar en la IFI) y su pronóstico se ensombrece en ese caso (2,5% de las esclerodermias sistémicas).⁽¹⁰⁾

CREST: Es una variante de la forma limitada. Es discutido, porque sus elementos pueden hallarse también en ES con esclerosis extendida. El 52-82% presenta positividad para anticuerpos anticentrómero, antisclero70 el 13% y es más frecuente en raza blanca caucásica. Al examen físico observamos esclerodactilia, esclerosis poco notable en cara, sin microstomía; telangiectasias poliédricas que afectan cara, manos y puede extenderse; la calcinosis puede estar presente o ser un CREST incompleto. Las telangiectasias pueden no estar presentes y existir calcinosis extendida (Síndrome de Tibierge y Weissenbach: Esclerodermia con concreciones cálcicas). Presenta asociación con hipertensión pulmonar y cirrosis biliar primaria.⁽¹⁰⁾

Se han considerado como formas tempranas de la esclerosis sistémica: “very early SSc: Existe 4 signos o síntomas necesarios para este diagnóstico son: fenómeno de Raynaud, dedos suculentos (tendiendo a la esclerodactilia, anticuerpos específicos (Scl70 o anticentrómero) y anomalías capilaroscópicas de patrón esclerodérmico, requiriendo al menos dos o tres de estos ítems. “overlap” con alguna enfermedad del tejido conectivo; tienen bajo el skin score de Rodnan, menos fibrosis pulmonar, crisis renales y contracturas articulares, se parece más a la SSc limitada. Se desarrolla sinovitis, debilidad muscular y atrofia; 50% tendrían factor reumatoide positivo. La frecuencia de overlap sería mayor para la superposición con miositis, siguiendo en

frecuencia la AR, Sjögren y LES. ⁽¹⁰⁾

Los síntomas más comunes en la esclerosis sistémica son: fenómeno de Raynaud, poliartralgia, disfagia, ardor de estómago e hinchazón, endurecimiento de la piel y contracturas de los dedos. Se observa dismotilidad esofágica y el esfínter esofágico inferior es incompetente; reflujo gastroesofágico y estenosis secundaria. La mucosa muscularis intestinal se degenera y se desarrolla pseudodivertículos en colon e ileón. A nivel de pulmón se desarrolla fibrosis intersticial y peribronquial o hiperplasia de la íntima de las arterias pulmonares pequeñas; si es de larga duración, puede producirse hipertensión pulmonar. ⁽¹⁸⁾

Se producen fibrosis miocárdica difusa o anomalías de la conducción cardíaca. La hiperplasia de la íntima de las arterias interlobulares y arqueadas puede desarrollarse dentro de los riñones, causando isquemia renal e hipertensión. ⁽¹⁸⁾

La ecografía de piel y partes blandas puede ayudar en tal sentido, igualmente la evaluación del infiltrado, fibras colágenas y elásticas y densidad cutánea. La asociación con anticuerpos antifosfolípido en ambas formas clínicas (limitada y difusa) aporta elementos clínicos, sin presencia de livedo, pero que presenten ulceraciones digitales y distales. ⁽¹⁰⁾

11.8. INDICE DE SEVERIDAD DE MEDSGER: GENERALIDADES

Para entender un poco más sobre el índice de severidad de Medsger primero tenemos que saber tres conceptos claves: 1. La gravedad que es el efecto total de la enfermedad en la función del órgano; tiene componentes irreversibles y reversibles. 2. El daño es el componente de severidad que es irreversible. 3. La actividad es el componente de severidad que es reversible; la actividad puede causar poco o ningún daño puede ser reemplazada completamente por daño. Se han encontrado limitaciones de los estudios sobre la esclerosis sistémica la falta de un método estandarizado para determinar la gravedad de la enfermedad, ya sea en un sistema de órgano individual o global. ⁽²⁰⁾

Una escala de gravedad de la enfermedad sería útil para evaluar el estado de la enfermedad en un momento dado (de corte transversal) y para observar la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo (longitudinal). Esta escala también ayudaría a desarrollar variables de estratificación y a medir la eficacia del tratamiento en ensayos clínicos. Inicialmente, la gravedad de la enfermedad en la esclerosis sistémica puede ser mínima y se atribuya a la actividad (inflamación / edema reversible) en lugar de daño (fibrosis irreversible). Luego en la historia natural de la enfermedad, la actividad y el daño pueden contribuir más equitativamente a la gravedad. Sin embargo, en la etapa tardía de la enfermedad, el mayor componente de la gravedad será el daño (fibrosis) con poca o sin actividad. ⁽²⁰⁾

Esta escala de gravedad tiene limitaciones como medida de la actividad de la enfermedad. En primer lugar, el objetivo de la escala de gravedad era incluir componentes de actividad y daño, al preparar se excluyeron variables (rango de sedimentación, presión diastólica, creatin kinasa), estas variables se consideraban representativas de la enfermedad. Segundo, da como resultado 9 puntajes de severidad, 1 para cada órgano evaluado, en lugar de un puntaje general; por lo tanto, esta escala no es tan fácil de usar. La ausencia de limitación que los autores de la escala reconocieron específicamente. Finalmente, no se conoce su receptividad al cambio. ⁽²¹⁾

11.8.1 VARIABLES DEL INDICE DE SEVERIDAD DE MEDSGER

Las variables que se identifican son: 1) Sistema general de salud: se evalúa pérdida de peso en Kg empieza con el peso basal del paciente antes de presentar esclerosis. La escala es: 0(normal)= <5%; leve 5-10%; moderado=10-15%; severo= 15-20% y etapa final severo=> 20%. La hemoglobina es una alternativa al volumen de células empaquetadas (PCV o hematocrito), como sigue: 0 (normal) = 12,3 G / dl o mayor; leve = 11,0 - 12,3g/dl; moderado = 9,7 - 11,0g/dl; 3 (severo) = 8,3 - 9,7g/dl; y muy severo = <8,3 g / dl. ⁽²⁰⁾

2) Sistema vascular periférico: se utiliza para observar espectro de los vasos de isquemia. 0= no Raynaud no requiere vasodilatadores , 1= Raynaud requiere vasodilatadores 2= cicatrices digitales, 3=ulceras digitales, 4= gangrena digital. ⁽²⁰⁾

3) Piel: Se ha ideado un skin score para evaluar la esclerosis (Rodnan) y el edema (skin score de Rodnan modificado) en 17 sitios y 0 a 4 grados de intensidad de esclerosis y / o edema. ⁽²⁰⁾

4) Sistemas de articulación / tendón: dolor articular en movimiento, sensibilidad o hinchazón (sinovitis o efusión) se califica la distancia entre palma a dedo en flexión (FTP); 0= 0-0.09cm, 1=1.0-1.9cm, 2=2.0-3.9c, 3=4.0-4.9cm, 4=5.0+cm. ⁽²⁰⁾

5) Sistema musculo esquelético: 0= fuerza muscular normal de articulaciones proximales, 1=debilidad muscular proximal leve ,2= debilidad muscular proximal moderada, 3= debilidad muscular proximal severa, 4= no puede deambular. ⁽²⁰⁾

6) Sistema gastrointestinal se evaluó el esófago y el intestino 0= esofagograma y serie de intestino delgado normal; 1= hipoperistalsis distal del esófago, serie del intestino delgado anormal, 2=antibióticos requeridos para el crecimiento sobrebacteriano, 3= síndrome de malabsorción, episodios de pseudo obstrucción, 4= requiere hiperalimentación. ⁽²⁰⁾

7) Sistema pulmonar: tiene dos inflamación intersticial / fibrosis y enfermedad pulmonar vascular, 0= capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) 80+%, capacidad vital forzada (FVC) 80+%, no fibrosis en la radiografía , Presión sistólica de la arteria pulmonar por Eco- doppler (sPAP) < 35mmHg, 1= capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) 70-79%, capacidad vital forzada (FVC) 70-79%, fibrosis en la radiografía , Presión sistólica de la arteria pulmonar por Eco- doppler (sPAP) 35-49mmHg, 2=capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) 50-69%, capacidad vital forzada (FVC) 50-69%, Presión sistólica de la arteria pulmonar por Eco- doppler (sPAP) 50-64mmHg, 3= capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) < 50%, capacidad vital forzada (FVC) < 50%, Presión sistólica de la arteria pulmonar por Eco- doppler (sPAP) 65+mmHg, 4= requiere oxígeno. ⁽²⁰⁾

8) Sistema cardíaco: incluye la disfunción del sistema de conducción y miocardio ventricular izquierdo, se requiere electrocardiograma, test monitoreo por Holter es necesario para las anomalías en el sistema de conducción y arritmias , y

ecocardiografía para cuantificar la función del ventrículo izquierdo 0= electrocardiograma normal , fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) 50+%, 1= electrocardiograma defectos en la conducción , fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) 45-49%, 2= electrocardiograma arritmia , fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) 40-44%, 3= electrocardiograma arritmia requiere radiografía , fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) 30-40%, 4= falla congestiva cardíaca , fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) <30%.⁽²⁰⁾

9)Sistema renal: crisis renal grave (SRC) es la más frecuente y dominante manifestación renal, su presencia o ausencia se considera como la distinción más importante 0= no historia de crisis renal grave creatinina sérica <1.3mg/dl , 1= historia de crisis renal grave creatinina sérica <1.5mg/dl, 2= historia de crisis renal grave creatinina sérica 1.5-2.4mg/dl, 3= historia de crisis renal grave creatinina sérica 2.5-5mg/dl, 4= historia de crisis renal grave creatinina sérica >5.0mg/dl requiere diálisis.⁽²⁰⁾

Tabla A ESCALA DE SEVERIDAD DE MEDSGER DE ESCLEROSIS SISTEMICA

Organ system	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (endstage)
1. General	Normal	Wt loss 5.0-9.9 kg; PCV 33.0-36.9%	Wt loss 10.0-14.9 kg; PCV 29.0-32.9%	Wt loss 15.0-19.9 kg; PCV 25.0-28.9%	Wt loss 20+ kg; PCV < 25.0%
2. Peripheral vascular	Normal	Raynaud's requiring vasodilators	Digital pitting scars	Digital tip ulcerations	Digital gangrene
3. Skin	TSS 0	TSS1-1-14	TSS 15-29	TSS 30-39	TSS 40+
4. Joint/tendon	FTP 0-0.09 cm	FTP 1.0-1.9 cm	FTP 2.0-3.9 cm	FTP 4.0-4.9 cm	FTP 5.0+ cm
5. Muscle	No proximal weakness	Proximal weakness, mild	Proximal weakness, moderate	Proximal weakness, severe	Proximal weakness, severe; ambulation aids required
6. GI tract	Normal	Distal esophageal hypoperistalsis; small bowel series abnormal	Distal esophageal aperistalsis; anti-biotics required for bacterial overgrowth	Malabsorption syndrome; episodes of pseudo-obstruction	Hyperalimentation required
7. Lung	Normal	DLCO 70-80%; FVC 70-80%; basilar rales; fibrosis on radiograph	DLCO 50-69%; FVC 50-69%; mild pulmonary hypertension	DLCO < 50%; FVC < 50%; moderate-severe pulmonary hypertension	Oxygen required
8. Heart	Normal	EKG conduction defect; LVEF 45-49%	Arrhythmia; RVE plus LVE; LVEF 40-44%	hypertension LVEF < 40%	CHF; arrhythmia requiring Rx
9. Kidney	Normal	Serum creatinine 1.3-1.6 mg/dl; urine proteina 2+	Serum creatinine 1.7-2.9 mg/dl; urine proteina 3-4+	Serum creatinine 3.0+ mg/dl	Dialysis required

PCV: packed cell volume (hematocrit); TSS: total skin score; FTP: finger-to-palm distance in flexion; DLCO: diffusing capacity for carbon monoxide % predicted; FVC: forced vital capacity, % predicted; EKG: electrocardiogram; LVEF: left ventricular ejection fraction; CHF: congestive heart failure; RVE: right ventricular enlargement; LVE: left ventricular enlargement.

Fuente: Assessment of disease severity and prognosis 2003 ⁽²⁰⁾

11.9 MANIFESTACIONES DE ÓRGANOS INTERNOS

Una vez establecido el diagnóstico de esclerosis sistémica, es indispensable verificar el compromiso visceral. Después de la piel, el sistema gastrointestinal es el segundo más afectado, el esófago se afecta en un 90%, seguido del área ano rectal 70%, gástrico, colon e intestino delgado 50%. Se presenta enfermedad pericárdica en un 5 a 16%. La presencia de signos y síntomas de enfermedad cardiaca son un signo de mal pronóstico, reducen la sobrevivida, y se ha asociado con una mortalidad del 70% a 5 años. Las complicaciones pulmonares, como la hipertensión arterial pulmonar, y la enfermedad pulmonar intersticial, representan las principales causas de muerte en las personas con diagnóstico de esclerosis sistémica. ⁽⁹⁾

11. 9.1 PIEL: ULCERAS DIGITALES EN ESCLEROSIS SISTEMICA

La inflamación de la piel es simétrica y progresa a induración. Puede estar confinado a los dedos (esclerodactilia) y las manos, o puede afectar la mayor parte del cuerpo. La piel se vuelve tensa, brillante e hipopigmentada o hiperpigmentada; y pueden

aparecer telangiectasias en dedos, pecho, cara, labios y lengua. Pueden producirse calcificaciones subcutáneas, en las yemas de los dedos (pulpejos) y sobre las eminencias óseas. Las úlceras tróficas son comunes, especialmente en las yemas de los dedos, sobre las articulaciones de los dedos, o sobre los nódulos calcificados. La morfología capilar con asas gigantes microvasculares y microhemorragias en los pliegues ungueales anormal se observan regularmente en las primeras etapas de la esclerosis sistémica, junto con un flujo alterado de sangre periférica.⁽¹⁸⁾

Las úlceras digitales son frecuentes en esclerosis sistémica y representan el 50%; existen intervenciones terapéuticas eficaces que han mostrado mejoría en la cicatrización o bien en la reducción de la recurrencia de las úlceras. Los factores de riesgo para presentar úlceras son: sexo masculino, fenómeno de Raynaud de presentación temprana, velocidad de sedimentación globular > 30 mm/hr, anticuerpos anti-Sc170 e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Otros factores incluyen: afección esofágica, esclerosis cutánea difusa (únicamente cuando la hipertensión arterial pulmonar está presente).^{(22) (23)}

Las úlceras digitales se asocian con esclerosis sistémica de curso grave, y que presenten involucro cutáneo y pulmonar. La presencia áreas avasculares en capilaroscopia, representan factores para la cicatrización de las mismas. El tratamiento de primera línea para fenómeno de Raynaud asociado a esclerosis sistémica son los antagonistas de calcio del tipo dihidropiridina (nifedipino) vía oral. Bosentan reduce un 30% la ocurrencia de nuevas úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica.⁽²²⁾

Se ha observado que el tratamiento a largo plazo con el antagonista del receptor de endotelina bosentán, en combinación con un vasodilatador (iloprost), en pacientes con esclerosis sistémica afectados por úlceras digitales bloqueó la evolución del daño microvascular después de un año, según la evaluación de videocapilaroscopia y sangre periférica análisis de flujo. Además, algunos estudios han utilizado la videocapilaroscopia para detectar la respuesta al tratamiento inmunosupresor para las medidas de resultado de gravedad de la esclerosis sistémica.⁽²⁴⁾

11.9.2 RODNAN SKIN SCORE

La puntuación de Rodnan modificada evalúa 17 áreas anatómicas, por palpación: cara, tórax anterior, abdomen anterior y 7 sitios de forma bilateral incluyendo brazo, antebrazo, dorso de mano, dedos, muslos, pierna y dorso del pie. Para el registro del engrosamiento de la piel se usa la siguiente escala de valores: 0 (piel normal), 1 (leve engrosamiento), 2 (moderado engrosamiento, no se pliega) o 3 (severo engrosamiento, no se mueve). La suma de los mismos tiene un rango de 0 a 51; a mayor puntuación, mayor es el grado de engrosamiento de la piel. ⁽¹⁰⁾

Tabla B. PUNTUACIÓN DE RODNAN MODIFICADA PARA ENGROSAMIENTO DE LA PIEL

PUNTUACIÓN DE RODNAN MODIFICADA PARA ENGROSAMIENTO DE LA PIEL				
17 ÁREAS CORPORALES	0 = NORMAL	ENGROSAMIENTO		
		1 = LEVE	2 = MODERADA	3 = SEVERO
Cara				
Tórax anterior				
Abdomen				
Brazo der.				
Brazo izq.				
Antebrazo der				
Antebrazo izq.				
Dorso mano der.				
Dorso mano izq.				
Dedos mano der.				
Dedos mano izq.				
Muslo der.				
Muslo izq.				
Pierna der.				
Pierna izq.				
Pie der.				
Pie izq.				
TOTAL: (máximo 51 puntos)				

Fuente : Consenso de Esclerodermia . Actualización 2015. ⁽¹⁰⁾

La extensión de la afección cutánea clasifica a la enfermedad como limitada (respeta área proximal de extremidades y tronco, presenta curso insidioso, mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar) o difusa (involucra extremidades proximales y/o tronco, curso progresivo, involucro afección a otros órganos. ⁽²²⁾

El grado de engrosamiento cutáneo depende del subtipo y el tiempo de evolución de la enfermedad. En la fase temprana de la enfermedad, la inflamación difusa de los dedos y manos, puede preceder el engrosamiento cutáneo. Otras manifestaciones cutáneas y musculo esqueléticas incluyen: piel brillante, áreas hipo e hiperpigmentadas (lesiones en sal y pimienta), alopecia, calcinosis cutánea, miopatía, telangiectasias en cara, mucosa oral, pecho y manos. En la fase crónica, se puede observar: esclerodactilia, limitación para la apertura bucal, adelgazamiento y retracción de los labios, arrugas verticales alrededor de la boca, úlceras digitales dolorosas (hasta en el 50% de los casos), afección tendinosa, contracturas de flexión y osteólisis. ⁽²²⁾

11.9.2 MANIFESTACIONES GÁSTRICAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Después de la piel, el tracto gastrointestinal es el órgano más afectado, con una frecuencia del 75 al 90%. El esófago se afecta el 90%, área anorrectal (50-70%), gástrico (40-70%), colon (10-50%) e intestino delgado (40%). Las principales manifestaciones gástricas son: dismotilidad manifestada por gastroparesia y las anomalías vasculares (telangiectasias) y el estómago en sandía. La hemorragia de tubo digestivo incrementa la morbi-mortalidad debido a ectasia vascular. La gastroparesia produce un vaciamiento gástrico retardado se manifiesta con saciedad temprana y distensión gástrica. Esta última produce epigastralgia, náuseas y vómito estimuladas por el parasimpático. Para la gastroparesia se recomienda los siguientes procinéticos: metoclopramida (antagonista de la dopamina), domperidona (bloqueador de los receptores (D2) de la dopamina) y eritromicina (agonista de la motilina). ⁽²²⁾

Las manifestaciones clínicas intestinales son: síndrome de absorción intestinal deficiente, diarrea por sobrecrecimiento bacteriano, pseudoobstrucción intestinal y neumatosis intestinal que puede condicionar neumoperitoneo. Dentro de las manifestaciones del intestino grueso se encuentra: constipación intestinal, megacolon, divertículos y prolapso rectal. ⁽²²⁾

11.9.2.1 DISMOTILIDAD ESOFAGICA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Dentro de los criterios adicionales de los últimos criterios diagnósticos del 2009, se encuentra la dismotilidad esofágica que es la manifestación gastrointestinal más común en la esclerosis sistémica y la complicación de esta es el reflujo gastroesofágico. El tratamiento para este último consiste en: aliviar los síntomas de acidez, reducir las cicatrices en tercio distal de esófago, impedir el desarrollo de la metaplasia celular en la unión gástrico esofágica y disminuir la contribución potencial a la inflamación de los pulmones por aspiración de contenido gástrico. El estándar de oro para el diagnóstico de las manifestaciones esofágicas es la manometría. Además, los pacientes que desarrollan esófago de Barrett, se recomienda un seguimiento endoscópico cada 2-3 años, sin que exista evidencia de displasia. ⁽²²⁾

El tratamiento incluye: dieta, cambios en estilo de vida y los medicamentos. Se recomienda el uso de inhibidores de la bomba de protones para la prevención del reflujo gastroesofágico asociado a esclerosis sistémica, úlcera esofágica y estenosis. La elección del agente procinético depende de la extensión de la dismotilidad gastrointestinal y de la condición del paciente: metoclopramida (para todo el intestino), la domperidona (para el estómago y el intestino delgado) y eritromicina (para el estómago). La octreotida es eficaz sólo para alteración de la motilidad del intestino delgado y se puede utilizar en combinación con procinéticos. ⁽²²⁾

11.9.3 MANIFESTACIONES PULMONARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Los pacientes que presentan Esclerosis sistémica tienen dos tipos de afecciones pulmonares: fibrosis intersticial e hipertensión arterial pulmonar (HAP) y con menor frecuencia pueden cursar con neumonía por aspiración, telangiectasia endotraqueal, hemorragia alveolar, neumotórax, neumoconiosis, enfermedad pleural y neoplasias. La fibrosis pulmonar grave se presenta en: pacientes afroamericanos con esclerodermia difusa < 5 años que presentan anticuerpos anti-topoisomerasa 1 y disminución de la capacidad vital forzada. ⁽²²⁾

11.9.3.1 HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP)

La hipertensión arterial pulmonar de presentación temprana (< 5 años, después del primer signo de ES) ocurre en aproximadamente el 50 % de los pacientes con ES. La HAP temprana es más común en pacientes con ES difusa, enfermedad pulmonar vascular grave, edad avanzada al momento del diagnóstico, índice cardiaco bajo, y resistencia vascular pulmonar elevada.⁽²²⁾

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) de forma aislada se presenta más frecuentemente en la ES de tipo limitado como el síndrome de CREST y se asocia con la presencia de anticuerpos anticentrómero. Dentro de los factores de riesgo incluyen: esclerosis sistémica limitada, edad avanzada, fenómeno de Raynaud, úlceras digitales, telangiectasia múltiple, densidad capilar disminuida y reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono. Los síntomas más frecuentes son disnea, fatiga, en ocasiones dolor torácico o síncope. Al examen físico, se observa: elevación paraesternal derecha, segundo ruido cardiaco acentuado en el foco pulmonar, soplo pansistólico (regurgitación tricúspidea), tercer ruido cardíaco y un soplo diastólico (insuficiencia de la válvula pulmonar).⁽²²⁾

Además, presentan telangiectasias, fenómeno de Raynaud y úlceras cutáneas más severas. En pacientes con falla ventricular derecha se encuentra: ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías. Dentro del gabinete de exámenes pedimos: radiografía de tórax se aprecia crecimiento de la arteria pulmonar, puede haber cardiomegalia y los campos pulmonares son normales, espirometría en donde se detecta la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva. Habitualmente el paciente con HAP tiene restricción moderada e incluso una espirometría normal la misma que no excluye HAP; la tomografía computada de alta resolución muestra la normalidad del parénquima pulmonar, con dilatación de la arteria pulmonar. El estudio de elección es la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco.⁽²²⁾

El electrocardiograma (ECG) tiene una sensibilidad de 55% y una especificidad del 70% para detectar HAP. Se observa desviación hacia la derecha del eje, la ampliación de la aurícula derecha y la hipertrofia del ventrículo derecho sugiere

HAP, mientras que la desviación izquierda del eje, aumento de la aurícula izquierda y la hipertrofia ventricular izquierda sugiere insuficiencia cardíaca diastólica. El ecocardiograma Doppler tiene una especificidad del 90% y una sensibilidad del 75%, es una prueba diagnóstica de primera línea para la evaluación no invasiva de presión arterial pulmonar sistólica; permite excluir enfermedad miocárdica o valvular como causas potenciales de disnea. ⁽²²⁾

Como tratamiento para la Hipertensión arterial pulmonar podemos utilizar: administración de oxígeno suplementario cuando la presión arterial de O₂ es consistentemente menor a 60 mmHg, diuréticos, digoxina, antagonistas de calcio (nifedipina 120 - 240 mg/día, amlodipino 20 mg y diltiazem 240 – 720 mg/día), bosentan vía oral (125 mg dos veces/día), sildenafil. ⁽²²⁾

Las medidas de desenlace incluyen : a) capacidad para el ejercicio (caminata en 6 minutos), b) Clase funcional de la NYHA, c) parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media, presión auricular derecha, gasto cardíaco, resistencia pulmonar, saturación venosa de oxígeno), d) deterioro clínico como muerte o deterioro severo suficiente para requerir una terapia de segunda línea, hospitalización, trasplante pulmonar o septostomía auricular, e) calidad de vida, f) biomarcadores (péptido natriurético cerebral y N – terminal pro péptido natriurético cerebral) y sobrevida. Los predictores independientes para la sobrevida en el paciente con HAP asociada a esclerosis sistémica son: sexo femenino y una baja clase funcional. ⁽²²⁾

11.9.3.2 ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL (EPI)

La enfermedad pulmonar intersticial, se manifiesta en ES difusa (16 – 100%). La presentación clínica es gradual y progresiva, los síntomas son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga. La disnea puede estar presente aun cuando no se presenten cambios radiológicos o evidencia en las pruebas de función respiratoria, esto indica enfermedad vascular pulmonar. A la auscultación de tórax se escuchan estertores finos crepitantes bibasales. Los pacientes con ES, no presentan hipocratismo digital debido a la esclerodactilia a diferencia de los enfermos con enfermedad pulmonar intersticial de otras etiologías. ⁽²²⁾

La presencia de un resultado anormal en la capacidad vital forzada (CVF) en etapas tempranas de la ES, es uno de los factores de riesgo más importante para desarrollar la enfermedad pulmonar intersticial en fase terminal. La alteración de las pruebas de función respiratoria a menudo precede los síntomas o cambios en la radiografía de tórax. Sin embargo, la enfermedad pulmonar intersticial temprana no se debe excluir por una espirometría normal. En la tomografía de alta resolución la reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono correlaciona con la gravedad de la enfermedad intersticial difusa y predice un mal pronóstico. ⁽²²⁾

Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. La anomalía más temprana que es la disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), esto se relaciona con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos. La disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, es el mejor índice de extensión de daño pulmonar e incluso es más sensible que la tomografía computada de alta resolución. Se debe realizar pruebas de función respiratoria, al menos una vez al año, durante los primeros cinco años de la enfermedad, con el propósito de investigar cambios restrictivos en la función pulmonar, con una reducción de los volúmenes respiratorios. ⁽²²⁾

En la radiografía de tórax, permite identificar daño establecido de enfermedad pulmonar intersticial (opacificación en vidrio despulido con un patrón reticular superpuesto), lo que limita su utilidad clínica en etapas tempranas de la enfermedad. La tomografía de alta resolución (TCAR) sirve para detectar y caracterizar la enfermedad pulmonar difusa. Se recomienda evaluar la fibrosis pulmonar mediante la TCAR y realizar seguimiento mediante el uso de pruebas de función respiratoria, al menos de forma anual. Como tratamiento de elección para EPI es: ciclofosfamida (CF) que muestra mejoría de la disnea y capacidad pulmonar. ⁽²²⁾

11.9.4. MANIFESTACIONES CARDÍACAS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

La prevalencia de enfermedad cardíaca en esclerosis sistémica es del 10%. Las manifestaciones clínicas son: disnea, palpitaciones, dolor precordial, síncope, arritmia (extrasístoles ventriculares) e insuficiencia cardíaca derecha. Los síntomas y

signos de enfermedad cardíaca constituyen un signo de mal pronóstico y disminución de la supervivencia; tiene una mortalidad a los 5 años del 70%. La afección típica en esclerosis sistémica es la fibrosis miocárdica en parches. La prevalencia de disfunción del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 55%) en la esclerosis sistémica, es del 5.4%. Factores independientes que se asocian a un incremento en la prevalencia de la disfunción del ventrículo izquierdo: edad, sexo masculino, úlceras digitales, miositis y la afección pulmonar.⁽²²⁾

Para el diagnóstico se debe solicitar resonancia magnética, ecocardiograma doppler, el electrocardiograma de monitorización ambulatoria (Holter) y la gammagrafía. Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentemente identificados son: elevación de la presión sistólica del ventrículo derecho, derrame pericárdico, disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, hipertrofia del ventrículo izquierdo e hipertensión arterial pulmonar. En esclerosis sistémica se ha observado aumento de regurgitación mitral y aórtica. Los defectos de la perfusión cardíaca son frecuentes en el paciente con ES y existe una asociación en los pacientes que tienen historia de úlceras digitales, engrosamiento cutáneo grave e involucreo gastrointestinal.⁽²²⁾

11.9.5 MANIFESTACIONES RENALES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Los principales tipos de alteraciones renales son: crisis renal, enfermedad renal crónica y alteraciones renales inflamatorias (glomerulonefritis, vasculitis y nefritis intersticial). La prevalencia de la crisis renal en pacientes con esclerosis sistémica es del 5 al 10%, en aquellos con afección difusa la frecuencia es del 20 al 25%. Se da más en pacientes con esclerosis sistémica difusa en comparación con los pacientes que tienen ES localizada.⁽²²⁾

Los factores de riesgo para el desarrollo de crisis renal son: esclerodermia difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, duración de la enfermedad < 4 años, contracturas de grandes articulaciones, anticuerpos anti-ARN polimerasa III, anemia reciente, afección cardíaca reciente (cardiomegalia, pericarditis, arritmia), altas dosis de esteroides y terapia hormonal de reemplazo. Otros factores asociados con el desarrollo de crisis renal son: embarazo, sepsis, cualquier situación clínica que induzca deshidratación, antiinflamatorios no esteroideos, raza negra, sexo masculino.

El desarrollo de crisis renal tardía (> 2 años del diagnóstico) en pacientes con esclerosis sistémica localizada es de 70% vs esclerosis sistémica difusa 16%. No se ha visto correlación entre la edad del paciente y la presión arterial sistólica/diastólica al momento de la crisis renal. ⁽²²⁾

Tener precaución en la prescripción de esteroides ante el riesgo de crisis renal, particularmente en el paciente con esclerosis sistémica difusa temprana, con engrosamiento cutáneo y contracturas de grandes articulaciones. Se debe vigilar estrechamente la presión arterial y la función renal. Existe asociación entre el uso previo (1 a 6 meses) de altas dosis de esteroides (> 15 mg/día) con el desarrollo de crisis renal. En caso de utilizar prednisona se recomienda no exceder dosis mayores a 10 mg/día. Existe asociación entre crisis renal en esclerodermia y la presencia de anticuerpos antinucleares patrón moteado fino. Las características basales que no predicen el desarrollo de crisis renal incluyen: incremento de la creatinina sérica, alteraciones del examen general de orina, anticuerpos anti centrómero y los anticuerpos antitopoisomerasa 1. ⁽²²⁾

Aproximadamente el 90% de los pacientes que desarrollan crisis renal hipertensiva (típica), los síntomas son hipertensión arterial sistémica (>150/90) y deterioro de la función renal (30% de reducción de filtración de tasa de filtración glomerular), encefalopatía hipertensiva (letargia, fatiga, confusión, cefalea, retinopatía hipertensiva y convulsiones), insuficiencia cardiaca congestiva, pericarditis, arritmia y edema pulmonar. Las alteraciones renales en el momento de la crisis generalmente son asintomáticas, pero las alteraciones son comunes una vez que se identifica la hipertensión arterial, proteinuria en rangos no nefróticos, hematuria microscópica, cilindros granulares y elevación de la creatinina sérica rápida y progresiva. ⁽²²⁾

Los estudios que se deben pedir son: examen general de orina, creatinina sérica, depuración de creatinina y cuantificación de proteínas en orina de 24 horas, biometría hemática, recuento de reticulocitos, determinación de DHL, bilirrubinas, frotis de sangre periférica. En episodios de crisis renal los hallazgos de laboratorio son: 1) proteinuria (por arriba de 2.5 g/24 horas), eritrocituria, cilindros hialinos en el sedimento, creatinina sérica incrementada (0.5 a 1 mg/dl/día), incremento en la actividad de renina plasmática. 2) anemia hemolítica microangiopática, anemia

normocrómica con eritrocitos fragmentados, valores de reticulocitos elevados y trombocitopenia. ⁽²²⁾

La crisis renal normotensa representa el 10% de los casos y se asocia con exposición a esteroides, microangiopatía trombótica y pobre pronóstico. La sobrevida es más reducida significativamente en pacientes normotensos (13% vs 35%). Para el tratamiento de crisis renal se recomienda: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en forma temprana, incrementando la dosis diariamente para alcanzar una reducción de la presión arterial de 20 mmHg en la presión sistólica y 10 mmHg en la diastólica a las 24 horas. Puede utilizarse además bloqueadores de canales de calcio o nitratos, propanolol, losartan, alfa metil dopa y otros vasodilatadores. ⁽²²⁾

Las estatinas disminuyen la apoptosis de células de músculo liso y fibroblastos, tienen un efecto inhibitorio en la proliferación celular, reducen la actividad de la enzima convertidora de angiotensina, inhiben la producción de endotelina, estimulan la síntesis de óxido nítrico, inhiben la producción de colágena tipo 1, e inhiben la migración y proliferación de células de músculo liso. La sobrevida en pacientes que presentan crisis renal al primer año es del 82%, a los 2 años es de 74%, a los tres años es del 71%, a los cinco años es de 59% ya los diez años es de 47%. ⁽²²⁾

11.9.6 MANIFESTACIONES ÓSTEO-MÚSCULO-ARTICULARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

11.9.6.1 MANIFESTACIONES ARTICULARES

a. Por compromiso articular:

Artralgias: son frecuentes los dolores articulares en los pacientes con esclerodermia, pero no constituye un cuadro muy dentro de las manifestaciones clínicas. Artritis: es un compromiso, se ha demostrado con artritis erosiva. Las artritis inflamatorias comprometen no más del 10 % de los pacientes con esclerodermia. ⁽¹⁰⁾

b. Compromiso periarticular

- Se compromete la piel con retracción que limita la movilidad y produce deformidades. Se da más frecuentemente en manos donde produce una deformidad en flexión de los dedos con imposibilidad de realizar una extensión completa general en flexión. En estos casos las articulaciones no muestran signos de inflamación. ⁽¹⁰⁾
- Compromiso tendinoso por alteración fibrinosa del tendón y su vaina. Produce roces en las zonas periarticulares o en las bolsas serosas con limitación y dolor de la movilidad. ⁽¹⁰⁾

El compromiso de la zona de la articulación coxofemoral que produce dolor y limitación hay que realizar el diagnóstico diferencial con la necrosis ósea avascular pese a que esta última se ve raramente en pacientes con esclerodermia. ⁽¹⁰⁾

11.9.6.2 MANIFESTACIONES MUSCULARES

Es frecuente la atrofia muscular difusa por desuso sin afectaciones sistémicas, se puede presentar miositis leve con aumento de enzimas PK, aldolasa, TGO. Cuando se solicita biopsia de músculo muestra fibrosis con leve inflamación. La asociación con una verdadera polimiositis o dermatomiositis se ha clasificado como síndrome de superposición Esclerodermia / dermatomiositis. ⁽¹⁰⁾

11.9.6.3 MANIFESTACIONES ÓSEAS

Son: osteopenia generalizada por inmovilidad, osteólisis (falanges distales), alteraciones del metabolismo fosfo/cálcico por síndrome de malabsorción. ⁽¹⁰⁾

11.10 MANIFESTACIONES VASCULARES EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

Las lesiones microvasculares constituyen una característica predominante de la ES y tienen un papel patogénico que se correlacionan con el subtipo de la enfermedad, con la gravedad del involucro cutáneo, vascular periférico, cardíaco y pulmonar. El fenómeno de Raynaud (FR) es la afectación vascular más frecuente > 95% de los

pacientes lo presentan.⁽²²⁾

11.11 CAPILAROSCOPIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

La historia de la capilaroscopia empezó en el año 1663, cuando Johan Christophorous Kolhaus fue el primer clínico que utilizó un microscopio primitivo para observar los pequeños vasos sanguíneos que rodeaban las uñas. En 1766-1837 Giovanni Rasori, médico italiano, mediante una lupa describió la estrecha relación entre la inflamación conjuntival y la presencia de un "nudo inextricable de bucles capilares". Durante el comienzo del siglo 20, Brown y O'Leary utilizaron el análisis capilaroscópico para mostrar en detalle las anomalías que caracterizan la participación de la microvasculatura durante el fenómeno de Raynaud en la esclerosis sistémica. En 1973, Maricq et al. publicó el primer artículo en *Arthritis and Rheumatism*, que describe los patrones capilaroscópicos específicos en esclerosis sistémica, y la modificación del flujo sanguíneo capilar durante la exposición al frío, tanto en fenómeno de Raynaud primario como secundario.^{(25) (26)}

LeRoy y Medsger propusieron en el 2001 criterio para el diagnóstico temprano de esclerosis sistémica los cuales debían cumplir con: una capilaroscopia normal, ausencia de anticuerpos, eritrosedimentación normal, y ausencia de signos que reflejen enfermedad vascular periférica, en el año 2013 la capilaroscopia fue incluida en los nuevos criterios diagnósticos (ACR) de esclerodermia con una sensibilidad del 91% y especificidad del 92%. Un estudio realizado por Lonzetti demostró que la sensibilidad de los criterios ACR para identificar la enfermedad cutánea limitada en pacientes con esclerodermia mejoró significativamente con la inclusión de la capilaroscopia de 34% a 89%.^{(3) (27)}

La capilaroscopia es un método simple, de bajo costo que es extremadamente importante en la evaluación de pacientes con esclerosis sistémica y fenómeno de Raynaud, también es útil para identificar pacientes con esclerodermia con alto riesgo de desarrollar complicaciones vasculares, viscerales y hasta la muerte.^{(4) (28)}

Se realiza en el borde ungueal del lecho capilar, se usa un estereomicroscopio, lo que permite un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la

profundidad, conservando una correcta magnificación de la imagen. La luz es un factor primordial, se utilizan fuentes de luz fría con diversas intensidades, se debe dirigir el haz de luz en un ángulo de 45 °, para así evitar reflejos. (7)

El examen puede realizarse en los bordes ungueales de todos los dedos, en ambas manos, algunos indican que se debe excluir de la exploración el primer dedo y que la mejor información se puede obtener al evaluar el cuarto y quinto dedo debido a sus características de mayor transparencia y claridad, se debe aplicar aceite de inmersión sobre el borde ungueal para impedir que se refleje la luz. En ocasiones es casi imposible la visualización correcta del lecho ungueal capilar.⁽²⁵⁾ Ello suele estar motivado por un aumento en el grosor de la piel o a la presencia de microtraumatismos repetidos en la zona estudiada, los dedos donde se han presentado lesiones deben ser excluidos en la evaluación. Los parámetros que se evalúan son: el tamaño de los capilares y la presencia de megacapilares, microhemorragias, disminución o pérdida de los capilares, alteración de la orientación y microarquitectura; la ramificación de los capilares. (7)

En los últimos años la videocapilaroscopia con sonda óptica (VIDEOCAP®) ha aparecido como una alternativa a la utilización del estereomicroscopio. Consiste en una sonda con fibra óptica conectada a una unidad central con terminal de vídeo que contiene una fuente luminosa de luz alógena fría. Esta unidad permite una salida a una pantalla de color y a un ordenador, con la posibilidad de digitalizar la capilaroscopia y guardar la información. Tiene una excelente calidad de imagen y permite la realización del estudio de la microcirculación en toda la superficie cutánea. (7)

La capilaroscopia, mediante las características observadas, permiten establecer una serie de patrones, según los criterios establecidos por Maricq et al y recientemente modificados por Cutolo et al. En la capilaroscopia se debe tener en cuenta morfología y distribución de los capilares, los plexos venosos subpapilares, la presencia de hemorragias subungueales y la densidad capilar. En la región periungueal, los capilares se disponen paralelamente a la superficie cutánea, lo que permite visualizarlos, la configuración normal, está constituido de una rama aferente arterial más delgada y una rama eferente venosa más gruesa, con un ancho inferior a

25 μ , dispuestas en forma de horquilla o en forma de U. ⁽⁷⁾⁽²⁹⁾

El signo más temprano son los capilares engrosados, en el fenómeno de Raynaud secundario; está relacionado con la respuesta local a la hipoxia, se presenta de manera constante en esclerodermia, dermatomiositis y en la enfermedad mixta del tejido conectivo. En la clasificación de Maricq et al, la dilatación se valora como: grado 1, sin dilataciones; grado 2, dilatación moderada (hasta 4-10 veces lo normal), y grado 3, dilatación extensa o megacapilares (tamaño superior a 10 veces lo normal). ⁽⁷⁾

Las tortuosidades leves no están relacionadas con un fenómeno de Raynaud secundario, pero una marcada modificación en la morfología normal del capilar es un signo precoz de evolución hacia esclerodermia. La angiogénesis, se da con la presencia de capilares denominados arborescentes o en candelabro, además se acompaña de irregularidades y de un aumento del tamaño de los capilares, lo que sugiere la presencia de un fenómeno de Raynaud secundario, también observado en pacientes con dermatomiositis y enfermedad mixta del tejido conectivo. ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

El plexo subpapilar ubicado en la zona papilar de la dermis paralelo a la epidermis, de donde ascienden las asas capilares, se gradúa dependiendo de la capacidad de visualización desde 0 a 4, el grado 0 corresponde a la no visualización del plexo y el grado 4 a la visualización óptima. Si se observan en un solo dedo las microhemorragias se consideran que son de origen traumático, deben aparecer en diferentes dedos y de forma difusa para tener significancia al proceso de daño vascular incipiente; su presencia se clasifica de acuerdo a su frecuencia: grado 1 presencia de escasas hemorragias puntiformes (< 2 hemorragias por dedo); grado 2 presencia de mayor número de hemorragias puntiformes (> 2 hemorragias por dedo), y grado 3 áreas hemorrágicas extensas y confluentes. ⁽⁷⁾

La densidad de los capilares normal oscila entre 10-17/mm en adultos y disminuye en niños (de 5 a 9/mm). Al evaluar la pérdida de capilares se debe observar un número menor de 30 en 5 mm, este hallazgo se relaciona muy bien con los casos de ES; algunos autores han asociado este hallazgo con estados más avanzados, compromiso grave y mal pronóstico. La clasificación de las zonas avasculares, va de

0 a 3, grado 0, sin áreas avasculares; grado 1, leve, con una o 2 áreas avasculares; grado 2, moderado, con más de 2 áreas avasculares, y grado 3, severo, con grandes áreas avasculares confluentes. ⁽⁷⁾

Los capilares se disponen normalmente en forma de U o de horquilla de cabello, el diámetro es regular alrededor de 25 μ , la densidad es normal, no hay alteraciones morfológicas. En la ES, se encuentran alteraciones morfológicas o estructurales, aumento en el tamaño y disminución en la densidad de los capilares. ⁽⁷⁾

El daño microvascular periférico en la ES se caracteriza por alteraciones de los capilares con disminución de los mismos. Los estudios han clasificado los aspectos capilaroscópicos del daño vascular en la ES en dos patrones principales: "activo" y "lento". Más recientemente, se han propuesto nuevas clasificaciones y se han reclasificado en tres patrones diferentes, "temprano", "activo" y "tardío", que son claramente distintos del patrón "normal". El patrón de esclerodermia "temprano" es el más importante ya que sirve para el diagnóstico precoz de la esclerosis sistémica y otros trastornos del espectro de la esclerodermia. ^{(18) (26)}

Estudios informan que existe relación entre las manifestaciones clínicas y la capilaroscopia. La capilaroscopia se uso para describir los hallazgos que caracterizan el compromiso vascular en los pacientes con esclerosis sistémica, se estima que más del 95% de los pacientes presenta hallazgos anormales en la capilaroscopia, como desorganización de la arquitectura de la microvasculatura, megacapilares, hemorragias, zonas avasculares y/o neovascularización. ⁽²⁸⁾

Cutolo et al. en el año 2000 define 3 patrones capilaroscópicos en los pacientes con esclerosis sistémica, los mismos que son útiles para evaluar la apariencia y progresión de la enfermedad, estos patrones son: precoz o temprano: se observa distribución capilar relativamente bien conservada, capilares alargados, tortuosos y agrandados, algunos capilares gigantes y microhemorragias, activo: se asocia con cierta pérdida de capilares; capilares gigantes y microhemorragias, desorganización leve de la red capilar y tardío: encontramos alargamiento irregular de los capilares, pocos o ausentes capilares gigantes y hemorragias, áreas avasculares extensas. ^{(30) (8)}

Para algunos pacientes, las anomalías de la capilaroscopia se mantienen estables, mientras en otros casos observamos que el patrón temprano cambia a cambios activos / tardíos, esto se acompaña con la progresión de la enfermedad. ⁽³⁰⁾⁽¹¹⁾ El cambio de un patrón temprano a uno activo puede demorar 9+/- 2 meses, y el cambio de un patrón temprano a uno tardío puede demorar 34 +/- 27 meses. Se sugiere realizar la capilaroscopia cada seis meses. Adicionalmente se podría considerar repetir la capilaroscopia cuando exista un cambio clínico en la condición del paciente o cuando vaya a indicarse un nuevo esquema de tratamiento. ⁽¹⁰⁾

Curiosamente, cuando se usa solo capilaroscopia (sin tener anticuerpos SSc específicos presentes) en el seguimiento (29 ± 10 meses) de pacientes con solo fenómeno de Raynaud al inicio del estudio, la transición de un patrón normal a un patrón anormalmente patognomónico puede ser visto en 15% de los pacientes. Es de destacar que el papel de la capilaroscopia en enfermedades de tejido conectivo distinto de esclerosis sistémica no es indispensable. ⁽⁴⁾⁽¹¹⁾

Los pacientes con patrón tardío presentan un incremento en el riesgo de tener enfermedad activa úlceras digitales, afección cutánea, pulmonar y cardíaca en comparación a los pacientes con patrón temprano y activo. La presencia de los anticuerpos anti-Scl70 es significativamente menos frecuentes en el patrón precoz en comparación al patrón activo y tardío. La presencia de los anticuerpos anticentromero es más frecuente en pacientes con mayor duración de Fenómeno de Raynaud. Se han visto estudios en donde la ES cutánea limitada muestran mayor frecuencia un patrón precoz y activo. Por el contrario, los pacientes con ES difusa mostraron mayor duración de la enfermedad y un patrón tardío. Los pacientes con ES cutánea limitada mostraron con mayor frecuencia el patrón tardío es predictor para desarrollar de hipertensión arterial pulmonar y úlceras digitales. ^{(22) (9)}

11.11.1 PATRON ESCLERODERMIFORME

PATRON TEMPRANO: se caracteriza por pocos capilares gigantes, pocas microhemorragias capilares, ausencia de pérdida evidente de capilares y una distribución capilar bien conservada. **PATRON ACTIVO:** Comprende capilares gigantes y microhemorragias capilares frecuentes, pérdida moderada de capilares,

ausencia de capilares ramificados con ligera desorganización de la arquitectura capilar.

PATRON TARDÍO: Se caracteriza por dilatación irregular de los capilares, ausencia de capilares gigantes y microhemorragias, pérdida grave de capilares con áreas avasculares extensas, capilares ramificados / tupidos y desorganización intensa del capilar. ⁽¹⁸⁾⁽²⁶⁾ **(Figura 3, 4)**

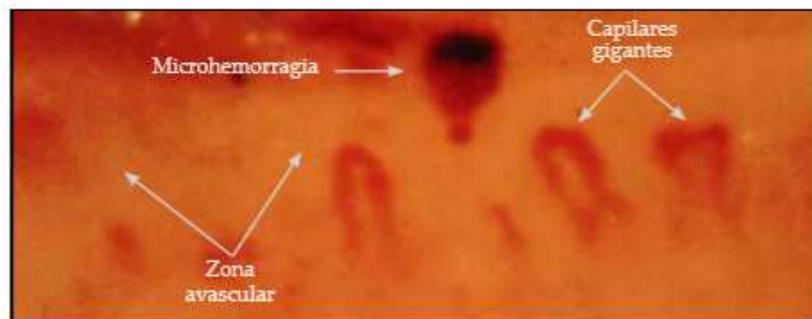


Figura 3 Características de patron esclerodermiforme. Fuente: Atlas de capilaroscopia. Dr Carlos Ríos 2016 ⁽³⁾

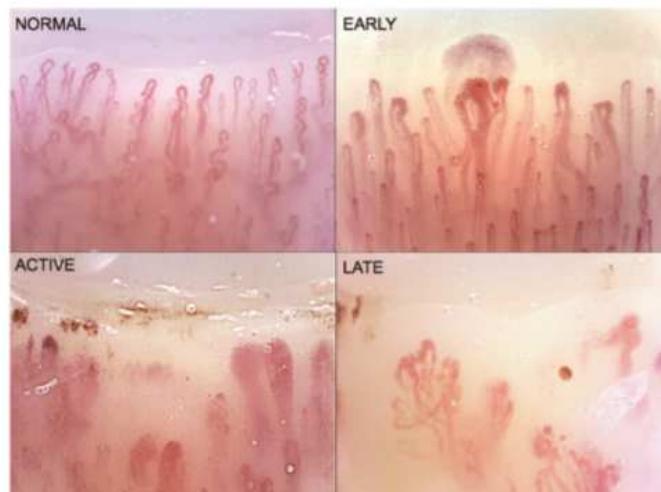


Figura 4. Patrones capilaroscopicos temprano, activo y tardío vs normal.

Magnificación 200x Fuente: State of the art on nailfold capillaroscopy: ¿a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? Reumathology 2013. ⁽⁴⁾

El patrón de esclerodermia es fundamental para la detección temprana de la transición del fenómeno de Raynaud primario al secundario; y se ha encontrado que

los tres patrones capilaroscópicos se correlacionan con la duración del fenómeno de Raynaud y de la esclerosis sistémica, reflejando la evolución del proceso de la enfermedad.⁽¹⁸⁾⁽¹³⁾ El patrón esclerodermiforme lo encontramos en esclerosis sistémica, dermatomiositis y síndrome de superposición.⁽¹⁰⁾

Es el patrón mejor definido y alrededor del 80% de los pacientes con la enfermedad muestran estas características capilaroscópicas. El patrón de esclerodermia tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de esclerodermia, con un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 98%.⁽⁷⁾

11.11.2 CAPILAROSCOPIA Y COMPROMISO DE ORGANO

Ricciari investigó cambios capilaroscópicos específicos en pacientes con esclerodermia, con y sin hipertensión pulmonar y observó que los pacientes con hipertensión pulmonar tenían más zonas avasculares (83%) frente a aquellos que no lo tenían (17%), se vio un patrón activo/tardío mayor en pacientes con hipertensión pulmonar en un 92% y al comparar la media de presión arterial pulmonar y los zonas avasculares se observó una relación significativa.⁽³⁾

Caramaschi estudió la asociación entre la capilaroscopia y manifestaciones clínicas en pacientes con esclerodermia difusa y limitada y demostró que los cambios capilaroscópicos se correlacionan con el subconjunto de la enfermedad, gravedad vascular periférica, compromiso cutáneo, cardíaco y pulmonar. Aquellos pacientes con patrón tardío tuvieron mayor riesgo de tener una enfermedad activa, compromiso cutáneo y visceral moderado/grave en comparación con los pacientes con patrones tempranos o activos. En cuanto a compromiso pulmonar Matucci-Cerinic observó una fuerte correlación entre las alteraciones capilaroscópicas y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), ya sea por la presencia de enfermedad pulmonar intersticial o hipertensión pulmonar, se vio que la reducción de DLCO podría ser indicativo de microangiopatía pulmonar.⁽³⁾

La pérdida capilar está relacionada con hipertensión arterial pulmonar, enfermedad intersticial, severidad de enfermedad vascular periférica y compromiso pulmonar y

cardíaco según la escala de Medsger. Un estudio realizado por Sambarato demostró que las micro hemorragias y los megacapilares son indicadores de actividad de la enfermedad en pacientes con esclerodermia y que las micro hemorragias tienen relación con compromiso cutáneo severo, manifestaciones clínicas cardiopulmonares y niveles de velocidad de eritrosedimentación aumentados. ⁽³⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾

Las úlceras digitales se encuentran frecuentemente en pacientes con esclerodermia que presentan microangiopatías, Sebastani utilizó la capilaroscopia para la evaluación temprana de las úlceras en 120 pacientes, aproximadamente el 29.2% desarrolló úlceras digitales y estas se asociaron a presencia de megacapilares, capilares tortuosos y micro hemorragias. ⁽³⁾

11.12 AUTOANTICUERPOS ESPECIFICOS EN ESCLEROSIS SISTEMICA

La esclerosis sistémica se caracteriza por autoanticuerpos específicos séricos incluyendo (anti-CENP-B), anti-Th/To, anti-topoisomerasa I (antitopo I), anti-RNA polimerasa I/III (anti-RNAP III) y anticuerpos antiendoteliales. Juntos estos marcadores suman alrededor del 85% de autoanticuerpos específicos. Cabe señalar que el anti-CENP-B y anti-topoisomerasa I se los conoce como predictores de la progresión de Fenómeno de Raynaud a esclerosis sistémica. ⁽¹³⁾

En lo que se refiere a los anticuerpos > 85% de los pacientes presentan anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, y 3 y 11% de los pacientes con esclerosis sistémica, pueden ser ANA negativos. Los anticuerpos específicos observados más frecuentemente en esclerosis sistémica son: anticuerpos anticentromero [ACA] (especificidad 99 - 100%/sensibilidad 33%), anti-topoisomerasa-1 (especificidad 97 - 100%) y antiRNA polimerasa III (especificad 98- 100%). No se conoce su papel patogénico, sin embargo, son predictores significativos del curso y desenlace de la enfermedad. Se asocian con algunas características demográficas, clínicas, afección de determinados órganos y subtipo de enfermedad. ⁽²²⁾

Se ha observado que la esclerosis sistémica difusa ocurre en pacientes con anticuerpos antitopoisomerasa-1 (71%) y anti-RNA polimerasa III (84%). También

se ha visto que los anticuerpos ACA son predictores de buen pronóstico y los anti-topoisomerasa-1 se relacionan con mal pronóstico y mortalidad en esclerosis sistémica. Los anticuerpos antitopoisomerasa-1 y ACA, en general son mutuamente excluyentes y coexisten en un mismo paciente en >0.5%.⁽²²⁾

Los anticuerpos anti-centrómero (ACA) lo encontramos en la afección cutánea limitada (CREST), tiene una fuerte asociación con hipertensión arterial pulmonar, cirrosis biliar primaria, calcinosis y se consideran relativamente protectores para fibrosis pulmonar y crisis renal. Los anticuerpos anti-topoisomerasa-1 están presentes en la afección cutánea difusa, cutánea limitada y se asocia con fibrosis pulmonar y vasculopatía digital grave. Por lo que se recomienda determinar los anticuerpos antitopoisomerasa-1 para distinguir pacientes ES cutánea difusa de aquellos con afección cutánea limitada, además de que predicen la posibilidad de desarrollar fibrosis pulmonar radiográfica, alteraciones en pruebas de función respiratoria, vasculopatía digital grave, afección cardíaca y crisis renal.⁽²²⁾

El anticuerpo anti-RNA polimerasa, se asocia con afección cutánea difusa y crisis renal representa de 4 a 25%. Por otra parte, el anticuerpo anti-U1 RNP (5 – 35%) el mismo que tiene asociación con el síndrome de sobreposición y afección cutánea limitada. Los anticuerpos anti-Th/To (frecuencia 1 – 7%, especificidad 99%), se asocian a la forma cutánea limitada, a fibrosis pulmonar e hipertensión arterial pulmonar. El anticuerpo anti-U3 RNP (frecuencia 1 – 6%), se relaciona con ES cutánea difusa, curso grave de la enfermedad, afección muscular e hipertensión arterial pulmonar. Se asocia con el desarrollo de fibrosis pulmonar grave la presencia de anticuerpos anti-U11/U12 RNP (frecuencia 3%).^{(22) (3)}

Tabla C. ASOCIACIONES CLÍNICAS ENTRE SUBTIPOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA Y AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS DE ESCLERODERMIA

Autoanticuerpo	Subtipo (porcentaje con subtipo y autoanticuerpo)	Asociaciones clínicas
Anticuerpo antinuclear	Limitado y difuso (95% - patron nucleolar es más específico-)	Hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial
Anticuerpo anticentromero	Limitada (60- 80%), difusa (2-5%)	Hipertensión arterial pulmonar, úlceras o pérdidas digitales
Anticuerpo Antitopoisomerasa – 1 (anti-Scl-70)	Cutánea difusa (20-40%)	Rapidamente progresiva, engrosamiento cutáneo, crisis renal y fibrosis pulmonar

Fuente: Hinchcliff M, Varga J. Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. Am Fam Physician. 2008; 78: 961-968

Fuente : Documento de consenso: Guía de Práctica Clínica GPC Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica ⁽²²⁾

Tabla D. DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS RELACIONADAS CON LOS AUTOANTICUERPOS ESPECÍFICOS Y ASOCIADOS EN ESCLEROSIS SISTÉMICA

	ACA	Topo I	RNA pol III	U3RNP	Th/To	PM-Scl	U1RNP
Piel difuso	-	+++	++++	++	+	+	+
Piel limitada	++++	++	-	++	+++	++	+++
Articular	-	+++	+++	+++	-	+	++++
Miositis	-	+	-	+++	-	++++	+++
EPID	-	++++	-	+++	-	++++	+++
HAP	++	-	+	+++	+++	-	++
Crisis renal	-	++	++++	+	-	-	+
GI superior	+++	++	++	++	++	+	++
GI inferior	-	+	+	++	+++	-	+
Cardíaco	-	++	++	++	-	-	-

Fuente: Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos Capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población colombiana. 2013 ⁽⁷⁾

11.13 TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

El tratamiento en si tiene como objetivo prevenir y atenuar los síntomas y consecuencias de las alteraciones vasculares (vasculopatía oclusiva, el fenómeno de Raynaud, coexistencia con autoanticuerpos), interviene en los procesos de depósito y degradación del colágeno en dermis, previene y corrige las secuelas; estimula al paciente para mantener una calidad de vida satisfactoria, y sobre todo tener un manejo multidisciplinario (clínica médica y/o reumatología, neumología, gastroenterología, nefrología, cardiología, hematología, odontología, obstetricia, traumatología, dermatología,etc.).⁽²²⁾

El tratamiento para el fenómeno de Raynaud se basa en vasodilatadores y antiagregantes como: nifedipino vasodilatador de primera línea en esclerosis sistémica, previene la injuria al endotelio disminuyendo la concentración sérica de moléculas de adhesión endotelial (s-VCAM) y de marcadores de estrés oxidativo. Dosis recomendada: 30 - 60 mg/día. Los efectos adversos más comunes son: cefaleas, flushing, edemas de pies y tobillos e hipotensión ortostática; diltiazem tiene como beneficio a largo plazo sobre la evolución de la calcinosis. Dosis:30 mg/día cada 8 horas; losartan antagonista del receptor tipo I para la angiotensina II, dosis 50mg/día, los efectos secundarios más frecuentes serían la sequedad mucosa, calambres, zumbidos, insomnio.⁽²²⁾

Otros tratamientos recomendados para el fenómeno de Raynaud: captopril y enalapril: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, y su indicación primordial es en el tratamiento del impacto vascular renal en la esclerosis sistémica; pentoxifilina es una metilxantina reduce la síntesis de colágeno inducida por TNFalfa, aumenta la liberación de la colagenasa , aumenta la flexibilidad eritrocitaria, interfiere en la en la agregación plaquetaria, aumentar el fibrinógeno plasmático y presentar efecto vasodilatador. Tiene acción leve a moderada y suele usarse en los casos de intolerancia a las drogas de primera línea (nifedipina y losartán) con las cuales se puede asociar. Dosis: 1200mg/día fraccionada en tres tomas. Los efectos adversos observados son zumbidos, cefaleas, náuseas, epigastralgia e hipotensión leve.⁽¹⁰⁾

En cuanto a los inmunosupresores o inmunomoduladores tenemos: metotrexato: tratamiento de primera línea para compromiso cutáneo en esclerodermias sistémicas, sus beneficios suelen ser más evidentes en las etapas más tempranas (tres primeros años de evolución) y en todos los esquemas se pueden asociar corticoides por vía oral a dosis bajas en la esclerosis sistémica. Se recomiendan dosis de hasta 15 mg/semanales; ciclofosfamida demostró efectos favorables sobre la actividad cutánea y pulmonar en dos estudios randomizados, controlados con placebo, doble ciego; micofenolato mofetil estudios prospectivos no controlados han mostrado casos de gran mejoría cutánea en esclerosis progresivas difusas de reciente comienzo.⁽²³⁾

También se utiliza azatioprina 30mg / kg hay que tomar en cuenta los efectos secundarios como: náusea, vómitos, pancreatitis, hemorragias, leucopenia, pancitopenia, hepatotoxicidad. ⁽²²⁾ En cuanto a los agentes biológicos como el rituximab no hay estudios controlados. Varias publicaciones que incluyen casos referidos y estudio prospectivos, informaron mejoría de la función pulmonar y del *Skin Score*. ⁽¹⁶⁾

11. 14 PRONOSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

En los últimos años se ha llevado a cabo varios estudios de supervivencia y detección de factores pronósticos en la esclerosis sistémica, situándose la supervivencia media a los cinco años entre el 34 y el 85%. La amplia diferencia de esta cifra se suele atribuir a los periodos de supervivencia que se reportan en diversos estudios; ya que algunos trabajos mencionan la fecha inicial de la enfermedad a la fecha de diagnóstico y en otros la fecha del primer síntoma, que este se representa por el fenómeno de Raynaud del 90 al 94 %. Además se señala que la supervivencia en el subtipo limitada cerca del 90% a los 15 años , mientras que la difusa es del 74% a los 15 años.⁽⁵⁾

En la actualidad, la sobrevida general del paciente con esclerosis sistémica , es del 90% a los 5 años y del 82% a los 10 años , lo cual es resultado de un diagnóstico oportuno , identificación temprana de complicaciones y afección de órgano mayor ,

además sirve para el empleo de intervenciones terapéuticas eficaces y seguras, estos han demostrado modificar el curso de la enfermedad, entre los que se incluyen fármacos que previenen el daño vascular, agentes antifibróticos e inmunomoduladores e inmunodepresores. ⁽²³⁾

12.FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Existe asociación estadísticamente significativa entre el Índice de severidad de Medsger y los patrones capilaroscópicos.

13. MÉTODOS

13.1. JUSTIFICACIÓN DE LA ELECCIÓN DEL MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, en el cual no existió intervención del investigador además porque los datos reflejan la evolución natural de los diferentes eventos investigados, en correspondencia con los objetivos y alcance de la investigación; que tuvo carácter analítico ya que se establecieron relaciones entre el número de variables, ya que a partir de una muestra de la población se describen parámetros del tema objeto de estudio. La investigación se clasificó como de corte transversal, ya que en correspondencia con el número de ocasiones que se miden las variables, son medidas en una sola ocasión. Según la planificación de la toma de datos fue un estudio retrospectivo.

13.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

13.2.1 CRITERIOS Y PROCEDIMIENTOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA O PARTICIPANTES DEL ESTUDIO

La población fue constituida por sujetos que tuvieron Esclerosis Sistémica, que acudieron a la consulta externa de Reumatología y Dermatología del Hospital Luis Vernaza desde diciembre 2017 hasta mayo 2018.

Criterios de inclusión:

- Diagnostico confirmado de esclerosis sistémica (CIE 10 - M34) limitada o difusa.
- Pacientes mayores de 18 años.

Criterios de exclusión:

- Datos incompletos
- Negativa del paciente a participar

13.2.2 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se solicitó la aprobación del proyecto al director del Postgrado, el jefe del Servicio de Reumatología y jefe del Departamento de Investigación Médica del Hospital Luis Vernaza.

Se revisó las historias clínicas de los pacientes atendidos en la consulta externa de Reumatología y Dermatología del Hospital Luis Vernaza con diagnóstico de esclerosis sistémica (CIE10- M34) limitada o difusa, según los criterios de clasificación del 2013 Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo American College. Para la recolección de datos se utilizó una hoja en la que constó las características demográficas : edad, genero , tiempo de la enfermedad; se revisará los resultados de los autoanticuerpos específicos (ANA) (Anti- topoisomerasa tipo I (SCL 70), anticentrómero , anti –RNA polimerasa III), se chequeó en la historia clínica, peso en Kg , biometría hemática para revisar la hemoglobina y creatinina sérica del paciente , se realizó examen físico para ver alteraciones digitales (fenómeno de Raynaud, úlceras digitales) y se evaluó la fuerza muscular, los exámenes complementarios específicos para valorar las afectaciones viscerales como: esofagograma, serie de intestino delgado, radiografía de tórax , espirometría, ecocardiograma transtorácico doppler color, Holter, electrocardiograma. Todos los paraclínicos solicitados hasta este momento son considerados de rutina de acuerdo a las recomendaciones actuales EULAR/EUSTAR. Se evaluó el Rodnan skin score (según la hoja de recolección de datos) escala que se mide de 0-51 y se verificó los tratamientos utilizados para el paciente. (*Anexo I*)

Se entregó una hoja de recomendaciones previas (*Anexo 2*) y se le hizo firmar al paciente el consentimiento informado (*Anexo 3*). A continuación, se realizó la capilaroscopia, el procedimiento tuvo una duración de 15 minutos, se utilizó fuentes de luz fría con diversas intensidades, el haz de luz se dirigió en un ángulo de 45 ° se evaluó el borde del lecho capilar, con estereomicroscopio (capilaroscopia marca DINO-LITE 200X), puesto que permite un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la profundidad, conservando una correcta magnificación de la imagen. El examen se realizó en ocho dedos (segundo a quinto dedos, bilateral), se

debe aplicar aceite de inmersión sobre el borde ungueal para impedir que se refleje la luz. Se procedió a tomar fotografías de las alteraciones vistas y se archivó con el nombre de cada paciente, luego fue tabulada la información.

13.2.3 TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Las Técnicas empleadas para recolectar la información fueron

Variable	Tipo de técnica
Índice de Medsger	Historia clínica
Patrones capilaroscópicos	Capilaroscopia
Genero	Historia clínica
Edad	Historia clínica
Autoanticuerpos antinucleares ANA (IFI)	Historia clínica /exámenes de laboratorio
Tiempo de la enfermedad	Historia clínica
Tratamiento recibido	Historia clínica
Rodnan Skin Score	Examen físico

13.2.4 TÉCNICAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usó estadística descriptiva e inferencial. Las variables continuas fueron expresadas como medias \pm desviación estándar (DS) para distribuciones normales y como mediana (Me) y rango intercuartil (RI) para distribuciones no normales; las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Se utilizó prueba de Chi cuadrado para tendencias en el análisis de variables cualitativas. ANOVA de una vía, Kruskal Wallis y T de Student según correspondía para analizar de variables cuantitativas. Asimismo, los coeficientes de correlación rho de Spearman y tau de Kendall fueron utilizados para determinar la fuerza de asociación entre las variables en estudio. Se tomó como significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico fue hecho bajo entorno MedCalc Statistical Software versión 18.2.1.

13.3 VARIABLES

13.3.1 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión*			
Índice de Medsger	Califica la gravedad de la esclerosis en 9 sistemas de órganos	0= normal 1=leve 2=moderado 3=severo 4=terminal	Cualitativa ordinal politémica
Patrones capilaroscópicos	Clasificación de Cutolo 2000: 1.- Patrón temprano: presencia de megacapilares y dilataciones, aunque ambas poco frecuentes. Estructura capilar preservada. Presente en algunas áreas localizadas de los dedos. 2.- Patrón activo: Megacapilares frecuentes con pérdida moderada. Desestructuración moderada y microhemorragias frecuentes. Signos incipientes de angiogénesis. 3.- Patrón tardío: pocos capilares y microhemorragias. Pérdida	0.- Normal 1.- Patrón temprano 2.- Patrón activo 3.- Patrón tardío	Cualitativa ordinal politémica

	capilar muy importante con grandes áreas avasculares. Desestructuración severa y signos de angiogénesis abundante.		
Variables independientes, predictivas o asociadas*			
Género	Características cromosómicas sexuales	Masculino Femenino	Cualitativa nominal dicotómica
Edad	Intervalo de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el estudio	Años	Cuantitativa continua
Autoanticuerpos antinucleares ANA (IFi)	Presencia de positividad de uno de los tres autoanticuerpos diagnóstico relacionados con esclerodermia sistémica. 0.- Negativo 1.- Anticentrómero 2.- Anti-topoisomerasa tipo I (SCL 70) 3.-Anti-RNA polimerasa III 4.- ANA	Presente Ausente	Cualitativa nominal dicotómica
Años de evolución	Inicio de la enfermedad se considero la fecha de aparición de la primera manifestación clínica (Fenómeno de Raynaud)	Años	Cuantitativa continua
Tratamiento recibido	Medicamentos que han recibido desde que ha sido	-Esteroides -Vasodilatadores	Cualitativa nominal

	diagnosticada de esclerodermia sistémica	- Inhibidores bomba de protones - Acido Acetilsalicilico - Procineticos - Metroxate - Ciclofosfamida - Micofenolato - Rituximab - Azatioprina	politomica
Rodnan Skin Score	Engrosamiento de la piel se evaluó mediante palpación de la piel en 17 áreas del cuerpo (dedos, manos, antebrazos, brazos, pies, piernas y muslos, cara, pecho y abdomen) con una 0-3 escala, donde Puntuación total de la piel puede variar desde 0 (ningún engrosamiento) 51 (espesamiento severo en todas las 17 áreas).	0-51	Cuantitativa nominal politomica
Variables intervinientes (sólo especificar si el nivel de investigación es explicativo) *			
No			

14. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS

Se estudiaron 49 pacientes con una media de edad de $49,53 \pm 15,21$ años y una mediana (Me) de evolución de la enfermedad de 5,00 años (RI 3,00 - 8,00). El 91,8% (45/49) de los pacientes fueron mujeres, con una Me de Rodnan de 12,00 (RI 6,00 – 16.25). Otras características de la población en estudio se describen en la (*Tabla 1*).

Edad ($x \pm ds$)	49,53 \pm 15.21
Género (% n)	♂ 91,8% (45/49) ♀ 8,20 % (4/49)
Años evolución (Me, RI)	5,00 (3,00 - 8,00)
Rodnan (Me, RI)	12.00 (6.00 - 16.25)
MSS ($x \pm ds$)	6,55 \pm 2,42
Anticuerpos (% n)	Negativo 4,08% (2/49) Anti centrómero 41,02% (16/39) Anti esclero-70 42,5% (17/40) ANA 95,90% (47/49)
Tipo de esclerodermia	Limitada 77,55% (38/49) Difusa 22.44% (11/49)
Tratamiento (% n)	Vasodilatadores 83,7% (41/49) Esteroides 69,4% (34/49) IBP 87,8% (43/49) Procinéticos 51% (25/49) AAS 49% (24/51) Inmunosupresores 67,3% (33/49) Rituximab 10,2% (5/49)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes.

MSS: escala de severidad de Medsger; ANA: anticuerpos antinucleares; IBP: inhibidores de la bomba de protones; AAS: ácido acetil salicílico; Inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato

Para el presente estudio se utilizó un MSS compuesto, resultado de la suma de la puntuación de cada categoría (0 a 36 puntos), obteniendo así una calificación única para la severidad en general en una escala continua. Para el análisis inferencial, los

pacientes fueron divididos en terciles de acuerdo con la severidad de su enfermedad según esta puntuación compuesta.

Las características de los terciles se describen en la (**Tabla 2**). Como era de esperarse hubo un mayor uso de drogas inmunosupresoras en los pacientes que se encontraban en los terciles medio y superior en relación al tercil inferior.

	Tercil inferior	Tercil medio	Tercil superior	
	(n = 17)	(n = 22)	(n = 10)	p
Edad (x ± ds)	42,76 ± 12,53	56,59 ± 14,02	45,50 ± 16,39	0,009
Sexo femenino (% n)	♀ 94,11 (16)	♀ 86,36 (19)	♀ 100 (10)	0,3895
Años evolución (Me, RI)	5,00 (2,75 - 8,25)	4,50 (2,00 - 6,00)	5,00 (4,00 - 10,00)	0,422063
Rodnan (Me, RI)	6,00 (3,00 - 11,00)	14,00 (10,00 - 18,00)	17,50 (9,00 - 23,00)	0,000093
MSS (x ± ds)	3,88 ± 1,05	7,09 ± 0,92	9,90 ± 0,87	< 0,001
Tto. Inmunosupresor (% n)	41,20 (7)	81,80 (18)	80,00 (8)	0,0169
Tto. Vasodilatador (% n)	82,40 (14)	77,30 (17)	100 (10)	0,3244
Tto. Esteroideo (% n)	58,80 (10)	77,30 (17)	70,00 (7)	0,4294

Tabla 2. Características clínicas y demográficas de los pacientes de acuerdo a terciles de severidad de la enfermedad

MSS: escala de severidad de Medsger; Inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato mofetil, metotrexato

El 41,2% (7/17) de los pacientes que se encontraban en el tercil inferior del MSS presentaban un patrón temprano en la capilaroscopia, solo el 20% (2/10) de los pacientes que se encontraban en el tercil superior presentaron esa condición (p 0,0060). Asimismo, el 29,41% (5/17) de los pacientes del tercil inferior presentaba patrón tardío en la capilaroscopia en contraste con el 80% (8/10) de pacientes en el tercil superior. Esto de forma estadísticamente significativa (p 0,0060). (**Tabla 3**) (**Gráfico 1**).

Patrón	Terciles MSS compuesto			
	Inferior	Medio	Superior	
Capilaroscopia				
Normal	0 (0,0%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	1
Temprano	7 (41,2%)	2 (9,1%)	2 (20,0%)	11
Activo	5 (29,4%)	13 (59,1%)	0 (0,0%)	18
Tardío	5 (29,4%)	6 (27,3%)	8 (80,0%)	19
	17 (100%)	22 (100%)	10 (100%)	49

Tabla 3. Severidad de la enfermedad según patrones capilaroscópicos

MSS: escala de severidad de Medsger

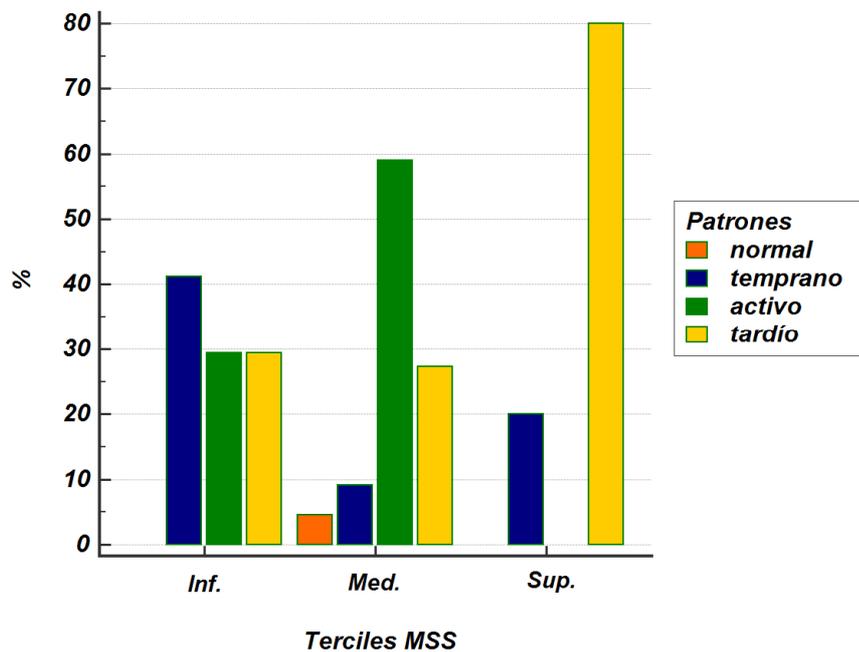


Gráfico 1. Patrones capilaroscópicos según terciles de MSS compuesto

MSS: escala de severidad de Medsger

Agrupando aquellos pacientes con patrón capilaroscópico normal, temprano y activo

se encontró una menor puntuación de MSS compuesto en relación a los pacientes con hallazgo de patrón tardío (6,00 vs 7,42; p 0,0444) (*Gráfico 2,3*).

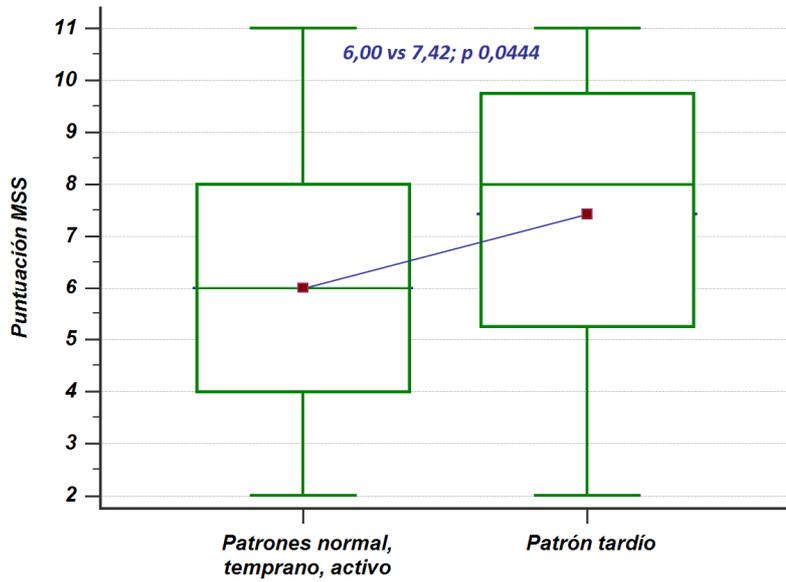


Gráfico 2. Comparación entre puntuación de MSS según patrones de capilaroscopia

MSS: escala de severidad de Medsger

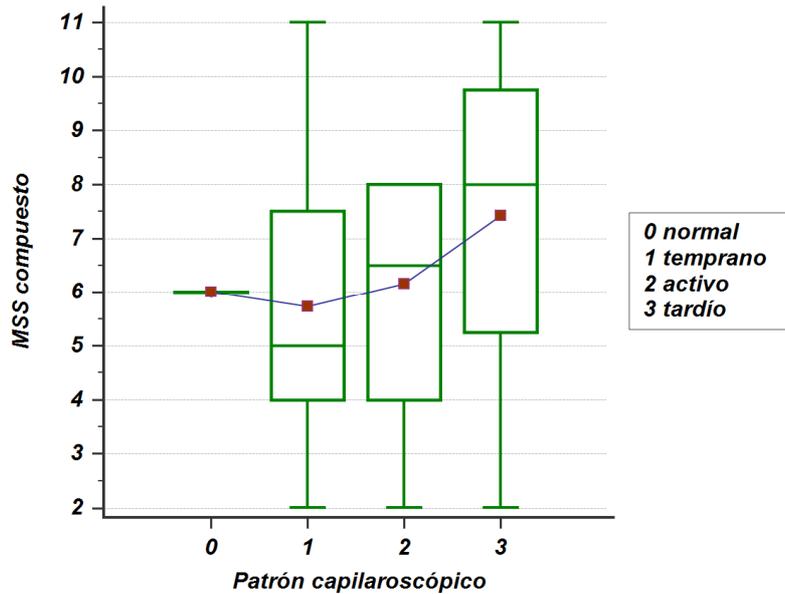


Gráfico 3. Comparación entre puntuación de MSS según patrones de capilaroscopia

MSS: escala de severidad de Medsger

Se encontró además correlación significativa entre los patrones capilaroscópicos y el MSS compuesto, con un coeficiente rho de Spearman de 0.30 (IC 95 % 0,0202 - 0,536; P 0,0364).

No hubo asociación entre patrones capilaroscópicos y auto anticuerpos específicos de esclerosis sistémica (p 0.6045) (**Gráfico 4**). No se pudo evidenciar correlación entre los años de evolución de la enfermedad y el MSS compuesto, Kendall's Tau 0,66 (IC 95 % 0,124 - 0,258; p 0,4918) (**Gráfico 5**)

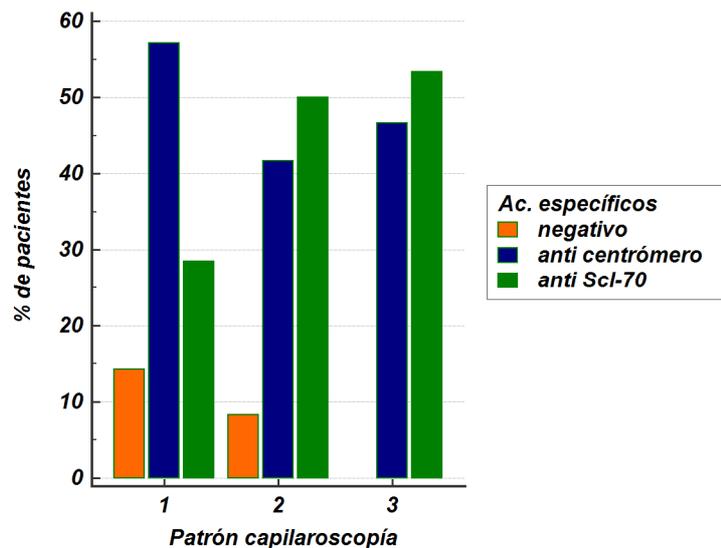


Gráfico 4. Contingencia entre patrones capilaroscópicos y autoanticuerpos específicos de esclerosis sistémica.

1: temprano ; 2: activo ; 3: tardío

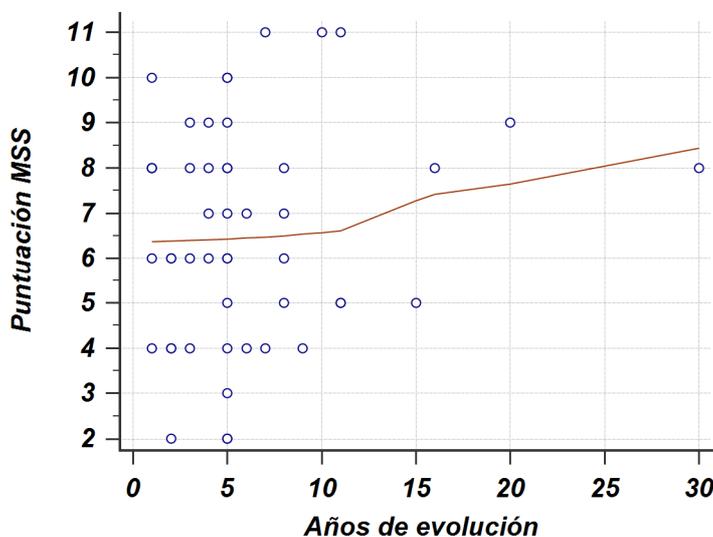


Gráfico 5. Correlación entre puntuación MSS y años de evolución de la enfermedad

MSS: escala de severidad de Medsger

Al evaluar la correlación entre la puntuación de Rodnan y los patrones capilaroscópicos, se encontró que esta era significativa, Rho de Spearman (IC 95 %

0,00164 - 0,522; P 0,0490) (*Grafico 6*).

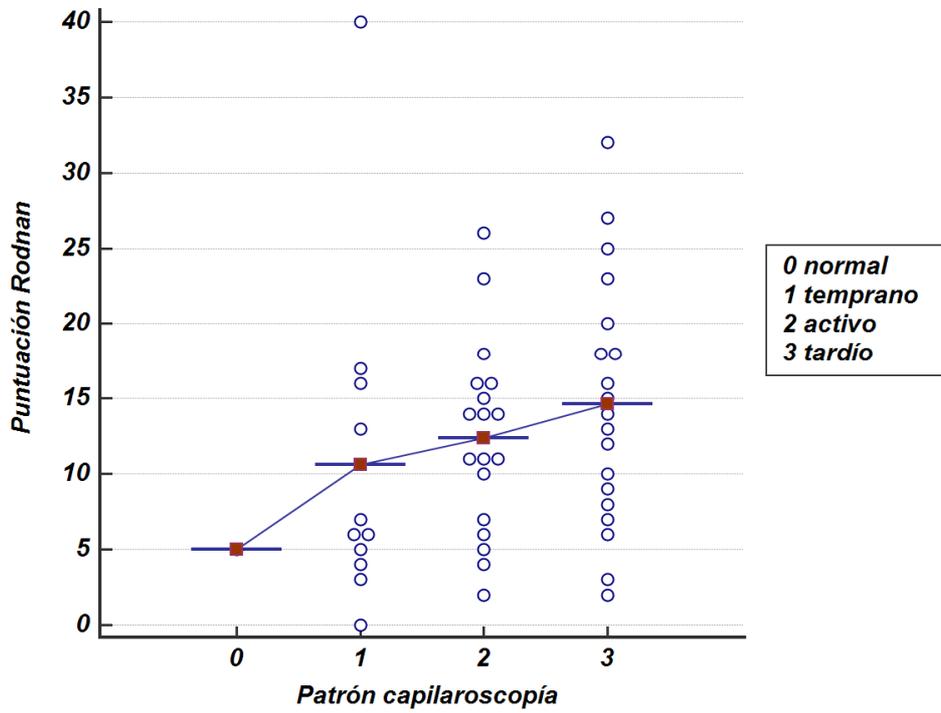


Gráfico 6. Comparación de puntuación de Rodnan según patrones de capilaroscopia.

15. DISCUSIÓN

El presente trabajo se realizó en un hospital de tercer nivel de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, con pacientes que acudieron a la consulta externa de Dermatología y Reumatología en el año 2017-2018 periodo diciembre a mayo con diagnóstico de Esclerosis sistémica. Nuestra población de pacientes fue considerable para una enfermedad poco prevalente como la esclerodermia; las características clínicas y demográficas fueron similares a otros estudios de Arana-Ruiz y col., Nevskaya y col., Sambataro et al que evaluaron patrones capilaroscópicos y el índice de severidad. ^{(13) (32) (8)}

La capilaroscopia es un método simple, no invasivo y de bajo costo que permite evaluar la morfología capilar, y en los últimos años se ha convertido en una herramienta útil para diagnosticar y realizar un seguimiento de la microangiopatía en pacientes con esclerosis sistémica, a tal punto que ha sido incluida en los nuevos criterios de clasificación para esclerosis sistémica progresiva de la ACR 2013. ⁽¹⁴⁾ Los patrones capilaroscópicos han demostrado tener una buena correlación con el índice de severidad de Medsger en pacientes con esclerosis sistémica. ^{(13) (32)} Así en nuestro estudio hemos encontrado que el patron capilaroscopico tardío se correlacionó significativamente con una mayor puntuación de índice de severidad de Medsger .

Existen estudios que demuestran que la evaluación cualitativa de la capilaroscopia, realizada en una consulta inicial, puede ser capaz de predecir qué pacientes con esclerosis sistémica pueden desarrollar nueva afectación orgánica grave futura en cualquiera de los nueve sistemas de órganos, según lo descrito por Medsger ,Smith et al⁽³³⁾ y Cutolo et al.⁽⁴⁾

Arana-Ruiz y col. estudiando 40 pacientes con esclerosis sistémica encontraron que el 85% de pacientes con índice de severidad de Medsger leve a moderado tenían patron capilaroscopico temprano o normal, mientras que el 90% de pacientes con índice de Medsger moderado a alto tenían patron capilaroscopico activo o tardío. Además, en el estudio Caramaschi et al. encontraron que la mayoría de pacientes

tuvieron mayor patrón capilaroscópico tardío teniendo mayor riesgo de afectación multisistémica; ambos hallazgos han sido confirmados en nuestro estudio. ⁽¹³⁾

De igual manera Smith y col. y Avouac et al han correlacionado los patrones capilaroscópicos con las características demográficas y clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica, informando que el patrón tardío tiene relación directa con la edad, años de evolución de la enfermedad y autoanticuerpos anti-Sc170.⁽³⁴⁾⁽²⁷⁾ hallazgos que no fueron corroborados en nuestra investigación ni en el estudio de Arana-Ruiz y col. no encontrando significancia entre los años de la enfermedad y el índice de Severidad de Medsger. ⁽¹³⁾

Cutolo et al., Markusse et al y Nevskaya et al encontraron que la presencia de anticuerpos anti-Sc170 parece estar relacionada con patrones capilaroscópicos activos, mientras que la presencia de anticentrómero parece estar relacionada con patrón capilaroscópico tardío. ⁽¹¹⁾⁽³²⁾⁽³⁵⁾ Por el contrario, Marino-Claverie et al. y Sulli et al. no encontraron que los anticuerpos antinucleares y anticuerpos específicos (anticentrómero y anti-Sc170) estén relacionados estadísticamente con el patrón capilaroscópico, ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾ hallazgos similares a nuestro estudio.

En nuestro estudio, la mediana del compromiso cutáneo evaluado con la escala de Rodnan (0-51) fue de 12.00 (6.00 - 16.25) y encontramos correlación significativa con los patrones capilaroscópicos. Sulli et al. estudiando 57 pacientes con esclerosis sistémica progresiva observaron que también hay correlación significativa entre la escala de Rodnan y los patrones capilaroscópicos activo y tardío. ⁽³⁸⁾

Cabe destacar que estudios más recientes han encontrado correlación positiva y estadísticamente significativa entre compromiso cutáneo evaluado con ultrasonido y escala de Rodnan. ^{(39) (40) (1)} El compromiso cutáneo en esclerosis sistémica también debe ser considerada como pilar fundamental para la evolución clínica de estos pacientes, dado que correlaciona significativamente con medidas objetivas que evalúan el daño visceral.

Todos estos hallazgos son de particular importancia porque se ha demostrado que los pacientes que han desarrollado esclerosis sistémica en los últimos años han mejorado

su sobrevida y la capiloscopia juega un papel crucial en la detección temprana de la enfermedad, pudiéndose clasificar un paciente incluso en ausencia de esclerosis cutánea. ⁽³²⁾

16. CONCLUSIONES

Una vez realizado el trabajo y luego de haber estudiado a 49 pacientes con esclerosis sistémica progresiva podemos concluir que:

1.- Existe una relación significativa entre los patrones capilaroscópicos y la severidad del daño visceral en pacientes con esclerosis sistémica, por lo que se confirma nuestra hipótesis.

2.- En relación a los objetivos específicos: la severidad de la enfermedad no se ve influenciada por los años de evolución de la enfermedad ni por la presencia de auto anticuerpos y el compromiso cutáneo parece acompañar los cambios microangiopáticos evaluados por la capilaroscopia del lecho ungueal.

3.- La evaluación periódica de la capilaroscopia ungueal en enfermedades reumáticas autoinmunes y en particular en esclerosis sistémica progresiva es sin lugar a dudas una herramienta de gran utilidad diagnóstica y pronóstica.

17. VALORACIÓN CRÍTICA DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio es importante debido a que no se encuentran trabajos sobre este tema en la literatura de nuestro país; además sirve para proporcionar una visión integral de la relación entre la evolución de la microangiopatía y la aparición de manifestaciones específicas de órganos en la esclerosis sistémica medida a través del índice de severidad de Medsger.

Por otra parte, representó un cambio en el enfoque del diagnóstico y la utilidad pronóstica de la capilaroscopia en esta enfermedad, puesto que las anomalías de la capilaroscopia son dinámicas y tienen una evolución secuencial a medida que avanza la enfermedad, esto permitió una mayor adopción de la capilaroscopia en la evaluación clínica de rutina de la esclerosis sistémica progresiva.

Una de las limitantes de nuestra investigación fue que su diseño fue retrospectivo; por lo que se sugiere para futuros estudios utilizar un diseño prospectivo y con un mayor número de pacientes.

18. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Geirsson ÁJ, Wollheim FA, Åkesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years : using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:1117–22.
2. Harel D, Hudson M, Iliescu A, Baron M, Scleroderma C, Harel D, et al. Summed and Weighted Summary Scores for the Medsger Disease Severity Scale Compared with the Physician ' s Global Assessment of Disease Severity in Systemic Sclerosis Summed and Weighted Summary Scores for the Medsger Disease Severity Scale Compared with t. *J Rheumatol.* 2016;43(8).
3. Acosta CR. Manual de capilaroscopia. *Man capilaroscopia.* 2016;Primero:98.
4. Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: A reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatol (United Kingdom).* 2013;52(11):1933–40.
5. Rocío GCD. UTILIDAD DE LA CAPILAROSCOPIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN LA. Tesis. 2013;
6. Ingegnoli F, Ardoino I, Boracchi P, Cutolo M, Airò P, Ananieva LP, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis : Data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database. *Microvasc Res [Internet].* 2013;89(June):122–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2013.06.003>
7. Roc D, Calder G. Caracterización Clínica, Inmunológica y hallazgos Capilaroscópicos de esclerosis sistémica, y asociación con compromiso pulmonar en una población Colombiana. tesis. 2013;
8. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, Maglione W, Polosa R, Afeltra AM V, et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther.* 2014;16:1–8.

9. Pérez AV, Prieto L, Medina Y CA. Utilidad de la capilaroscopia para el diagnóstico de esclerosis sistémica. *Inst Evaluación Tecnológica en Salud*. 2014;Reporte N°:1–43.
10. Dra P, Lidia M. CONSENSO SOBRE ESCLERODERMIA. *Soc Argentina Dermatología*. 2015;
11. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43(6):719–26.
12. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An american college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737–47.
13. Arana-ruiz JC, Silveira LH, Castillo-martínez D, Amezcua-guerra LM. Assessment of nailfold capillaries with a handheld dermatoscope may discriminate the extent of organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;35:479–82.
14. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology*. 2007;(June):1566–9.
15. Cutolo M, Montagna P, Brizzolara R, Smith V, Alessandri E, Villaggio B, et al. Effects of macitentan and its active metabolite on cultured human systemic sclerosis and control skin fibroblasts. *J Rheumatol*. 2015;42(3):456–63.
16. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Inmuno Targets Ther*. 2016;5:21–35.
17. Article R. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med*. 2016;375:556–65.
18. Cutolo M, Smith V. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*. ELSEVIER. 2011;209.

19. Denton CP, Khanna D. Seminar Systemic sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2017;6736(17):1–15. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
20. Medsger Jr. T a, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa a, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2003;21(3 Suppl 29):S42-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12889222>
21. Hudson M, Steele R, Scleroderma C, Baron M. Update on Indices of Disease Activity in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;37(22):93–8.
22. Karam Toumen Daniel, Echevarría Zuno Santiago SCF. Guía de Práctica Clínica GPC Diagnóstico , Tratamiento y Pronóstico de la Esclerosis Sistémica Evidencias y Recomendaciones. 2011 p. 90.
23. Evidencias M. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la. 2010 p. 92.
24. Nailfold OF. Microvascular damage evaluation in systemic sclerosis : the role of nailfold on e on on m er al. *Reumatismo.* 2017;69(4):147–55.
25. Mazzotti NG, Bredemeier M, Brenol C V, Xavier RM, Cestari TF. Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39:135–41.
26. Cutolo M, Sulli A, Secchi ME, Paolino S, Pizzorni C. Nailfold capillaroscopy is useful for the diagnosis and follow-up of autoimmune rheumatic diseases . A future tool for the analysis of microvascular heart involvement? *Rheumatology.* 2006;45(ii):43–6.
27. Avouac J, Lepri G, Smith V, Toniolo E, Hurabielle C, Vallet A, et al. Author ' s Accepted Manuscript progression in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2017; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.02.006>
28. José E, Kayser C. Review article Nailfold capillaroscopy : relevance to the practice of rheumatology. *Rev Bras Ortop (English Ed* [Internet]. 2014;55(3):264–

71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2014.09.005>

29. Smith V, Thevissen K, Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, Piette Y, et al. Nailfold Capillaroscopy and Clinical Applications in Systemic Sclerosis. *Microcirculation*. 2016;23(5):364–72.

30. Pauling JD. Could nailfold videocapillaroscopy usher in a new era of preventative disease-modifying therapeutic intervention in systemic sclerosis? *Rheumatology* [Internet]. 2016;kew461. Available from: <http://rheumatology.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/rheumatology/kew461>

31. Moore TL, Lunt M, Mcmanus B, Anderson ME, Herrick AL. Seventeen-point dermal ultrasound scoring system — a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(12):1559–63.

32. Nevskaya T, Baron M, Pope JE. Original article Predictive value of European Scleroderma Group Activity Index in an early scleroderma cohort. *Rheumatology*. 2018;56(March 2017):1111–22.

33. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement ? a pilot study. 2012;1636–9.

34. Smith V, Ricciari V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold Capillaroscopy for Prediction of Novel Future Severe Organ Involvement in Systemic Sclerosis Nailfold Capillaroscopy for Prediction of Novel Future Severe Organ Involvement in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40:12.

35. Markusse IM, Meijs J, Boer B De, Bakker JA, Schippers HPC, Schouffoer AA, et al. Predicting cardiopulmonary involvement in patients with systemic sclerosis : complementary value of nailfold videocapillaroscopy patterns and disease- specific autoantibodies. *Rheumatology*. 2016;1–8.

36. Claverie LM, Knobel E, Mamani MN. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with “ late ” pattern as compared to patients with “ early /

active ” pattern by nailfold capillaroscopy. 2013;839–43.

37. Originale L. La videocapillaroscopia periungueale nella sclerosi sistemica: parametri diagnostici e di follow-up della malattia e correlazione con il tipo di impegno cutaneo e con gli autoanticorpi specifici*. *Reumatismo*. 2004;56(1).

38. Sulli A, Ruaro B, Alessandri E, Pizzorni C, Cimmino MA, Zampogna G, et al. Correlations between nailfold microangiopathy severity , finger dermal thickness and fingertip blood perfusion in systemic sclerosis patients. *Rheumatology*. 2014;73:247–51.

39. Ruaro B, Sulli A, Pizzorni C, Paolino S, Smith V, Alessandri E, et al. Correlations between blood perfusion and dermal thickness in different skin areas of systemic sclerosis patients. *Microvasc Res* [Internet]. 2018;115(August 2017):28–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mvr.2017.08.004>

40. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Vettori S, Iudici M, Bondanini F, et al. Early systemic sclerosis : marker autoantibodies and videocapillaroscopy patterns are each associated with distinct clinical , functional and cellular activation markers. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2013;15(3):R63. Available from: <http://arthritis-research.com/content/15/3/R63>

19. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

FECHA:

1. NÚMERO DE HISTORIA CLÍNICA:

2. EDAD:

3. GENERO: MASCULINO () FEMENINO ()

4. AÑOS DE EVOLUCION: Años

5.- PATRONES CAPILAROSCOPICOS:

1.- Patrón temprano 3.- Patrón tardío
2.- Patrón activo 4.- Normal

6.- INDICE DE MEDSGER:

6.1 General: 0: Pérdida de peso <5%, Hto 37%+, Hb 12.3+g/dl
1: Pérdida de peso 5.0-9.9%, Hto 33.0-36.9%, Hb 11.0-12.2g/dl
2: Pérdida de peso 10.0-14.9%, Hto 29.0-32.9%, Hb 9.7-10.9g/dl
3: Pérdida de peso 15.0-19.9%, Hto 25.0-28.9%, Hb 8.3-9.6g/dl

6.2 Vasculopatía periférica: 0: No Raynaud ni vasodilatadores
1: Raynaud con necesidad de vasodilatadores
2: úlceras puntiformes
3: úlceras digitales
4.- necrosis digital

6.3 Piel: 0: Escala de engrosamiento de la piel 0
1: Escala de engrosamiento de la piel 1-14
2: Escala de engrosamiento de la piel 15-29
3: Escala de engrosamiento de la piel 30-39

4: Escala de engrosamiento de la piel 40+

6.4 Articular: 0: Distancia entre palma a dedo en flexión 0.0-0.9cm

1: Distancia entre palma a dedo en flexión 1.0-1.99cm

2: Distancia entre palma a dedo en flexión 2.0-3.99cm

3: Distancia entre palma a dedo en flexión 4.0-4.9cm

4: Distancia entre palma a dedo en flexión 5.0+cm

6.5 Muscular: 0: Fuerza muscular proximal normal

1: Debilidad proximal leve

2: Debilidad proximal moderada

3: Debilidad proximal severa

4: Ayuda para la deambulación

6.6 Gastrointestinal: 0: eofagograma y serie de intestino delgado normal

1: Hipoperistalsis distal del esófago

2: Aperistalsis distal esofágica /sobrecimiento bacteriano
entérico

3: Malaabsorción /episodios de pseudoobstrucción

4: Suplementación nutricional requerida

6.7 Pulmonar:

0: DLCO (capacidad de difusión de CO) 80+%, capacidad vital forzada 80+%, Rx normal, sPAP<35mmHg

1 : DLCO (capacidad de difusión de CO) 70-79%, capacidad vital forzada 70-79%, Rx fibrosis, sPAP 35-49mmHg

2: DLCO (capacidad de difusión de CO) 50-69%, capacidad vital forzada 50-69%,

sPAP 50-64mmHg

3: DLCO (capacidad de diusion de CO) <50%, capacidad vital forzada <50%,

sPAP 65+ mmHg

4: Requiere oxígeno

6.8 Cardíaco: 0: Electrocardiograma normal, fracción de eyección ventrículo izq
50+%

1: Electrocardiograma defecto en la conducción, FEVI 40-49%

2: Electrocardiograma arritmias, FEVI 40-44%

3: Electrocardiograma arritmia, FEVI 30-40%

4: Falla congestiva cardiaca, FEVI <30%

6.9 Renal: 0: no crisis renal grave , creatinina sérica 1.3g/dl

1: crisis renal grave , creatinina sérica <1.5g/dl

2: crisis renal grave , creatinina sérica 1.5-2.4g/dl

3: crisis renal grave , creatinina sérica 2.5-5.0g/dl

4: crisis renal grave , creatinina sérica >5.0 g/dl

7.- AUTOANTICUERPOS ESPECIFICOS:

1.-ANA

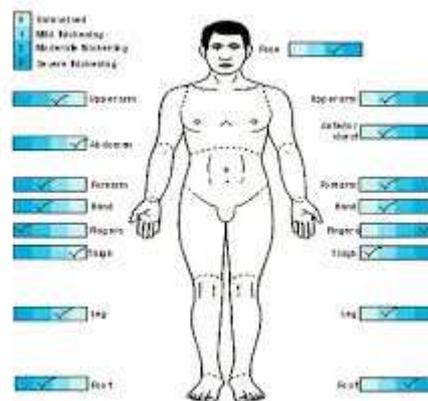
- 1.- Anti- topoisomerasa tipo I (SCL 70)
- 2.- Anticentromero
- 3.-Anti-RNA polimerasa III

8.- TRATAMIENTO RECIBIDO:

- 1.- Esteroides
- 2.- Vasodilatadores
- 3.- Inhibidores bomba de protones
- 4.- Acido Acetilsalicilico
- 5.- Procineticos
- 6.- Metrotexate
- 7.- Ciclofosfamida
- 8.- Micofenolato
- 9.- Rituximab
- 10.- Azatioprina

9.- RODNAN SKIN SCORE

Número



Anexo 2. Recomendaciones previas a la capilaroscopia:

- 1.-** No realizarse manicure en los 15 días previos al procedimiento.
- 2.-** La temperatura de la habitación en donde se va a realizar el examen tiene que ser de 20-24 grados, para evitar Fenómeno de Raynaud, mantenerse en ella 15 minutos antes del procedimiento.
- 3.-** No se analizará los dedos con microtraumatismos previos.
- 4.-** No fumar 1 hora antes del procedimiento, para evitar que se produzca vasoconstricción.
- 5.-** Si la piel (epidermis) está muy queratinizada puede realizarse una abrasión mecánica con vaselina durante la semana previa a la capilaroscopia.

Anexo 3. Consentimiento informado:

Paciente: C.I.....comunico que la Dra.:, me ha explicado que es conveniente proceder en mi situación a la realización de la capilaroscopia.

La Capilaroscopia es un procedimiento usado en reumatología para el estudio de las diferentes enfermedades del tejido conectivo, en especial, para esclerosis sistémica.

Descripción del procedimiento: El procedimiento tiene una duración de 15 minutos, se utilizará fuentes de luz fría con diversas intensidades, el haz de luz se dirigirá en un ángulo de 45 ° se evaluará el borde del lecho capilar, con estereomicroscopio, puesto que permite un campo más amplio de observación y una mejor percepción de la profundidad, conservando una correcta magnificación de la imagen. El examen se realizará en ocho dedos (segundo a quinto dedos, bilateral), se debe aplicar aceite de inmersión sobre el borde ungueal para impedir que se refleje la luz.

Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar:

La observación de las alteraciones capilaroscópicas debe incluir la morfología y distribución de los capilares, los plexos venosos subpapilares, la presencia de hemorragias subungueales y la densidad capilar. La utilidad de la videocapilaroscopia en el seguimiento de pacientes con esclerosis sistémica permanece no del todo claro, principalmente en la correlación con la actividad/severidad de la enfermedad, al igual que predecir las complicaciones propias de la enfermedad.

Riesgos en función de la situación clínica del paciente:

Es necesario, por parte del paciente, advertir de sus posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, renales, metabólicas. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

Nombre Paciente

C.I..... Firma



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Diana Paola Wilches Reyes**, con C.C: # **0103781167** autor/a del trabajo de titulación: **“Relación Entre Patrones Capilaroscópicos E Índice De Severidad De Medsger En Esclerosis Sistémica.Hospital Luis Vernaza. Diciembre 2017- Mayo 2018”** previo a la obtención del título de **Especialista En Dermatología”** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, **5 de septiembre de 2018**

f. _____

Nombre: **Diana Paola Wilches Reyes**

C.C: **0103781167**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	"Relación Entre Patrones Capilaroscópicos E Índice De Severidad De Medsger En Esclerosis Sistémica.Hospital Luis Vernaza. Diciembre 2017- Mayo 2018"		
AUTOR(ES)	Md. Diana Paola Wilches Reyes		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Dr. Mario Moreno Álvarez		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Sistema de Posgrado/Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialización en Dermatología		
TITULO OBTENIDO:	Especialista en Dermatología		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	5 de septiembre del 2018	No. DE PÁGINAS:	77
ÁREAS TEMÁTICAS:	UNIDAD DE DERMATOLOGÍA		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	capilaroscopia ungueal, esclerosis sistémica, puntuación de severidad de la enfermedad.		

RESUMEN/ABSTRACT: **Antecedentes:** La capilaroscopia ha resultado imprescindible para la valoración microscópica de la vasculopatía asociada a la esclerosis sistémica. El índice de severidad de Medsger (MSS) se usa para calificar la gravedad de la esclerosis en nueve sistemas de órganos. **Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio tipo observacional, analítico, transversal, retrospectivo en el área de Dermatología y Reumatología de la consulta externa del hospital Luis Vernaza durante un período de seis meses (diciembre 2017 a mayo 2018) en pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica y mayores de 18 años. **Resultados:** Se estudiaron 49 pacientes con una media de edad de $49,53 \pm 15,21$ años y una mediana (Me) de evolución de la enfermedad de 5,00 años. El 91,8% (45/49) de los pacientes fueron mujeres. Pacientes con patrón capilaroscópico normal, temprano y activo tuvieron una menor puntuación de MSS compuesto en relación a los pacientes con patrón capilaroscópico tardío (6,00 vs 7,42; p 0,0444). Se encontró además correlación significativa entre los patrones capilaroscópicos y el MSS compuesto, con un coeficiente rho de Spearman de 0.30 (IC 95 % 0,0202 - 0,536; P 0,0364). Al evaluar la correlación entre la puntuación de Rodnan y los patrones capilaroscópicos, se encontró que esta era significativa, Rho de Spearman (IC 95 % 0,00164 - 0,522; P 0,0490). **Conclusiones:** Existe una robusta relación entre los patrones capilaroscópicos y la severidad del daño visceral en pacientes con esclerosis sistémica.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0984886403	E-mail: pao_wilches@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Dr. Enrique Úraga	
	Teléfono: 0997195999	
	E-mail: druraga@hotmail.com	
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA		
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):		
Nº. DE CLASIFICACIÓN:		
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):		