



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

LA ESCLEROSIS SISTEMICA (ES) Y SU IMPACTO
EN EL SER HUMANO COMO ENFERMEDAD CRONICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

VICENTE DE LA CRUZ PAULIN

ASESORAS: M en C ANA LAURA VAZQUEZ MARTINEZ
DRA. LETICIA MANUEL APOLINAR

CUAUTITLÁN IZCALLI. EDO. DE MÉX, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: M. EN A. ISMAEL HERNÁNDEZ MAURICIO
Jefe del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el: **Trabajo de Tesis**

La esclerosis sistémica (ES) y su impacto en el ser humano como enfermedad crónica.

Que presenta el pasante: **Vicente De la Cruz Paulín**

Con número de cuenta: **302226612** para obtener el Título de la carrera: **Química Farmacéutico Biológica**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO**.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 29 de Marzo de 2016.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	Dra. Ma. Esther Revuelta Miranda	
VOCAL	Q.F.B. Ladislao Palomar Morales	
SECRETARIO	M. en C. Ana Laura Vázquez Martínez	
1er. SUPLENTE	Dr. Salvador Fonseca Coronado	
2do. SUPLENTE	Q.F.B. Laura Gricelda Martínez Méndez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

IHM/cga

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

A ambos por ayudarme a llegar hasta aquí, porque son mi ejemplo, mis amigos, mis compañeros de buenos y malos ratos, formar parte de lo que ahora soy, por la libertad para elegir en cada etapa de mi vida, por sus consejos, por ser los mejores y porque por sobre cualquier cosa los amo.

A MIS HERMANAS

Lupita y Vicky, por ser más que mis hermanas, son mis mejores amigas, por hacerme reír en los peores momentos, por soportar mi carácter, porque son las únicas que conocen mis debilidades y fortalezas, por os años compartidos y porque pase lo que pase siempre estaremos juntos.

A MIS AMIGOS

Arizbeth, Oscar, Leonel, Lulú, José Luis, Antonio, Eduardo, Alan, Hugo Alberto, Cristina, Aurora... a todos gracias por su amistad y apoyo incondicional en todos os momentos que hemos pasado y que seguiremos pasando y aprendiendo durante el camino de nuestra vida.

A MI ASESORA DE TESIS

Por ser mí guía, apoyo y gran amiga durante el desarrollo de la tesis

ÍNDICE GENERAL

Objetivo.....	1
1. Introducción a la Esclerosis Sistémica.....	2
¿Qué es la Esclerosis Sistémica?.....	2
Síntomas y Signos.....	3
Fenómeno de Raynaud.....	4
Afectación de articulaciones.....	5
Afectación de vísceras.....	5
Afección cardiaca.....	6
Afección renal.....	6
Otras manifestaciones.....	6
2. Clasificación.....	6
3. Esclerodermia Localizada.....	7
4. Esclerodermia Sistémica.....	11
5. Síndromes Esclerodermiformes.....	18
Fascitis Eosinofílica.....	19
Síndromes Esclerodermiformes Asociados a Neoplasia.....	19
Síndromes Esclerodermiformes Asociados a Fármacos Y Tóxicos.....	20
Síndrome del aceite tóxico (SAT)	20
Síndrome Esclerodermiforme por Bleomicina.....	21
Síndrome Esclerodermiforme por Pentazocina.....	22
Síndrome Esclerodermiforme por Cloruro de Polivinilo (PVC).	22
Enfermedad Injerto Contra Huesped.....	22
Síndrome POEMS.....	23
Acreodermatitis Crónica Atrófica.....	23
Queiroartropatía Diabética.....	23
Porfiria Cutánea Tarda.....	24
Escleroderma de Buschke.....	24
Mucinosiis.....	25
Escleromixidema.....	25
Dermopatía fibrosante nefrogénica.....	26

	Morfea generalizada.....	26
6.	Complicaciones.....	27
	i. Calcinosis.....	27
	Calcio y fósforo.....	28
	Inhibidores de la calcificación.....	29
	Activadores de la calcificación.....	31
	ii. Daño Endotelial.....	33
	iii. Fibrosis.....	40
	Factor transformante de crecimiento beta (TGF- β).....	41
	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDFG)....	45
7.	Causas y factores de riesgo de la Esclerosis Sistémica.....	51
8.	Epidemiología.....	52
9.	Diagnóstico y tratamiento.....	54
10.	Conclusiones	59
11.	Bibliografía.....	60

INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Diagrama de Patogénesis en ES.....	3
Figura 2. Fenómeno de Raynaud	5
Figura 3. Fases Edematosa, Indurada y Atrófica.....	5
Figura 4. Localizada (pocas placas) o Generalizada (muchas placas), en brazos, piernas y tronco.....	8
Figura 5. Lineal, comúnmente localizada en cara y miembros. En los miembros puede afectar las articulaciones provocando pérdida de movilidad articular.....	9
Figura 6. Autoanticuerpos en ES.....	14
Figura 7. Calcinosis en Brazos, manos y rodillas.....	16
Figura 8. Calcio y Fosforo sobre la mineralización de las CMLV.....	29
Figura 9. Esquema de la activación de RANK por RANKL.....	33
Figura 10. Diagrama de eventos en la Patogenia de la ES.....	34
Figura 11. Ilustración de Daño Endotelial en la ES.....	37
Figura 12. Diagrama esquemático de los componentes celulares e inmunitarios de la ES.....	38
Figura 13. Acción del TGF- β con implicación relevante en la fibrosis de la ES.....	42
Figura 14. Diagrama de propagación de señales intracelulares activadas por TGF β	44
Figura 15. Activación de Fibroblasto mediado por TGF- β y PDGF.....	46
Figura 16. Endotelio Dañado por una sobreproducción de Colágeno.....	47

Figura 17. Neumatosis Intestinal y Estenosis Esofágica por sobreproducción de Colágeno.....	48
Figura 18. Metaplasia en esófago en la ES.....	48
Figura 19. Daño a nivel de Intestinos en la ES.....	49
Figura 20. Fibrosis e Insuficiencia cardiaca en la ES.....	49
Figura 21. Crisis renal en la ES.....	50
Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la ES, según su compromiso difuso o limitado.....	12
Tabla 2. Síndrome del Aceite Tóxico. Manifestaciones Clínicas y Fases Evolutivas.....	21
Tabla 3. Tipos de Escleroderma de Buschke.....	24
Tabla 4. Inhibidores de la Calcificación.....	29
Tabla 5. Activadores de la Calcificación.....	31
Tabla 6. Algoritmo diagnóstico y principales autoanticuerpos en ES.....	55
Tabla 7. Algoritmo terapéutico y principales medicamentos.....	56

ABREVIATURAS

ES	Esclerosis Sistémica
VCAM	Molécula de Adhesión Celular Vascular
IL	Interleucina
TGF- β	Factor de Crecimiento Transformante beta
ANA	Anticuerpos Antinucleares
FR	Factor Reumatoide
IgM	Inmunoglobulina M
CREST	Calcinosis, Fenómeno de Raynaud, Afectación Esofágica, Esclerodactilia y Telangiectasias.
HLA	Antígenos Leucocitarios Humanos
PDGF	Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
ICAM	Moléculas de Adhesión Intercelulares
Linfocitos T	Células Inmunológicas del grupo de los Leucocitos
MEC	Matriz Extracelular
MAC	Complejo de Ataque a la Membrana
RNA _m	Acido Ribonucleico mensajero
DNA	Acido Desoxirribonucleico
Fenomeno de Raynaud	Enfermedad que afecta los vasos sanguíneos con decoloración de los dedos de las manos y pies.
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial y Vascular
DM	Diabetes Mellitus
LES	Lupus Eritematoso Sistémico

CMLV	Células Musculares Lisas de la pared Vasular
OPG	Osteoprotegerina
ET	Endotelinas
Receptor	Moléculas cuya función es la de reconocer y ser capaces de unirse a moléculas que provienen del exterior celular
Mensajero	Toda molécula que traduce señales extracelulares corriente abajo en la célula
ON	Oxido Nítrico
NOS	Sintasa de Óxido Nítrico
eNOS	Sintasa de Óxido Nítrico Endotelial dependiente de calcio
iNOS	Sintasa de Óxido Nítrico inducible independiente de calcio
Proteínas Smad	Constituyen una familia de segundos mensajeros
Autoanticuerpo	Anticuerpo desarrollado en contra de uno o más antígenos del propio individuo

Objetivo general

Llevar a cabo una recopilación hemerográfica de prestigio internacional sobre la Esclerosis Sistémica, para generar una fuente de información actualizada dirigida a los profesionales del área de la salud en ciencias biológicas.

Objetivos particulares

- Revisar las características y etiología de la Esclerosis Sistémica.
- Describir los mecanismos de la respuesta inmune en la participación en la Esclerosis Sistémica.
- Enfatizar en tres temas que juegan un papel clave en la Esclerosis Sistémica: Calcinosiis, Daño endotelial y Fibrosis.

1. INTRODUCCIÓN A LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

¿Qué es la Esclerosis Sistémica?

La Esclerosis sistémica es una enfermedad crónica de causas desconocidas que se caracteriza clínicamente por un engrosamiento cutáneo debido a la acumulación del tejido conectivo y por la afección de distintos órganos como el Sistema gastrointestinal (G. I), los pulmones, corazón y riñón. (Instituto Ferrán de Reumatología, 2016)

Las personas con esta enfermedad presentan una acumulación de una sustancia llamada colágeno en la piel y otros órganos. Esta acumulación lleva a que se presenten síntomas de la enfermedad. Generalmente afecta a personas de entre 30 a 50 años de edad y las mujeres la desarrollan más a menudo que los hombres.

Se sabe que pertenece al grupo de las llamadas enfermedades autoinmunes, aquellas en las que el organismo produce anticuerpos contra sí mismo, su causa es desconocida. También se sabe que existe algún tipo de alteración genética que probablemente favorece la aparición de la enfermedad, esto mismo ocurre en otras enfermedades como la diabetes o la artritis reumatoide.

La hipótesis actual más aceptada es que la esclerodermia podría desarrollarse en un paciente con una composición genética que le haga más susceptible, tras exposición a factores ambientales desconocidos que faciliten su desarrollo. Esto pondría en marcha las alteraciones autoinmunes, la activación de los fibroblastos y la afectación de los vasos sanguíneos que caracterizan la enfermedad (Instituto Ferrán de Reumatología, 2016) (Ver Figura 1).

La Esclerosis Sistémica puede ocurrir con otras enfermedades autoinmunitarias, entre ellas Lupus Eritematoso Sistémico y Polimiositis. En tales casos el trastorno se denomina enfermedad mixta del tejido conjuntivo.

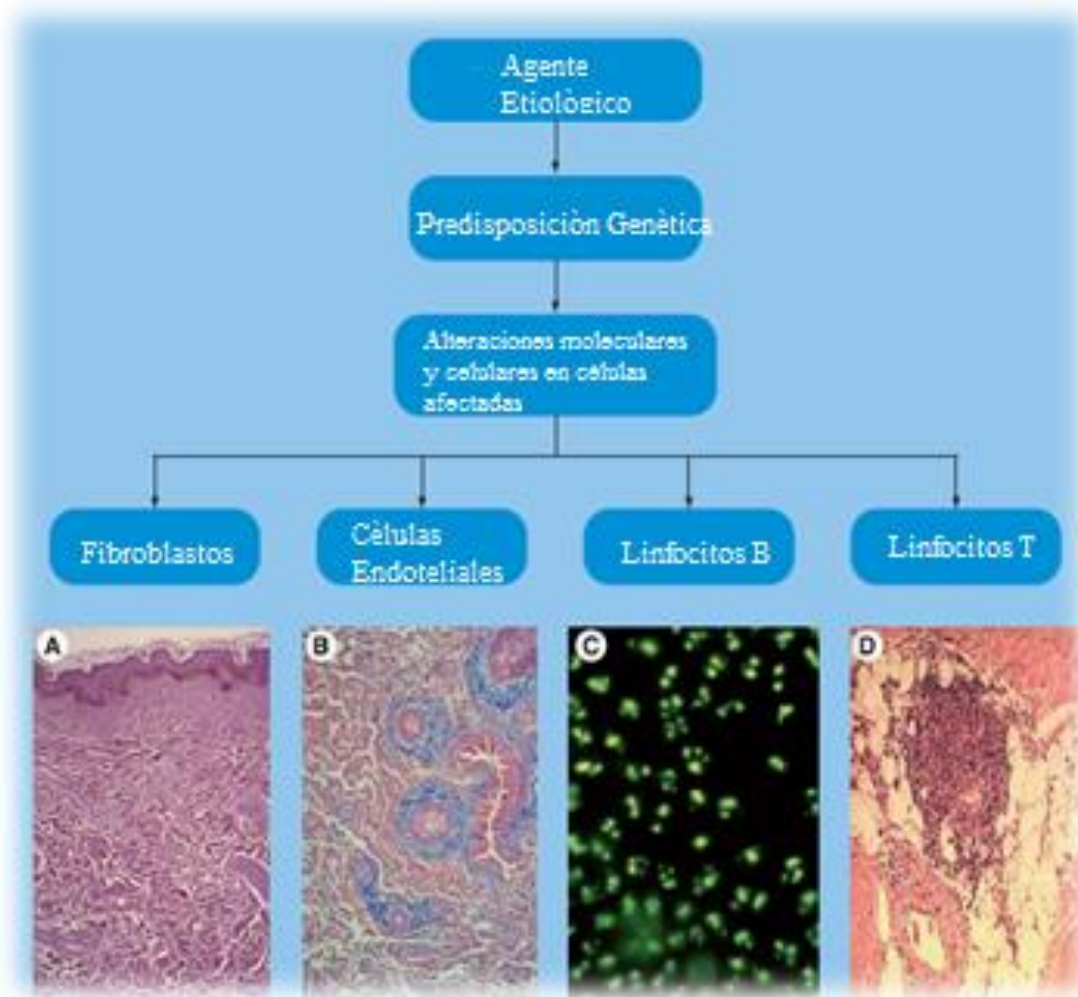


Figura 1. Diagrama de Patogénesis en ES (V. Castro, S. 2010).

SINTOMAS Y SIGNOS

En otros empieza con síntomas causados por la afección de las vísceras, incluso sin alteraciones en la piel. Pero el signo de la Esclerosis Sistémica más habitual es que la persona afectada presente durante un número variable de años un endurecimiento progresivo de la piel, sobre todo de las manos (esclerodactilia), que se acompaña del fenómeno de Raynaud (Moreno, Jurado, D, 2010).

La edad promedio de comienzo de la esclerodermia es de 40 años. Como se ha mencionado, la manifestación clínica más característica es la afectación de la piel, con tres fases:

- primero se suelen hinchar los dedos de las manos, que adoptan una forma de salchicha, en una
- segunda fase la piel se endurece no se puede pellizcar y las arrugas y pliegues de la piel desaparecen, hay poca movilidad en los dedos, la cara no tiene expresividad y la abertura de la boca es menor y,
- tercer y último, se produce adelgazamiento cutáneo. (A, Belmonte, M. et al., 2013)

Fenómeno de Raynaud.

La manifestación inicial más frecuente en la esclerodermia es el fenómeno de Raynaud se produce en el 90 % de los casos, que suele perdurar a lo largo de la enfermedad. Es tan característico que su ausencia hace que sea poco probable el diagnóstico de Esclerosis Sistémica.

El fenómeno de Raynaud puede aparecer en diversas enfermedades, no solo en la esclerosis Sistémica, es un trastorno que se caracteriza por la reducción o falta de aporte sanguíneo (isquemia) en los dedos, de manera episódica. Se manifiesta por ciertos cambios en la coloración de los dedos de las manos y de los pies: palidez, seguida de coloración azulada de la piel (cianosis) tras la exposición al frío, y a continuación enrojecimiento tras el calentamiento. La palidez de los dedos, tras ser expuestos al frío, representa la fase isquémica del fenómeno y se debe al cierre de las arterias que llevan la sangre a los dedos. Durante esta fase los vasos sanguíneos más pequeños (vénulas y capilares) se dilatan y aparece la coloración azul de los dedos debido a que en estos vasos hay sangre sin oxígeno. Las fases de palidez y cianosis se acompañan de entumecimiento, hormigueo y sensación de frío. Con el calentamiento la sangre re-circula rápidamente dando lugar a enrojecimiento y calor, que los pacientes suelen experimentar como dolor intenso en los dedos (Figura 2). Estas alteraciones en el aporte sanguíneo en los dedos pueden llegar a producir úlceras en la piel (Instituto Ferrán de Reumatología, 2016).



Figura 2.- Fenómeno de Raynaud. (Vera Lastra, D. 2015).

Afectación de las articulaciones

Comienza con rigidez y dolor, después se produce una limitación de la movilidad, sobre todo en los dedos de las manos (Figura 3).

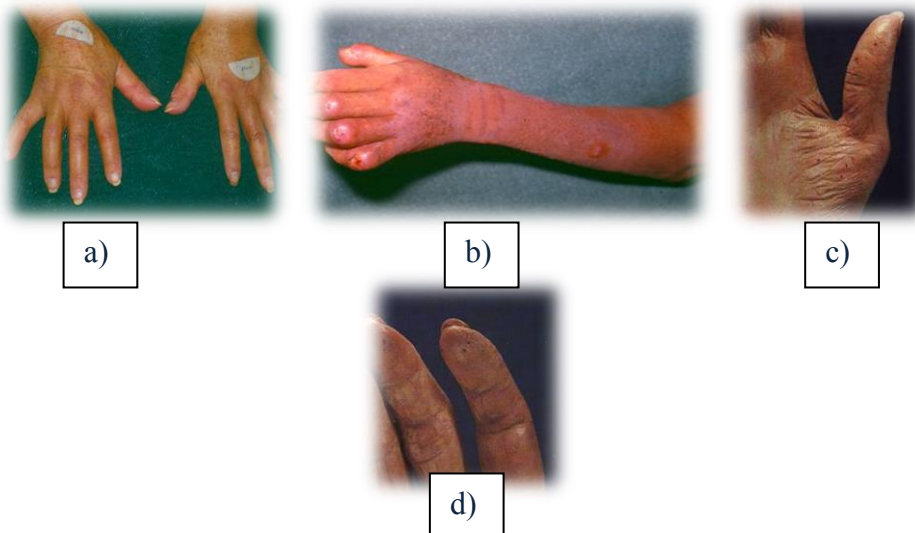


Figura 3.- a) Fases Edematosa, b) y c) Indurada y d) Atrófica. (Vera Lastra, D. 2015).

Afección de las vísceras

Dentro de las manifestaciones viscerales, las más frecuentes son las gastrointestinales, que afectan sobre todo al esófago, pero cualquier parte del tubo digestivo puede alterarse. Los

problemas del esófago se deben sobre todo a la pérdida de su movilidad, lo que altera el avance de los alimentos desde la boca hasta el estómago.

La siguiente alteración visceral en frecuencia es la afección pulmonar. Los enfermos afectados tienen dificultad para respirar y, en general, sufren un deterioro gradual de la función pulmonar debido a una fibrosis de los pulmones, que es la principal causa de muerte en estos pacientes.

Afección cardíaca

La afectación del corazón consiste, entre otros, en dolor torácico de tipo anginoso y en arritmias. La enfermedad puede afectar tanto al músculo cardíaco, como a los vasos sanguíneos, como al sistema de conducción del corazón.

Afección renal

Cuando la enfermedad afecta al riñón se habla de nefropatía, que suele manifestarse durante los primeros años. Algunos pacientes también presentan hipertensión arterial grave, causada, precisamente, por la nefropatía.

Otras manifestaciones

Pueden darse otras manifestaciones en la esclerosis Sistémica como enfermedades del sistema endocrino, alteraciones de los nervios o el síndrome seco o de Sjögren (enfermedad de origen autoinmunitario cuyo rasgo esencial es una disminución en la secreción de las glándulas exocrinas, como, por ejemplo, las productoras del sudor).

2. CLASIFICACIÓN

La esclerodermia anteriormente se agrupaban en la sistémica (afectación de los órganos internos) y la localizada o morfea (no afectación de los órganos internos). Además, existen

los denominados síndromes esclerodermiformes, en los que se produce afectación de órganos internos similar a la observada en la esclerosis sistémica, junto con marcadores inmunológicos típicos, pero sin existir afectación cutánea (A, Belmonte, M, et al., 2013).

La Clasificación actual es (Sociedad Española de Reumatología, 2016):

- Esclerodermia Localizada
 - Morfea en placas
 - Morfea Lineal

- Esclerosis Sistémica
 - Con afección cutánea Limitada
 - Con afección cutánea Difusa

- Síndromes Esclerodermiformes

3. ESCLERODERMIA LOCALIZADA.

La esclerodermia localizada se caracteriza por la inflamación y el engrosamiento de la piel por un depósito excesivo de colágeno. El colágeno es una proteína que normalmente se encuentra en la piel, proporcionando apoyo estructural. Sin embargo, cuando se produce demasiado colágeno, la piel se torna rígida y dura (Figura 4).



Figura 4.- Localizada (pocas placas) o Generalizada (muchas placas), en brazos, piernas y tronco. (Dermatología e Saude, 2016).

En el caso de la esclerodermia morfea en placas generalizada implica un mayor número de lesiones y con mayor tendencia a que se unan entre sí, en ocasiones afectando la mayor parte de la superficie del cuerpo. Dependiendo del grado de afectación de la piel los pacientes pueden sufrir deformación grave como consecuencia de los cambios provocados por el engrosamiento de grandes extensiones de piel. A la larga cabe esperar que la piel se suavice, pero la decoloración de la piel puede durar muchos años y podría ser permanente. Esto se debe a que la pigmentación excesiva persiste en las capas más profundas de la piel y los agentes blanqueadores no pueden eliminarla con facilidad (Fundation, Scleroderma, 2015).

La esclerodermia lineal tiene el potencial de causar afectaciones graves, en los niños; las franjas de piel engrosadas pueden alcanzar los tejidos subyacentes y los músculos, lo que puede frenar el crecimiento de la pierna o el brazo afectado. Los cambios en la superficie de la piel son similares que en el caso de la morfea generalizada. Si llegase a atravesar a las zonas de articulación puede dificultar el movimiento de esa articulación en especial, esta complicación puede ser permanente y causar que el área afectada (Por ejemplo, codo, muñeca, un dedo, etc) se quede en una posición fija. Permanece activa de dos a cinco años, aunque en algunos casos puede permanecer activa durante más tiempo. En ocasiones algunos pacientes pueden sufrir recaídas después de un periodo durante el cual se pensó que la enfermedad estaba inactiva (Herrera, Caballos, E, et al., 2013) (Ver Figura 5).



Figura 5.- Lineal, comúnmente localizada en cara y miembros. En los miembros puede afectar las articulaciones provocando pérdida de movilidad articular. (Dermatología e Saude, 2016).

Al igual que en otras enfermedades autoinmunes, se postula que un factor ambiental en un individuo genéticamente predispuesto, activa el sistema inmune con la liberación de citocinas, la proliferación de los fibroblastos, producción de colágeno y fibrosis.

La esclerodermia morfea y la esclerodermia sistémica son diferentes condiciones, es probable que represente el mismo proceso patológico, con tres trastornos básicos identificados en la patogenia: daño vascular, alteración en el trastorno de la inmunorregulación y el metabolismo colágeno (Herrera, Caballos, E, et al., 2013).

El infiltrado perivascular y la lesión de las células endoteliales se produce en las primeras etapas de la esclerodermia. La elevación de la concentración sérica de la Molécula de Adhesión Celular Vascular (VCAM-1) y la E-selectina (receptores encontrados en las células vasculares que median las interacciones de adherencia inicial entre los leucocitos e intravasculares del endotelio) son evidencia de daño vascular por las células inflamatorias.

Las biopsias de piel lesionada y no lesionada muestran una pared vascular espesa y un infiltrado de macrófagos y mastocitos. Moléculas reguladoras del complemento y células endoteliales parecen estar disminuidas, dejando el endotelio susceptible a la acción del complemento autólogo causando un daño endotelial. El daño vascular conduce a la liberación de citocinas y la exposición del sub-endotelio a las plaquetas circulantes, causando la deposición de fibrina y la eventual formación de un trombo intravascular.

Estudios histológicos e inmunohistoquímicos sugieren que la fibrosis de la piel en la esclerodermia comienza alrededor de los capilares en la dermis reticular, próxima a las células adiposas o al tejido subcutáneo (Yu, B. Einsen, A, 2005).

Varias alteraciones inmunológicas ocurren en la esclerodermia. Existe una amplia evidencia que sugiere que la inflamación crónica y persistente juega un papel importante en la patogénesis de la esclerodermia morfea. Se ha demostrado que el grado de infiltración linfocítica correlaciona con la severidad y la progresión de la esclerodermia cutánea. En el infiltrado cutáneo existe predominio de células mononucleares que son linfocitos T CD4+. La activación de los linfocitos T se evidencia por el aumento de algunas interleucinas (IL-2, IL-4, IL-6) y del receptor de la IL-29. La expansión de la población de estas células inflamatorias en el tejido afectado libera citocinas y factores de crecimiento que inician y/o perpetúan el proceso de fibrosis y el daño vascular.

Uno de los factores de crecimiento que parecen desempeñar un papel clave en el proceso de la fibrosis en la esclerodermia es el Factor de Crecimiento Transformante beta (TGF- β). El TGF- β en los fibroblastos actúa sensibilizándolos y manteniéndolos persistentemente activados por medio de una señalización autocrina estimulante. Además de la activación de los linfocitos T, los cambios de los linfocitos B también juegan un papel importante en la patogénesis de la esclerodermia morfea (Yu, B. Einsen, A, 2005). La presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y el factor reumatoide (RF) también se asocia con la disfunción de las células B (Q, Zancanaro. P, R, et al., 2009).

Algunos estudios han demostrado que los fibroblastos perivascuales en la esclerodermia mostraron un aumento del RNA mensajero (RNAm) responsable de la síntesis de colágeno. También se incrementa la síntesis de fibronectina y glucosaminoglucanos por los fibroblastos. En las lesiones de la esclerodermia morfea hay un aumento de los tipos de colágeno I, II, IV. Esta actividad de los fibroblastos se ve alterada por la interacción con células inflamatorias y citocinas liberadas por ellos. IL-1 e IL-4 estimula la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno, mientras que la IL-6, metaloproteinasas de la matriz. También los fibroblastos tomados de las lesiones de la piel afectadas de la esclerodermia mantienen una sobreproducción de colágeno y componentes de la matriz extracelular in

vitro, lo que sugiere que estas células podrían tener también un patrón alterado de la biosíntesis.

La esclerodermia se caracteriza histológicamente por fibrosis y engrosamiento de las fibras de colágeno. En la fase inflamatoria inicial particularmente en el borde violáceo de las lesiones, las fibras de colágeno de la dermis reticular se espesan y hay un infiltrado intersticial inflamatorio y perivascular predominantemente linfocítico, que pueden poner en peligro la grasa subcutánea, con engrosamiento de las trabéculas y sustitución por el colágeno recién formado. (Q, Zancanaro. P, R, et al., 2009).

En la fase esclerótica tardía, como se ve en el centro de las lesiones, hay una reducción significativa en el infiltrado inflamatorio. Las fibras de colágeno en la dermis reticular se engrosan y contienen agregados hipocelular e hiperosinofílicos. En la dermis papilar las fibras normales pueden ser reemplazadas por colágeno homogéneo. Los vasos sanguíneos son raramente encontrados en el colágeno esclerótico, a menudo tienen luz intersticial estrecha y una pared fibrótica. Las glándulas exocrinas son atrofiadas, con raros adipocitos alrededor, y están rodeados de colágeno recién formado. Los folículos pilosos y glándulas sebáceas están desaparecidos. En los tipos de esclerodermia, la fascia subyacente y músculos estriados pueden ser afectadas, y las fibras musculares presentes y separadas unos de otros por edema y células inflamatorias. La epidermis, aunque puede estar atrofiada, suele ser normal, incluso en las lesiones tardías. En la membrana basal perivascular se describen grandes depósitos de IgM y C3 en esclerodermia localizada (Q, Zancanaro. P, R, et al., 2009, Cruz, Dominguez, M. Cortes, Cepeda, M, 2016).

4. ESCLERODERMIA SISTÉMICA.

Una división más práctica y actual se limita a la esclerosis sistémica con afección cutánea difusa o limitada. En la primera la afectación cutánea es rápidamente progresiva en el lapso de pocos meses o un año, con afectación siempre proximal a los codos (por ejemplo, en brazos, tórax y abdomen) y puede iniciarse en las zonas distales de las extremidades (la denominadaacroesclerosis) (Tabla 1).

En la esclerosis sistémica limitada, la lesión cutánea se mantiene estable o es lentamente progresiva, afectando manos, antebrazo, piernas y cara; la afectación orgánica es más tardía. Dentro de este último grupo, se encuentran las variantes denominadas síndrome de **CREST** (Calcinosis, Fenómeno de **Raynaud**, afectación Esofágica, e**S**clerodactilia y **T**elangiectasias) además de la esclerosis sin escleroderma (afectación orgánica sin afectación cutánea) y los casos de Fenómeno de Raynaud como única manifestación clínica, con anticuerpos anticentrómero positivos o alteración en la capilaroscopia (Laborde, H. and Young, P. 2012).

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas de la ES, según su compromiso difuso o limitado. (Méndez Rodríguez, A. 2013).

	Difusa	Limitada
Fenómeno Raynaud	Aparición en el primer año, con lesiones piel	Precede en años a la lesión piel.
Esclerosis cutánea	Parte proximal y distal de miembros, cara y tronco	Regiones distales al codo y rodilla, pero también cara y cuello.
Afectación Visceral	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmonar: fibrosis. • Renal: crisis hipertensiva • Gastrointestinal • Cardíaca. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal • Hipertensión pulmonar: >10 años evolución, 10% de prevalencia. • Cirrosis biliar. • Hipotiroidismo.
Capilares lecho ungueal	Dilatación y desaparición	Dilatación.
ANA	Anticuerpos contra topoisomerasa I	Anticentrómero

ANA: anticuerpos antinucleares.

Existen lesiones básicamente en tres niveles:

- El endotelio vascular,
- el sistema inmune y
- el tejido conectivo.

El daño vascular (endotelial) sería la lesión primaria responsable de la cascada de acontecimientos posteriores. Es en dicho daño vascular donde los factores ambientales (además de las alteraciones en la inmunidad celular) podrían estar implicados directamente. La alteración vascular endotelial inducirá la formación de autoanticuerpos (implicándose la alteración humoral) y la liberación de mediadores celulares (a través de la inmunidad celular y la participación de las células cebadas) que estimularan la proliferación de fibroblastos y la transcripción de genes que expresan proteínas de la matriz extracelular, conduciendo a la síntesis y depósitos de colágeno con el consiguiente daño orgánico.

En toda esta cascada de acontecimientos la susceptibilidad genética (que viene determinada por una mayor incidencia de sujetos afectados en esta enfermedad de antígenos de HLA –DR-1, DR-3, DR-5) estaría implicada a través de los trastornos del sistema inmune (Darwich, E. Herrero, C. 2010).

La activación de células T pueden tener un papel directo con la expresión de la enfermedad, al menos en cuanto a los componentes fibróticos. La fibrosis tisular generalizada es el punto fundamental en la patogenia en la esclerodermia. La acumulación de proteínas de la matriz extracelular altera la arquitectura normal de los órganos implicados y resulta en falla orgánica. La fibrosis es la acumulación con la interacción de los eventos inmunológicos, vasculares y fibrogénicos que caracterizan la enfermedad. Existen diversas citocinas implicadas en este proceso, como el TGF- β , el Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF), las IL-1, IL-4, IL-6 e IL-8, las cuales a través de receptores de superficie celular estimulan los fibroblastos con el consiguiente incremento en la síntesis de colágeno tipos I, III, IV, V y VI.

La lesión vascular es generalizada y afecta tanto arterias, arteriolas como a capilares. La existencia de una lesión endotelial se demuestra por la presencia en el suero de niveles elevados de factor de Von Willerband. El mediador del daño endotelial es desconocido, pero se han demostrado niveles elevados de IL-1 y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF); tanto uno como en otro, inducen Moléculas de Adhesión Intercelular (ICAM-1), que a su vez inducen la adhesión de macrófagos con el consiguiente daño endotelial. Además de la lesión endotelial primaria, se produce una proliferación exuberante de la íntima. También se ha observado una activación de las plaquetas, así como una alteración de los sistemas de coagulación y fibrinólisis (Kahaleh, M. B. 2004).

La esclerodermia se ha descrito asociada a la aparición de varios autoanticuerpos, algunos de ellos muy específicos como el anticentromero y el antitopoisomerasa I o anti-SCL-70. Se ha observado que varios de estos anticuerpos tienen fuertes asociaciones inmunogenéticas, como el antitopoisomerasa I con el HLA-DR5 y el anti-PMScl con el HLA-DR3. Pero además de anticuerpos antinucleares, también se han descrito autoanticuerpos contra proteínas de la MEC que así mismo se encuentra en las paredes

vasculares, como son los anticuerpos contra el colágeno tipo I y IV, y contra la laminina (Darwich, E. Herrero, C. 2010) (Figura 6).

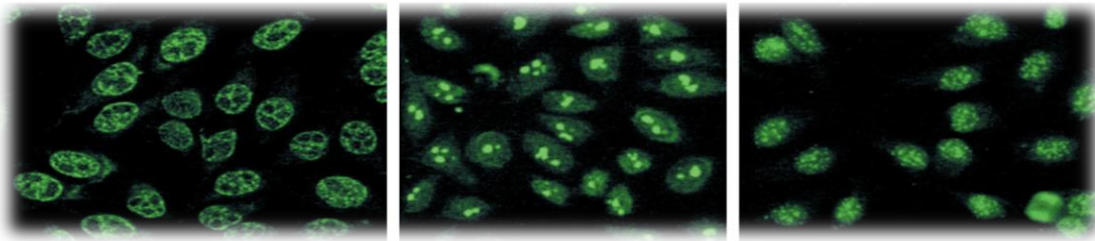


Figura 6.- Autoanticuerpos en ES (Martín De Mera, D. 2013).

También se ha encontrado una alteración en la inmunidad celular, en concreto de linfocitos T CD4 positivos que responden a IL-2 y de los monocitos/macrófagos (Laria, A., et al. 2016). Así se ha demostrado un aumento de los receptores de IL-2 y de IL-2 soluble. Los monocitos y macrófagos responden con un aumento en la producción de IL-2 a la exposición de colágeno tipo I en comparación con otras células.

También se ha demostrado la existencia de fibroblastos alterados en la piel de los pacientes afectados por la esclerodermia (Wigley, F.M. 2009). Se ha observado que en el suero de pacientes es capaz de estimular la proliferación de fibroblastos. Se postula (tomando como hallazgos serológicos y estudios in vitro) que existirían una serie de mediadores solubles y citocinas que inducirían a la proliferación de fibroblastos e incrementarían la producción de colágeno y otros componentes de la MEC, fenómenos que resultarían en el incremento de la fibrinogénesis. Así, por ejemplo; El TGF- β incrementa la producción de colágeno sin inducir la proliferación de fibroblastos, probablemente por un efecto directo sobre la transcripción de los genes que expresan la síntesis de colágeno (se ha demostrado un incremento de los niveles de RNAm) además de inhibir la degradación de diferentes componentes del Complejo de Ataque a la Membrana (MAC). Todo ello resulta en un incremento en el depósito de colágeno con fibrosis.

En etapas tempranas las células fetales podrían estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad al persistir en la circulación y algunos tejidos maternos generando o iniciando una reacción tipo injerto contra el huésped; esta hipótesis microquímica se basa en el hallazgo de secuencia específicas del cromosoma y en el DNA extraído de sangre periférica

o biopsias cutáneas de mujeres con Esclerosis Sistémica más frecuentemente que en mujeres sanas.

En el caso de la sintomatología de la enfermedad se observa la afectación de las arterias digitales en el fenómeno de Raynaud, que consiste en ataques episódicos vasoespásticos, con palidez y/o cianosis (Coloración amoratada) de los dedos seguidos de hiperemia por reperusión. Suele existir afectación bilateral de los dedos de la mano y del pie. Aparece en el 100 % de las formas de esclerodermia limitada y hasta en el 75 % de las formas difusas (Herrick, AL. 2000).

Para el caso de la evaluación del grado de afectación vascular (Fleming, J., et al. 2008) el método más fiable es determinar una serie de parámetros que tienen que ver con el Fenómeno de Raynaud y sus consecuencias, se debe determinar su duración, frecuencia, momento de aparición y gravedad. Con relación a las úlceras isquémicas, se evalúa su presencia o ausencia, tamaño, actividad y número de dedos afectados. En la afectación cutánea, el endurecimiento de la piel en las zonas proximales a las articulaciones proporciona el diagnóstico definitivo en el 90 % de los casos. Sin embargo, en la esclerodactilia por sí sola no permite el diagnóstico, ya que puede estar relacionada con otros procesos con la enfermedad de Raynaud u otras alteraciones de la circulación periférica.

La lesión cutánea evoluciona típicamente en tres fases: la edematosa, esclerótica o indurativa y la atrófica. Otra de las consecuencias es la calcinosis que consiste en el depósito de calcio a nivel subcutáneo, asentado sobre prominencias óseas de dedos, antebrazo, alrededor de codos y rodillas en cresta iliaca y zonas paravertebrales. La piel donde se asientan se torna eritematosa y acaba ulcerándose, dando salida a un material blanco y espeso constituido por cristales de hidroxapatita (Figura 7). La causa de la calcinosis es desconocida y no se han registrado alteraciones en el metabolismo fosfocálcico (Acuña, Aguilarte, W., et al. 2014).



Figura 7.- Calcinosis en Brazos, manos y rodillas. (Martínez Estrada, Virginia, et al 2005).

En la afectación esofágica se observa la disfunción motora del tercio distal. La debilidad e incoordinación de la musculatura lisa esofágica genera disfagia (dificultad al tragar) especialmente a sólidos; así mismo la afectación del esfínter esofágico provocando la aparición de reflujo con esofagitis péptica, ulceraciones y estenosis. Las complicaciones esofágicas se observan en pacientes con sobre infección por el virus Herpes simple, Citomegalovirus y Cándidas, sobre todo en los pacientes ya inmunocomprometidos. En la afección musculoesquelética, la contractura articular secundaria al engrosamiento y retracción dérmica es la forma de afectación articular más frecuente en la esclerosis sistémica. La afectación muscular más frecuente es la atrofia por desuso secundaria a la limitación en la movilidad articular generada por la afectación cutánea, articular o tendinosa.

En la afectación pulmonar se divide en dos que son la afectación intersticial y la hipertensión pulmonar; en el caso de la afectación intersticial se presenta en diferentes pacientes en más del 70 %. Con el tiempo el funcionalismo pulmonar demuestra la existencia de una alteración ventilatoria de tipo restrictivo y/o obstructivo. La hipertensión pulmonar se caracteriza por disnea intensa y rápidamente progresiva en ausencia de afectación parenquimatosa. La afectación cardíaca es más frecuente en la forma difusa y puede manifestarse a nivel miocardio, pericardio, del sistema de conducción o en forma de arritmias. El tratamiento es fundamentalmente sintomático y empírico. Habitualmente las crisis renales esclerodérmicas aparecen en épocas frías por lo que se ha sugerido la existencia de un Fenómeno de Raynaud renal. Otros factores capaces de desencadenar crisis renales son los corticoides y las depleciones rápidas de volúmenes sobre todo en relación con la utilización de diuréticos (Instituto Ferrán de Reumatología. 2016).

En cuanto a los cambios vasculares, el más relevante es la enfermedad de Raynaud, una forma diseminada de vasoespasmo que es prodrómica o concurre con otros cambios. Gran parte de la morfología capilar ha sido atribuida a la respuesta del Factor de Crecimiento Endotelial y Vascular (VEGF), que se encuentra en forma temprana en curso de la esclerodermia. Aunque el VEGF es conocido como un factor de angiogénesis, es importante entender que la inducción de las redes vasculares que provoca no será permanente y tenderá a involucionar. Los vasos de esas redes son tortuosos, están dilatados y rodeados de edema tisular, eventualmente producirá ectasia vascular, hemangiomas o telangiectasias (Kahaleh, M. B. 2004).

Debido al exceso de VEGF en las formas tempranas de la enfermedad, las telangiectasias la vasculatura anormal sugieren un exceso de angiogénesis poco contralada y responsable de gran parte de la vasculopatía que caracteriza a la esclerodermia. Una característica común de la vasculopatía de la esclerodermia es la hiperplasia (incremento en el número de células y su matriz) y el engrosamiento de la íntima interna. Se cree que la hiperplasia de la íntima de grandes arterias con pérdida del calibre puede ser la causa primaria de la hipertensión pulmonar primaria. En los vasos pequeños puede ocluir el lumen y causar gangrena y rarefacción capilar (Kahaleh, M. B. 2004). Finalmente, la hiperplasia de la íntima puede preceder y ser causa del fenómeno de Raynaud.

La fibrosis cutánea causa incremento en el grosor de la dermis y los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros anexos cutáneos. La acumulación de las fibras de colágeno ocurre principalmente en la dermis reticular. Con la progresión de la enfermedad el tejido celular subcutáneo también se afecta. Las biopsias cutáneas de pacientes con la forma temprana de la enfermedad pueden revelar infiltrado inflamatorio de los linfocitos T y monocitos. Con el tiempo la piel se vuelve atrófica, con adelgazamiento de la epidermis, disminución de los capilares dérmicos con la consiguiente hipoxia y aumento en la síntesis del VEGF y otros factores angiogénicos.

Por tratarse de una enfermedad de etiología desconocida, no existe un tratamiento causal y, por lo tanto, curativo de la misma. Pero en los últimos años numerosas terapias han demostrado la eficiencia en algunas de las manifestaciones de la enfermedad, decimos que el actual tratamiento de la enfermedad es sintomático. Cada manifestación requerirá por

tanto, un seguimiento y tratamiento específicos. En este sentido son de suma importancia las medidas de carácter general. El objetivo del tratamiento ha de ser conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita desarrollar las actividades cotidianas.

5. SÍNDROMES ESCLERODERMIFORMES

Los síndromes esclerodermiformes incluyen diversas dermatosis que tienen en común la existencia de una induración cutánea localizada o difusa, cuya causa es diferente de una dermatosis a otra. Algunas son más frecuentes en los niños y otras, en los adultos. Se trata de enfermedades infrecuentes, que pueden presentar manifestaciones sistémicas y cuyo tratamiento es difícil.

Se definen por la presencia de una esclerosis cutánea, es decir, un aumento de consistencia de los elementos que constituyen la dermis y/o la hipodermis, casi siempre por abundantes depósitos de colágeno en la dermis (fibrosis cutánea), origen de una induración y de una pérdida de la elasticidad de la piel (Puzenat, E. and Humbert, P. 2012).

En los síndromes esclerodermiformes difusos se incluyen (Fernández, Matilla, M., et al. 2013):

- A. Fascitis Eosinofílica.
- B. Síndromes Esclerodermiformes Asociados a Neoplasia
- C. Síndromes Esclerodermiformes Asociados a Fármacos Y Tóxicos
- D. Enfermedad I Injerto Contra Huésped.
- E. Síndrome POEMS.
- F. Acreodermatitis Crónica Atrófica
- G. Queiroartropatía Diabética
- H. Porfiria Cutánea Tarda
- I. Escleroderma de Buschke
- J. Mucinosi
- K. Escleromixidema
- L. Dermopatía nefrogénica fibrosante
- M. Morfea generalizada

A diferencia de la esclerodermia sistémica, estos síndromes esclerodermiformes adquiridos, localizados o difusos, son clínicamente diferentes y casi siempre se caracterizan por una baja prevalencia de las afectaciones sistemáticas extracutáneas, la ausencia de síndrome de Raynaud, de anticuerpos antinucleares y de anomalías capilaroscópicas digitales.

Los estados seudoesclerodérmicos inclusive, agrupan varias afectaciones, como la acrodermatitis atrofianse y la fascitis palmar-artritis, que en el plano cutáneo presentan una induración y/o cierto grado de atrofia en ausencia de fibrosis histológica identificable o significativa (Puzenat, E. and Humbert, P. 2012).

Estas entidades suponen un desafío diagnóstico para el clínico, especialmente cuando la presentación clínica sea indistinguible de la ES. El estudio analítico y la capilaroscopia son dos de las técnicas fundamentales en que debemos apoyarnos para el diagnóstico diferencial. El estudio histológico no suele ser necesario para confirmar el diagnóstico, pero puede resultar de una ayuda inestimable en algunos de estos síndromes esclerodermiformes.

A. Fascitis Eosinofílica.

La fascitis eosinofílica (FE) es una enfermedad autoinmune idiopática rara que cursa con inflamación y engrosamiento de las fascias musculares, que se extiende hasta el tejido celular subcutáneo; desde el punto de vista analítico se caracteriza por la presencia de hipergammaglobulinemia policlonal y eosinofilia en sangre periférica (Trallero, A., et al. 2005). Se han descrito más casos en mujeres entre los 35 y 60 años, y casi la mitad se inician tras un ejercicio físico intenso o un traumatismo afectando antebrazos y piernas, pudiéndose luego extender a manos, pies y tronco. También se han observado casos aislados en relación con fármacos o tóxicos, y se ha demostrado una asociación frecuente con alteraciones hematológicas, neoplasias sólidas, enfermedades autoinmunes sistémicas y enfermedades tiroideas (Dybowsky, F, Neuen-Jacob E, Braun J. 2008).

B. Síndromes Esclerodermiformes Asociados a Neoplasia

Se ha comunicado en múltiples ocasiones el debut de una ES o de cuadros esclerodermiformes en relación con el cáncer de mama o en pacientes con otros tipos de neoplasias (síndrome carcinoide, linfoma, etc). La relación causal viene apoyada, en

algunos casos, por la comprobación clínica de una mejoría con el tratamiento del cáncer y, a su vez, un empeoramiento con la recidiva. Algunos autores estiman que entre un 3 y 7 % de los casos de ES pueden ser paraneoplásicos, y más frecuentemente asociados al cáncer de mama. En su patogenia participarían alteraciones de la inmunidad celular y humoral, así como mecanismos inmunológicos y hormonales. Se ha descrito una sobreproducción de TGF β en algunos tipos de cáncer, en especial los de mama, riñón y ovario. La serotonina, por otro lado, está implicada en el desarrollo de los casos de ES asociados al síndrome carcinoide. Por otro lado, es bien conocido la expresión de rasgos de autoinmunidad en diversas enfermedades neoplásicas, en especial las hematológicas. La posibilidad de desarrollo de cuadros esclerodermiformes en relación con tratamientos quimioterápicos es ampliamente conocida, en especial en relación con la bleomicina. Se han descrito, incluso, casos desencadenados por la radioterapia. Cabe destacar la asociación de diferentes taxanes, docetaxel (taxotere®) y paclitaxel (taxol®), con un cuadro cutáneo indistinguible de la ES que se desarrolla 6-12 meses tras el inicio de la quimioterapia (Itoh, M., et al. 2007).

C. Síndromes Esclerodermiformes Asociados a Fármacos y Tóxicos

Síndrome eosinofilia-mialgia, este síndrome fue descrito en EU afectando una corte de pacientes que ingirieron L- triptófano como “suplemento dietético” para el tratamiento del insomnio y la depresión, con un intervalo de 4 meses a 6 años entre el inicio de la toma del fármaco y la presentación de las manifestaciones clínicas como son: fiebre, induración cutánea de las extremidades, sobre todo las inferiores, un curso clínico similar a la fascitis eosinofílica, con mialgias incapacitantes, eosinofilia periférica, síntomas respiratorios (disnea, tos seca e hipoxemia) secundarios a neumonitis eosinofílica, neuropatía periférica y hepatitis (Fernández, Matilla, M., et al. 2013).

- Síndrome del aceite tóxico (SAT)

El síndrome del aceite tóxico (SAT) se describió en España. Se trata de una enfermedad de origen tóxico-alimentario debida a la venta fraudulenta y consumo humano de aceite de canola desnaturalizado con anilina al 2 %, entre otros aditivos (hasta 60 compuestos tóxicos) (Fonseca, Capdevila E. 2009). El síndrome afectó a más de 20 000 personas, con

un predominio femenino más acusado en la fase tardía de la enfermedad. Hasta hoy ha causado más de 2 500 muertes y ha evolucionado de forma crónica en gran parte de los afectados.

El SAT es una enfermedad multisistémica, que evolucionó en 3 fases clínicas (aunque no todos los afectados evolucionaron hacia todas ellas): fase aguda, tras 1-2 meses del consumo; fase intermedia, en los meses 3-4; y fase crónica, a partir de los meses 4-5 (Tabla 2).

Tabla 2.- Síndrome del Aceite Tóxico. Manifestaciones Clínicas y Fases Evolutivas. (A.Belmonte, M. et al. 2013).

CLINICA	FASE AGUDA	FASE INTERMEDIA	FASE CRÓNICA
Fiebre	✓	-	-
Pérdida de peso	-	✓	✓
Edema cutáneo	✓	✓	-
Síndrome seco	-	✓	✓
Esclerodermia	-	✓	✓
Disfagia	-	✓	✓
Alopecia	-	✓	-
Edema pulmonar	✓	-	-
HT pulmonar	-	✓	✓
Mialgias	✓	✓	-
Neuropatía periférica	-	✓	✓
Hepatopatía	-	✓	✓
Trombosis/Isquemia	-	✓	-
Eosinofilia	✓	✓	✓
Endocrino-metabólica	-	✓	-
Fenómeno de Raynaud	-	✓	-

- Síndrome Esclerodermiforme por Bleomicina.

Este síndrome puede aparecer en los pacientes oncológicos tratados con bleomicina, un agente citotóxico utilizado como quimioterápico en tumores sólidos y hematológicos. Su posible relación con estos cuadros ha sido demostrada en diversos modelos murinos (Shangxi, Liu., et al. 2010, Hideaki, Ishikawa., et al. 2009). El cuadro se caracteriza por la aparición de induración y fibrosis cutánea, con frecuencia en la cercanía del punto más frecuente de infusión utilizado para este quimioterápico. Los pacientes pueden presentar telangiectasias y FR, pero no asocia afección de otros órganos y los anticuerpos

anticentrómero y anti-Scl 70 son negativos. Las lesiones tienden a remitir con la retirada del fármaco, aunque con frecuencia de forma incompleta.

- Síndrome Esclerodermiforme por Pentazocina.

La pentazocina es un opioide de origen sintético, actualmente en franco desuso, y que se ha asociado con la aparición de lesiones cutáneas esclerodermiformes en relación con su uso por vía intramuscular o subcutánea (Vinay, Goyal, Jatinder., et al. 2008). A grandes rasgos, se caracteriza por alteraciones cutáneas consistentes en fibrosis, ulceración y cambios en la pigmentación. Dichas alteraciones pueden extenderse a grupos musculares adyacentes. Las lesiones suelen aparecer en los puntos de administración del fármaco, pero se ha descrito la afectación de la piel e incluso de la musculatura a distancia. La biopsia cutánea (Polestine, RF et al. 1980).

- Síndrome Esclerodermiforme por Cloruro de Polivinilo (PVC)

El PVC es un polímero que se obtiene de la mezcla de cloruro sódico (57 %) y petróleo o gas natural (43 %), con la posible adición de estabilizantes, plastificantes, pigmentos, retardantes de ignición u otros. Se ha relacionado etiopatogénicamente el desarrollo de estas lesiones con la estimulación macrofágica por partículas no degradables de PVC. Estos macrófagos activados estimularían los fibroblastos del pulmón y la piel, aumentando la producción de fibras de colágeno. Clínicamente, puede producir una induración y fibrosis cutánea extensa (antebrazos, manos, dedos, tronco y cara), pudiendo asociar microstomía, contracturas y rigideces articulares. Con frecuencia aparece el FR, que suele ser uno de los primeros síntomas, y pueden aparecer telangiectasias periungueales. Las lesiones cutáneas pueden coexistir con la afección pulmonar por PVC. Más que la dificultad en su diagnóstico, el problema radica, en ocasiones, en cómo diferenciarla de la ES típica (Foti, R., et al. 2008).

A. Enfermedad Injerto Contra Huésped.

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) engloba un conjunto de signos y síntomas que pueden aparecer en pacientes que reciben un trasplante de médula ósea (TMO), cuando las células del donante atacan a tejidos sanos del receptor (también puede

aparecer en receptores de órganos sólidos, pero resulta menos frecuente). Su riesgo se ve incrementado si se trata de trasplante de sangre periférica, o si se usan quimio y/o radioterapia no mieloablativos como régimen de acondicionamiento. Entre sus múltiples manifestaciones, es de destacar la afección cutánea, por su similitud en algunos casos con la esclerodermia. Se han descrito dos formas de presentación (Sullivan, KM., et al. 2004). La EICH aguda ocurre en el 58-80 % de los TMO alogénicos. Se han descrito una serie de factores de riesgo: disparidad de HLA y sexo, edad avanzada del donante y del receptor, que el donante sea una mujer múltipara, el tipo y estado de la enfermedad subyacente, el tipo de injerto y la inmunosupresión postrasplante.

B. Síndrome POEMS.

El síndrome POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy, Skin changes) es un tipo raro de enfermedad proliferativa de células plasmáticas que cursa con afectación multiorgánica y que condiciona múltiples manifestaciones clínicas. Ha sido descrito más en pacientes asiáticos de sexo masculino, entre la quinta y la sexta décadas de la vida (Molina, Martin LA., et al. 2004). Puede asociar otras manifestaciones, como papiledema (Dispenzieri, A. 2007, Méndez, Herrera CR., et al. 2011) afectación de serosas, telangiectasias, FR, síndrome seco, calcifilaxis, glomerulonefritis, etc. Todo ello hace que su diagnóstico diferencial abarque diversas conectivopatías y, principalmente, la ES (Toussaint, P., et al. 2000). La presencia de niveles elevados de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) incrementa el riesgo de edemas periféricos, derrame pleural, ascitis, fenómenos trombóticos e hipertensión pulmonar, entre otros.

C. Acrodermatitis Crónica Atrófica.

La acrodermatitis crónica atrófica (ACA), también conocida como acrodermatitis crónica atrófica de Herxheimer, es una forma de Borreliosis de Lyme. Se trata de una dermatitis, localizada fundamentalmente en las zonas acras, que en casos evolucionados se puede presentar como bandas fibrosas en la piel, nódulos fibrosos periarticulares y a veces lesiones similares a la morfea o al liquen escleroso y atrófico (Gester, JC. Peter, O. 1997).

D. Queiroartropatía Diabética.

La queiroartropatía diabética se refiere a la limitación de la movilidad articular de la mano que puede presentarse en pacientes diabéticos. También es conocida con el nombre de síndrome de limitación de la movilidad articular, síndrome de la mano diabética o esclerodermia digital. Descrito inicialmente en pacientes con DM tipo I, actualmente se sabe que puede aparecer en un 5- 58 % de diabéticos tipo I, un 25-76 % de diabéticos tipo II y entre 1-20 % en sujetos no diabéticos. Afecta por igual ambos sexos y no se han observado diferencias interraciales (R Ramos., et al. 2011). Su etiología es desconocida, aunque parece haber una alteración estructural en la síntesis de las fibras de colágeno (mayor glicosilación y formación de puentes, así como hidratación).

E. Porfiria Cutánea Tarda.

La porfiria cutánea tarda (PCT) es una enfermedad resultante de la acumulación de porfirinas fototóxicas en la piel, secundaria a una actividad deficiente de la enzima hepática uroporfirinógeno decarboxilasa (UROD), y suele presentarse con lesiones vesiculobullosas en zonas fotoexpuestas como las manos y la cara, además de daño hepático. Las manifestaciones cutáneas consisten en lesiones bullosas y fragilidad cutánea en zonas fotoexpuestas, que pueden acompañarse de conjuntivitis, sin afectar a otras mucosas. El daño solar prolongado es responsable de la elastosis nodular con formación de quistes y comedones. Aparece engrosamiento de la piel, incluso en pacientes jóvenes. Entre un 18 y un 27 % de pacientes pueden presentar lesiones esclerodermiformes. Estas aparecen en formas de larga evolución no tratadas y son similares a la morfea, tanto clínica como histológicamente (Aasne, K., et al. 2009).

F. Escleredema de Buschke.

Es un raro síndrome caracterizado por el engrosamiento cutáneo de la dermis de las zonas del cuello, cabeza y parte superior del tronco principalmente, respetando palmas y plantas. Se han descrito 3 tipos clínicos, con características y curso diferente (William, H, Beer. Akgun, Ince, Terry L. 2006, Carrington, PR., et al. 1984) (Tabla 3).

Tabla 3.- Tipos de Escleroderma de Buschke. (A. Belmonte, M. et al. 2013).

	%	INFECCIÓN PREVIA	DIABETES MELLITUS	CURSO AUTOLIMITADO	PARAPROTEINEMIA
TIPO 1	55	√	-	√	-
TIPO 2	25	-	-	-	√
TIPO 3	20	-	√	-	-

Típicamente la epidermis está respetada. La dermis tiende a engrosarse hasta 4 veces su tamaño normal. La grasa del tejido celular subcutáneo aparece reemplazada por fibras de colágeno. Estas fibras de colágeno se muestran aumentadas de tamaño y separadas entre sí, pudiéndose identificar mucopolisacáridos ácidos.

G. Mucinosis.

Son enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por el depósito de mucina (sustancia amorfa gelatinosa compuesta de ácido hialurónico y glucosaminoglicanos sulfatados) en la dermis, rechazando las fibras de colágeno. Se han clasificado en primarias y secundarias (Edward, M., et al. 2007). En las formas primarias se incluye el escleromixedema, el liquen mixedematoso y la mucinosis reticular eritematosa, pero también se ha descrito un cuadro asociado a insuficiencia renal crónica al que se ha denominado dermatopatía fibrosante nefrogénica o fibrosis sistémica nefrogénica. En las formas secundarias, el depósito de mucina es un hallazgo adicional que se superpone a otras enfermedades, sin significado clínico, y puede ser un hallazgo en la ES así como en LES y DM. Clínicamente cursan como una erupción papular liquenoide confluyente que puede aparecer en manos, codos, antebrazos, cara y cuello.

H. Escleromixedema.

El escleromixedema, también conocido como síndrome de Arndt-Gottron, es una forma esclerodermiforme y generalizada del liquen mixedematoso. Afecta principalmente a personas de mediana edad, sin diferencias entre sexos. Su etiología es desconocida, pero se ha evidenciado en muchos pacientes una asociación a una gammapatía monoclonal IgG de cadenas ligeras lambda. Se han descrito dos formas clínicas (Rongioletti, F. 2006); la localizada, de curso benigno y con frecuencia autolimitada, y la difusa, típicamente refractaria a múltiples tratamientos. Esta forma difusa se caracteriza por una erupción

simétrica y extensa de pápulas induradas de tonalidad cérea, acompañadas de importante esclerosis e induración de la piel (Zehra, Asiran, Serdar., et al. 2010).

Dermopatía nefrogénica fibrosante.

La fibrosis nefrogénica es una enfermedad relacionada con la exposición al Gadolinio (contraste utilizado en la realización de resonancias magnéticas) en pacientes con insuficiencia renal (Irwin, M., et al. 2010). Su presentación clínica es muy heterogénea, y puede oscilar desde una afección leve hasta un cuadro indistinguible a una esclerosis sistémica (Bourlon, Cuellar, R., et al. 2009). La presentación suele ser como lesiones eritematosas y pruriginosas tras la administración de Gadolinio, que después evolucionan a placas eritematosas o hiperpigmentadas. Las lesiones cutáneas se desarrollan en un periodo que varía desde unos días a varias semanas y suelen iniciarse en los tobillos, piernas, pies y manos y van evolucionando proximalmente hasta abarcar muslos, brazos y, con menor frecuencia, tronco y glúteos. Puede existir esclerodactilia y pérdida de los anexos cutáneos en el dorso de las manos y extremidades inferiores, no existiendo afectación de la cara (Bourlon, Cuellar, R., et al. 2009).

I. Morfea generalizada.

La morfea generalizada (MG) es una variedad de esclerodermia localizada poco frecuente en adultos y caracterizada por la aparición de placas de morfea en múltiples localizaciones, en ausencia de afección de otros órganos diferentes a la piel (Bohorquez, María Cristina., et al. 2002). Clínicamente, se manifiesta como placas induradas, bien definidas, con frecuencia confluentes, de color marfil, y ocasionalmente con bordes violáceos (sobre todo cuando la enfermedad está activa) o hiperpigmentados. Estas lesiones pueden aparecer simultánea o paulatinamente, y pueden evolucionar a la atrofia con hiperpigmentación residual, mejorar o incluso resolverse espontáneamente. Al confluir pueden dar lugar a una afectación indistinguible de la ES.

6. COMPLICACIONES

a) CALCINOSIS

Dentro de las complicaciones encontramos la induración anormal de la piel tal como ocurre en la esclerosis sistémica, esta entidad se caracteriza por un trastorno multiorgánico crónico de origen desconocido, con bases inmunológicas, donde predomina el engrosamiento de la piel, que inicia con lesiones inflamatorias, posterior a ello se disemina a lechos vasculares y disfunción orgánica secundaria a la fibrosis (Varga J, Abraham DJ. 2007, Wollheim, FA. 2005).

Muchos de los pacientes con ES desarrollan calcinosis, un tipo de calcificación distrófica, que se define como depósitos de cristales de hidroxapatita de calcio $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ en la piel y tejidos blandos, localizados principalmente en los dedos, palmas, superficies extensoras de los antebrazos, el olécranon y las bolsas prerrotulianas. Clínicamente se presentan como masas subcutáneas de tamaño variable, no dolorosas y que pueden llegar a ulcerarse, produciendo una secreción blanca como dentífrico acompañada de dolor e inflamación local. La interrelación entre funciones endocrino-metabólicas, por lo cual ha surgido la idea de la participación de varias moléculas implicadas en la mineralización y metabolismo óseo como la osteonectina, la osteocalcina y la osteopontina.

Existen tres formas de presentación (Valdivielso, J. 2011) en las cuales las concentraciones sanguíneas de calcio y fósforo pueden estar normales o alteradas.

- La forma idiopática que como su nombre lo indica no tiene causa aparente,
- La distrófica con niveles normales de calcio y fosforo.
- La metastásica con cifras anormales de estos minerales.

Calcio y fósforo (Valdivielso, J. 2011).

Los niveles elevados de Ca, P, promueven la formación de núcleos de cristales de bioapatita y su crecimiento. La bioapatita es el principal componente mineral de huesos, espinas y conchas. En estudios *in vitro* se ha observado que al exponer las Células Musculares Lisas de la pared Vascular (CMLV) a altas concentraciones de calcio o fósforo se produce la deposición de bioapatita en la matriz extracelular. Cuando se incubaba con ambos elementos a la vez se puede observar un efecto sinérgico de la calcificación. Pero no se trata simplemente de un proceso pasivo de precipitación de los iones bivalente, sino que implica un cambio fenotípico de las CMLV y las *up-regulation* de genes comúnmente asociados con la diferenciación ósea. Los efectos de la hiperfosfatemia están mediados por un contranportador de Fosfato Dependiente de Sodio (NPC), cuyo subtipo Pit-1 se ha encontrado en las CMLV. El nivel alto de fósforo estimula la actividad de la carga, mientras que el calcio elevado induce la expresión de RNAm de Pit-1. Este transportador permite la acumulación de fósforo dentro de la célula, que sirve como señal para la expresión de genes osteogénicos. Esto provoca la secreción de moléculas minerales (vesículas de matriz, proteínas dependientes de calcio, fosfatasa alcalina y matriz extracelular rica en colágeno). La combinación de estos factores conlleva la transformación de la célula para ser susceptible de calcificación.

La calcificación vascular está relacionada con la aparición de vesículas matriz con contenido citoplásmico y membrana celular intacta (al igual que sucede en el desarrollo óseo); estas vesículas se forman a partir de células donde se origina mineralización o son el resultado del proceso de apoptosis celular (cuerpos apoptóticos). La pared del paciente está lesionada por procesos de inflamación y estrés oxidativo, por lo tanto es razonable pensar que exista apoptosis celular. Muestran que la apoptosis regula la calcificación vascular *in vitro* (Figura 8).

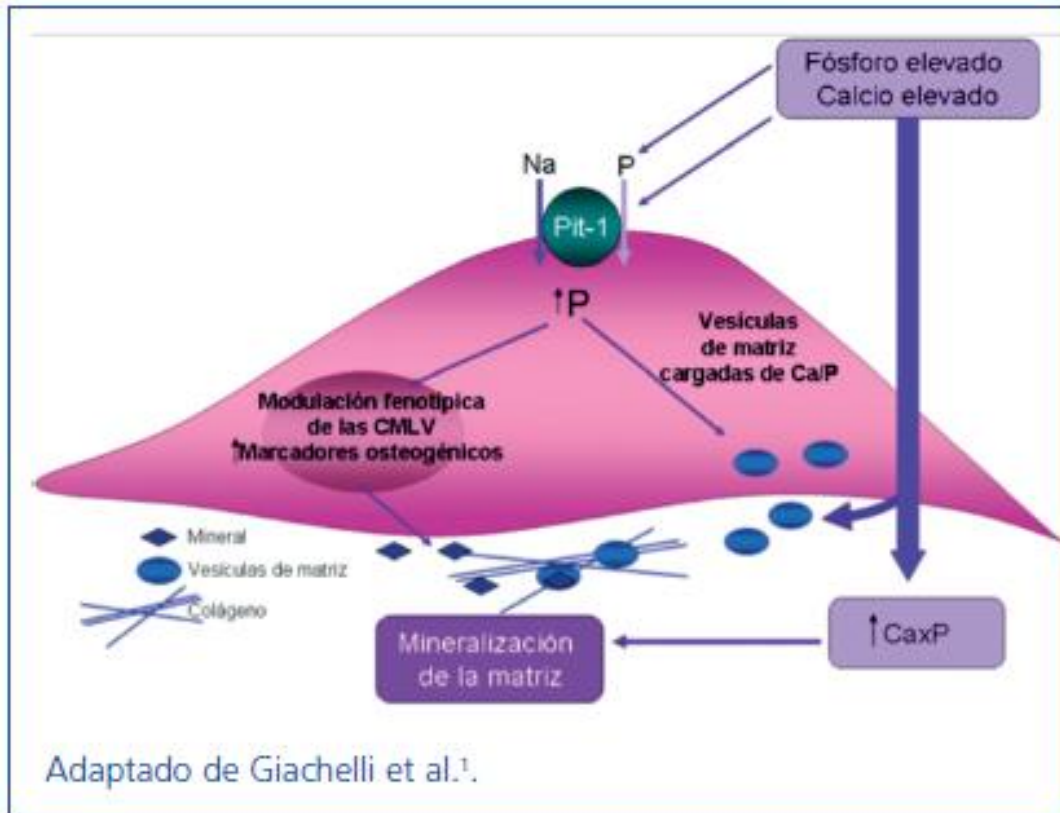


Figura 8.- Calcio y Fosforo sobre la mineralización de las CMLV. (Valdivielso, J. 2016).

- Inhibidores de la calcificación

Las células de los vasos expresan en condiciones normales moléculas inhibitoras de la mineralización. La pérdida de su expresión, provoca lo que se denomina «pérdida de la inhibición natural», dando lugar a una calcificación espontánea y a un aumento de la mortalidad. Mediante análisis mutacionales, se ha elaborado una lista con estas moléculas inhibitoras de la calcificación, entre las que se incluyen a:

Tabla 4. Inhibidores de la calcificación. (Valdivielso, J. 2011).

Matrix Gla Protein	La Proteína de Matriz Gla de las siglas en inglés <i>Matrix Gla Protein</i> (MGP) fue el primer inhibidor de la calcificación identificado. Es una proteína dependiente de vitamina K que se expresa constitutivamente en CMLV y en células endoteliales de vasos normales, pero su expresión está muy disminuida en arterias calcificadas. También se ha observado que su expresión disminuye en modelos <i>in vitro</i> de calcificación. Los niveles séricos de MGP son menores en pacientes con calcificaciones que en los que no tienen (Jono, S., et al. 2004).
Fetúina A	Es una glicoproteína sérica que inhibe la calcificación vascular ectópica. Es un potente inhibidor de la formación de hidroxapatita,

	reduciendo la formación de cristales en soluciones que contienen calcio y fósforo <i>in vitro</i> , sin afectar a los ya formados (Heiss, A., et al. 2003).
Osteopontina	La osteopontina (OPN) es una fosfoproteína que se encuentra normalmente en los tejidos mineralizados como hueso y dientes, y está implicada en la regulación de la mineralización al actuar como inhibidor del crecimiento de los cristales de apatita. Aunque no se encuentra en arterias normales algunos autores han detectado su expresión en placas ateroscleróticas y válvulas aórticas calcificadas (Fitzpatrick, LA., et al. 1994, Hirota, S., et al. 1993, Collin, Osdoby, P. 2004) indican que OPN es un inhibidor inducible de la calcificación vascular <i>in vivo</i> .
Osteoprotegerina	La osteoprotegerina (OPG) es un miembro de la familia de receptores de los factores de necrosis tumoral que ha sido identificado como regulador de la resorción ósea. La OPG es producida por una gran cantidad de tejidos, incluidos el sistema cardiovascular, pulmón, riñón y sistema inmune. En las lesiones calcificadas avanzadas su nivel en suero se incrementa con la severidad de la calcificación vascular (Jono, S., et al. 2002). OPG funciona como un receptor soluble, señuelo de ligando (RANKL) del receptor activador del factor nuclear κ B (RANK) (Collin, Osdoby, P. 2004). RANKL es producido por las células T activadas y estimula RANK, y esta activación permite, entre otras, el aumento de expresión de los mediadores de inflamación. OPG es, además, receptora del ligando inductor de la apoptosis relacionada con el factor de la necrosis tumoral (TNF), que es un potente inductor de apoptosis. TNF se encuentra en gran variedad de tejidos, incluyendo las CMLV y las células endoteliales. En las lesiones ateroscleróticas humanas, TNF se ha localizado en torno a las áreas calcificadas (Schoppet, M., et al. 2004).
Osteocalcina (Bernabé, Salazar, A., et al. 2016)	Es la mayor proteína no colágena del hueso. Su concentración en suero refleja la actividad osteoblástica. Además del hueso, también se encuentra en la dentina. Su incremento en el suero se asocia a la mineralización del hueso pero las concentraciones no son siempre paralelas a las de la fosfatasa alcalina ósea. La disminución del aclaramiento renal puede elevar las concentraciones séricas de osteocalcina. La osteocalcina en sangre está presente en muy variadas formas que derivan de la fragmentación de la molécula intacta
Osteonectina	La osteonectina también llamada SPARC o BM40 es una glicoproteína fosforilada con unión a calcio, también tiene afinidad por el colágeno. Se ha demostrado que es la proteína más abundante secretada por los osteoblastos durante la osteogénesis. Su expresión en la niñez es muy elevada disminuyendo conforme llega a la edad adulta. Por otro lado, también se ha demostrado su presencia en tejidos no óseos que se encuentran en rápida proliferación, remodelándose, o sometidos a cambios en su arquitectura tisular (Valdivielso, J. 2011).

	Su patogenia, ha mostrado asociación entre autoinmunidad celular y humoral, donde linfocitos T activados, monocitos y macrófagos producen una serie de citocinas, dentro de ellas el factor de crecimiento de fibroblastos que va a llevar a la acumulación excesiva de colágeno tipo I, fibronectina y proteoglicanos, que se acumula en piel, pulmones y otros órganos determinando el daño de los mismos (Gabrielli, A., et al. 2009, Rosenbloom, J., et al. 2010, Takehara, K. 2003).
--	---

Activadores de la calcificación

Además de la hiperfosfatemia y de la hipercalcemia existen estudios que sugieren la presencia de sustancias en el suero de los pacientes con ERC capaces de estimular la calcificación. CMLV bovinas en presencia de suero urémico incrementan la expresión de proteínas relacionadas con el proceso de calcificación. Se ha identificado un amplio número de factores que son capaces de inducir genes osteogénicos, de transformación osteoblástica y de secreción de algunas proteínas de la matriz ósea en la pared de los vasos y tejidos blandos. Algunos de estos factores son: el factor de necrosis tumoral (TNF), citocinas inflamatorias, fibronectina, colágeno tipo I y 25-hidroxicolesterol. Estas sustancias del suero urémico promueven la expresión de moléculas fundamentales para la calcificación vascular (Valdivielso, J. 2011).

Tabla 5. Activadores de la calcificación. (Valdivielso, J. 2011).

Fosfatasa alcalina	La fosfatasa alcalina (ALP) es una de los marcadores fenotípicos de los osteoblastos y se considera que es esencial en el proceso de calcificación vascular. Se ha detectado su presencia en las calcificaciones vasculares y de válvulas cardíacas. ALP expresada en la superficie celular puede actuar sobre los liberadores de fosfato, liberando fosfato inorgánico. Las citocinas inflamatorias y la vitamina D inducen su <i>up-regulation</i> y la mineralización.
Factor nuclear de unión alfa-1	Factor nuclear de unión alfa-1 del inglés <i>Core binding factor alpha 1</i> (Cbfa1) es el principal regulador de la diferenciación ósea. Actúa como un factor de transcripción que dispara la expresión de importantes genes de la línea osteoblástica como son la osteocalcina, la osteopontina, la ALP o el colágeno tipo I. El fosfato y las toxinas urémicas ejercen la <i>up-regulation</i> en su expresión.
Proteínas morfogenéticas óseas	Las Proteínas morfogenéticas óseas del inglés <i>bone morphogenic proteins</i> (BMPs) son un grupo de, al menos 30 proteínas que reciben este nombre por sus propiedades osteoinductivas. Las BMPs forman parte de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Actúan a través de la unión a un complejo heterodímero de receptores de transmembrana (receptor BMP I y II) que trimeriza después de la señal. La unión de una BMP a su receptor específico II da como resultado la activación de los receptores tipo I. Esto provoca la fosforilación y la

	<p>translocación nuclear de los factores de transcripción Smad modificando así la tasa de transcripción de los genes diana. Inducen la formación ectópica de hueso. BMP2 es un potente morfogénico óseo y su expresión desencadena programas de regulación transcripcional osteogénica en el árbol arterial. BMP2 induce tanto a Msx2 como a Cbfa1 en CMLV. Msx2 es requerido para la formación de hueso intermembranoso y Cbfa1 es crítico para la diferenciación de osteoblastos, la formación de hueso endocondrial y la neovascularización.</p> <p>Desde hace algún tiempo se las reconoce como mediadores de la calcificación vascular: BMP2 y BMP4 están implicadas en la mineralización y en la inducción de la inflamación local, mientras que BMP7 retrasa la calcificación vascular. Las BMPs se expresan en variedad de células en las lesiones ateroscleróticas como son en las endoteliales y en las CMLV (Bostrom, K., et al. 1993, Shin, V., et al. 2004). El efecto de BMP2 en la calcificación vascular está inhibido por MGP.</p>
<p>Factor nuclear kappa-beta (RANK) y su ligando (RANKL)</p>	<p>Su expresión está también modulada por varias citocinas, glucocorticoides y PTH. RANKL se produce por células de la línea osteoblástica y células T activadas. Promueve la formación, fusión, diferenciación, activación y supervivencia de osteoclastos, permitiendo el aumento de la resorción y pérdida de hueso (Kong, YY., et al. 1999). RANKL estimula a su receptor específico RANK, que se expresa en un número más reducido de células como los progenitores y osteoclastos maduros, las células T activadas y las células dendríticas. La activación de RANK por RANKL inicia la cascada de señalización intracelular de NF-κB. El paso final de activación de RANK es la translocación al núcleo de NF-κB, el cual puede tener lugar por la vía clásica o por la vía alternativa. Ambas vías están reguladas por sus quinasas que son, respectivamente, IKKβ e IKKα. La translocación al núcleo de NF-κB modula la expresión de diferentes genes como, por ejemplo, BMP4.</p> <p>Los efectos biológicos de OPG son opuestos a los mediados por RANKL, ya que OPG actúa como un inhibidor soluble que previene la interacción de RANKL y la subsiguiente estimulación de su receptor RANK.</p> <p>La primera evidencia de que este sistema estaba implicado en la calcificación vascular derivó del estudio del ratón <i>knock out</i> para OPG, el cual presenta osteoporosis y calcificaciones de la aorta y arterias renales. La expresión de OPG se puede encontrar en la media de arterias grandes y en varios tipos de células del vaso, como son las VSMC y las endoteliales. En células endoteliales se ha demostrado que actúa como un factor autocrino de supervivencia. Por el contrario, RANKL y RANK sólo se han podido localizar en las áreas calcificadas de los ratones transgénicos, pero en las arterias de ratones con el</p>

genotipo salvaje.

La evidencia definitiva de que el RANKL promueve directamente la calcificación vascular, el RANKL directamente aumenta la calcificación de las CMLV mediante un aumento de la expresión de BMP4. Este aumento de la expresión se debe a la activación de la vía alternativa de señalización de NFκB (Vera, Lastra, OL. 2006) (Figura 9).

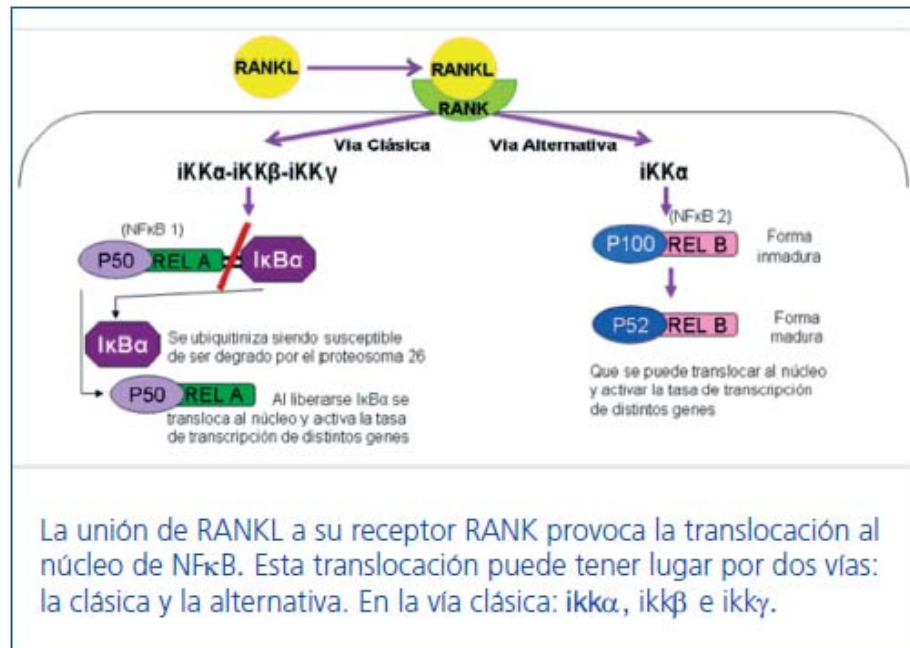


Figura 9.- Esquema de la activación de RANK por RANKL. (Valdivielso, J. 2016).

b) DAÑO ENDOTELIAL.

La secuencia de eventos postulada en la patogenia de la ES es un proceso iniciado por lesiones vasculares que inducen inflamación crónica, con la participación de macrófagos y linfocitos T, además de la activación de linfocitos B, lo cual resulta en la generación de anticuerpos. Los productos secretados por parte de las células inflamatorias conllevan a la activación del fibroblasto y a su conversión fenotípica en miofibroblastos, un evento crucial en el desarrollo de la fibrosis (Figura 10).

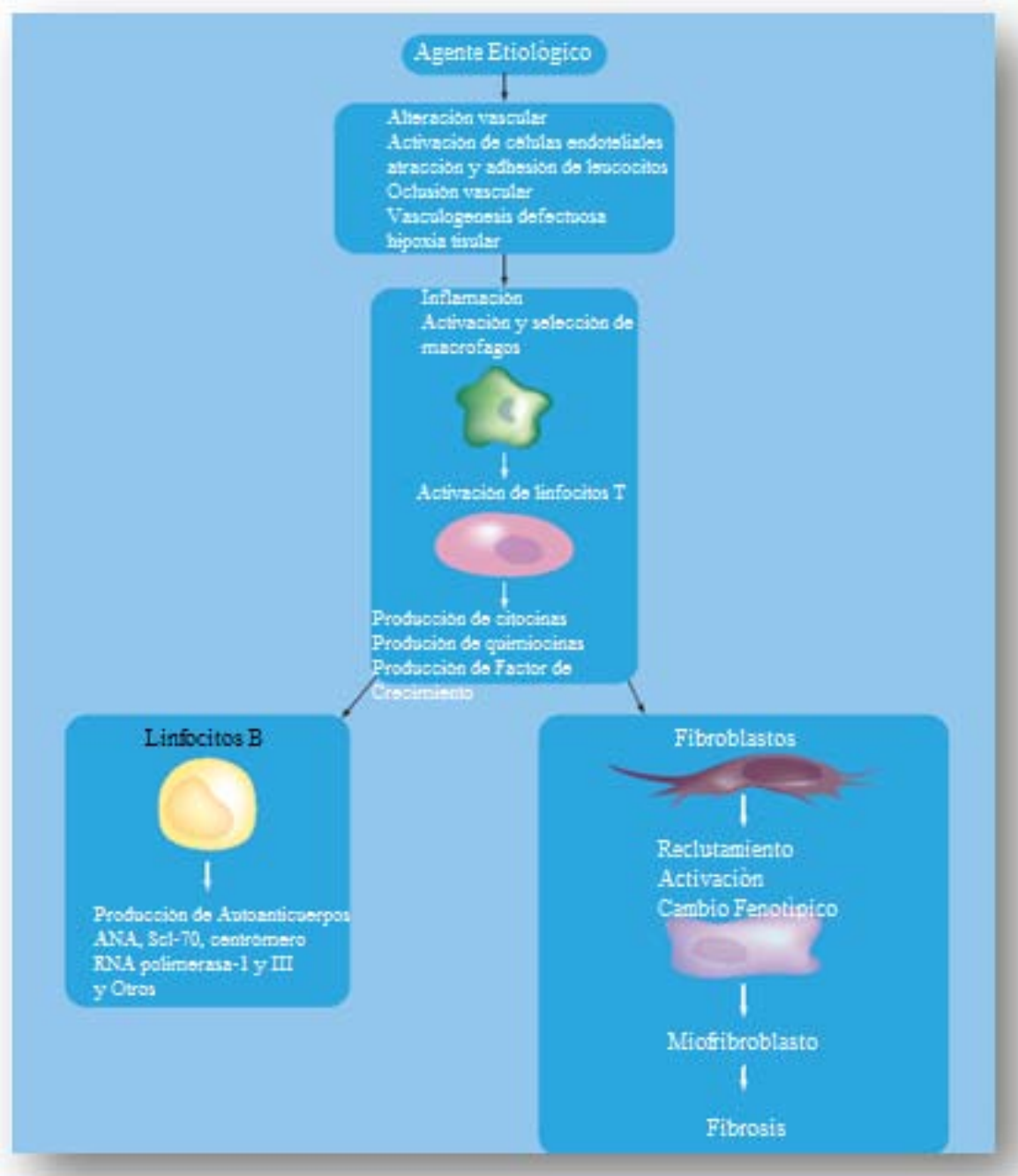


Figura 10.- Diagrama de eventos en la Patogenia de la ES. (V. Castro, S. and A. Jimenez, S. 2010).

El endotelio representa el primer punto de referencia cuando hablamos de fenómeno de Raynaud en la esclerosis sistémica.

Al dañarse inicia la liberación de precursores endoteliales, también aumenta la expresión de moléculas de adhesión (ICAM, VCAM-1 y E-selectina) aumenta la producción de endotelina-1 y disminuye la producción de prostaciclina, producción elevada de moléculas de oxígeno y péptidos protrombóticos (Cerinic, MM., et al. 2003, Servettaz, A., et al.

2007). Toda esta expresión conlleva a, mayor reclutamiento de células inflamatorias, y a la producción de TGF- β y endotelina-1 que causan cambios que incluyen en la proliferación elevada de células de músculo liso, marcada acumulación de tejido fibroso en las capas de la pared vascular agrupación de plaquetas y trombosis intravascular.

Las lesiones vasculares fibroproliferativas y la trombosis intravascular de la ES, inevitablemente resultan en la obliteración progresiva de los vasos sanguíneos y en hipoxia en los tejidos afectados lo cual causa aún más fibrosis en los tejidos.

La vasodilatación también parece estar afectada en pacientes con ES por deficiencia relativa de moléculas vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico, y péptidos de efecto vasodilatador relacionados con la calcitonina) y un aumento marcado en la producción y liberación de endotelina-1, el cual es un potente vasoconstrictor. En la patogenia también se ha relacionado al sistema nervioso simpático, sin embargo hay episodios de vasoespasmo que se desarrollan sin la participación de nervios simpáticos eferentes, por lo que se supone la participación de diversas sustancias vasoactivas (Dooley, A., et al. 2006).

Se han planteado mecanismos patogénicos como la participación vasomotora por disminución en la actividad de serotonina, aumento de la actividad de la angiotensina II y disminución de prostaglandinas vasodilatadoras. Participación del calcio porque se ha observado aumento del flujo intracelular de calcio, lo que produce hiperactividad vascular y vasoconstricción. Se han descrito también exagerada liberación de endotelinas y disminución de la sustancia P.

Las endotelinas son pequeños péptidos de 21 aminoácidos con potente acción vasoconstrictora. Las 3 isoformas de endotelinas, ET1, ET2 y ET3, son producidas principalmente en las células endoteliales y las musculares lisas vasculares, distribuidas en todos los órganos, desempeñan un papel predominante en la patogenia de esclerodermia. Las ET2 y 3 se distribuyen de manera diferente en riñón, intestino, placenta, útero, miocardio, cerebro y, en menor medida, en el pulmón.

Desde el punto de vista de la fisiopatogenia, la ET1 explica los diferentes acontecimientos de la fase endotelial. La ET1 es sintetizada en las células endoteliales y en menor medida en las células musculares lisas vasculares. También es sintetizada en las células

mesangiales, las células hepáticas y las células del sistema nervioso central (Nitsche, A. 2012).

La ET1 se produce como prehormona que será activada por la enzima convertora de endotelina, siendo su biosíntesis estimulada por mecanismos como la hipoxia, diversos desórdenes metabólicos y trastornos procoagulantes. Se encuentra aumentada en situaciones clínicas de la práctica asistencial diaria, como son la hipertensión arterial sistémica, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal.

Además de su potente acción vasoconstrictora, la ET1 tiene acción proinflamatoria, favoreciendo la proliferación celular y la fibrosis. La acción de la endotelina está codificada genéticamente por el TGF- β , que, al unirse a su receptor tisular, sobreexpresa las denominadas *proteínas smad*, que son las que codifican los genes del colágeno. Las diferentes proteínas smad en juego tienen papeles diferentes, ya sea en la sobreproducción de colágeno, unas, y en la inhibición en la formación del colágeno, otras. Esta pérdida de equilibrio se observa en pacientes con esclerosis sistémica progresiva.

La ET1 ejerce su mecanismo de acción a través de 2 receptores: el receptor A (ET1 A) y el receptor B (ET1 B), ambos con localizaciones y acciones diferentes y complementarias.

El receptor ET1 A se localiza en las células musculares lisas de los vasos pulmonares en particular, con acción vasoconstrictora y actividad proliferativa .

El receptor ET1 B se localiza en las células endoteliales y en menor medida en las células musculares lisas. La acción sobre este receptor varía de acuerdo con su localización: en las células endoteliales la acción es vasodilatadora y mediada por la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, contribuyendo a la depuración de ET1 y a la inhibición de la agregación plaquetaria. Pero en las células musculares lisas, la acción sobre el receptor B es vasoconstrictora con proliferación y fibrosis (Nitsche, A. 2012) (Figura 11).

La etiología es desconocida, se postulan factores ocupacionales, químicos, medicamentosos, neoplásicos, infecciosos, neurológicos, metabólicos y por trasplantes

En la patogenia intervienen factores inmunitarios, lesiones vasculares y activación de fibroblastos.

Existe una sobreproducción y acumulación de la colágena en la piel, vasos sanguíneos, y órganos varios (pulmon, sns, corazón)

Como fenómenos primarios existe pérdida de integridad vascular y el episodio primario parecen ser una lesión de células endoteliales con una proliferación de la íntima, fibrosis y obliteración vascular.

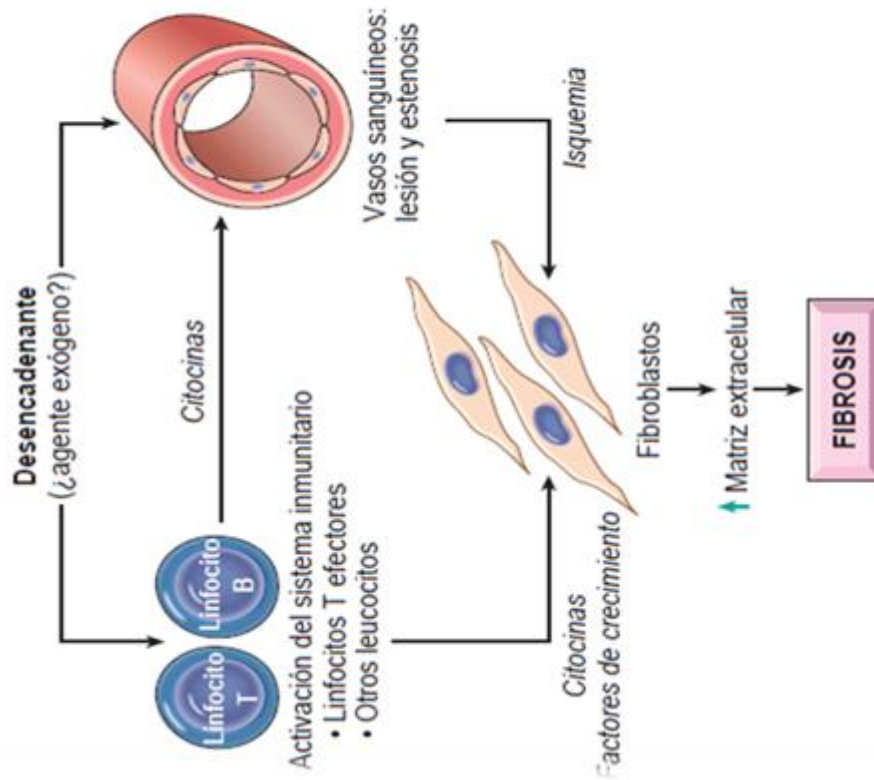


Figura 11.- Ilustración de Daño Endotelial en la ES. (Madrigal Rodriguez, J. 2014).

Los pacientes con ES presentan anomalías importantes del componente celular del sistema inmunitario. Biopsias obtenidas de la piel afectada en pacientes con ES, muestran un gran número de infiltrados perivasculares con macrófagos y linfocitos T, y unas pocas células B.

La expansión de células T dentro de tejidos afectados parece ser oligoclonal, se ha demostrado tendencia Th2, población de células que, producen citocinas que promueven la fibrosis (Figura 12).

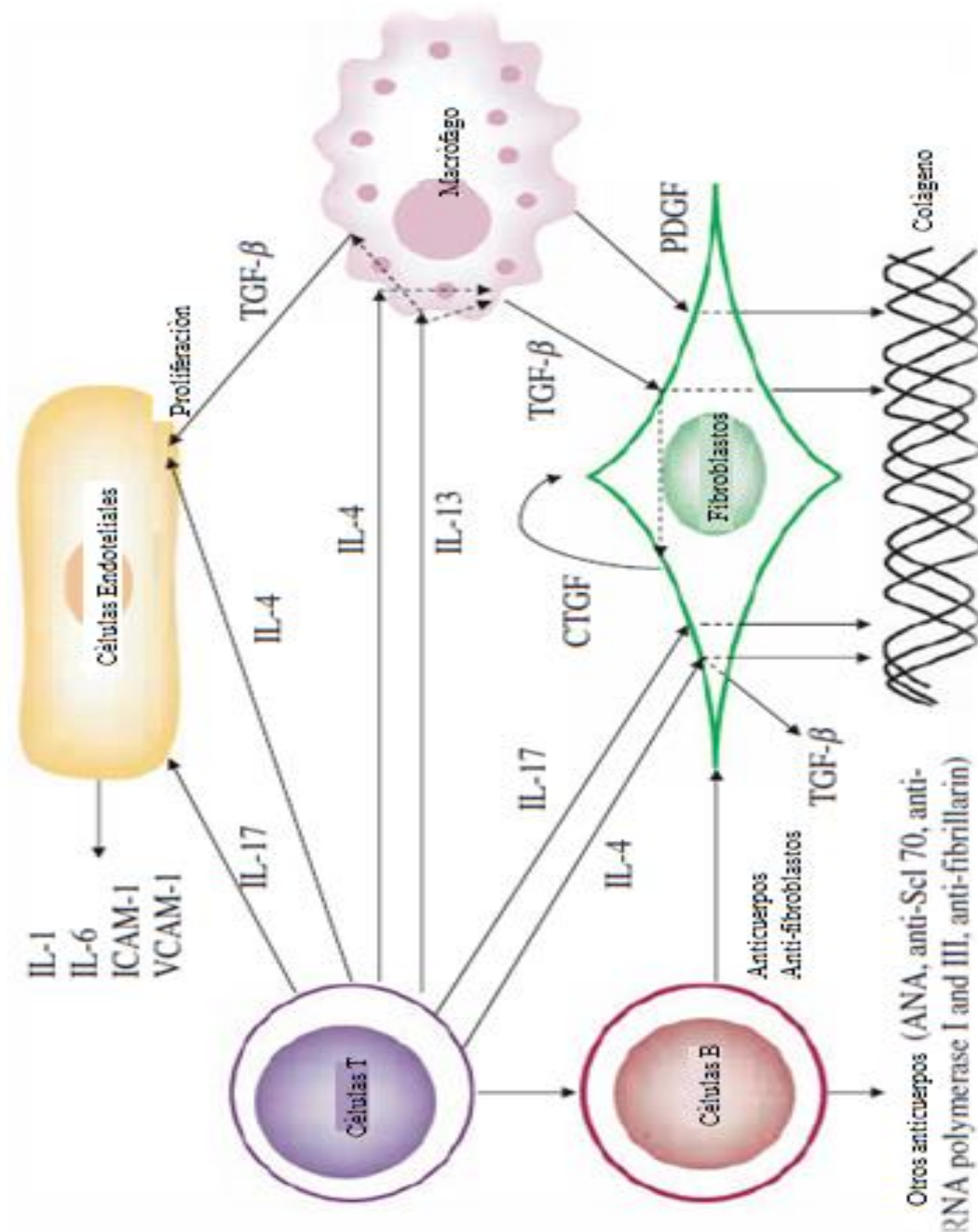


Figura 12.- Diagrama esquemático de los componentes celulares e inmunitarios de la ES. (Zuber, J. and Spertini, F. 2006).

Se ha demostrado que en esclerodermia en general, tanto en las variantes difusas como limitadas, los niveles de endotelina sérica están aumentados de manera importante. Este exceso de endotelina genera un desequilibrio con vasoconstricción inicial y posterior proliferación celular o remodelamiento. Estos acontecimientos explican la correlación positiva entre los valores aumentados de las presiones pulmonares y los niveles elevados de endotelina. Así, a mayores niveles de endotelina, mayores valores de presión sistólica pulmonar. Esto sustenta la drástica mejoría en la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar a través del bloqueo de los receptores de endotelina.

Instalada la fase endotelial de la enfermedad, frente a una situación inicial de hipoxia, se activa la producción exagerada de endotelina. Este exceso de endotelina rompe el equilibrio con el óxido nítrico y las prostaciclina, lo que genera una acción vasoconstrictora potente que no es contrarrestada.

Se establece un círculo vicioso en el que la isquemia tisular no resuelta conlleva a mayor vasoconstricción, con liberación de citocinas proinflamatorias y agregación plaquetaria con estímulo de la actividad fibroblástica. El aumento de la agregación plaquetaria junto a la proliferación endotelial con remodelación favorece la trombosis secundaria (Nitsche, A. 2012).

Cada uno de estos efectos han sido relacionados a estrés oxidativo, que deriva de especies reactivas de oxígeno (radicales libres, óxido nítrico (ON) peróxido de hidrógeno) y de la incapacidad de los sistemas antioxidantes intrínsecos para contrarrestarlas de tal manera que causan daño oxidativo a los tejidos. El ON es radical libre importante por su función vasodilatadora y como mensajero regulando la inhibición de la agregación plaquetaria y la adhesión endotelial de los neutrófilos, además de que se ha postulado como el principal antioxidante lipofílico endógeno, por su capacidad de difundir a medios hidrofóbicos y terminar reacciones de propagación de la lipoperoxidación, actuando con el alfa tocoferol para eliminar radicales lipídicos, preservando al resto de antioxidantes del daño oxidativo.

El ON está formado por la Sintasa de Oxido Nítrico (NOS), enzima que se encuentra en el sistema nervioso central, plaquetas y endotelio y que utiliza N-arginina como sustrato y cofactores como la tetrahidrobiopterina (THB) para formarlo, si la concentración de L-arginina es baja o la THB esta oxidada, la NOS genera cantidades significativas de anión superóxido que es una especie reactiva de oxígeno. Las formas más conocidas de la NOS son la Endotelial Sintasa de Óxido Nítrico (eNOS) dependiente de calcio y la Inducible Sintasa de Óxido Nítrico (iNOS) independiente de calcio, de acción prolongada, afectada por esteroides e involucrada en procesos patológicos como la ES.

El ON en exceso puede producir daño celular, debido a que tiene propiedades depresoras miocárdicas y también puede producir apoptosis. El comportamiento del ON como pro o antioxidante depende de la concentración de oxígeno, cuando es elevada, aumentan las reacciones oxidativas. La inhibición del ON en pacientes con ES induce activación del gen de la colagena tipo I, así como disfunción vascular (Takagi, K., et al. 2003, Clancy, MR., et al. 2000).

El fenómeno de Raynaud y las principales manifestaciones de la ES esta asociado a disfunción endotelial con alteraciones estructurales dadas por hiperplasia de la intima, y por alteraciones funcionales dadas por reducción en la producción de oxido nítrico endotelial así como incremento en la producción de endotelina 1.

En pacientes con ES se ha podido determinar que los niveles de la forma constitutiva, la eNOS están disminuidos, en contraste a la forma inducible iNOS la cual se incrementa cuando existen lesiones en piel (Clancy, MR., et al. 2000), y la nNOS disminuye su regulación. En el daño endotelial al parecer reduce la actividad de eNOS y aumenta la de iNOS generando así un ambiente proinflamatorio asociado a daño tisular.

c) FIBROSIS.

La fibrosis dérmica es la manifestación clínica más evidente y con mayor impacto psicológico para las pacientes con esclerosis sistémica. Al inicio se manifiesta como edema y después progresa a fibrosis de extensión variable, pudiendo llegar a restringir los movimientos faciales, articulares y de expansión torácica. Esta fibrosis parece ser una consecuencia de daño vascular e inflamación crónica.

Precediendo a la esclerosis dérmica, se identifican dos fenómenos directamente ligados a la síntesis de óxido nítrico: funcionalmente hay vasoreactividad exagerada que ocasiona isquemia digital y estructuralmente hay ensanchamiento y desaparición de los lechos capilares ungueales por hiperplasia endotelial.

Aunque los mecanismos patogénicos son complejos, uno de los hallazgos más característicos señala la producción y el depósito excesivos de colágeno, el daño vascular, la inflamación y los fenómenos de autoinmunidad.

La esclerodermia es el prototipo de enfermedad fibrosante. Los fibroblastos de la piel y del pulmón de estos pacientes producen cantidades abundantes de colágeno tipo I; aparentemente, el proceso inflamatorio fibroso es precedido por un trastorno autoinmunitario. En las primeras etapas de la enfermedad hay infiltración linfocitaria en piel y en pulmón. En la fase activa, la fibrosis pulmonar se caracteriza por la gran cantidad de miofibroblastos positivos para alfa actina de músculo liso en el intersticio; también se observan trastornos en la morfología de los capilares alveolares y aumento de las células endoteliales microvasculares. A medida que la enfermedad progresa se produce la declinación en la población de miofibroblastos y de células capilares endoteliales. El trastorno simula lo observado en la enfermedad de injerto *versus* huésped, lo que sugiere la participación de un fenómeno alógeno en la inducción de la fibrosis excesiva. Aun así, la relación entre la respuesta autoinmune y la patología vascular es incierta (Van Laar, J., et al. 2016).

Para entender cómo se da la fibrosis en la ES hablaremos de Factores de crecimiento muy importantes que son TGF- β y PDGF.

Factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) (Lucía, Vanegas, A. Vásquez, G. 2011).

El TGF- β es un factor pleiotrópico sintetizado por muchas células en el organismo. Se considera como la citocina que dirige el proceso tanto fisiológico (cicatrización de heridas

y reparación tisular) como patológico de fibrogénesis; además de ser un agente inmunosupresor potente ha emergido como un objetivo terapéutico importante en las enfermedades fibróticas. Se caracteriza por ser quimiotáctico para fibroblastos, estimula su proliferación y su diferenciación en miofibroblastos, los cuales, a su vez, son la mayor fuente de TGF- β durante el proceso fibrótico, activándose de forma autòcrina y paràcrina induciendo la activación de otros fibroblastos.

El TGF- β también incrementa la síntesis de proteínas de la matriz extracelular mediante el aumento de la producción de colágeno tipo I, III, V y VI, al igual que de proteínas tales como fibronectina y alfa-SMA (marcador molecular de miofibroblastos activados); disminuye además la síntesis de metaloproteinasas que degradan colágeno. Los linfocitos T y fagocitos mononucleares activados sintetizan principalmente TGF- β (Figura 14).

- Participa en la estimulación de la síntesis de colágeno, fibronectina, proteoglicanos, elastina y TIMPs
- Estimula la proliferación y quimiotaxis de los fibroblastos
- Induce la producción de CTGF y endotelina-1
- Estimula la expresión de receptores de superficie para el TGF- β y el PDGF
- Promueve la diferenciación de fibroblasto en miofibroblasto, de monocito en fibrocito y de célula epitelial a mesenquimal
- Inhibe la apoptosis de los fibroblastos
- Aumenta la estabilidad de la MEC

Figura 13.- Acción del TGF- β con implicación relevante en la fibrosis de la ES. (Fonollosa Pla, V. and Espinosa Garriga, G. n.d.).

La mediación intracelular de la señal del TGF- β depende fundamentalmente de dos grandes vías, ambas interrelacionadas: La vía de las proteínas Smad y de las proteincinasas.

Las proteínas Smad constituyen una familia de segundos mensajeros, conservada evolutivamente y que participa en la propagación de las señales intracelulares activadas por

TGF- β indispensables para muchas de las acciones de esta citocina, entre ellas, las profibróticas (Varga, J. 2002). El nombre “Smad” se deriva de la contracción de los nombres de las proteínas similares inicialmente identificadas en la *Drosophila melanogaster* y la proteína del nemátodo *Caenorhabditis elegans* (SMA o “small body size”, que corresponde a genes mutados que alteran el tamaño corporal).

El receptor de TGF- β 1 (TbR) está formado por dos proteínas transmembrana diferentes con dominios de serina/treonina cinasa, la cinasa 5 similar al receptor de activina o receptor tipo I (ALK5 o TbRI) y el receptor tipo II (TbRII). El TGF- β ligando se une al receptor y lo activa. Smad 2 y 3 son reclutadas al receptor tipo I activado por medio de una proteína de anclaje de Smad para la activación del receptor (SARA). El receptor tipo II, que es constitutivamente activo, fosforila el receptor tipo I en el dominio glicina/serina, permitiendo que el receptor tipo I fosforile a Smad2 y Smad3 en su motivo SXS. Smad2 y Smad3 una vez fosforiladas son liberadas del receptor para formar complejos homodiméricos o heterodiméricos con Smad4, los cuales se traslocan al núcleo e interactúan con los sitios de unión en el DNA en las regiones promotoras de los genes blanco favoreciendo su expresión; con la ayuda de proteínas intracelulares con las que interactúa Smad4, que funcionan como cofactores (como Sp1, factor de transcripción sinérgico requerido para la respuesta del gen del colágeno al TGF- β y el coactivador acetilasa de histona p300). Esto ocurre, por ejemplo, en el promotor del gen para la síntesis de la cadena alfa 2 del colágeno (Col1 α 2) (Lucía, Vanegas, A. Vásquez, G. 2011) (Figura 13).

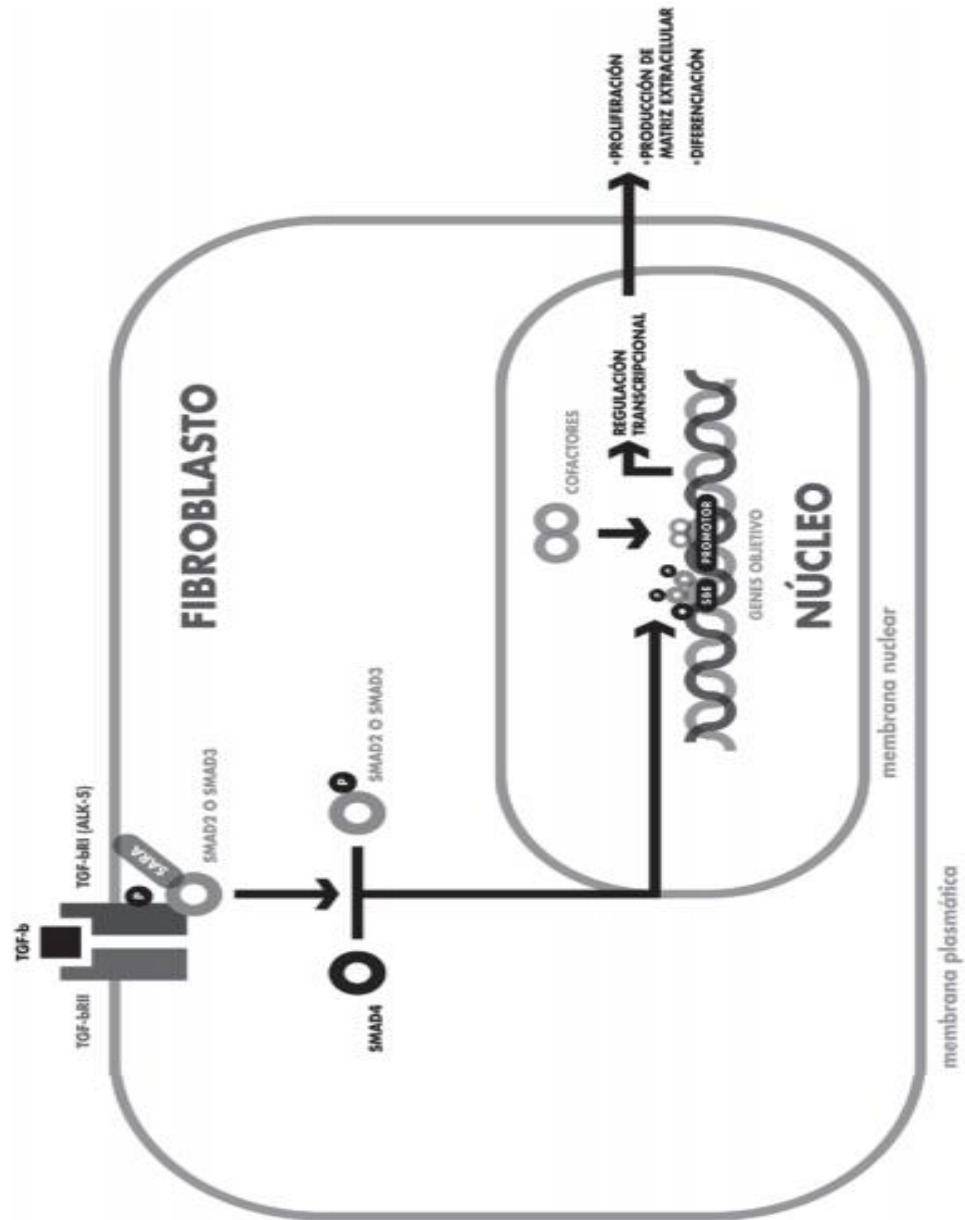


Figura 14.- Diagrama de propagación de señales intracelulares activadas por TGF-β. (Vanegas, A Lucia. Maria Vasquez, G. 2011).

En la ES se ha demostrado que existen alteraciones en las vías de señalización mediadas por Smad, entre ellas el aumento de receptores para TGF-β en los fibroblastos de pacientes con esclerodermia.

Entre las proteincinasas se ha dado especial importancia a la acción de la tirosincinasa, pues al parecer resulta clave para el desarrollo de los mecanismos de fibrosis inducidos por el

TGF- β , necesaria para la activación de los genes de colágeno y del Factor de Crecimiento de Tejido Conjuntivo (CTGF) mediada por TGF- β y PDGF.

Existen muchas pruebas concluyentes de que las plaquetas se encuentran activadas en la ES. Dicha activación puede contribuirá remodelado y oclusión de los vasos, así como a la fibrosis de los tejidos, ya que son el principal reservorio y as canalizadoras de los factores de crecimiento pro y antiangiogénicos, estimulando la síntesis de la matriz extracelular por parte de los fibroblastos.

Factor de crecimiento derivad de plaquetas (PDFG)

El PDGF actúa en los diferentes procesos reparativos como un potente agente quimiotático y mitogénico sobre los fibroblastos. EL PDGF es capaz de inducir la síntesis de colágeno, fibronectina y proteoglicanos, así como de estimular la secreción de TGF- β , MCP-1 e IL-6. En pacientes con ES se ha evidenciado un aumento de la expresión del PDGF y en sus receptores en los fibroblastos. Se ha puesto en manifiesto un nexo entre los fenómenos de fibrosis y de autoinmunidad, ya que se ha detectado la presencia de anticuerpos antiPDGF en pacientes con ES. Se ha demostrado que estos anticuerpos son capaces de activar el fibroblasto y como consecuencia toda la cascada de la fibrosis en la misma medida que los hace el PDGF (Fonollosa, Pla, V. Espinosa, Garriga, G. 2015) (Figura 15).

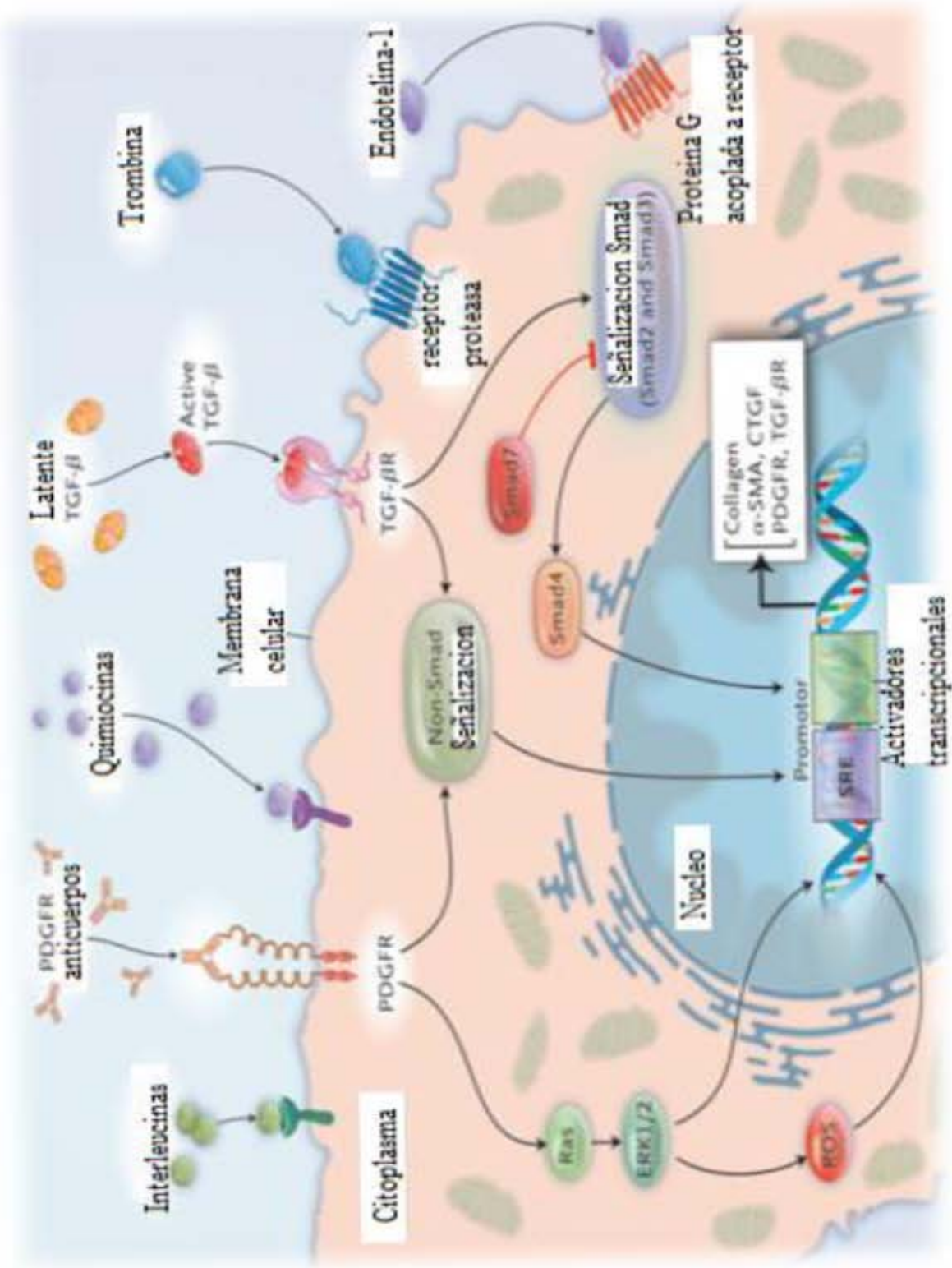


Figura 15.- Activación de Fibroblasto mediado por TGF-β y PDGF. (Martín De Mera, D. 2013).

Todo empieza con linfocitos CD4 (Th₂) que empezaron a reaccionar con algunos antígenos en el cuerpo y empezaron a acumular y liberar citocinas que eventualmente conducen a la lesión vascular. El endotelio dañado produce menos vasodilatadores como el Oxido Nítrico, prostaciclina y producen más de los vasoconstructores como es el caso de la Endotelina-1, lo que causa la hipoxia tisular y baja el suministro de oxígeno. El mismo endotelio ya con daños da a conocer el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformante (PDGF y TGF-β) estos dos agentes y la hipoxia generada son activados y atraídos por los fibroblastos los mismos que activados producen una enorme cantidad de colágeno (Figura 16) y proteínas extracelulares (*Scleroderma (Systemic sclerosis)*. 2014).

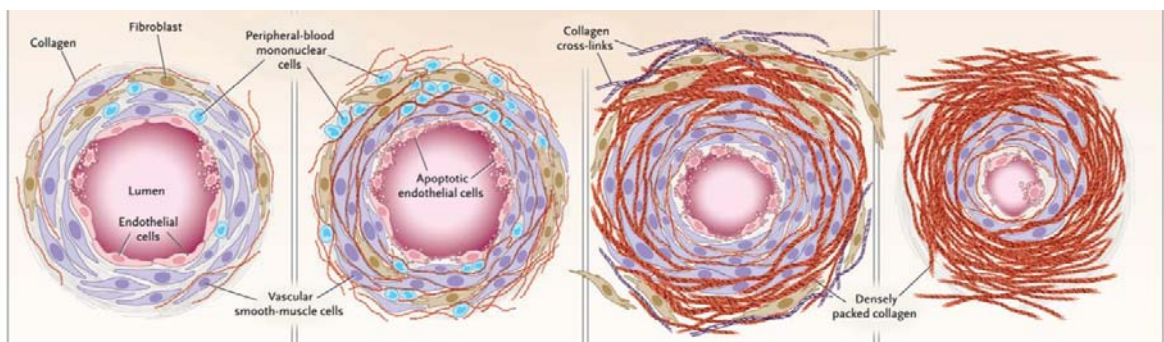


Figura 16.- Endotelio Dañado por una sobreproducción de Colágeno. (Martín De Mera, D. 2013).

Cuando hay una sobreproducción de colágeno ocurre una fibrosis que afecta a varios órganos y el sistema vascular. Los vasos sanguíneos se estrechan lo que conduce a la lesión isquémica afectando manos y de ahí trasladándose a brazos, cara y tronco. En las manos ocurre un cambio de color en los dedos que va de blanco-azul-rojo mejor conocido como fenómeno de Raynaud el cual se define como una vasculitis de los pequeños vasos de los dedos.

Como se menciona anteriormente la sobre producción de colágeno puede llegar a afectar los órganos internos como el tracto digestivo, corazón, riñón y pulmones. En el tracto digestivo daña las paredes a tal punto de generar una neuromatosis intestinal que son quistes de gas en la pared intestinal. Las partes del tracto digestivo que se ven afectadas son el esófago, estómago, intestino grueso y pequeño. En el esófago por la gran producción de colágeno se observa una estenosis esofágica la cual dificulta el acceso de comida y causa ausencia de peristaltismo que conduce a la disfagia (Figura17).

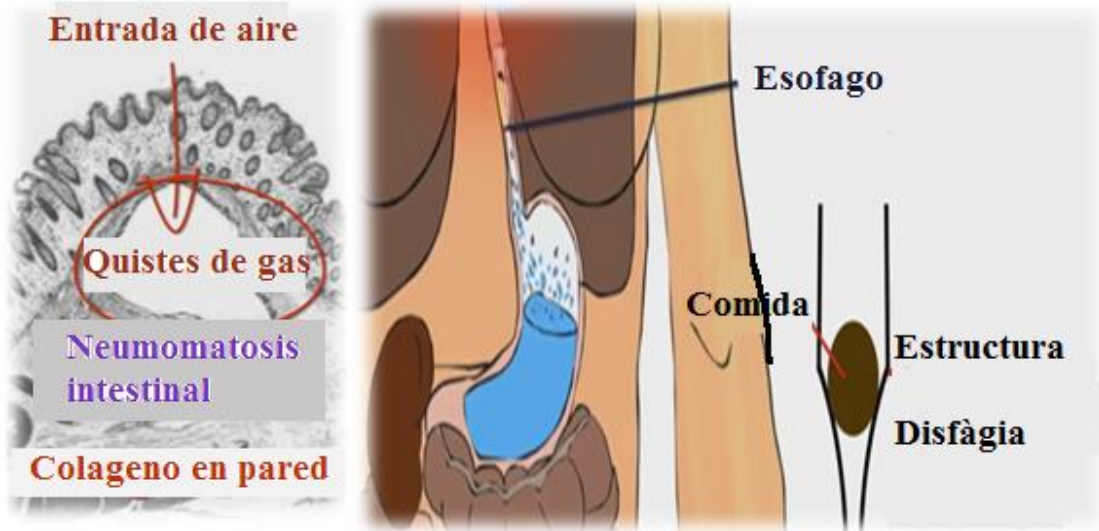


Figura 17.- Neumatosis Intestinal y Estenosis Esofágica por sobreproducción de Colágeno. (*Scleroderma (Systemic sclerosis)*. 2014).

Al ocurrir esta serie de cambios el esófago pierde la función de evitar que el ácido del estómago entre y provoque un reflujo en el paciente. Al verse afectado el esófago a este nivel cambia la pared de su estructura para resistir el pH ácido del estómago, este cambio se le llama metaplasia, cambiando el epitelio de escamoso a columnar predisponiéndolo a adenocarcinoma (Figura 18).



Figura 18.- Metaplasia en esófago en la ES. (*Scleroderma (Systemic sclerosis)*. 2014).

En el estómago el depósito de colágeno causa la llamada dismotilidad del estómago que se completa con un vientre hinchado provocando una saciedad ficticia.

En el intestino delgado el colágeno da como consecuencia una hipomotilidad y una atrofia de las vellosidades lo que produce un sobrecrecimiento anaeróbico bacteriano causando una mala absorción, también puede provocar una fuga del contenido intestinal causando peritonitis (Figura 19).



Figura 19.- Daño a nivel de Intestinos en la ES. (*Scleroderma (Systemic sclerosis)*. 2014).

A nivel de corazón los depósitos de colágeno pueden causar una fibrosis o que desencadena una cicatrización y debilitamiento que conduce a una cardiomiopatía, pericarditis con derrame, miocarditis, arritmias y puede ir tan lejos que la insuficiencia cardiaca ocurre.



Figura 20.- Fibrosis e Insuficiencia cardíaca en la ES. (*Scleroderma (Systemic sclerosis)*. 2014).

A nivel de pulmones habrá fibrosis intersticial de la íntima de las arterias pulmonares lo que lleva a la hipertensión pulmonar desencadenando en una insuficiencia respiratoria y a final la muerte.

En los riñones se da la llamada crisis renal de la esclerodermia que es un aumento repentino de la presión sistólica y diastólica que esto conduce a una hiperplasia de la íntima de las

pequeñas arterias renales dando como resultado la necrosis fibrinoide y la IRC causando una muerte segura.

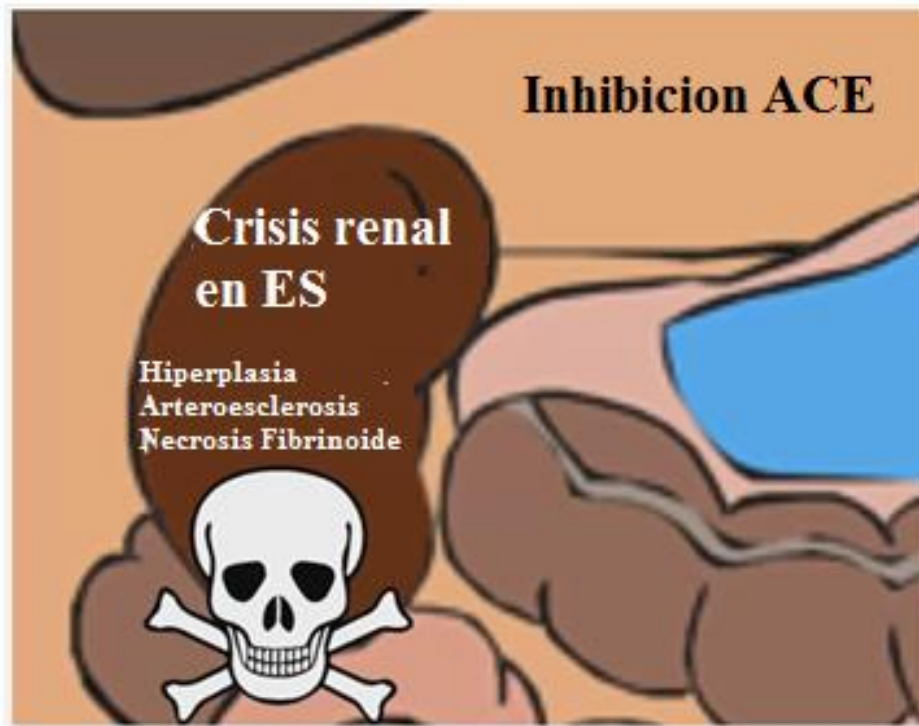


Figura 21.- Crisis renal en la ES. (*Scleroderma (Systemic sclerosis)*. 2014).

7. CAUSAS Y FACTORES DE RIESGO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA.

No se conoce la causa exacta de la Esclerosis Sistémica, aunque se considera que hay tres elementos que influyen en su origen y desarrollo:

Un trastorno de la síntesis del colágeno que ocasiona fibrosis.

Ciertas alteraciones de los vasos sanguíneos.

Ciertas alteraciones inmunológicas.

La idea más aceptada sobre la generación de la enfermedad es que hay una actividad inmunitaria alterada, que consistiría en una producción aumentada de anticuerpos y de un tipo de linfocitos, los linfocitos T, frente a un antígeno específico. Esto daría lugar a una alteración vascular que sería el paso previo y también la causa de la fibrosis (Nlm.nih.gov. 2016).

Además, hay algunos casos en los que sí se ha establecido una relación entre el contacto con ciertas sustancias y la aparición de cuadros clínicos similares a la esclerodermia:

Cloruro de polivinilo: manipulación durante la polimerización.

Sílice: la esclerodermia es 25 veces más frecuente en los mineros expuestos al mismo.

Silicona: prótesis mamarias.

Tratamientos con bleomicina: fármaco quimioterápico) o con pentazocina (fármaco opioide).

Ciertos disolventes orgánicos: el tricloroetileno y los hidrocarburos aromáticos.

El aceite tóxico: el síndrome del aceite tóxico o síndrome de la canola fue una intoxicación masiva sucedida en España, en 1981, causada por la ingesta de aceite de canola desnaturalizado.

Prevención de la Esclerosis Sistémica.

Salvo en los cuadros clínicos inducidos por sustancias químicas, de momento no hay prevención posible de la Esclerosis Sistémica. Estos casos, debidos al contacto con sustancias que conllevan este riesgo, sí se podrían prevenir evitando dicho contacto ⁽⁷⁷⁾.

8. EPIDEMIOLOGÍA

Con respecto a la epidemiología, se anotan los siguientes datos:

- Distribución mundial.
- Afecta a todas las razas.
- La incidencia aumenta con la edad.
- Incidencia máxima entre los 30 y 50 años.
- Más frecuente en mujeres 3:1.
- Incidencia anual de 19 casos por millón de habitantes.
- Prevalencia entre 19 y 35 casos por 100 000 habitantes.

Los datos sugieren que la prevalencia real puede ser más de cuatro veces la prevalencia aceptada, con tasas de supervivencia a los 7 años del 81% en la forma limitada y de 72 % en la forma difusa, cifras que concluyen que en los Estados Unidos existen entre 75 000 y 100 000 casos de esclerosis sistémica.

Se trata de una enfermedad poco frecuente. Aunque es difícil establecer con claridad a cuántos pacientes afecta, diversos estudios epidemiológicos en diferentes países estiman que la prevalencia de la enfermedad es de unos 250-300 por cada millón de habitantes y la incidencia anual es de cada 18-25 por cada millón de habitantes (Hassan, M. Nudenberg, B. 2006).

En los últimos años, la prevalencia de la enfermedad se ha duplicado, actualmente en México, entre 11 mil y 15 mil personas presentan esta enfermedad, de ahí la importancia de que sea considerada como un tema de salud pública (Conacyt Agencia Informativa. 2015). La mayoría de los pacientes afectados están en la tercera década de vida, lo que convierte a la ES en la primera causa de discapacidad no traumática en hombres jóvenes y afecta gravemente su calidad de vida. Su incidencia en México en la población adulta representa alrededor del 0.9 % de la consulta dermatológica. Los pacientes con ES, después del

momento del diagnóstico tienen una supervivencia a 5 años de 34 a 73 % en el caso de mujeres. Para los hombres y pacientes de la tercera edad con ES se ha reportado un rango menor. Sólo el 10 % de los pacientes desarrollan la enfermedad antes de los 20 años. Se han realizado varios estudios que indican que un cierto tipo de genotipo familiar puede tener una predisposición para el desarrollo de ES.

Hasta el momento no hay un origen o causa específica, pero se han encontrado varios factores de riesgo que pueden generar la enfermedad, entre los que se encuentran: El origen étnico, es decir, es más frecuente en la raza caucásica (piel blanca) por lo que las razas indígenas suelen no padecerlo. La situación geográfica es otro factor que influye. Esta enfermedad predomina en regiones nortes o en latitudes mayores, por lo que las zonas con más exposición a la luz solar o más cerca del Ecuador son menos propensas. Esto debido a aumento de la síntesis que se tenga de la vitamina D que nos proporciona el sol. Se ha identificado que si a temprana edad no nos exponemos a ciertos gérmenes o virus, nuestro sistema inmunológico no está adaptado y no tiene una memoria, por lo que en edad más adulta, la exposición de algunas bacterias reacciona. El tabaquismo es otro factor asociado (AM de Querétaro, 2014).

El tratamiento de la ES en México es multidisciplinario, ya que no hay tratamiento específico. La principal meta de los médicos es mejorar la calidad de vida del paciente. Esto es combinando la terapia física, nutrición y actuales estrategias terapéuticas. Para valorar y distinguir los mecanismos inmunológicos o antiinflamatorios de los tratamientos antifibróticos resulta complicado debido a la compleja interrelación entre estos procesos. Para tal propósito se pueden clasificar los tratamientos en cuatro grandes rubros: inmunomoduladores de amplio espectro, inmunodepresión dirigida, terapias antifibróticas y terapia fotobiológica (Martínez, Estrada, V., et al. 2005). Cabe mencionar que actualmente el tratamiento va desde los 14 mil a 45 mil pesos mensuales. Los pacientes con acceso a instituciones de salud como IMSS, ISSSTE o Pemex pueden tener disposición a los medicamentos y seguimiento de su tratamiento médico. (Conacyt Agencia Informativa. 2015)

9. DIAGNÓSTICO.

El aspecto indurado de la piel sugiere este diagnóstico. En los primeros estadios, las placas (Morfea) frecuentemente tienen, un borde rojizo o purpúrico que refleja la inflamación de la piel. En estadios más tardíos, la piel se torna marrón y luego blanquecina en población caucásica; en la población no caucásica, la lesión de la piel puede parecerse a un hematoma al principio para después adquirir una coloración blanquecina. El diagnóstico se realiza por el aspecto característico de la piel.

La Esclerodermia Lineal aparece como una estría lineal en un brazo o una pierna. La enfermedad puede afectar a los tejidos debajo la piel, incluyendo músculos y huesos. En ocasiones la esclerodermia lineal puede afectar a la cara y al cuero cabelludo.

En la esclerodermia localizada no hay afección significativa de otros órganos y los análisis de sangre son habitualmente normales.

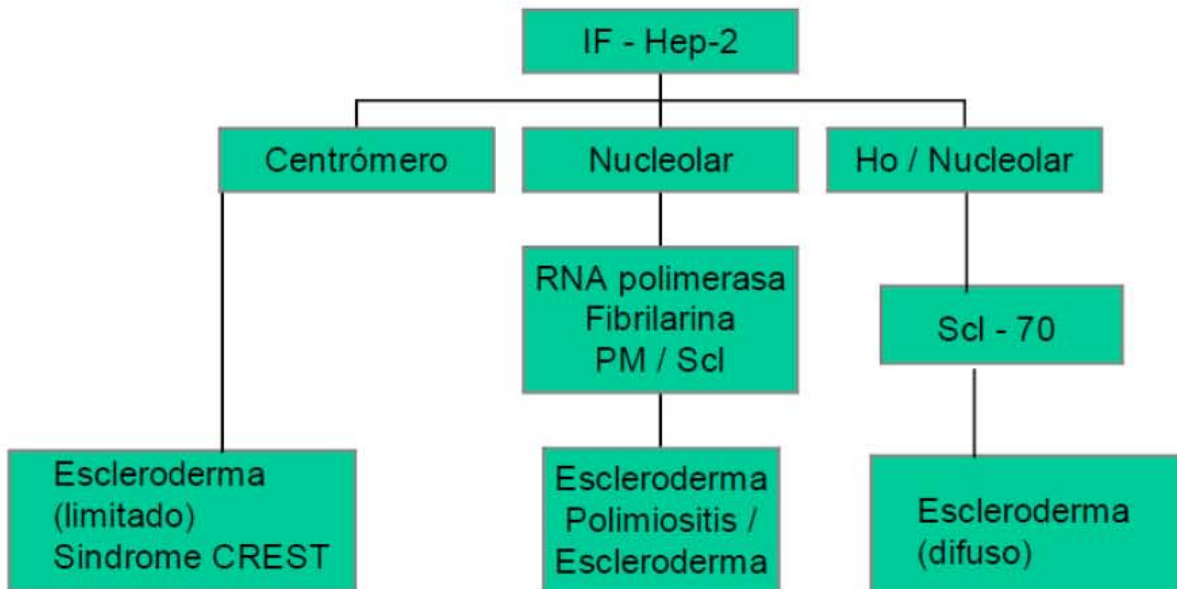
- Métodos de detección de auto anticuerpos

En el caso de la Esclerosis Sistémica se sigue un algoritmo diagnóstico para poder hacer una detección de anticuerpos específico (Hassan, M. Nudenberg, B. 2006) (Tabla 4).

Tabla 6.- Algoritmo diagnóstico y principales autoanticuerpos en ES. (L. Hassan, M. Nudenberg, B. 2006).

Autoanticuerpo	Antígeno Ligando	Asociación clínica
Anti-Scl-70	ADN Topoisomerasa I Proteínas <i>Kinetochore</i>	Esclerosis Sistémica Difusa
Anti-Centrómero	CENP A (17 kDa) CENP B (80 kDa) CENP C (140 kDa)	Esclerosis Sistémica Limitada
Anti-ARN Polimerasa I/III	Complejo de proteínas de 210-14 kDa	Esclerosis Sistémica Progresiva con compromiso orgánico
Anti-fibrilarina	Proteína nucleolar de 34 kDa, componente de U3-RNP	Esclerosis Sistémica Difusa
Anti-PM-Scl	Complejo de proteínas nucleolares y nucleares de 110-20 kDa	Polimiositis/Esclerosis Sistémica Traslapo
Anti-nRNP	Ribonucleoproteína Nuclear	Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo
Anti-7-2-RNP	Complejo de proteínas nucleolares de 40 kDa, con 7-2 y 8-2 ARNs	Esclerosis Sistémica Limitada
Anti-NOR-90	Proteína de 90 kDa localizada en la región organizadora nucleolar	Compromiso pulmonar
Anti-mitocondrial	Complejo M2 de proteínas de 70 y 40 kDa	Esclerosis Sistémica Limitada, asociada con Cirrosis Biliar Primaria
Anti-Ku	Heterodímero nucleolar de cadenas polipeptídicas de 70 y 80 kDa	Polimiositis/Esclerosis Sistémica Traslapo
Anti-Th/To	Complejos ribonucleoproteínicos RNAsc MRP y RNAsc P	

CENP: Proteínas del Centrómero.



TRATAMIENTO

El tratamiento de la esclerodermia en cualquiera de sus formas clínicas suele ser decepcionante y raras veces se consiguen resultados espectaculares.

Con respecto al tratamiento (Zehra, Asiran, Serdar., et al. 2010) no existe cura contra la enfermedad por lo que el tratamiento está orientado a las complicaciones que se presentan en el curso de la misma.

Tabla 7. Algoritmo terapéutico y principales medicamentos. (L. Hassan, M. Nudenberg, B. 2006)

Vasodilatadores y Antiagregantes	Nifedipino, Diltiazem, Losartan, Captopril, Enalapril, Pentoxifilina, Prazosina, Blufomedil, Ketanserina, Parches y cremas con Nitroglicerina, Sildenafil y Bosentan.
Análogos de Prostaglandinas y Prostaciclina	Alpostadil y Esoprostenol
Antiagregantes Plaquetarios	Cilostazol, Aspirina, Dipridamol, Ticlopidina.
Inmunosupresores e Inmunomoduladores	Metotrexato, Ciclofosfamida, Ciclosporina, Corticoesteroides Sistémicos e Inmunoglobulina endovenosa.
Agentes Antifibroticos	D-penicilamina, Colchicina, Interferón alfa, beta y gama, Calcitriol.
Fototerapia	PUVA
Fotoquimioterapia o Fotoferesis extracorpórea	
Litoricia (solo en Calcinosis)	

Algoritmo medico en el caso de Antiagregantes plaquetarios:

ALGORITMO TERAPÉUTICO

EDUCACIÓN/ PREVENCIÓN

- 1-Evitar exposición al frío
- 2-Evitar medicamentos vasoconstrictores, Traumas, situaciones estresantes

Evaluar severidad del fenómeno de Raynaud

Leve	Severo	Moderado
Pocos ataques durante exposición al frío	Múltiples episodios con isquemia recurrente y / o ulceraciones	Múltiples episodios de Raynaud sin izquemia
Monitoreo clínico Considerar terapia con vasodilatadores en invierno	Isquemia crítica con evidencia de enf. macrovascular	1- Vasodilatadores, bloq.Ca 2- + nitroglicerina tópica o agente simpácolítico.

Otros estudios en curso (Hassan, M. Nudenberg, B. 2006):

- ❖ Etreinato
- ❖ Etanercept (anti -TNF)

Electroforesis con ximedon

- ❖ Iontoforesis con cloruro de acetilcolina
- ❖ Halofuginona (experimental)
- ❖ PVAC (cepa de *M.vaccae*) intradérmico
- ❖ Factor recombinante humano del crecimiento del fibroblasto (tópico)

Urokinasa endovenosa humana

- ❖ N-acetilcisteína
- ❖ Transplante autólogo de células madre.
- ❖ Oxígeno hiperbárico

Candidatos moleculares “target”

Citocinas:

- ❖ Il4 efectos beneficiosos de anti- Il4 en piel de ratones.
- ❖ Il6: anti- Il6 bloquea la actividad del medio condicionada por los fibroblastos.
- ❖ BFGF: las cel endot inducen activación de fibroblastos bloqueados por anti –BFGF.
- ❖ TGF: anticuerpos contra TGF revierten la fibrosis de la piel en modelos murinos con esclerodermia,

Actualmente está siendo evaluado en la esclerosis temprana.

- ❖ Halofuginona: Experimental en ratones, inhibe las cadenas de quinasas que efectúan la trasducción.

Dado que ningún estudio ha demostrado claramente la eficacia del tratamiento en la esclerodermia localizada, la terapia disponible oscila entre la decisión de no utilizar ningún tratamiento hasta el uso de esteroides y metotrexato. En cualquier caso, los tratamientos

deben ser indicados y supervisados por un reumatólogo y/o un dermatólogo pediátricos (Shin, V. Zebboudj, AF. Bostrom, K. 2004). Habitualmente, la enfermedad cede espontáneamente, aunque puede tardar años y reaparecer.

La utilización de tratamientos más agresivos puede ser necesaria en la esclerodermia lineal; en este caso, la fisioterapia es muy importante ya que cuando la fibrosis de la piel se localiza sobre una articulación resulta crucial mantener su movilidad a través de ejercicios de estiramiento y, cuando esté indicado, masaje del tejido conjuntivo profundo. Cuando se afecta la pierna es posible que se produzcan disimetrías (diferencias de su longitud), lo que puede producir una sobrecarga de la columna, de la cadera y de la rodilla; en estos casos la utilización de un alza en el miembro más corto evitará esta complicación.

10. CONCLUSIONES.

La Esclerosis Sistémica es una de las enfermedades del colágeno, su etiología es desconocida pero en su patogenia se plantea una interacción de factores genéticos, ambientales, infecciosos y vasculares: con repercusiones en todos los órganos del individuo que la padece.

El pronóstico vital dependerá del grado de compromiso visceral. La presentación más frecuente es la conocida como Síndrome de CREST (Calcinosis, Fenómeno de **R**aynaud, afectación Esofágica, **e**Sclerodactilia y **T**elangiectasias).

Los mecanismos celulares involucrados en esta patología son enfocados a sistema inmune, fibrosis, función endotelial, vascular y calcinosis; sin embargo, todavía se debe esclarecer cual son los iniciadores en fase temprana de la enfermedad.

La Esclerosis Sistémica es una enfermedad crónica y progresiva por lo que el tratamiento clínico es enfocado al manejo de las complicaciones, que pretenden reducir su impacto en la calidad de vida del paciente.

11. REFERENCIAS

- A, Belmonte, M., A. Castellano, J., A. Roman, J. and C. Rosas, J. (2013). *Enfermedades Reumáticas*. 2nd ed. Valencia: Sociedad Valenciana Reumatología, pp.323-335.
- Aasne, K. Aarsand, Helge, Boman. Sverre, Sandberg. (2009). *Familial and Sporadic Porphyria Cutanea Tarda: Characterization and Diagnostic Strategies*. *Clinical Chemistry*; 55: pp 795–803.
- Acuña, Aguilarte, W. Bautista Vargas, M., Cortes, G., Hernández Torres, L., Valdecasas Vega, J. and Serra Valdecasas, M. (2014). *Calcinosis cutis en el curso de síndrome de Crest*. 1st ed. La Habana: Revista Cubana de Reumatología, pp.41-46. Available at: <http://www.revreumatologia.sld.cu> [visto, 9 Sep. 2015].
- AM de Querétaro, (2014). *Esclerosis múltiple, la segunda causa de discapacidad en México*. [en línea] Disponible en: <http://amqueretaro.com/periodico-hoy/2014/07/01/> [visto 20 Feb. 2016].
- Bernabé, Salazar, A. Navarro, Cámara, J. Pallarés Martínez, F. (2016). *Citología e histología veterinaria*. 1st ed. España: Universidad de Murcia, pp.1-8.
- Bohorquez, María Cristina. Restrepo, José Félix. Iglesias Gamarra, Antonio. (2002). *Morfea Generalizada VS Fascitis Eosinofílica. Reporte de un caso y revisión de la literatura*. *Revista Colombiana de Reumatología*. Vol.9 No 4, pp.316-321.
- Bostrom, K. Watson, KE. Horn, S. et al. (1993). *Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions*. *J Clin Invest*; 91: pp 1800-9.
- Bourlon, Cuellar, René Alfredo. Quiroz, Castro, Oscar. Bourlon, de los Rios, Christianne. Vera, Urquiza, Rafael. Contreras, Zurita, Karina. (2009). *Fibrosis nefrogenica sistémica*. *Med Int Mex*;25(3): pp 210-6
- Carrington, PR. Sanusi, ID. Winder, PR. Turk, LL. Jones, C. Millikan, LE. (1984). *Sclerederma adultorum*. *Int J Dermatol*; 23: pp 514-22.
- Cerinic, MM. Valentini, G. Sorano, GG. D, Angelo S. Cuomo, G. Fenu, L. et al. (2003). *Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*;32: pp 285-95

- Clancy, MR. Amin, RA. Abramson, BS. (2000). *The role of nitric oxide in inflammation and immunity*. *Arthritis&Rheumatism*;41:7: pp 1141-1151
- Collin, Osdooby, P. (2004). *Regulation of vascular calcification by osteoclast regulatory factors RANKL and osteoprotegerin*. *Circ Res*; 95: pp 1046-57.
- Conacyt Agencia Informativa, (2015). *Día Mundial de la Esclerosis Múltiple: diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad*. [en línea] Disponible en: <http://www.conacytprensa.mx/index.php/ciencia/salud/1696-reportaje-esclerosis-multiple> [visto 7 Feb. 2016].
- Cruz, Dominguez, M. Cortes, Cepeda, M. (2016). *Bienvenidos al sitio de Esclerodermia*. [en línea] [Esclerodermia.org.mx](http://www.esclerodermia.org.mx). disponible en: <http://www.esclerodermia.org.mx/> [visto 29 Ene. 2016].
- Darwich, E. Herrero, C. (2010) “*Utilidad clínica de los anticuerpos en las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo*”. *Med Cutan Iber Lat Am*; 38(4): pp 143-151.
- Dispenzieri, A. (2007). *POEMS syndrome*. *Blood Rev*; 21: pp 285-99.
- Dooley, A. Gao, B. Bradley, N. Abraham, DJ. Black, CM. Jacobs, M. Bruckdorfer, KR. (2006). *Abnormal nitric oxide metabolism in systemic sclerosis: increased levels of nitrated proteins and asymmetric dimethylarginine*. *Rheumatology*;45: pp 676-684
- Dybowski, F, Neuen-Jacob E, Braun J. (2008). *Eosinophilic fasciitis and myositis: use of imaging modalities for diagnosis and monitoring*. *Ann Rheum Dis*; 67: pp 572- 4.
- Edward, M. Fitzgerald, L. Thind, C. Leman, J. Burden, AD. (2007)*Cutaneous mucinosis associated with dermatomyositis and nephrogenic fibrosing dermopathy: fibroblast hyaluronan synthesis and the effect of patient serum*. *Br J Dermatol*; 156: pp 473-479.
- Fernández, Matilla, M., Olmos, C. and Alegre Sancho, J. (2013). *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*. 1st ed. España: Sociedad Valenciana de Reumatología, pp.323-336.

- Fitzpatrick, LA. Severson, A. Edwards, WD. Ingram, RT. (1994). *Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis*. J Clin Invest; 94: pp 1597-604.
- Fleming, J. N, Schwartz, S. M. (2008). *The pathology of scleroderma vascular disease*. Rheum Dis Clin North Am; 34: pp 41-55
- Fonollosa, Pla, V. Espinosa, Garriga, G. (2015). *Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia)*.
- Fonseca, Capdevila E. (2009). *Manifestaciones cutáneas del síndrome tóxico por aceite de colza adulterado*. Actas Dermosifiliogr.; 100(10): pp 857-60.
- Foti, R, Leonardi, R. Rondinone, R. Di Gangi, M. Leonetti, C. et al. (2008). *Scleroderma-like disorders*. Autoimmun Rev; 7: pp 331-9.
- Fundación, Scleroderma. (2015). *Esclerodermia Localizada*. *Scleroderma Voice*, (1), pp.1-2.
- Gabrielli, A. Avedimento, EV. Krieg, T. (2009). *Review of epidemiology, pathogenesis, clinical manifestation, diagnosis, histopathology, differential diagnosis, and treatment*. *Scleroderma*. N Engl J Med; 360: pp 1989-2003.
- Garza, Rodríguez, V. Villarreal, Alarcón, M. Ocampo, Candiani, J. (2013). *Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia*. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social*, 51, pp.50-56.
- Gester, JC. Peter, O. (1997). *Jaccoud's arthropathy in acrodermatitis crónica atrophicans*. *British Journal of Rheumatology*, vol.37, no 3.
- Hassan, M. Nudenberg, B. (2006). *Consenso sobre Esclerodermia*. Sociedad Argentina de Dermatología, [en línea] pp.4-32. Disponible en: <http://www.sad.org.ar> [visto 10 Sep. 2015].
- Heiss, A. DuChesne, A. Denecke, B. et al. (2003). *Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles*. J Biol Chem; 278: pp 13333-41.
- Herrera, Caballos, E., Moreno Carazo, A., Requena Caballero, L. and Rodríguez Peralto, J. (2013). *Dermatología: Correlación clínico-patológica*. 2nd ed. Madrid: Médico Moderno, pp.212-216.

- Herrick, AL. (2000). *Vascular function in systemic sclerosis*. *Curr Opin Rheumatol*; 12: pp 527-33.
- Hideaki, Ishikawa, Kozue, Takeda, Akira, Okamoto, Seiichi, Matsuo. Ken-ichi, Isobe. (2009). *Induction of autoimmunity in a bleomycin-induced murine model of experimental systemic sclerosis: an important role of CD4+ T-cells*. *Journal of Investigative Dermatology* 129, pp 1688-1695.
- Hirota, S. Imakita, M. Kohri, K. et al. (1993). *Expression of osteopontin messenger RNA by macrophages in atherosclerotic plaques. A possible association with calcification*. *Am J Pathol*; 143: pp 1003-8.
- Instituto Ferrán de Reumatología (2016). *Artritis, Artrosis, Enfermedades Autoinmunes, Fibromialgia, Fatiga Crónica*. [en línea] [Institutferran.org](http://www.institutferran.org). Disponible en: <http://www.institutferran.org/> [Visto 17 Ene. 2016].
- Irwin, M. Braverman and Shawn Cowper. (2010). Nephrogenic systemic fibrosis. *F1000 Medicine Reports*, 2: p 84.
- Itoh, M, Yanaba, K, Kobayashi T, Nakagawa H. (2007). *Taxane induced scleroderma*. *Br J Dermatol*; 156: pp 363-367.
- Jono, S. Ikari, Y. Shioi, A. et al. (2002). *Serum osteoprotegerin levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease*. *Circulation*; 106: pp 1192-4.
- Jono, S. Ikari, Y. Vermeer, C. et al. (2004). *Matrix Gla protein is associated with coronary artery calcification as assessed by electron-beam computed tomography*. *Thromb Haemost*; 91: pp 790-4.
- Kahaleh, B. (2008). *Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury*. *Rheum Dis Clin North Am*; 34: pp 57-71.
- Kahaleh, M. B. (2004). Vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*; supl 33: pp 19-23.
- Kong, YY. Feige, U. Sarosi, I. et al. (1999). *Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand*. *Nature*; 402: pp 304-9.
- Laborde, H. and Young, P. (2012). Historia de la esclerosis sistémica. *Gaceta Medica de México*, 148, pp.201-207.

- Laria, A., Lurati, A., Marrazza, M., Mazzocchi, D., Re, K. and Scarpellini, M. (2016). *The macrophages in rheumatic diseases*. 1st ed. Italia: Journal of Inflammation Research, p.11.
- Lucía, Vanegas, A. Vásquez, G. (2011). *Smad y otros blancos terapéuticos en esclerodermia*. 1st ed. Colombia: Revista colombiana de reumatología, pp.285-291.
- Martínez, Estrada, V. Medina, Castillo, D. Cantú, Chapa, D. (2005). *Esclerosis sistémica progresiva*. 1st ed. México: Cent Dermatol Pascua. pp 1-11.
- Méndez, Herrera CR, Cordovi, Rodriguez D. (2011). *Síndrome POEMS: revisión de la bibliografía*. Rev Neurol; 53: pp 44-50.
- Molina, Martin LA. Mustelier, BR. Lestayo, OF. Molina, Martin JC. Hernández, SY. (2004). *Síndrome de POEMS sin mieloma, comunicación de un caso y revisión de la bibliografía*. Rev Neurol; 38: pp 694-7.
- Moreno, Jurado, D. (2010). *Artritis Reumatoide Información para pacientes y familiares*. 1st ed. España: Letramedica SCP, p.71.
- Nitsche, A. (2012). *Raynaud, úlceras digitales y calcinosis en esclerodermia*. *Reumatología Clínica*, 8(5), pp.270-277.
- Nlm.nih.gov, (2016). *Esclerodermia: MedlinePlus enciclopedia médica*. [en línea] Disponible en: www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000429.htm [visto 3 Dic. 2015].
- Polestine, RF et al. (1980). *Skin manifestation of pentazocine abuse*. J Am Acad Dermatol; 2: pp 47-50.
- Puzenat, E. and Humbert, P. (2012). *Síndromes esclerodermiformes*. EMC-Tratado de Medicina, 16, pp.1-6.
- Q, Zancanaro. P, R, Isaac, A., T. Garcia, L. C. Costa, I. (2009). *Esclerodermia localizada na criança: aspectos clínicos, diagnósticos e terapéuticos*. *An Bras Dermatol.*, (2), pp.162-163.
- R Ramos, Moreno, B. Romero, Romero, A. Castellano, Castillo. J. Fernández, Gentil. (2011). *Síndrome de movilidad articular limitada (queiroartropatia) en niña diabetica*. Rehabilitacion (Madr). vol.45 núm. 04; pp 352-5.
- Rongioletti, F. (2006). *Lichen myxedematosus (papular mucinosis): new concepts and perspectives for an old disorder*. Semin Cutan Med Surg; 25: pp 100-4.

- Rosenbloom, J. Castro, SV. Jimenez, SA. (2010). *Narrative review. Fibrotic diseases: cellular and molecular mechanisms and novel therapies*. Ann Intern Med.; 152: pp 159-66.
- Schoppet, M. Al, Fakhri. N, Franke, FE. et al. (2004). *Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis*. J Clin Endocrinol Metab; 89: pp 4104-12.
- *Scleroderma (Systemic sclerosis)*. (2014). [video] Estados Unidos de America: Nordic Health Organization.
- Servettaz, A. Guilpain, P. Goulvestre, C. CHereau, C. Hercend, C. Nicco, C. et al. (2007). *Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis*. Ann Rheum Dis;66: pp 1202-9
- Shangxi, Liu. Reza, Taghavi. Leask, Andrew. (2010). *Connective tissue growth factor is induced in bleomycin-induced skin scleroderma*. J. Cell Commun. Signal. 4: pp 25- 30.
- Shin, V. Zebboudj, AF. Bostrom, K. (2004). *Endothelial cells modulate osteogenesis in calcifying vascular cells*. J Vasc Res; 41: pp 193-201.
- Sociedad Española de Reumatología, (2016). *SER - Sociedad Española de Reumatología*. [en línea] disponible en: <http://www.ser.es/> [Visitado 17 Ene. 2016].
- Sullivan, KM. Blume KG, Forman, SJ, Appelbaum FR. (2004). *Thomas' Haematopoietic cell transplantation*, 3rd ed. Victoria, Australia: Editorial Blackwell Publishing; 50: pp 635- 664.
- Takagi, K. Kawaguchi, Y. Hara, M. Sugiura, T. Harigai, M. Kamatani, N. (2003). *Serum nitric oxide levels in systemic sclerosis patients: correlation between ON levels and clinical features*. Clin Exp Immunol ;134: pp 538-44
- Takehara, K. (2003). *Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis*. Journal of Rheumatology.; 30: pp 755-59.
- Toussaint, P. Sibaud, V. Labbe, L. Geniaux, M. (2000). *POEMS syndrome revealed by a scleroderma-like skin thickening*. Ann Dermatol Venereol; 127: pp 73-76.

- Trallero, A, Selva O, Simeon A, Sanjurjo G, Garcia-Patos V, Vilardell T. (2005). *Fascitis eosinofílica: estudio de 10 pacientes*. Med Clin (Barc); 125: pp 145-8.
- Valdivielso, J. (2011). *Calcification vascular: tipos y mecanismos*. 20th ed. España: Revista Nefrología. Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología, pp.142-147.
- Van Laar, J. Stolk, J. Tyndall, A. (2016). *La Ciclofosfamida es la Mejor Opcion de Tratamiento para la Fibrosis Pulmonar Asociada con la Esclerodermia*. [en línea] Bago.com. disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/neumoweb332.htm> [Visto: 1 Feb. 2016].
- Varga J, Abraham DJ. (2007). Systemic sclerosis: *Paradigm multisystem fibrosing disorder*. J Clin Invest.; 117: pp 557-67.
- Varga, J. (2002). *Scleroderma and Smads: dysfunctional Smad family dynamics culminating in fibrosis*. Arthritis Rheum; 46(7): pp 1703-13.
- Vera, Lastra, OL. (2006). *Esclerosis Sistémica*. Med Int Mex; 22: pp 231-45
- Vinay, Goyal, Jatinder. M Chawla, Yatan, PS. Balhara, Garima Shukla, Sumit Singh. Madhuri, Behari. (2008). *Calcic myofibrosis due to pentazocine abuse: a case report*. Journal Medical Case Reports; 2: p 160.
- Wigley, F.M. (2009). *Vascular disease in scleroderma*. Clin rev Allergy Immunol; 36(2-3): pp 150-75
- William, H, Beer. Akgun, Ince, Terry L. (2006). *Scleroderma Adultorum of Buschke: a case report and review of the Literature*. Semin Arthritis Rheum, Elsevier Inc. pp 355-359.
- Wollheim, FA. (2005). *Classification of systemic sclerosis: visions and reality*. Rheumatology (Oxford); 44: pp 1212-6.
- Yu, B. Einsen, A. (2005). *Esclerodermia localizada en: Fitzpatrick*, Dermatología en Medicina General, 6ta edición, Tomo III, 1938-1940.
- Zehra, Asiran, Serdar. Ilknur, Kivanc, Altunay. Sirin, Pekcan, Yasar. Gamze, Turker, Erfan. Pembegul, Gunes. (2010). *Generalized papular and sclerodermoid eruption: Scleromyxedema*. IJDVL, vol. 76, num 5, page 592.