



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE PACIENTES CON  
ESCLEROSIS SISTÉMICA JUVENIL EN UN HOSPITAL  
DE TERCER NIVEL DURANTE UN PERIODO DE 15  
AÑOS.”**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:**

**DR. ERNESTO DANIEL GUEVARA AVENDAÑO**



**TUTOR DE TESIS:  
DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ**

**CIUDAD DE MÉXICO 2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

**“COMPORTAMIENTO CLÍNICO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS  
SISTÉMICA JUVENIL EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL DURANTE UN  
PERIODO DE 15 AÑOS”**

---

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**

---

**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL  
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**

---

**DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ  
TUTORA DE TESIS**

## ÍNDICE

<b>1.RESUMEN ESTRUCTURADO</b>	<b>1</b>
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
Generalidades	2
Aspectos históricos	2
Epidemiología	3
Etiología y Patogenia	4
Manifestaciones Clínicas	4
Diferencias con la enfermedad del adulto	7
Diagnóstico	7
Diagnóstico diferencial	9
Tratamiento	10
Pronóstico	11
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>5. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>12</b>
<b>6. OBJETIVOS.</b>	<b>13</b>
<b>7. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>13</b>
Tipo de estudio	13
Universo de estudio	13
Criterios de selección:	13
Variables	13
Procedimiento	19
<b>8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>20</b>
<b>9.RESULTADOS</b>	<b>21</b>
<i>Manifestaciones iniciales de la ES</i>	<i>21</i>
<i>Manifestaciones finales de la ES</i>	<i>25</i>
<i>Comparación de valoración final e inicial</i>	<i>28</i>
<i>Seguimiento del paciente</i>	<i>30</i>
<b>10.DISCUSIÓN</b>	<b>30</b>
<b>11. CONCLUSIONES</b>	<b>33</b>
<b>12. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>33</b>
<b>13. REFERENCIAS</b>	<b>34</b>
<b>14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>36</b>

## 1.RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes:** La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad que involucra la producción de la colágena y por consiguiente de los órganos que la contienen, clínicamente caracterizada por esclerosis de la piel y afección sistémica. La ES tiene una incidencia anual de 0.27 casos por millón de niños y un predominio por el sexo femenino. No se cuenta con una prueba específica para el diagnóstico de esta enfermedad, por lo que este se realiza por una serie de criterios establecidos en 2007, limitados por considerar como criterio mayor e indispensable la esclerosis de la piel. El tratamiento va dirigido a la sintomatología y prevención de las complicaciones de los diferentes aparatos y sistemas, pero se ve limitado ya que se basa en estudios realizados en población adulta.

**Objetivo:** Describir el comportamiento clínico de la población con diagnóstico de esclerosis sistémica juvenil atendida en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2022.

**Material y Métodos:** Serie de casos retrospectiva de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo 2008-2022. Se evaluaron variables demográficas, clínicas (en la primera y última consulta de cada subespecialidad), presencia de anticuerpos y evolución de los paciente, y se llenó una base de datos diseñada exprofeso para el estudio. Para el análisis estadístico, las variables cuantitativas se analizaron mediante medias de tendencia central y dispersión; las variables cualitativas mediante frecuencias y porcentajes; y la diferencia entre las características iniciales y finales de los pacientes mediante la prueba de rangos de Wilcoxon.

**Resultados:** Se analizaron un total de 21 de expedientes de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica. Se obtuvo un mayor porcentaje de afección en las mujeres (66.7%), con una relación mujer: hombre 2:1. La mediana de la edad al inicio de los síntomas fue 10 años, la mediana de edad para el diagnóstico 11 años, y el retraso diagnóstico de 2 años. Las principales manifestaciones encontradas de forma inicial fueron las cutáneas en 20 (95.2%), musculoesqueléticas en 16 (76.2%) y vasculares en 15 (71.4%) pacientes. Los hallazgos iniciales más frecuentes fueron induración de la piel y alteraciones pigmentarias en 15 (71.4%) pacientes cada una, esclerodactilia y fenómeno de Raynaud en 14 (66.7%) pacientes. Se encontraron anticuerpos antinucleares en 15 (80.9%), antitopoisomerasa I en 9 (42.9%) pacientes, y no se reportó ningún paciente con anticuerpos anticentrómero. La presencia de esclerosis sistémica difusa se encontró en 11 (55%) pacientes, el síndrome de sobreposición en 7 (35%) y esclerosis sistémica limitada en (71.4%) pacientes. La comparación entre las manifestaciones y finales de la esclerosis sistémica mostró diferencia significativa en la presencia de alteraciones pigmentarias, dedos en salchicha, pápulas de Gottron, pérdida de peso y artralgiás. El tratamiento inmunomodulador se basó en prednisona en 20 (95.2%) pacientes, micofenolato en 16 (76.2%), hidroxicloroquina en 14 (66.7%) y metotrexato en 10 (47.6%). Otros fármacos usados para tratamiento de la sintomatología asociado fueron omeprazol en 13 (61.9%) pacientes, cisaprida y nifedipino en 8 (38.1%) pacientes, cada una de ellas.

**Conclusiones:** El comportamiento clínico de la ES en nuestra serie de casos es muy similar a los reportes de la literatura. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la cutánea, vascular y músculo-esquelética. En las manifestaciones finales hubo una diferencia significativa con respecto a las manifestaciones iniciales en los dedos en salchicha, pápulas de Gottron, alteraciones pigmentarias, pérdida de peso y artralgiás. El uso de micofenolato fue más frecuente que el de metotrexato, a diferencia de otros estudios.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica difusa, esclerosis sistémica limitada, síndrome de sobreposición, esclerodactilia, fenómeno de Raynaud, micofenolato.

## 2. ANTECEDENTES

### Generalidades

La esclerodermia es una enfermedad en la que se afecta la producción de colágeno y por consiguiente los órganos donde este se encuentra. Se clasifica en esclerodermia localizada – o morfea – en la que solamente se afecta la piel y esclerosis sistémica (ES) en donde se agrega afección orgánica, siendo esta última variante el objetivo de estudio de este protocolo<sup>1</sup>.

La ES a su vez se clasifica en tres subtipos: *esclerosis sistémica difusa* (EScd), *esclerosis sistémica limitada* (EScl) y *síndrome de sobreposición*. En la *EScd* se afecta el tronco y las regiones proximales de las extremidades hasta los codos y rodillas, puede ocurrir progresión cutánea rápida, hay mayor afección gastrointestinal y pulmonar que renal y cardíaca, así como suele asociarse con anticuerpos anti-topoisomerasa<sup>2</sup>. En la *EScl* se afectan las regiones distales de las extremidades<sup>1</sup>, hay mayor afección vascular, fenómeno de Raynaud, hipertensión arterial pulmonar y crisis renal; se asocia con anticuerpos anti-centrómero<sup>2</sup>, y es menos común en pacientes pediátricos que en adultos. En el *síndrome de sobreposición* se observan características de otras enfermedades autoinmunes de la colágena como dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y artritis inflamatoria; la ES se puede presentar con un patrón de *EScd* o *EScl* y más común en pacientes pediátricos que en adultos<sup>2</sup>.

### Aspectos históricos

Al parecer una de las primeras descripciones de caso de ES fue realizada por Hipócrates en un paciente masculino de Atenas que presentaba engrosamiento de la piel y prurito. Posteriormente, Galeno presentó el caso de un paciente con datos compatibles con ES, y la nombró “enfermedad por constricción de los poros”<sup>3</sup>.

El término “skleroderma” fue acuñado por primera vez por Fantonetti en Milán en 1836, en un paciente con induración de la piel. Más tarde, en 1862, Raynaud describió el fenómeno que lleva su nombre, pero sin relacionarlo con esclerodermia. Hortelup en 1865, describió el fenómeno de Raynaud (FR) en esclerodermia difusa. El término de esclerodactilia fue acuñado por Ball, en 1871, quién observó estos cambios en un paciente con FR; y tres años más tarde se sugiere que la esclerodactilia pudiera ser el comienzo de la esclerodermia. Los cambios histológicos en piel y tejido celular subcutáneo fueron descritos por Lagrange en 1874<sup>3</sup>.

Varios años más tarde se comenzaron a relacionar las manifestaciones cutáneas con el compromiso sistémico. En 1924, Matsui describió la presencia de fibrosis pulmonar, así como el compromiso renal y gastrointestinal; sin embargo, es hasta 1947 que se resalta la naturaleza sistémica de la enfermedad en la dieciseisava edición del libro de Osler<sup>3</sup>.

En 1980 el Colegio Americano de Reumatología presentó los primeros criterios de clasificación de la ES. Posteriormente, en 1988, LeRoy clasificó a la esclerosis sistémica en la forma limitada y difusa. Para 2001 se propusieron los criterios de LeRoy y Medsger en donde se introdujeron los términos de “pre-esclerodermia” y “esclerosis sistémica sin esclerodermia”<sup>4</sup>.

En 2007 se publicó la primer y única clasificación pediátrica. La cual se compone de un criterio mayor (afección cutánea, indispensable) y 20 criterios menores (afección orgánica y perfil inmunológico), que se puede ver limitada por considerar la afección cutánea como criterio indispensable para realizar el diagnóstico, ya que en la población pediátrica se pueden presentar diversos síntomas antes del endurecimiento de la piel, por lo que, en 2013 por medio de un trabajo conjunto entre el Colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR por sus siglas en inglés) se realizó un sistema de puntuación con la finalidad de identificar pacientes adultos en etapas más tempranas y se abre la posibilidad de utilizar este sistema de puntuación en población pediátrica<sup>5</sup>.

### **Epidemiología**

La esclerodermia (incluyendo sus variantes localizada y sistémica) es la tercera enfermedad reumatológica más frecuente después del lupus eritematoso sistémico y la artritis idiopática juvenil<sup>5</sup>. En los casos de esclerodermia, la morfea o esclerosis localizada es la más frecuente (87%), seguida por la esclerosis sistémica en un 7% de los casos<sup>6</sup>. La presentación de ES suele ser muy inusual a edades tempranas. De hecho, en una cohorte de 1016 pacientes brasileños con el diagnóstico de esclerosis sistémica se reportó una presentación en edad pediátrica del 3% de su muestra. Otros estudios reportan que desde menos de 2% y hasta un 10% de los pacientes debutaron antes de los 10 y 20 años, respectivamente<sup>7</sup>. Según un estudio realizado en Reino Unido e Irlanda, entre 2005 y 2007, la incidencia de ES es de 0.27 casos por millón de niños anualmente<sup>6</sup>. Por otro lado, a pesar de ser una patología con mayor afección en la edad adulta se han reportado casos de esclerosis sistémica con inicio de la sintomatología desde los 10 meses de edad<sup>8</sup>.

Se ha documentado en la literatura pediátrica internacional un predominio por el sexo femenino (90.3%), con una relación mujer:hombre de 9.3:1, una edad promedio al diagnóstico de 12.71±3.07 años, mayor presentación de la variante EScd (53.12%) contra la EScI(15.62%), un retraso en el diagnóstico de 28.5 meses<sup>7</sup> y una edad promedio del primer síntoma a los 4 años<sup>9</sup>.

Con respecto a las principales manifestaciones clínicas, además de la induración de la piel, se reportan resultados similares en los distintos estudios en donde el FR es el más frecuentemente encontrado<sup>7</sup>.

En la población mexicana se cuenta con pocos estudios de esta enfermedad. Morel Z. y cols. describieron a una población de 62 pacientes pediátricos con esclerodermia, de los cuales el 29 % presentó ES. En ellos, la relación mujer a hombre fue de 2.6:1, la edad promedio del inicio de los síntomas fue de 7 años y 8 meses, y el retraso diagnóstico de 2.4 años. Las manifestaciones clínicas que se encontraron en orden de frecuencia fueron: esclerosis proximal (89%), FR (89%), esclerodactilia (67%), disfagia, pirosis y dolor en epigastrio (61%), livedo reticular (61%), calcinosis (56%), edema (33%) y artralgiás (22%)<sup>10</sup>.

## **Etiología y Patogenia**

La etiología de la ES es desconocida, pero existen diferentes teorías que intentan explicar el origen de la enfermedad. Una de las más aceptadas es la de microquimerismos, en donde la presencia de células de diferentes individuos conlleva a una posible activación del sistema inmune y por consiguiente desata una respuesta tipo injerto contra huésped. Estos microquimerismos pueden ser secundarios a embarazos previos en la madre del paciente, transfusiones de sangre, niños que tienen contacto con células de la madre durante el embarazo o un segundo gemelo. A diferencia de otras enfermedades el componente familiar es poco frecuente<sup>5</sup>.

Así mismo, dentro de la fisiopatología se involucran tres componentes que son la base de la evolución de esta enfermedad:

1. *Activación del sistema inmune*: se han identificado diferentes genes involucrados en la activación de la inmunidad innata, células T, células B y la vía del factor nuclear  $\kappa$ B. También se han descrito alteraciones funcionales en las células T reguladoras - importantes en la función de tolerancia -, los linfocitos B - encargados de la producción de autoanticuerpos - y mediadores -. De estos últimos es importante mencionar la sobreexpresión de interleucina 1 (IL-1), citocinas Th2 (IL4, IL13), interleucina 6 (IL-6), factor de crecimiento de tejido conectivo, factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) y factor de crecimiento derivado de plaquetas<sup>11</sup>.
2. *Anormalidades vasculares y daño endotelial*: las alteraciones vasculares se presentan como una alteración funcional espástica que evoluciona a una alteración estructural. Hay una ruptura en el equilibrio entre agentes vasodilatadores (óxido nítrico) y vasoconstrictores (endotelina 1); así como una alteración entre agentes procoagulantes y fibrinolíticos que genera a un estado procoagulante con posterior obstrucción vascular. Por otro lado, se produce estrés oxidativo por los eventos de isquemia y reperfusión que causan una apoptosis precoz del endotelio, con aumento de la permeabilidad vascular, infiltrado inflamatorio y una oclusión por proliferación de la íntima que conduce a una obstrucción mecánica<sup>11</sup>.
3. *Síntesis excesiva de la matriz extracelular con incremento de los depósitos de colágeno*: los fibroblastos pueden estar activados por varios mediadores entre ellos el TGF- $\beta$ , el cual no solo está incrementado, sino que también se activa con mayor facilidad, favoreciendo la resistencia a la apoptosis mediada por fas ligando. Todo esto, en conjunto con una inhibición de la degradación de la matriz extracelular por inactivación de las metaloproteinasas origina la producción y depósito excesivo de matriz extracelular en el tejido conjuntivo<sup>11</sup>.

## **Manifestaciones Clínicas**

Las manifestaciones clínicas son variadas y dependerán de los órganos y/o sistemas afectados. Dentro de los signos y síntomas tempranos de la ES se

encuentra el FR<sup>12</sup>, que junto con el hallazgo de anticuerpos antinucleares (ANA) y cambios en la capilaroscopia pueden ser buenos indicadores de riesgo de desarrollar ES (pre-esclerodermia)<sup>13</sup>. Sin embargo, los hallazgos de la capilaroscopia pueden verse limitados por la edad del paciente, y a diferencia del paciente adulto, en el paciente pediátrico las alteraciones capilaroscópicas pueden ser indicadoras de alguna otra colagenopatía antes que ES<sup>14</sup>.

#### *Manifestaciones cutáneas:*

El involucro de la piel ocurre en la mayoría de los pacientes (74-100%)<sup>2</sup>, comúnmente inicia en las manos, suele ser bilateral y simétrico. La afección cutánea tiene tres etapas: edema, esclerosis y atrofia. Es durante la fase de esclerosis que la piel se vuelve dura, brillante y se une a al tejido subcutáneo subyacente, dándole este aspecto liso y sin arrugas, mismo que puede limitar la apertura oral y causar una facies inexpresiva, característica de esta enfermedad<sup>5</sup>.

La escala de Rodnan modificada se utiliza para evaluar la actividad de la ES por medio del seguimiento de la progresión de las lesiones. A través de esta escala se divide al cuerpo en 17 zonas en las que se valora el grosor de la piel por medio de la capacidad de “pellizcar” la misma. Se asigna una puntuación de: 0 sin aumento del engrosamiento, 1 engrosamiento leve, 2 engrosamiento moderado y 3 engrosamiento grave (piel inmóvil y dura); la mayor puntuación se relaciona un mayor involucro orgánico<sup>2</sup>, sin embargo, se debe mencionar que el uso de esta escala se ve condicionado por el índice de masa corporal del paciente y el desarrollo puberal que involucra el aumento del tejido celular subcutáneo<sup>1</sup>.

Otras formas de afección cutánea son la presencia de calcificaciones en codos, articulaciones metacarpofalángicas y rodillas, así como la aparición de áreas de hiperpigmentación o despigmentación conocidas como en “sal y pimienta”, y telangiectasias que traducen una alteración en la proliferación capilar; de forma regular se localizan en las manos, cara, labios y la cavidad bucal<sup>1, 11</sup>.

#### *Manifestaciones vasculares*

Dentro de éstas se incluye el FR que consiste en el vasoespasmo de las arterias y arteriolas periféricas, que de forma clínica se observa como cianosis (hipoxia) y palidez distal (hipo-flujo); si éste se mantiene por un tiempo prolongado puede causar dolor, entumecimiento y hasta isquemia<sup>2</sup>.

Los cambios en la microcirculación cutánea se pueden observar mediante capilaroscopia del pliegue ungueal proximal tras la identificación de áreas avasculares, destrucción de la arquitectura y dilataciones capilares. Existen 2 patrones capilaroscópicos compatibles con ES: el patrón lento (relacionado con EScl) el cual presenta al menos 2 megacapilares, con mínima disminución de su número, en al menos 2 de 10 dedos evaluados; y el patrón activo (relacionado con EScd) con pérdida moderada a grave de los capilares<sup>1, 15</sup>.

Existen también los patrones de Cutolo, en los cuales se evalúa la presencia o ausencia de capilares gigantes, microhemorragias, pérdida capilar, desorganización y ramificación capilares, para posteriormente ubicar los hallazgos dentro de alguno de tres patrones (temprano, activo y tardío)<sup>15</sup>.

A pesar de todo lo anteriormente mencionado, los estudios en población pediátrica relacionados con los hallazgos en la capilaroscopia y el desarrollo de ES no han demostrado una conexión tan importante como en el paciente adulto<sup>14</sup>.

#### *Manifestaciones musculoesqueléticas*

Los síntomas suelen ser comunes al inicio de la enfermedad, afectan a un tercio de los pacientes y frecuentemente se relacionan con síndrome de sobreposición<sup>1,5</sup>. La afección se presenta de forma simétrica y proximal como miositis, fibrosis y atrofia, que puede evolucionar hasta limitar la movilidad.

#### *Manifestaciones gastrointestinales*

El tracto gastrointestinal se afecta hasta en una tercera parte de los pacientes, pero su frecuencia aumenta cuando el diagnóstico se realiza con algún estudio de gabinete (pHmetría, tránsito intestinal y/o manometría). La presencia de diarrea, malabsorción y retraso en el tránsito colónico se relaciona con una larga evolución de la enfermedad. Asimismo, se ha reportado que la afección gastrointestinal es la que tiene mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes<sup>16</sup>.

#### *Manifestaciones cardíacas y pulmonares:*

La afección del miocardio puede desencadenar defectos de la conducción y arritmias. Se reporta en la literatura afección de 8.4% de los pacientes al diagnóstico y de 24% durante la evolución de la enfermedad. Por otro lado, la afección pulmonar puede cursar asintomática de forma inicial, para posteriormente agregarse disnea de esfuerzo y tos, y en algunas ocasiones evolucionar hasta hipertensión pulmonar. Actualmente la afección cardiopulmonar se considera el mayor predictor pronóstico ya que causa hasta el 50 % de las muertes<sup>12</sup>.

En población mexicana, Céspedes y cols. describen la afección pulmonar en 15 pacientes pediátricos con diagnóstico de ES en donde se encontró una mediana de edad al diagnóstico de 11 (5-14) años, una mediana de edad desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico de 6 años y una mediana de edad desde el diagnóstico hasta la primera evidencia de afección pulmonar de 2 años. En este grupo de pacientes se registró enfermedad pulmonar en 11/15 (73%), siendo la más frecuente la afección intersticial en 10/15 (67%) pacientes, hipertensión pulmonar en 6.6% y uno de los individuos presentaba hipertensión pulmonar sin sintomatología. Además, por medio espirometría se registró un patrón restrictivo en 4/15 (26.6%) y patrón obstructivo en 5/15 (33.3 %) pacientes<sup>17</sup>.

#### *Manifestaciones renales*

Anteriormente se consideraba a la afección renal como el principal indicador pronóstico de la ES, pero actualmente se presenta en menos del 5% de los pacientes. Su frecuencia aumenta con la edad de presentación<sup>18</sup> y comúnmente se manifiesta como proteinuria, incremento de la creatinina y de forma inusual crisis renal. La crisis renal se caracteriza por hipertensión arterial con insuficiencia renal aguda, y es más común en la forma difusa que en la forma

limitada (4.2% vs. 1.1%), suele presentarse en los primeros 4 años de iniciada la enfermedad y se relaciona con el uso de corticoides a altas dosis<sup>11, 19</sup>.

### Diferencias con la enfermedad del adulto

Al igual que en la población adulta<sup>11</sup> hay un predominio en mujeres. Sin embargo, la relación hombre:mujer reportada es variable, con reportes de 1:9, 1 a 2.75 en menores de 10 años<sup>20</sup> o hasta 1:1 en menores de 8 años<sup>21</sup>. En los pacientes pediátricos es más frecuente la EScd (53%)<sup>20</sup>, comparado con un 30-40% de la esta variante en la población adulta.<sup>20</sup>

Al momento del diagnóstico el paciente pediátrico presenta una menor afección de órganos que los adultos, excepto por las manifestaciones articulares que suelen ser muy similares. Por otro lado, en el paciente adulto se ha reportado una mayor afección pulmonar, gastrointestinal y renal que en el niño<sup>5</sup>.

Con respecto al perfil inmunológico, Foeldvari y cols. realizaron un estudio de 5000 pacientes con diagnóstico de ES, en donde 1.2% de la población presentó un inicio de la sintomatología en edad pediátrica de tal forma que se compraron los perfiles inmunológicos reportando las siguientes frecuencias: anticuerpos antinucleares en el 90% en la presentación juvenil y 93% en edad adulta; anti-topoisomerasa en el 40% en la presentación juvenil y 41% en población adulta; y anticuerpos anticentrómero en el 5% en la presentación juvenil contra 28% de la edad adulta, siendo esta última la de mayor diferencia significativa<sup>20</sup>.

### Diagnóstico

No se cuenta con una prueba específica para el diagnóstico, por lo que éste se construye a partir de los hallazgos clínicos (endurecimiento y engrosamiento de la piel) y se apoya con la presencia de autoanticuerpos. Se pueden utilizar los criterios provisionales establecidos en 2007 (tabla 1), pero sin olvidar que la esclerodermia tiene expresión clínica meses o años antes de la aparición de la afección cutánea, lo que puede limitar su uso, ya que en estos criterios es indispensable la presencia de afección cutánea.

Criterios provisionales PReS/ACR/EULAR de esclerosis sistémica juvenil

<b>Criterios mayores</b>	Cutánea	Esclerosis-induración de la piel proximal a las articulaciones MTF/MCF
<b>Criterios menores</b>	Cutáneo	Esclerodactilia
	Vascular	Fenómeno de Raynaud Alteraciones capilaroscópicas Úlceras digitales
	Gastrointestinal	Disfagia Reflujo gastroesofágico
	Renal	Crisis renal Hipertensión de reciente inicio
	Cardiaco	Arritmia Falla cardiaca
	Respiratorio	Fibrosis pulmonar (diagnóstico radiológico) Disminución en la capacidad de difusión Hipertensión pulmonar
	Musculoesquelético	Roces tendinosos

	Artritis Miositis
Neurológico	Neuropatía Síndrome del túnel del carpo
Serológico	Anticuerpos antinucleares Anticuerpos específicos de esclerosis sistémica: anticentrómero, antitopoisomerasa I, antiARN polimerasa I o III, antifibrilarina, antiPM-Scl, antifibrilina.

MTF = metatarsfalángeas, MCP = metacarpofalángeas

Para realizar el diagnóstico se requiere el criterio mayor como indispensable y al menos dos criterios menores<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Criterios provisionales PReS/ACR/EULAR de esclerosis sistémica juvenil**

Existen también los criterios de clasificación del ACR/EULAR (tabla 2) para adultos que buscan la identificación temprana de esta enfermedad<sup>1,2,5</sup>.

Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/ Liga europea contra el Reumatismo

Criterio	Subcriterio	Puntaje
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos hasta las articulaciones MCF.	Criterio suficiente	9
Esclerosis de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	“Puffy fingers o dedos en salchicha”, dedos en salchicha	2
	Esclerodactilia (proximal a articulaciones IFP y distal a articulaciones MCF)	4
Lesiones en la punta de los dedos (sólo se cuenta la puntuación más alta)	Úlceras distales	2
	Cicatrices en las yemas de los dedos	3
Telangiectasias		2
Anormalidades en la capilaroscopia		2
Afección pulmonar (máxima puntuación 2)	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos relacionados con ES: anticentrómero, antitopoisomerasa I anti-		3

RNA polimerasa III (máxima puntuación 3)		
---	--	--

IFP = interfalángica proximal, MCP = metacarpofalángica

El puntaje total se calcula con la suma de las puntuaciones máximas de cada categoría. Se requiere una puntuación mayor de 9 para diagnóstico de ES<sup>2</sup>.

**Tabla 2. Criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología/ Liga europea contra el Reumatismo**

En los pacientes en quienes se sospecha de ES se deben realizar pruebas de tamizaje y seguimiento en busca de complicaciones o compromiso de algún órgano o sistema.

Para la detección de afección pulmonar, el uso de la radiografía de tórax puede verse limitado ya que puede ser normal a pesar de la presencia de enfermedad intersticial. Por ello se recomienda realizar pruebas de función pulmonar en busca de enfermedad restrictiva y/o disminución de la capacidad de difusión. La tomografía computarizada es un buen indicador de enfermedad pulmonar intersticial y puede mostrar cambios tempranos antes del inicio de la sintomatología. En el caso de sospecha de hipertensión arterial pulmonar el cateterismo cardiaco puede estar indicado<sup>1, 5</sup>.

Con respecto a la afección gastrointestinal la pH-metría, el tránsito intestinal y la manometría son adecuados para identificar alteraciones en el tono del esfínter esofágico inferior<sup>5</sup>.

La capilaroscopia es un método no invasivo para la visualización de la microcirculación en el pliegue ungueal proximal. Es una herramienta que permite la evaluación adecuada del FR primario y secundario, pero en el caso de pacientes pediátricos con FR es insuficiente como predictor de desarrollo de ES exclusivamente, ya que se relaciona con otras enfermedades de la colágena más frecuentes<sup>14</sup>.

### Diagnóstico diferencial

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otras enfermedades como la dermatomiositis juvenil, el lupus eritematoso sistémico, el escleredema, la morfea panesclerótica, la enfermedad injerto contra huésped crónica, la fibrosis sistémica nefrogénica y síndromes de envejecimiento prematuro.

*Dermatomiositis juvenil:* es una de las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo que puede formar parte del síndrome de sobreposición. Es la miopatía inflamatoria más frecuente en pediatría. Afecta principalmente a la piel y músculo estriado, pero puede afectar otros órganos. A diferencia de la presentación en los adultos, en la presentación pediátrica no se suele asociar a algún proceso oncológico; sin embargo, es más frecuente la presencia de calcinosis, lipodistrofia y enfermedad cutánea grave<sup>22</sup>.

*Lupus eritematoso sistémico:* es otra de las enfermedades autoinmunes del tejido conectivo que puede formar parte del síndrome de sobreposición. Se caracteriza por afección de cualquier órgano y presencia de autoanticuerpos. Su forma de presentación suele ser variada desde casos leves con afección cutánea

hasta compromiso de la vida del paciente. A diferencia del paciente adulto en los pacientes pediátricos se suele encontrar con mayor frecuencia afección de un órgano mayor<sup>23</sup>.

*Artritis idiopática juvenil*: también es de las enfermedades que puede formar parte del síndrome de sobreposición y se acompaña de engrosamiento de la piel<sup>24</sup>.

*Escleredema*: es una dermatosis secundaria a diabetes mellitus, gammapatía monoclonal o procesos infecciosos (infecciones de vías aéreas superiores por estreptococo). Suele presentarse con endurecimiento de la piel que inicia en cara y cuello, extendiéndose al tronco y extremidades superiores. Se observa resolución espontánea a lo largo de unos meses<sup>25</sup>.

*Morfea panesclerótica*: es una variante poco frecuente de la morfea o esclerodermia localizada. Se caracteriza por endurecimiento de la piel del tronco, extremidades, cara y piel cabelluda; generalmente respeta la punta de los dedos y los pies<sup>14</sup>.

*Enfermedad injerto contra huésped crónica*: la afección cutánea en pacientes con esta enfermedad se observa hasta en el 30%. Se puede acompañar de fibrosis e induración de grado variable, dependiendo de la profundidad de la afección (epidérmica, dérmica o del tejido celular subcutáneo)<sup>26</sup>.

*Fibrosis sistémica nefrogénica*: se observa en pacientes con enfermedad renal y se caracteriza por endurecimiento y engrosamiento de la piel de extremidades y tronco, secundaria a fibrosis en la dermis<sup>27</sup>.

*Síndromes de envejecimiento prematuro*: se suelen presentar con falla en el crecimiento, pobre ganancia de peso, talla baja, contracturas articulares y aterosclerosis. La afección cutánea suele caracterizarse por atrofia de la piel con hipo/hiperpigmentación, alopecia y facies característica<sup>28</sup>.

## **Tratamiento**

No se cuenta con información suficiente para establecer un tratamiento definitivo en la población pediátrica, todo lo aplicado y conocido se inicia a partir de la experiencia en población adulta; en su mayor parte se enfoca en prevenir las complicaciones.

### *Afección vascular y cutánea:*

En los pacientes con FR deben evitarse los cambios bruscos de temperatura y se recomienda el uso de guantes al exponerse al frío. Se debe mantener la piel bien hidratada la piel con el uso de emolientes con alto contenido de lanolina y glicerina. Se recomienda fisioterapia con ejercicios para la musculatura orofacial y el uso de férulas anti-flexo<sup>1</sup>.

No se recomienda retirar los depósitos de calcio ya que la recidiva es alta.

Los vasodilatadores se utilizan para prevenir las úlceras digitales secundarias al FR. Los más frecuentemente usados son los inhibidores de los canales de calcio y nifedipino, pero en casos refractarios o muy severos se deben considerar los

inhibidores de la fosfodiesterasa. Por otro lado, el uso de análogos de prostaciclina ha demostrado disminuir la severidad de las úlceras digitales y de los FR. Se sugiere el uso de bosentan, antagonista del receptor de endotelina, en los casos en los que se contraindica o no se tiene buena respuesta a los antagonistas de los canales de calcio o análogos de prostaglandinas<sup>1,2</sup>.

#### *Afección gastrointestinal*

Con respecto a las medidas no farmacológicas se recomienda la ingesta de porciones pequeñas, con poca fibra, evitar comer antes de dormir y mantener elevada la cabecera de la cama.

Se sugiere el inicio de inhibidores de la bomba de protones, pero sin olvidar que a largo plazo pueden afectar la absorción de nutrientes, aunado a la afección inherente de la enfermedad. También se puede considerar el uso de procinéticos (eritromicina y metoclopramida) en casos de pseudo-obstrucción intestinal<sup>1,2</sup>.

El sobrecrecimiento bacteriano que pueden llegar a presentar estos pacientes puede causar malabsorción, así como problemas infecciosos por lo que se sugiere el inicio de tratamiento antibiótico profiláctico de forma rotatoria con metronidazol, ciprofloxacino y doxiciclina<sup>1,2</sup>.

#### *Afección renal*

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son efectivos para el control de la presión, así como para mejorar la filtración renal<sup>1,2, 19</sup>.

Al diagnóstico se debe iniciar con metotrexato, y como alternativas micofenolato o rituximab. Cuando además hay evidencia de enfermedad pulmonar intersticial o progresión rápida se sugiere el inicio de ciclosporina<sup>1,2</sup>.

#### *Afección muscular y articular*

De forma inicial se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos. Los esteroides sistémicos a dosis bajas, preferentemente prednisona, se reservan cuando se presenta miositis, artritis y tenosinovitis<sup>2</sup>.

#### *Afección pulmonar*

Dado que la afección pulmonar es uno de los principales indicadores de pronóstico, es de vital importancia iniciar un tratamiento oportuno, el cual se relaciona con la clase funcional del paciente. Se recomienda la oxigenoterapia y medidas para evitar el deterioro de la función pulmonar, como la vacunación (antineumocócica e influenza estacional)<sup>1</sup>.

En caso de presentar hipertensión arterial pulmonar se pueden utilizar diuréticos, digoxina y antagonistas de los canales de calcio, si se presentara afección severa se puede considerar el trasplante pulmonar<sup>1</sup>.

### **Pronóstico**

La supervivencia en los pacientes pediátricos a 10 años es del 98%, superior a la de la población adulta que solo alcanza el 75%. Se ha referido que en paciente pediátricos hay una menor afección de órganos; sin embargo, existen estudios en donde no se encuentra diferencia en la afección a órganos posterior a un

seguimiento de 17.6 años en pacientes con inicio de la sintomatología en edad pediátrica. Se reporta un deterioro funcional del 36% principalmente por enfermedad pulmonar intersticial, miositis y artropatía<sup>2</sup>.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune poco frecuente, y más aún en población pediátrica. La mayoría de la información con la que se cuenta para el diagnóstico, tratamiento y atención de esta patología se basa en estudios o experiencia en la población adulta, lo que genera un rezago importante con respecto a los posibles tratamientos en población pediátrica.

Por otro lado, los cambios inherentes a las diferencias entre ambos grupos etarios limitan el diagnóstico, tratamiento y seguimiento, así como la prevención de sus complicaciones.

Ante la falta de información sobre la esclerosis sistémica juvenil en general, y en México en particular, se considera necesario generar conocimiento en nuestra población.

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el comportamiento clínico de los pacientes pediátricos diagnosticados con esclerosis sistémica juvenil?

### **5. JUSTIFICACIÓN**

La esclerosis sistémica juvenil es un padecimiento autoinmune poco frecuente en población pediátrica, sin embargo, su diagnóstico y tratamiento oportuno es fundamental para evitar complicaciones.

En la literatura existen algunas cohortes de pacientes con esclerosis sistémica juvenil, pero dado que el Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de tercer nivel que brinda atención a pacientes con este diagnóstico, el análisis de los datos demográficos, clínicos, y terapéuticos serán de gran utilidad.

A pesar de no ser una enfermedad común puede presentar sus primeras manifestaciones desde etapas muy tempranas, las cuales a diferencia del adulto pueden ser muy inespecíficas.

Aunado a esto, el hecho de contar con poca información sobre el comportamiento clínico en la población pediátrica, no sólo en México si no a nivel mundial, y el impacto de las complicaciones en la calidad de vida del paciente, convierte a la atención médica de esta patología en un reto para el sistema de salud, por lo que la descripción del comportamiento clínico de esta enfermedad adquiere una vital importancia ya que por medio de la descripción de esta población se podría generar el conocimiento para tener una identificación temprana, un tratamiento y prevención oportuna.

## 6. OBJETIVOS.

### Objetivo General

Describir el comportamiento clínico de la población con diagnóstico de esclerosis sistémica juvenil atendida en el Instituto Nacional de Pediatría en el período comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2022.

### Objetivos Específicos

1. Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes con esclerosis sistémica juvenil al diagnóstico.
2. Describir y analizar la evolución de los pacientes en nuestra población.
3. Describir y analizar el tratamiento y su respuesta en la población afectada.
4. Identificar las complicaciones más frecuentes en los pacientes con esclerosis sistémica y su desenlace.

## 7. MATERIAL Y MÉTODO.

**Tipo de estudio:** estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal.

**Universo de estudio:** Pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica juvenil atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de 2008- 2022.

### Criterios de selección:

#### a. De inclusión

Pacientes pediátricos de menores de 18 años, de cualquier sexo, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría que cuenten con el siguiente diagnóstico de la CIE-10: M34 Esclerosis sistémica (esclerodermia); M34.1 síndrome de CREST; M34.8 Otras formas de esclerosis sistémica; y M35.9 Esclerosis sistémica, no especificada. Así mismo se incluirá pacientes que ya cuenten con diagnóstico de esclerosis sistémica que no estén clasificados en los códigos anteriores de la CIE-10, obtenidos a través de las agendas del servicio de Dermatología.

#### b. De exclusión

Pacientes que cuenten con alguna etiología que presente clínica compatible con la patología en estudio como escleredema, lupus eritematoso sistémico o artritis idiopática juvenil en forma aislada (no como sobreposición) y enfermedad injerto contra huésped.

Pacientes que cuenten con el diagnóstico de esclerodermia localizada o morfea.

#### c. De eliminación

Seguimiento menor a 6 meses.

### Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Unidad de medición
Fecha de nacimiento	Fecha en que se obtiene el producto vivo	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Fecha del inicio de los síntomas	Fecha en la que se refiere inicia el primer síntoma	Cuantitativa discreta	Día/mes/año

	relacionado con esclerosi s sistémica		
Fecha al establecerse el diagnóstico	Fecha en la que se integra el diagnóstico de esclerosi s sistémica.	Cuantitativa discreta	Día/mes/año
Tiempo transcurrido para el diagnóstico	El intervalo de tiempo presente desde la fecha en que se presenta el primer síntoma hasta la fecha en la que se establece el diagnóstico.	Cuantitativa discreta	Meses
Sexo	Condición orgánica que distingue a un varón de una mujer.	Cualitativa nominal dicotómica	1 Femenino 2 Masculino
Afección dermatológica inicial	Signos y síntomas dermatológicos secundarios a esclerosi s sistémica, como sintomatología inicial	Cualitativa nominal politómica	1 Esclerodactilia 2 Induración de la piel / Esclerosi s 3 Alteraciones pigmentarias 4 Telangiectasias 5 Calcinosis 6 Xerosis 7 Otra, especificar 8 Ninguna
Afección vascular inicial	Signos y síntomas vasculares secundarios a esclerosi s sistémica, como sintomatología inicial	Cualitativa nominal politómica	1 Fenómeno de Raynaud 2 Úlceras digitales 3 Cicatrices digitales 4 Anormalidades en la capilaroscopia 5 Otra, especificar 6 Ninguna
Afección gastrointestinal inicial	Signos y síntomas gastrointestinales secundarios a esclerosi s sistémica, como sintomatología inicial	Cualitativa nominal politómica	1 Disfagia 2 Reflujo gastroesofágico 3 Diarrea 4 Desnutrición 5 Otra, especificar 6 Ninguna

Afección cardiopulmonar inicial	Signos y síntomas del aparato respiratorio y cardiaco secundarios a esclerosis sistémica, como sintomatología inicial.	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Disnea</li> <li>2 Necesidad de oxígeno suplementario</li> <li>3 Anormalidades en radiografía de tórax</li> <li>4 Anormalidades en tomografía computarizada</li> <li>5 Alteraciones en la difusión</li> <li>6 Hipertensión arterial pulmonar</li> <li>7 Arritmias</li> <li>8 Insuficiencia cardiaca</li> <li>9 Otra, especificar</li> <li>10 Ninguna</li> </ol>
Afección renal inicial	Signos y síntomas renales secundarios a esclerosis sistémica, como sintomatología inicial	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Proteinuria</li> <li>2 Aumento de la creatinina</li> <li>3 Crisis renal</li> <li>4 Hipertensión arterial</li> <li>5 Otra, especificar</li> <li>6 Ninguna</li> </ol>
Afección musculoesquelética inicial	Signos y síntomas del aparato musculoesquelético secundarios a esclerosis sistémica, como sintomatología inicial	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Debilidad muscular</li> <li>2 Artralgias</li> <li>3 Artritis</li> <li>4 Roces tendinosos</li> <li>5 Miositis</li> <li>6 Otra, especificar</li> <li>7 Ninguna</li> </ol>
Afección inicial del sistema nervioso	Signos y síntomas del sistema nervioso secundarios a esclerosis sistémica, como sintomatología inicial.	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Neuropatía</li> <li>2 Síndrome del túnel del carpo</li> <li>3 Otra, especificar</li> <li>4 Ninguna</li> </ol>
Otras afecciones al inicio de la enfermedad	Signos y síntomas que no puedan categorizarse en otros apartados secundarios a	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Depresión</li> <li>2 Ansiedad</li> <li>3 Otra, especificar</li> <li>4 Ninguna</li> </ol>

	esclerosis sistémica, como afección inicial.		
Tipo de esclerosis sistémica	Diagnostico establecido en el expediente clínico de alguna de las variantes de esclerosis sistémica: esclerosis sistémica difusa (EScd), esclerosis sistémica limitada (EScl) y síndrome de sobreposición.	Cualitativa nominal politómica	1 Cutánea limitada 2 Cutánea difusa 3 Síndrome de sobreposición 4 No especificada
Afección dermatológica durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas dermatológicos que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica.	Cualitativa nominal politómica	1 Esclerodactilia 2 Induración de la piel / Esclerosis 3 Alteraciones pigmentarias 4 Telangiectasias 5 Calcinosis 6 Xerosis 7 Otra, especificar 8 Ninguna
Afección vascular durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas vasculares que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica.	Cualitativa nominal politómica	1 Fenómeno de Raynaud 2 Úlceras digitales 3 Cicatrices digitales 4 Anormalidades en la capilaroscopia 5 Otra, especificar 6 Ninguna
Afección gastrointestinal durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas gastrointestinales que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica.	Cualitativa nominal politómica	1 Disfagia 2 Reflujo gastroesofágico 3 Diarrea 4 Desnutrición 5 Otra, especificar 6 Ninguna
Afección cardiopulmonar durante la	Signos y síntomas respiratorios y cardiacos que presenta el paciente,	Cualitativa nominal politómica	1 Disnea 2 Necesidad de oxígeno suplementario

evolución de la enfermedad	secundarios a esclerosis sistémica.		<ul style="list-style-type: none"> <li>3 Anormalidades en radiografía de tórax</li> <li>4 Anormalidades en tomografía computarizada</li> <li>5 Alteraciones en la difusión</li> <li>6 Hipertensión arterial pulmonar</li> <li>7 Arritmias</li> <li>8 Insuficiencia cardíaca</li> <li>9 Otra, especificar</li> <li>10 Ninguna</li> </ul>
Afección renal durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas renales que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Proteinuria</li> <li>2 Aumento de la creatinina</li> <li>3 Crisis renal</li> <li>4 Hipertensión arterial</li> <li>5 Otra, especificar</li> <li>6 Ninguna</li> </ul>
Afección musculoesquelética durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas musculoesqueléticos que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Debilidad muscular</li> <li>2 Artralgias</li> <li>3 Artritis</li> <li>4 Roces tendinosos</li> <li>5 Miositis</li> <li>6 Otra, especificar</li> <li>7 Ninguna</li> </ul>
Afección del sistema nervioso durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas del sistema nervioso que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Neuropatía</li> <li>2 Síndrome del túnel del carpo</li> <li>3 Otra, especificar</li> <li>4 Ninguna</li> </ul>
Otras afecciones durante la evolución de la enfermedad	Signos y síntomas que no puedan categorizarse en otros apartados, que presenta el paciente después de la visita inicial, secundarios a esclerosis sistémica.	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Depresión</li> <li>2 Ansiedad</li> <li>3 Otra, especificar</li> <li>4 Ninguna</li> </ul>

Desenlace	Evolución del paciente hasta su última atención en nuestra institución.	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 Muerte por alguna complicación de esclerosis sistémica</li> <li>2 Muerte por alguna otra causa</li> <li>3 Alta por mayoría de edad</li> <li>4 Referencia a otra institución por conveniencia</li> <li>5 Pérdida de seguimiento</li> <li>6 Vivo con seguimiento en la institución</li> </ul>
Lugar de nacimiento	Estado de la república mexicana donde radica	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.Aguascalientes</li> <li>2.Baja California</li> <li>3.Baja California Sur</li> <li>4.Campeche</li> <li>5.Ciudad de México</li> <li>6.Chiapas</li> <li>7.Chihuahua</li> <li>8.Coahuila de Zaragoza</li> <li>9.Colima</li> <li>10.Durango</li> <li>11.Estado de México</li> <li>12.Guanajuato</li> <li>13.Guerrero</li> <li>14.Hidalgo</li> <li>15.Jalisco</li> <li>16.Michoacán de Ocampo</li> <li>17.Morelos</li> <li>18.Nayarit</li> <li>19.Nuevo León</li> <li>20.Oaxaca</li> <li>21.Puebla</li> <li>22.Querétaro</li> <li>23.Quintana Roo</li> <li>24.San Luis Potosí</li> <li>25.Sinaloa</li> <li>26.Sonora</li> <li>27.Tabasco</li> <li>28.Tamaulipas</li> <li>29.Tlaxcala</li> <li>30.Veracruz</li> </ul>

			31. Yucatán 32. Zacatecas
Anticuerpos	Tipo de anticuerpo presente en el paciente, detectado por laboratorio	Cualitativa nominal politómica	1 Antinucleares 2 Anticentrómero 3 Antitopoisomerasa 1 (Scl- 70) 4 Otros, especificar 5 Ninguno
Tratamiento	Tratamiento que recibió el paciente como modificador de la enfermedad o alguna de sus complicaciones	Cualitativa nominal	1 Metrotexate 2 Prednisona 3 Azatioprina 4 Ciclofosfamida 5 Micofenolato 6 Rituximab 7 Digoxina 8 Diltiazem 9 Ranitidina 10 Pantoprazol 11 Omeprazol 12 Sildenafil 13 Nifedipino 14 Bosentan 15 Amlodipino 16 Captopril 17 Oxigenoterapia 18 Otro (especificar) 19 Ninguno

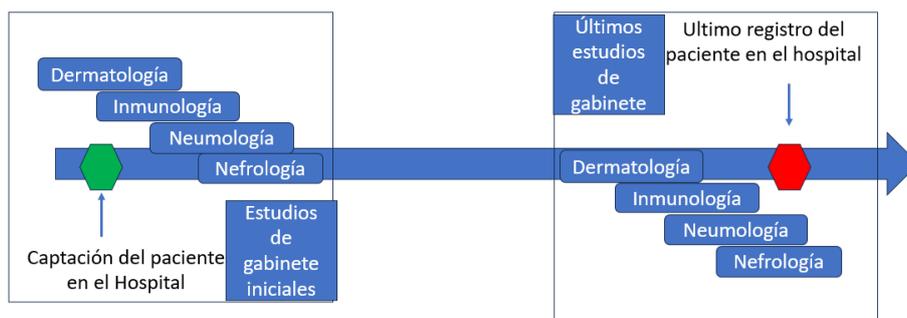
**Tabla 3. Variables de estudio**

### Procedimiento

Se revisaron el archivo clínico y electrónico del Instituto, además del archivo propio del servicio de Dermatología y del departamento de Patología para encontrar los expedientes de pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica juvenil

Se revisaron los expedientes identificados para verificar que cumplieran con los criterios de selección.

Para la recolección de datos se consideraron la consulta de captación de los pacientes en el Instituto, la primará consulta de los servicios de neumología, dermatología, inmunología y nefrología, así como los primeros estudios de gabinete realizados por las mismas especialidades como referencias iniciales. Por otro lado, los datos de captación final se obtuvieron de la última consulta registrada en el expediente, así como de las correspondientes a los servicios de neumología, dermatología, inmunología y nefrología, junto con los estudios de gabinete realizados al final de la atención.



La información recabada se vació en una base de datos constituida específicamente para las variables a estudiar.

### Tipo de muestreo

Por conveniencia debido a la baja frecuencia de presentación del padecimiento.

### Tamaño de la muestra

Se incluyeron de forma consecutiva no probabilística a todos los casos disponibles de esclerosis sistémica juvenil que cumplieron con los criterios de selección, en el periodo comprendido de enero de 2008 a diciembre de 2022.

## 8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se obtuvieron de los expedientes médicos electrónicos las variables de estudio, la cuales se registraron en una base de datos de Excel creada exprofeso para este estudio. Posteriormente los datos obtenidos se exportaron al programa estadístico SPSS versión 25, para su análisis.

Por medio de estadística descriptiva, para las variables cuantitativas (*fecha de nacimiento, fecha de inicio de los síntomas, fecha al establecerse el diagnóstico tiempo transcurrido para el diagnóstico*) se calcularon las medidas de tendencia central y dispersión que aplicaron de acuerdo con su distribución, previa realización de la prueba de normalidad de Kolmogoroff-Smirnov; media y desviación estándar si la distribución era normal, o mediana y rango si no lo era.

Por otro lado, en las variables cualitativas (*sexo, afección dermatológica inicial, afección vascular inicial, afección gastrointestinal inicial, afección cardiopulmonar inicial, afección renal inicial, afección musculoesquelética inicial, afección inicial del sistema nervioso, otras afecciones al inicio de la enfermedad, tipo de esclerosis sistémica, afección dermatológica durante la evolución de la enfermedad, afección vascular durante la evolución de la enfermedad, afección gastrointestinal durante la evolución de la enfermedad, afección cardiopulmonar durante la evolución de la enfermedad, afección renal durante la evolución de la enfermedad, afección musculoesquelética durante la evolución de la enfermedad, afección a sistema nervioso durante la evolución de la enfermedad, otras afecciones durante la evolución de la enfermedad, desenlace del paciente anticuerpos y tratamiento*) se obtuvieron porcentajes que se presentan en tablas de frecuencia relativa.

## 9.RESULTADOS

### Características demográficas de los pacientes

Tras la revisión de las agendas del Servicio de Dermatología y obtener el listado de los expedientes de pacientes con los CIE-10 correspondientes a esclerosis sistémica, se obtuvieron 29 expedientes de pacientes con diagnóstico de ES; sin embargo, se excluyeron 8 expedientes, 5 de pacientes en quienes se descartó ES y 3 que no pudieron ser recuperados.

Se incluyeron 21 pacientes, 14 (66.7%) de sexo femenino, con una relación mujer:hombre de 2 a 1. La mediana de la edad al inicio de la sintomatología se reportó de 10 años, la mediana de edad para el diagnóstico fue de 11 años y la mediana desde el inicio de la sintomatología hasta el diagnóstico fue de 2 años.

Las entidades federativas de las que se tiene una mayor afluencia de pacientes con este diagnóstico fueron Estado de México (8,38.1%) y Ciudad de México (5,23.8%); ver tabla 4.

<b>Entidad federativa de residencia</b>	<b>Número de individuos (n=21)</b>	<b>Porcentaje</b>
Estado de México	8	38.1
Ciudad de México	5	23.8
Puebla	2	9.5
Guerrero	2	9.5
Chiapas	1	4.8
Tabasco	1	4.8
Oaxaca	1	4.8
Querétaro	1	4.8

**Tabla 4. Entidad federativa de residencia de los pacientes con Esclerosis Sistémica**

### Manifestaciones iniciales de la ES

Las manifestaciones cutáneas fueron las más frecuentes, observándose en 20 (95.2%) pacientes, seguidas de manifestaciones musculoesqueléticas en 16 (76.2%) y vasculares en 15 (71.4%); mientras que las manifestaciones neurológicas fueron las menos frecuentes, presentes en 3 (3%) pacientes (tabla 5).

<b>Manifestaciones iniciales</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Cutáneas	20	95.2
Musculoesqueléticas	16	76.2
Vasculares	15	71.4
Cardiopulmonares	10	47.6
Gastrointestinales	10	47.6
Renales	5	23.8
Neuronales	3	14.3
Otras	7	33.3

**Tabla 5. Frecuencia de manifestaciones iniciales de la Esclerosis Sistémica.**

### **Manifestaciones cutáneas**

La induración o esclerosis de la piel y las alteraciones pigmentarias se presentaron, cada una de ellas, en 15 (71.4%) pacientes, seguidas por esclerodactilia en 14 (66.7%). La calcinosis y las telangiectasias fueron las menos frecuentes, observadas en 8 (38.1%) y 6 (28.6%) pacientes, respectivamente. Así mismo en la variable otras afecciones cutáneas, se encontró que 11 de los 21 sujetos presentaban alguna otra afección, dentro de las que predominaron las pápulas de Gottron en 7pacientes (33.3%) (tabla 6).

<b>Manifestaciones cutáneas</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Induración de la piel</i>	15	71.4
<i>Alteraciones pigmentarias</i>	15	71.4
<i>Esclerodactilia</i>	14	66.7
<i>Xerosis</i>	11	52.4
<i>Otros</i>	11	52.4
<i>Dedos en salchicha</i>	10	47.6
<i>Calcinosis</i>	8	38.1
<i>Telangiectasias</i>	6	28.6
<i>Otras afecciones cutáneas encontradas</i>		
<i>Pápulas de Gottron</i>	7	33.3
<i>Facies de pajarito</i>	3	14.3

**Tabla 6. Hallazgos cutáneos iniciales.**

### **Manifestaciones vasculares**

El fenómeno de Raynaud se observó en 14 (66.7%) pacientes, seguido por úlceras digitales en 7 (33.3%) y cicatrices digitales en 1(4.8%) paciente. En 15 (71,4%) pacientes se realizó capilaroscopia, y 11 tuvieron alteraciones (73.3%). Los hallazgos de la capilaroscopia se presentan en la (tabla 7).

<b>Hallazgo capilaroscópico</b>	<b>Número de pacientes (n=15)</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Capilares tortuosos</i>	7	46.7
<i>Megacapilares</i>	4	26.6
<i>Vasos dilatados</i>	3	20
<i>Hemorragias</i>	2	13.3
<i>Zonas avasculares</i>	2	13.3
<i>Distrofia/Hipertrofia de cutícula</i>	2	13.3
<i>Pérdida de capilares</i>	2	13.3
<i>Microhemorragias</i>	2	13.3
<i>Microtrombosis</i>	1	6.7
<i>Arborización</i>	1	6.7
<i>Flujo disminuido</i>	1	6.7

**Tabla 7. Hallazgos en la capilaroscopia del pliegue ungueal proximal en 15 pacientes con Esclerosis Sistémica.**

### **Manifestaciones gastrointestinales**

La pérdida de peso fue la manifestación más frecuente, observada en 6 (28.6%) pacientes, seguida por reflujo y disfagia en 5 (23.8%) pacientes, cada una de ellas.

Con respecto al abordaje con estudios de gabinete se realizaron 15 series esófago gastroduodenales (SEGD), con alteración en 11 (73.3%) de ellas; 6 manometrías y 4 endoscopias, todas ellas con alteraciones (tabla 8).

<b>Estudio</b>	<b>Estudios realizados</b>	<b>Estudios con alteraciones</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Resultados</b>
SEGD*	15	11	73.3	Reflujo	7 46.7%
				Hipomotilidad	2 13.3%
				Retardo en el vaciamiento gástrico	2 13.3%
Manometría	6	6	100	Aperistalsis esofágica	4 66.7%
				Hipotonía del EEI**	2 33.3%
				Hipoplasia del EEI	2 33.3%
Endoscopia	4	4	100%	Esofagitis	4 100%
				Hernia hiatal	4 100%
				Bulboduodenitis	2 50%
				Gastropatía erosiva	2 50%

\*Serie Esófago Gastroduodenal, \*\*Esfínter esofágico inferior.

**Tabla 8. Hallazgos de los estudios de gabinete reportados en el abordaje inicial de las manifestaciones gastrointestinales.**

### **Manifestaciones cardiopulmonares**

Se observó disnea en 9 (42.9%), tos en 2 (9.5%) e hipertensión pulmonar en 1 (4.8%) paciente.

En los estudios de gabinete se solicitaron 18 radiografías de tórax con alteración en 12; 19 electrocardiogramas con alteración en 6; 12 tomografías de alta resolución (TACAR) con alteración en 8; 15 espirometrías y 11 pruebas de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con alteración en 7 casos, en cada una de ellas (tabla 9).

<b>Estudio</b>	<b>Estudios realizados</b>	<b>Alterados</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Resultados</b>
Radiografía de tórax	18	12	66.7	Patrón reticulonodular	3 16.7%
				Atrapamiento aéreo	2 11.1%
				Patrón intersticial	2 11.1%
TACAR*	12	8	66.7	Patrón intersticial	4 33.3%
				Fibrosis pulmonar	3 25%
				Bronquiectasias	3 25%
				Vidrio despulido	2 16.7%
Espirografía	15	7	46.7	Patrón restrictivo	7 46.7%
				Limitación de la CVF***	1 6.7%
DLCO**	11	6	54.5	Disminuido	6 54.5%
				Aumentado	1 9.1%

<i>Electrocardiograma</i>	19	6	31.6	<i>Bloqueo de rama derecha</i>	4	21.1%
				<i>Hipertrofia de ventrículo izquierdo</i>	2	10.5%
				<i>Hipertrofia de ventrículo derecho</i>	1	5.3%

\*Tomografía de alta resolución, \*\*Prueba de difusión de monóxido de carbono, \*\*\*Capacidad vital forzada.

**Tabla 9. Hallazgos de los estudios de gabinete reportados en el abordaje inicial de las manifestaciones cardiopulmonares.**

### **Manifestaciones renales**

Se encontró proteinuria en 5 (23.8%) pacientes, hipertensión arterial sistémica en 2 (9.5%) y hematuria en 1(4.8%) paciente. No se reportaron casos de crisis renal ni elevación de la creatinina.

### **Manifestaciones musculoesqueléticas**

Se presentaron artralgias en 10 (76.6%) pacientes, debilidad muscular en 5 (23.8%), artritis en 4, limitación de la movilidad 4(19%) y mialgias 3 (14.3%) pacientes. No hubo ningún caso de roces tendinosos.

Solamente se realizaron dos estudios de electromiografía, mismos que tuvieron alteraciones: neuropatía axonal en 1 y miopatía en otro.

### **Manifestaciones del sistema nervioso**

Tres pacientes tuvieron manifestaciones neurológicas: neuropatía en 1, epilepsia en 1 y parálisis del IV par en otro paciente.

En la esfera psicológica, 3 (14.3%) tuvieron depresión, 3 (14.3%) ansiedad y un (4.8%) paciente tuvo trastorno adaptativo.

### **Anticuerpos**

Se reportó la presencia de anticuerpos en 17 (80.9%) pacientes, siendo los más frecuentes: los antinucleares (ANA) en 15 (71.4%) y antitopoisomerasa 1 (Scl70) en 9/21 (42.9%). Ningún paciente tuvo anticuerpos anticentrómero. Con respecto a la presencia de dos anticuerpos simultáneos la combinación que se encontró con mayor frecuencia fue ANA y anti-Scl 70 en 7 (33.3%) pacientes (tabla 10).

<b>Anticuerpos</b>	<b>Número de pacientes (n=17)</b>	<b>Porcentaje</b>
<i>Antinucleares (ANA)</i>	15	71.4
<i>Antitopoisomerasa 1 (Scl-70)</i>	9	42.9
<i>Antihistidil-ARNt (Jo-1)</i>	1	4.8
<i>Smith (Sm)</i>	1	4.8
<i>Antisíndrome de Sjögren (anti Ro)</i>	1	4.8
<i>Anticentrómero (ACA)</i>	0	0

**Tabla 10. Frecuencia de autoanticuerpos en 15 pacientes con esclerosis sistémica.**

### Clasificación de la ES

Se observó esclerosis sistémica difusa en 11 (55%), síndrome de sobreposición en 7 (35%) y esclerosis sistémica limitada en 2 (10%). Dentro de los pacientes con síndrome de sobreposición se encontraron 5 con dermatomiositis (71.4%) y 2 con lupus eritematoso sistémico (10%), ver tabla 11.

<b>Presentación clínica</b>	<b>Número de pacientes}</b> (n = 20*)	<b>Porcentaje</b>
Difusa	11	55
Síndrome de sobreposición	7	35
Limitada	2	10

### **Enfermedades asociadas en síndrome de sobreposición**

	(n = 7)	Porcentaje
Lupus Eritematoso Sistémico	2	28.6
Dermatomiositis	5	71.4

\*Dentro de nuestra población de 21 pacientes, en uno de ellos no se contaba con la información para clasificarlo por lo que "n" se consideró de 20.

**Tabla 11. Variedades de Esclerosis Sistémica.**

### Manifestaciones finales de la ES

Las manifestaciones cutáneas fueron las más frecuentes en 19 (90.5%) pacientes, seguidas por las gastrointestinales en 15 (71.4%), las vasculares en 14 (66.7%) y las musculoesqueléticas en 10 (47.6%) pacientes (tabla 12).

<b>Manifestaciones finales</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Cutáneas	19	90.5
Gastrointestinales	15	71.4
Vasculares	14	66.7
Musculoesqueléticas	10	47.6
Cardiopulmonares	6	28.6
Renales	3	14.3
Otras	4	19
Neurológicas	0	0

**Tabla 12. Frecuencia de manifestaciones iniciales de la Esclerosis Sistémica.**

### Manifestaciones cutáneas

En la última consulta, la induración/esclerosis de la piel fue la manifestación más frecuente, observándose en 17 (81%) pacientes, seguida por esclerodactilia en 15 (71.4%), calcinosis en 10 (47.6%), xerosis en 6 (28.6%), alteraciones pigmentarias en 6 (28.6%) y telangiectasias en 4(19%). No se reportó ningún paciente con dedos en salchicha ni con pápulas de Gottron.

### Manifestaciones vasculares

El fenómeno de Raynaud se observó en 9 (42.9%) pacientes, seguido de úlceras y cicatrices digitales en 6 (28.6%) pacientes, cada una de ellas. La capilaroscopia del pliegue ungueal proximal solo se realizó en 8 pacientes en la valoración final,

con alteraciones en 7 de ellos; no fue valorable en 1 paciente. Los hallazgos capilaroscópicos se muestran en la tabla 13.

<b>Hallazgos capilaroscópicos</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
Vasos dilatados	6	85.7
Capilares tortuosos	3	42.9
Distrofia de cutícula	2	28.6
Hemorragias	2	28.6
Zonas avasculares	2	28.6
Capilares Gigantes	1	4.8
Microhemorragias	0	0
Pérdida de capilares	0	0

**Tabla 13. Hallazgos en la capilaroscopia del pliegue ungueal proximal en 7 pacientes con Esclerosis Sistémica.**

### **Manifestaciones gastrointestinales**

La manifestación más frecuente fue la disfagia reportada en 7 (33.3%) pacientes, seguida por desnutrición en 7 (33.3%) y reflujo en 4 (19%) pacientes.

Con respecto al abordaje con estudios de gabinete de seguimiento, se realizaron 7 series esófago gastroduodenales (SEGD), con alteración en 5 (71.4%) de ellas; 5 manometrías con alteración en 4 (%) de ellas; y 6 endoscopías, todas ellas con alteraciones (tabla 14).

<b>Estudio</b>	<b>Estudios realizados</b>	<b>Alterados</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Hallazgos</b>	<b>Resultados</b>
SEGD*	7	5	71.4	Dilatación esofágica	2 <sup>&amp;</sup> 33.3%
				Esofagitis	1 <sup>&amp;</sup> 16.7%
				Dilatación esofágica	2 <sup>&amp;</sup> 33.3%
Manometría	5	4	80	Hipotonía del EEI	3 60%
				Aperistalsis esofágica	3 60%
				Alteraciones en la motilidad esofágica	1 20%
Endoscopia	6	6	100	Esofagitis	5 83.3%
				Hernia hiatal	3 50%
				Bulboduodenitis	2 33.3%
				Gastropatía erosiva	1 16.7%

<sup>&</sup>El porcentaje se obtuvo de 6 pacientes ya que uno de los estudios realizados solamente se reportaba como alterado, sin especificar hallazgos. \*Serie Esófago Gastroduodenal, \*\*Esfínter esofágico inferior.

**Tabla 14. Frecuencia de hallazgos en el abordaje final de sintomatología gastrointestinal.**

### **Manifestaciones cardiopulmonares**

Se observó disnea en 5 (23.8%), uso de oxígeno suplementario en 2 (9.5%), hipertensión pulmonar en 1 (4.8%) y la presencia de tórax restrictivo en otro paciente (4.8%).

Se solicitaron 10 radiografías con alteración en 9 (90%); 10 tomografías de alta resolución (TACAR) con alteración en 6 (60%); 11 espirometrías con alteración

en 7 (63.6%); 11 pruebas de difusión de monóxido de carbono (DLCO) con alteración en 7 (63.6%); y 9 electrocardiogramas con alteración en 3 (31.6%); ver tabla 15.

<i>Estudio</i>	<i>Estudios realizados</i>	<i>Alterados</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Hallazgos</i>	<i>Resultados</i>	
Radiografía de tórax	10	9	90	<i>Patrón intersticial</i>	5	50%
				<i>Patrón reticular</i>	3	30%
				<i>Atrapamiento aéreo</i>	1	10%
TACAR*	10	6	60	<i>Fibrosis pulmonar</i>	2	20%
				<i>Vidrio despulido</i>	2	20%
				<i>Bronquiectasias</i>	1	10%
<i>Espirometría</i>	11	7	63.6	<i>Patrón restrictivo</i>	7	63.6%
<i>DLCO**</i>	11	7	63.6	<i>Disminuido</i>	7	63.6%
<i>Electrocardiograma</i>	9	3	31.6	<i>Extrasístoles ventriculares</i>	2	22.2%
				<i>Hipertrofia de ventrículo izquierdo</i>	2	22.2%
				<i>Hipertrofia de ventrículo derecho</i>	2	22.2%
				<i>Bloqueo de rama derecha</i>	1	11.1%

\*Tomografía de alta resolución, \*\* Prueba de difusión de monóxido de carbono.

**Tabla 15. Frecuencia de hallazgos en el abordaje final de la sintomatología cardiopulmonar.**

### **Manifestaciones renales**

Se encontró proteinuria en 2 (9.5%) pacientes, hipertensión arterial sistémica en 1 (4.8%), pero ningún paciente presentó elevación de la creatinina o crisis renal.

### **Manifestaciones musculoesqueléticas**

Se reportó artritis en 3 (14.3%) pacientes, acortamiento de las falanges en 3 (14.3%), seguida por debilidad muscular en 2(9.5%) y roces tendinosos en 1/21 (4.8%) paciente.

### **Manifestaciones del sistema nervioso**

No se presentaron neuropatías o alguna otra sintomatología del sistema nervioso en la evaluación final de los pacientes.

En la esfera psicológica 3 (14.3%) pacientes tuvieron depresión y 2 (9.5%) cursaron con ansiedad.

### **Tratamiento**

En cuanto al tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador se administró prednisona a 20 (95.2%) pacientes, seguida por micofenolato en 16 (76.2%), hidroxyclorequina en 14 (66.7%), metrotexato en 10 (47.6%), metilprednisolona en 8(38.1%), gammaglobulina en 8 (38.1%), ciclofosfamida en 6 (28.6%), ciclosporina en 5 (23.8%), tocilizumab en 5 (23.8%), rituximab en 5 (23.8%),

azatioprina en 4 (19%), dexametasona en 1 (4.8%), fotoféresis extracorpórea en 1 (4.8%) y dupilumab en 1 paciente .

El resto de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la sintomatología de la ES se muestran en la tabla 16.

<b>Medicamento o grupo de medicamentos</b>	<b>Número de pacientes (n=21)</b>	<b>Porcentaje</b>
Omeprazol	13	61.9
Cisaprida	8	38.1
Nifedipino	8	38.1
Sucralfato	4	19
Oxígeno suplementario	2	9.5
Ácido acetil salicílico	2	9.5
Sertralina	2	9.5
Dimeticona/malgadrato	2	9.5
Metoclopramida	2	9.5
Diltiazem	1	4.8
Ranitidina	1	4.8
Captopril	1	4.8
Risperidona	1	4.8
Pentoxifilina	1	4.8
Domperidona	1	4.8
Metoprolol	1	4.8
Ácido zolendróico	1	4.8
Acidovalproico	1	4.8
Oxcarbamecina	1	4.8
Dipiridamol	1	4.8
Talidomida	1	4.8
Morfina	1	4.8
Fluoxetina	1	4.8
Clonazepam	1	4.8
Acetilcisteína	1	4.8
Nandrolona	1	4.8
Furosemida	1	4.8
Levetiracetam	1	4.8
Lactulosa	1	4.8
Budesonida/formoterol	1	4.8

**Tabla 16. Frecuencia de administración de medicamentos no inmunomoduladores en pacientes con Esclerosis Sistémica.**

### **Comparación de valoración final e inicial**

En la tabla 12 se muestran los porcentajes de la sintomatología en la valoración inicial y final, los cuales fueron sometidos a un análisis no paramétrico tipo W de Wilcoxon ya que se trataba de una población menor de 30 sujetos, en donde se obtuvo una diferencia significativa con  $p < 0.05$  en dedos en salchicha, pápulas de Gottron, alteraciones pigmentarias, pérdida de peso y artralgias (tabla 17).

Manifestaciones	Valoración inicial		Valoración final		p
	n	%	n	%	
<b>Manifestaciones cutáneas</b>					
Induración de la piel	15	71.4	17	81	0.317
<b>Alteraciones pigmentarias</b>	<b>15</b>	<b>71.4</b>	<b>6</b>	<b>28.6</b>	<b>0.013</b>
Esclerodactilia	14	66.7	15	71.4	0.655
Otras afecciones cutáneas	11	52.4	5	23.8	
Xerosis	11	52.4	6	28.6	0.59
<b>Dedos en salchicha</b>	<b>10</b>	<b>47.6</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.002</b>
Calcinosis	8	38.1	10	47.6	0.480
<b>Papulas de Gottron</b>	<b>7</b>	<b>33</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0.008</b>
Telangiectasias	6	28.6	4	19	0.414
<b>Manifestaciones vasculares</b>					
Alteraciones en la capilaroscopia	11	73.3	8	63	0.317
Fenómeno de Raynaud	14	66.7	9	42.9	0.096
Úlceras digitales	7	33.3	6	28.6	0.739
Otras afecciones vasculares	3	14.3	1	4.8	
Cicatrices digitales	1	4.8	6	28.6	0.059
<b>Manifestaciones gastrointestinales</b>					
Otras afecciones gastrointestinales	12	57.1	5	23.8	
<b>Pérdida de peso</b>	<b>6</b>	<b>28.6</b>	<b>1</b>	<b>4.8</b>	<b>0.025</b>
Disfagia	6	28.3	7	33.3	0.564
Reflujo	5	23.8	4	19	0.655
Desnutrición	5	23.8	7	33.3	0.414
Diarrea	1	4.8	1	4.8	1
<b>Manifestaciones cardiopulmonares</b>					
Otras afecciones cardiopulmonares	3	14.3	2	9.5	
Tos	2	9.5	0	0	0.157
Hipertensión pulmonar	1	4.8	1	4.8	1
Disnea	0	0	5	23.8	0.248
Oxígeno suplementario	0	0	2	9.5	0.157
Insuficiencia cardíaca	0	0	0	0	1
<b>Manifestaciones renales</b>					
Proteinuria	5	23.8	2	9.5	0.083
Hipertensión arterial sistémica	2	9.5	1	4.8	0.564
Otras afecciones renales	1	4.8	0	0	
Elevación de creatinina	0	0	0	0	1
Crisis renal	0	0	0	0	1
<b>Manifestaciones musculoesqueléticas</b>					
Otras afecciones neuromusculares	11	52.4	4	19	
<b>Artralgias</b>	<b>10</b>	<b>47.6</b>	<b>1</b>	<b>4.8</b>	<b>0.03</b>
Debilidad muscular	5	23.8	2	9.5	0.083
Artritis	4	19	3	14.3	0.655
Miositis	3	14.3	1	4.8	0.157
Roces tendinosos	0	0	0	0	0.317
<b>Manifestaciones neuronales</b>					
Otras afecciones neuromusculares	2	9.5	0	0	

Neuropatía	1	4.8	0	0	0.317
Síndrome del túnel del carpo	0	0	0	0	1
<b>Manifestaciones psicológicas</b>					
Depresión	3	14.3	3	14.3	1
Ansiedad	3	14.3	2	9.5	0.564

**Tabla 17. Comparación de la frecuencia de manifestaciones iniciales y finales de la esclerosis sistémica.**

### Seguimiento del paciente

Con respecto al seguimiento de los pacientes, no se registró ningún deceso por complicaciones de esclerosis sistémica o por alguna otra enfermedad durante el periodo de estudio, sin embargo, se perdió seguimiento de 9 de ellos (42.9%). Por otro parte, 8 de los sujetos (38.1%) fueron dados de alta con referencia otra institución por mayoría de edad y 4 continuaban con seguimiento en nuestro Instituto.

## 10.DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en nuestro estudio muestran un comportamiento similar al reportado en la literatura con respecto al predominio del sexo femenino, con una relación mujer: hombre (2 :1) ya reportada en estudios de poblaciones pediátricas<sup>1,2</sup>, uno de ellos incluso en población mexicana<sup>10</sup>.

La mayor frecuencia de pacientes con ES provenía del Estado de México y de la Ciudad de México, lo cual probablemente se relaciona con la cercanía al Instituto Nacional de Pediatría.

Con respecto a las manifestaciones iniciales se obtuvieron resultados muy similares a los de Stevens y cols. con predominio de las afecciones cutáneas y vasculares, seguidas de las musculoesqueléticas<sup>16</sup>. Dado que algunos pacientes tuvieron síndrome de sobreposición con dermatomiositis, con la presencia de pápulas de Gottron, cabe la posibilidad de que el porcentaje de las manifestaciones musculoesqueléticas (76.3%), pudiera estar influido por el componente de dermatomiositis reportado en este estudio (71.4%). Es interesante mencionar que en este grupo de pacientes con sobreposición de dermatomiositis, ya no se encontraron pápulas de Gottron al final del seguimiento

En este estudio, si bien el fenómeno de Raynaud estuvo dentro de las principales manifestaciones iniciales de la enfermedad, su frecuencia (66.7%) fue menor a lo reportado en la literatura, donde alcanza frecuencias de presentación desde el 80% hasta el 93%<sup>29</sup>. Sin embargo, durante la evolución de la enfermedad, el fenómeno de Raynaud tuvo un comportamiento esperado con disminución de su frecuencia en ¼ de los pacientes en su valoración final.

Las alteraciones capilaroscópicas se mantuvieron constantes, con una ligera disminución en la valoración final de los pacientes. Desafortunadamente, este estudio se realizó en un mayor número de pacientes en la valoración inicial y en menos pacientes en la valoración final. Por lo que se deberá reforzar la realización de este estudio durante la evolución de la enfermedad para ver si se relaciona con algún tipo de desenlace de la misma.

La frecuencia de las manifestaciones del sistema nervioso y del renal es muy baja en la población pediátrica<sup>29</sup>, hallazgos que son semejantes a nuestro estudio, donde su frecuencia fue de 5% y 3% respectivamente. Asimismo, el porcentaje de hipertensión arterial fue bajo (9.5%) y no existió ningún caso de crisis renal, a pesar de que casi todos los pacientes recibieron tratamiento con esteroides sistémicos; lo cual concuerda con lo reportado en la literatura, donde las crisis renales son más frecuentes en población adulta<sup>30</sup>.

La afección gastrointestinal es la más asociada con la calidad de vida del paciente. La sintomatología gastrointestinal es resultado de una interacción de varios factores entre los que se incluyen alteraciones en la deglución (disminución de la apertura de la cavidad oral), alteraciones en la motilidad esofágica e intestinal, así como el sobrecrecimiento bacteriano, que además resultan en pérdida de peso y/o desnutrición<sup>31</sup>.

De manera inicial, los pacientes tuvieron pérdida de peso y reflujo, aún más evidente cuando se realizaron estudios de gabinete para corroborarlo. La evolución insidiosa de la enfermedad conlleva a un deterioro que pudo ser evidenciado en la valoración final en donde la disfagia y la desnutrición se reportaron, cada una de ellas, en cerca del 15% de los pacientes.

En los pacientes pediátricos la afección pulmonar suele ser poco frecuente, sin embargo, existen algunos reportes en donde la fibrosis pulmonar se observó en el 29% de los pacientes y la enfermedad pulmonar intersticial en el 20% de ellos<sup>6</sup>. Por otro lado, Céspedes y cols. encontraron en 15 pacientes de una corte mexicana, hipertensión pulmonar en 6.6%, disnea en 46.7%, tos en 26.7%, espirometría con patrón restrictivo en 26.6% y alteraciones en la radiografía de tórax en 67%<sup>17</sup>. En el presente estudio encontramos valores muy similares para hipertensión pulmonar (4.8%) y alteración en la radiografía de tórax (66.7%); más bajos en el caso de disnea (23.8%) y tos (9.5%); y más altos en el caso de la espirometría con patrón restrictivo (46.7%). En la valoración final de nuestros pacientes observamos disnea en 5 pacientes y la necesidad de oxígeno suplementario en 2 de ellos, así como un aumento en la frecuencia de las alteraciones en los estudios de valoración respiratoria a pesar del tratamiento recibido por el paciente.

Entre las manifestaciones cardiovasculares de la ES, las arritmias son los principales hallazgos encontrados, y dentro de ellas las extrasístoles supraventriculares y los bloqueos de rama derecha son los más comunes<sup>33</sup>. En la valoración inicial de nuestros pacientes se encontraron alteraciones en el electrocardiograma en un 31.6%, de los cuales, el bloqueo de rama derecha fue el más frecuente. Por otro lado, en la valoración final se encontraron extrasístoles ventriculares en 22% de los electrocardiogramas realizados, y a pesar de estos hallazgos y de que la afección cardiovascular se asocia a mal pronóstico en los pacientes pediátricos<sup>12,33</sup>, no se encontró ningún caso de insuficiencia cardíaca o de muerte registrada durante el seguimiento de los pacientes.

Stevens y cols. reportan en un estudio de 63 pacientes una frecuencia de 84% para anticuerpos antinucleares, 46% para anti-topoisomerasa I y 15% para anti-centrómero. En nuestro estudio se reportó un patrón similar con anticuerpos

antinucleares como los más frecuentes encontrándose en 15 pacientes (71.4%), seguidos de anti-topoisomerasa I con 9 pacientes (42.9%), sin embargo, no se encontró ningún paciente con anticuerpos anti centrómero, lo cual se puede relacionar con la proporción menor de pacientes con esclerosis limitada en nuestra serie de casos (10%) y su relación con la presencia de estos anticuerpos.

La esclerosis sistémica difusa es más común que la variante limitada, la cual es más frecuentemente diagnosticada en adultos<sup>2, 30</sup>. Rutkowska y cols. estudiaron una población de 22 pacientes de los que 54.6% tenían la variable difusa, 13.6% la variable limitada y 31.8% el síndrome de sobreposición; de esta última 6 pacientes cursaron con escleromiositis (esclerosis sistémica + dermatomiositis/polimiositis<sup>32</sup>) y uno con lupus eritematoso sistémico<sup>30</sup>. Nuestros resultados muestran frecuencias similares, con 55% para la variable difusa, 10% para la limitada y 35% para el síndrome de sobreposición; en este último, 71.4% de los casos correspondieron a escleromiositis (con el 100% de dermatomiositis) y 28.6% para lupus eritematoso sistémico.

En cuanto al tratamiento, el uso de micofenolato se ha relacionado con mejoría en las características de la piel, así como una mayor tolerancia al fármaco. Por estas razones y debido a los múltiples efectos adversos de otros medicamentos como el metotrexato y ciclofosfamida, este fármaco ocupa un lugar importante en la terapia inmunomoduladora de los pacientes con ES<sup>34</sup>.

El manejo de los pacientes con ES dinámico y no se cuenta con una regla absoluta por lo que el tratamiento se debe ajustar de acuerdo con las manifestaciones presentes en el paciente; por ejemplo, el uso de la ciclosporina para la afección pulmonar intersticial<sup>1,2,34</sup>. En nuestra serie de pacientes, el micofenolato se utilizó en 16 (76.2%) pacientes, por encima del metotrexato que es más utilizado por otros autores<sup>10</sup>, y sólo por debajo de prednisona (95.2%) la cual se usó en combinación con este fármaco o metotrexato.

Con respecto a otros fármacos recibidos, el omeprazol y la cisaprida fueron los más utilizados (en 2/3 y 1/3 de los pacientes, respectivamente), lo cual está en relación con el aumento en las manifestaciones gastrointestinales en la valoración final de nuestro grupo de estudio.

También se utilizaron antagonistas de calcio para el tratamiento del fenómeno de Raynaud, que fue menos frecuente en la valoración final que en la inicial, aunque sin alcanzar significancia estadística.

Como limitaciones de nuestro estudio, la serie de casos es muy pequeña debido a la baja incidencia de la enfermedad. Por otro lado, se encontró un abordaje incompleto de los pacientes, en los que en algunos casos ya no se realizó una segunda evaluación clínica por algunas especialidades, ni estudios de imagen de control. Finalmente, la pandemia de SARS-COV2 limitó la atención de estos pacientes y pudo haber influido en la pérdida de su seguimiento.

## **11. CONCLUSIONES**

El comportamiento clínico de la ES en nuestra serie de casos es muy similar a los reportes de la literatura.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son la cutánea, vascular y músculo-esquelética.

En las manifestaciones finales hubo una diferencia significativa con respecto a las manifestaciones iniciales en los dedos en salchicha, pápulas de Gottron, alteraciones pigmentarias, pérdida de peso y artralgias.

El uso de micofenolato fue más frecuente que el de metotrexato, a diferencia de otros estudios.

## **12. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se trató de un estudio retrospectivo, en el que solamente se revisaron expedientes, por lo que no se requirió de consentimiento informado para la recolección de datos.

El protocolo se ajustó a las normas de nuestra institución, la ley general de salud en materia de investigación, y respetó los lineamientos éticos planteados en la declaración internacional de Helsinki con apego a sus principios de respeto, beneficencia y justicia.

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos electrónicos los cuales se ajustan a la norma oficial general del expediente clínico.

Se recopilaron los datos necesarios, y de incluirse identificación personal, esta identificación se retiró de los datos una vez realizado en análisis de la información. Por otro lado, se evitó transmitir electrónicamente los datos y la base de datos se guardó en las computadoras de la tutora y tesista con contraseña a la cual solamente ellos dos tuvieron acceso.

### 13. REFERENCIAS

1. García P. Esclerosis sistémica. *Protoc Diag Ter Pediatr.* 2020;2:173-185.
2. Li SC. Scleroderma in Children and Adolescents: Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin N Am.* 2018;65(4): 757–781.
3. aborde H, Young P. Historia de la esclerosis sistémica. *Gac Med Mex.* 2012;148(2): 201-208.
4. Bustabad S, Rodríguez BL, Bethencourt JJ, Delgado E. Preesclerodermia. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011;12(4):123–127.
5. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018; 31(4):576-795.
6. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, Silman AJ, Baildam EM. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62(2):213-218.
7. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Del Rio APT, Luppino-Assad AP, Andrade DC, Marques-Neto JF. Clinical and laboratory profile of juvenile-onset systemic sclerosis in a Brazilian cohort. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;4(1):43-48.
8. Romero FA, Chávez DN, Toro AM, et al. Esclerodermia sistémica juvenil en una lactante: reporte de caso. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2020;48(1):69-74.
9. Misra R, Singh G, Aggarwal P, Aggarwal A. Juvenile onset systemic sclerosis: a single center experience of 23 cases from Asia. *Clin Rheumatol.* 2007;26(8):1259-62.
10. Morel Z, Benadón E, Faugier E, Maldonado MR. Características clínicas de niños con esclerodermia en un hospital de referencia. *Reumatol Clin.* 2009;5(4):158-162.
11. Allanore Y. Esclerodermia sistémica: epidemiología, fisiopatología y clínica. *EMC - Aparato locomotor* 2022;55(4):1-27 [Artículo E – 14-285].
12. Russo RA, Katsicas MM. Clinical characteristics of children with Juvenile Systemic Sclerosis: follow-up of 23 patients in a single tertiary center. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2007;5:6. doi: 10.1186/1546-0096-5-6
13. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Gazda A, Kolodziejczyk B. Juvenile systemic sclerosis – observations of one clinical centre. *Reumatologia.* 2021;59(6): 367–372.
14. Farenhorst, C.A., Roon, A.M., Gessel, A.I. et al. Capillary microscopy is a potential screening method for connective tissue disease in children with Raynaud's phenomenon. *Pediatr Rheumatol.* 2022;20:11. [doi.org/10.1186/s12969-022-00671-0](https://doi.org/10.1186/s12969-022-00671-0).
15. Colmenares RL, Velázquez FC, Mesa NM. Capilaroscopia en esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. *Rev Colomb Reumatol.* 2016;23(4):250-258. [doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.06.005](https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2016.06.005)
16. Stevens BE, Torok KS, Li SC, Hershey N, Curran M, Higgins GC, et al. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Registry Investigators. Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018;70(12):1806-1813.
17. Céspedes-Cruz AI, Carranza-Muleiro RA, López-Rojas EL, Cruz-Domínguez MP, Espinosa-Gan H, Ramírez-Pérez J, et al. Pulmonary

- involvement in patients with juvenile systemic sclerosis. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2021;78(5):385-394.
18. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, Fertig N, Helfrich DJ, Londino AV Jr, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult-onset disease. *J Rheumatol.* 2006;33(5):1004-13.
  19. Zubiría MA, Bruce FS, Méndez PP, Quintana LG. Tratamiento farmacológico de la crisis renal en esclerosis sistémica: una revisión sistemática de la literatura. *Rev Col Reumatol.* 2020;27(S1):111–125.
  20. Foeldvari I, Tyndall A, Zulian F, Müller-Ladner U, Czirjak L, Denton C, et al. Juvenile and young adult-onset systemic sclerosis share the same organ involvement in adulthood: data from the EUSTAR database. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(10):1832-1837.
  21. Szamosi S, Maródi L, Czirják L, Ellenés Z, Szücs G. Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1051:229-34.
  22. Jiménez E. Dermatomiositis juvenil. *Protoc Diag Ter Pediatr.* 2020;2:155-162.
  23. Merino MR, Remesal CA, Murias LS. Lupus eritematoso sistémico. *An Pediatr Contin.* 2013;11(2):89-97.
  24. Solís SP. Artritis idiopática juvenil (AIJ). *Pediatr Integr.* 2013;18(1):24-33.
  25. Hernaiz CL, Abadías GI, Sánchez BJ, Abecia ME, Calzada Y. Escleredema: más allá del endurecimiento de la piel. *Semergen.* 2021; 47(7):501-503.
  26. Zeiser R. Clinical manifestations and diagnosis of chronic graft-versus-host disease [Internet]. UpToDate. [updated 2022 Feb 17; cited 2023 april 01]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-graft-versus-host-disease?search=esclerosis%20sitemica%20&topicRef=6422&source=see\\_link#H25783453](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-chronic-graft-versus-host-disease?search=esclerosis%20sitemica%20&topicRef=6422&source=see_link#H25783453).
  27. Rudnick M. Nephrogenic systemic fibrosis/nephrogenic fibrosing dermopathy in advanced kidney disease [Internet]. UpToDate. [updated 2022 jan 20; cited 2023 april 01]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/nephrogenic-systemic-fibrosis-nephrogenic-fibrosing-dermopathy-in-advanced-kidney-disease?search=esclerosis%20sitemica%20&topicRef=6422&source=see\\_link#H32](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/nephrogenic-systemic-fibrosis-nephrogenic-fibrosing-dermopathy-in-advanced-kidney-disease?search=esclerosis%20sitemica%20&topicRef=6422&source=see_link#H32).
  28. Inrone W. Hutchinson-Gilford progeria syndrome [Internet]. UpToDate. [updated 2021 sep 22; cited 2023 april 01]. Disponible en: [https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/hutchinson-gilford-progeria-syndrome?search=esclerosis%20sitemica%20&topicRef=6422&source=see\\_link#H2027980899](https://www.uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/hutchinson-gilford-progeria-syndrome?search=esclerosis%20sitemica%20&topicRef=6422&source=see_link#H2027980899).
  29. Adrovic A, Şahin S, Barut K, Kasapçopur Ö. Juvenile Scleroderma: A Referral Center Experience. *Arch Rheumatol.* 2018;33(3):344-351. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6578.
  30. Rutkowska-Sak L, Gietka P, Gazda A, Kołodziejczyk B. Juvenile systemic sclerosis - observations of one clinical centre. *Reumatologia.* 2021;59(6):367-372. doi: 10.5114/reum.2021.112350.

31. Foeldvari I, Torok KS. Review for best practice in clinical rheumatology juvenile systemic sclerosis - Updates and practice points. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(3):101688. doi: 10.1016/j.berh.2021.101688.
32. Marcus M, Ilyas M, Tolaymat A. Childhood scleromyositis with a negative PM/Scl antibody. *Joint Bone Spine.* 2010 Jan;77(1):73-5. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.11.011.
33. Thomas KN, Aggarwal A. Childhood rheumatic diseases: bites not only the joint, but also the heart. *Clin Rheumatol.* 2023 May 9:1–13. doi: 10.1007/s10067-023-06621-9.
34. Furusawa A, Wakiguchi H, Okazaki F, Korenaga Y, Azuma Y, Yasudo H, Hasegawa S. Successful treatment of children with juvenile systemic sclerosis using mycophenolate mofetil after methylprednisolone pulse therapy: A 3-year follow-up. *Int J Rheum Dis.* 2022;25(1):95-96. doi: 10.1111/1756-185X.14260.

#### 14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	2023							
	01	02	03	04	05	06	07	08
Realización del protocolo								
Presentación grupo académico								
Búsqueda de expedientes								
Revisión de expedientes seleccionados y llenado de la base de datos								
Análisis de datos								
Discusión de resultados								
Entrega de tesis								