



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto Nacional
de Salud del Niño

"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

N° 112 -2021-DG-INSN**RESOLUCION DIRECTORAL**

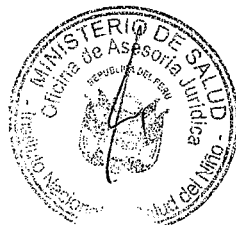
Lima, 20 de Mayo

de 2021

Visto, el expediente con Registro DG-N°5709-2021, que contiene el Memorando N° 271-DEIDAEMNA-INSN-2021, con el cual se hace llegar la Guía Técnica: "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA SISTEMICA JUVENIL", Elaborada por el Servicio de Reumatología;

CONSIDERANDO:

Que, los numerales II y VI del Título Preliminar de la Ley N° 26842, Ley General de Salud, establecen que la protección de la salud es de interés público y por tanto es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla;



Que, los literales c) y d) del Artículo 12° del Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado por Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA, contemplan dentro de sus funciones el implementar las normas, estrategias, metodologías e instrumentos de la calidad para la implementación del Sistema de Gestión de la Calidad, y asesorar en la formulación de normas, guías de atención y procedimientos de atención al paciente;



Que, con Memorando N° 271-DEIDAEMNA-INSN-2021, el director Ejecutivo de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente remite a la Oficina de Gestión de la Calidad la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA SISTEMICA JUVENIL", elaborada por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño;

Que, con Memorando N° 499-2021-DG/INSN, de fecha 11 de mayo de 2021, la Dirección General aprueba la "GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA SISTEMICA JUVENIL", elaborada por el Servicio de Reumatología; y autoriza la elaboración de la resolución correspondiente;



Con la opinión favorable de la Dirección Ejecutiva de Investigación, Docencia y Atención en Medicina del Niño y del Adolescente, el Departamento de Investigación, Docencia y Atención de Medicina Pediátrica y la Oficina de Gestión de la Calidad del Instituto Nacional de Salud del Niño, y;

De conformidad con lo dispuesto en la Ley N° 26842, Ley General de Salud, y el Reglamento de Organización y Funciones del Instituto Nacional de Salud del Niño, aprobado con Resolución Ministerial N° 083-2010/MINSA;



SE RESUELVE:

Artículo Primero. - Aprobar la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA SISTEMICA JUVENIL", que consta de (26) folios, elaborada por el Servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Artículo Segundo. - Encargar a la Oficina de Estadística e Informática, la publicación de la "GUIA TECNICA PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA SISTEMICA JUVENIL" en la página web Institucional.

Regístrese, Comuníquese y Publíquese.



MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Salud del Niño Breña
M.C. YSMAEL ALBERTO ROMERO GUZMAN
C.M.P. 27035 R.N.E. 14389
DIRECTOR GENERAL

YARG/CUD
DISTRIBUCIÓN:

- () DG
- () DA
- () DEIDAEMNA
- () DIDAMP
- () OEI
- () OAJ
- () OGC



GUÍA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA JUVENIL

SERVICIO DE REUMATOLOGÍA

2021

INDICE

I.	Finalidad	1
II.	Objetivos	1
III.	Ámbito de aplicación	1
IV.	Proceso o procedimiento a estandarizar	1
V.	Consideraciones generales	
	5.1 Definición	1
	5.2 Etiología	1
	5.3 Fisiopatología	2
	5.4 Aspectos epidemiológicos	2
	5.5 Factores de riesgo asociado	3
VI.	Consideraciones Específicas	
	6.1 Cuadro clínico	3
	6.2 Diagnóstico	3
	6.3 Exámenes auxiliares	6
	6.4 Manejo	7
	6.5 Pronóstico	8
	6.6 Criterios de referencia y contrareferencia	9
	6.7 Flujograma	10
VII.	Anexos	11
VIII.	Bibliografía	21

I. Finalidad

Contribuir con el diagnóstico y manejo adecuado de pacientes con esclerodermia sistémica.

II. Objetivos:

- Establecer criterios adecuados que permitan el diagnóstico y manejo de la enfermedad.
- Implementar un modelo de evaluación y monitoreo.
- Definir los instrumentos para la toma de decisiones según el nivel de atención.

III. Ámbito de Aplicación:

La presente guía técnica se aplica en el servicio de Reumatología del Instituto Nacional de Salud del Niño – Breña.

IV. Proceso o Procedimiento a Estandarizar:

Diagnóstico y Tratamiento del paciente con Esclerodermia

CODIGO CIE-10 Y NOMBRE:

Esclerodermia Sistémica M34.0

V. Consideraciones Generales:

5.1 Definición

La esclerodermia sistémica de inicio en la niñez (ES) es una enfermedad autoinmune grave y rara que causa inflamación de órganos y fibrosis.

5.2 Etiología

En la mayoría de casos se desconoce la causa, se asocia a predisposición genética que conduce a una liberación de citoquinas mediada inmunológicamente, causando inflamación, disfunción del metabolismo del tejido conectivo y posterior fibrosis. La etiología de la ES en la infancia parece reflejar la ES de inicio en el adulto, con mediadores inflamatorios y autoanticuerpos similares, pero con anticuerpos antinucleares no caracterizados.

Aunque la etiología de la Esclerosis Sistémica (ES) es multifactorial, los estudios de asociación han revelado genes inmuno-reguladores que probablemente contribuyan a la patogenia de la enfermedad. Los factores de riesgo genéticos parecen ser más bajos para la ES de inicio en la edad adulta que para otras enfermedades autoinmunes, un estudio examinó los antecedentes de autoinmunidad en familiares de pacientes con ES y encontró una tasa del 11% para un familiar de primer o segundo grado, lo que sugiere que la enfermedad no es monogénica. [1-3]

5.3 Fisiopatología

La esclerodermia es una enfermedad compleja que involucra alteraciones en el sistema inmunológico, en el vascular y tejido conectivo. Se han realizado múltiples estudios en la ES de adultos que evalúan los perfiles celulares y de citosinas de los tejidos y la sangre periférica, con solo unos pocos estudios en ES en la edad pediátrica debido a la rareza de la enfermedad en los niños. [2,3]

Las lesiones cutáneas en ES muestran a los linfocitos como el tipo de célula predominante dentro del infiltrado dérmico y subcutáneo. Los linfocitos que se han caracterizado predominantemente son los linfocitos T (CD4 y CD8) en la dermis de los pacientes con ES. Se cree que la activación de las células T y la liberación de citosinas asociada juegan un papel fundamental en la patogénesis de la ES al estimular los fibroblastos para promover la fibrosis. Se han identificado un linaje de células T-helper CD4 + (T_H) y sus citosinas efectoras en las biopsias de lesiones de la piel, en la circulación periférica (adultos y pediátricos) y en cultivo de sobrenadantes de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con ES.

Aunque la atención se ha centrado más en los linfocitos, las células innatas como los macrófagos y las células dendríticas plasmocitoides se están reconociendo cada vez más, como contribuyentes potenciales a la esclerodermia sistémica, especialmente durante la enfermedad temprana. Además de estimular directamente los fibroblastos, las células innatas pueden contribuir a la activación de células endoteliales, que reclutan más células circulantes en el tejido, incrementando la inflamación y lesión adicional del endotelio. La mayoría de los datos se recopilan de pacientes adultos con ES, un análisis reciente de loci de rasgos cuantitativos de expresión y expresión génica de macrófagos derivados de monocitos generados a partir de pacientes con ES pediátricos y adultos sugirió que los cambios en la expresión génica de los macrófagos son un contribuyente importante a la enfermedad y que la regulación positiva de GSMDA, un regulador de la piroptosis en macrófagos pero no en otros tipos de células, contribuye al riesgo de enfermedad. Se espera una mayor delimitación del fenotipo celular innato y la función en la ES pediátrica. [4,5]

5.4 Aspectos Epidemiológicos

La esclerodermia es una enfermedad poco común, menos del 10% de los casos de esclerodermia sistémica comienzan en la infancia. En la ES la incidencia es de 0,27 a 0,5 por millón de niños por año, con una prevalencia de 3 por millón. La edad de aparición en la ES juvenil es de 8.1 a 11 años y es poco común en niños menores de 5 años. En relación al género las niñas se ven afectadas con más frecuencia que los niños, en la ES juvenil el 76 a 84% son niñas, no se identificó

predominio racial. La mediana de retraso en el diagnóstico de ES juvenil es de 8 meses a 2.8 años, con retraso en el diagnóstico durante 2 o más años en más del 20% de los pacientes. [6-9]

5.5. Factores de Riesgo Asociados

La asociación entre factores de riesgo ocupacionales/ambientales y la ES en adultos ha sido ampliamente estudiada en niños hay poca información. Los factores ambientales deberían clasificarse en ocupacionales (sílice, disolventes orgánicos), infecciosos (virus, bacterias) y no ocupacionales/no infecciosos (fármacos, pesticidas, siliconas). Tampoco se excluye la posibilidad de que la enfermedad surja o se desencadene por un agente tóxico, dadas las similitudes entre la esclerodermia y algunas enfermedades producidas por sustancias tóxicas, La agrupación familiar de la enfermedad, la alta frecuencia de otras enfermedades autoinmunes en familiares de pacientes afectados de ES y las diferencias fenotípicas entre razas y grupos étnicos indican que existen factores genéticos implicados en la inducción de la esclerodermia. [10-12]

VI. Consideraciones Específicas

6.1 Cuadro Clínico

El término esclerodermia proviene de la palabra griega “piel dura” y está relacionada con enfermedades asociadas a la excesiva producción de colágeno que resulta en fibrosis de la piel y otros órganos afectados.

La ES se puede clasificar en Esclerodermia sistémica cutánea difusa (EScd) y Esclerodermia sistémica cutánea limitada (EScl). [3,10-11]

La ES progresa durante los primeros 5 años, de forma rápida o lenta, incluso con mejoría espontánea y reblandecimiento de las lesiones cutáneas. La EScd tiene peor pronóstico que la EScl, con supervivencia del 71 y 82% respectivamente a los 8 años. [14-15]

La causa de muerte más frecuente: por compromiso pulmonar, cardíaco, digestivo o secundario al tratamiento con esteroides o inmunosupresores.

Las secuelas importantes son: contracturas articulares, amputaciones falángicas y alteraciones estéticas. [11-16]

6.2 Diagnóstico

El diagnóstico de la esclerodermia es principalmente un proceso clínico, es decir, los síntomas del paciente y la exploración física son las pruebas más importantes. No hay una prueba analítica única que pueda diagnosticar la esclerodermia. Los análisis clínicos se utilizan para descartar otras enfermedades similares, para evaluar en qué medida la esclerodermia está activa y para determinar si otros órganos aparte de la piel se encuentran afectados. Los primeros signos son los cambios de color en los dedos de las manos y de los pies, con cambios de temperatura desde caliente hasta frío (fenómeno de Raynaud) y úlceras en las puntas de los dedos [anexo 8,9]. A menudo, la piel de las puntas de los dedos de las manos y de los pies se endurece y se vuelve brillante. Esto también puede ocurrir en la piel situada sobre la nariz. Posteriormente, la piel dura se extiende y,

en casos graves, puede afectar a todo el cuerpo. Al inicio de la enfermedad puede producirse inflamación de los dedos y dolor en las articulaciones. [10-12]

Los criterios de clasificación para esclerodermia juvenil sistémica fueron desarrollados por el Departamento de Reumatología Pediátrica de la Sociedad Europea y Colegio Americano de Reumatología en el 2007:

Pacientes con engrosamiento de la piel proximal a las articulaciones de falanges y metacarpianos, y al menos 2 criterios adicionales (menores).

Los criterios menores incluyen varios tipos de afectación de órganos y ciertos autoanticuerpos. A pesar de que se encontró que estos criterios tienen una excelente sensibilidad y especificidad, hay preocupación de que puedan perder a pacientes con una enfermedad más temprana o más leve, que son potencialmente más capaces de responder a las terapias actuales. Es necesaria una evaluación para determinar si estos criterios mejoran la identificación de esclerodermia sistémica juvenil. [13-17]

Esclerodermia sistémica cutánea difusa (EScd):

- La afectación cutánea es progresiva de inicio proximal a las articulaciones MC y MTF extendiéndose a toda la extremidad en menos de 1 año. Afecta también cara y tronco.
- Encontramos el Fenómeno de Raynaud de menos de 1 año de evolución.
- Hay afectación temprana de órganos internos.
- Manifestaciones articulares con roces tendinosos.
- Capilaroscopia ungueal con áreas de dilatación, destrucción y regeneración de capilares.
- Autoanticuerpos topoisomerasa-1 (anti Scl-70) positivo en 30% de los casos.

Esclerodermia sistémica cutánea limitada (EScl)

- Afectación cutánea estable limitada a cara, antebrazos, manos y pies.
- Fenómeno de Raynaud (FR) de varios años de evolución.
- Afectación de órganos internos ausente o tardía.
- Manifestaciones articulares ausentes.
- Anticuerpos anticentrómero positivo en 70-80% de los casos.

Otras formas de EScl

- Síndrome de CREST (la más habitual): Calcinosis, Raynaud, Esofagitis, Esclerodactilia y Telangiectasia.
- Esclerodermia sin esclerodermia: sin lesión cutánea, Fenómeno de Raynaud, afectación de órganos internos.
- Pre esclerodermia: Fenómeno de Raynaud, cambios isquémicos digitales, anti-Scl70 o anticentrómero positivos.

En el compromiso cutáneo encontramos tres fases: edema, induración de esclerosis y atrofia.

Cambios cutáneos:

- Hipo/hiperpigmentación.
- Aspecto sal-pimentado.

- Piel engrosada, turgente, dura, tensa y atrófica, con pérdida de pliegues fisiológicos (cara de máscara).
- Ulceraciones en pulpejos de los dedos (mordedura de rata).
- Bidas fibróticas en el cuello (signo del cuello).
- Alopecia y anhidrosis.
- Nódulos subcutáneos fibróticos.
- Telangiectasias y calcinosis cutáneas, ambas precoces en síndrome de Crest.

El score cutáneo relaciona la extensión cutánea con el grado de afección interna. Se valoran 10 áreas (cara, tronco, abdomen, espalda, brazos, antebrazos, manos, muslos, piernas y pies). [18]

A nivel vascular el Fenómeno de Raynaud muestra 3 fases 1) Palidez o espasmo arterial, 2) cianosis o estasis vascular, 3) hiperemia reactiva con enrojecimiento.

En la afectación musculo esquelética:

Compromiso Articular: Contracturas articulares y artralgias. Artritis (poco frecuente). Roces tendinosos. Hallazgos radiológicos: osteopenia, osteólisis y resorción ósea, calcificaciones de partes blandas.

Compromiso Muscular: Atrofia por desuso es lo más frecuente. Miopatía secundaria a tratamiento esteroideo o por síndrome de sobreposición.

La afectación digestiva es temprana en el 70-80% de los casos:

- Esófago: El más afectado con pérdida de motilidad en los dos tercios inferiores y esfínter inferior. Síntomas: disfagia, regurgitación, pirosis, hemorragias por esofagitis, gastritis o telangiectasias.
- Estómago e Intestino delgado: Vaciamiento lento y plenitud postprandial.
- Diverticulitis, pseudoobstrucción y peritonitis.
- Malabsorción y sobrecrecimiento bacteriano secundario.

El compromiso pulmonar: es la primera causa de muerte.

- Neumonitis intersticial (EPI) y fibrosis pulmonar son las más frecuentes en EScd.
- Hipertensión pulmonar (HAP) es la más frecuente en ES. Solicitar pruebas de función respiratoria y test de difusión, son marcadores de seguimiento y pronóstico.

A nivel cardíaco:

- Pericarditis o miocarditis no son frecuentes.
- Fallo cardíaco secundario a HAP o por fibrosis miocárdica.

Afectación renal: Crisis hipertensiva renal con fallo renal secundario; con tratamiento de IECA mejora el pronóstico.

Podemos encontrar asociado a ES al síndrome de Sjögren con xeroftalmía y queratoconjuntivitis seca.

Se deben considerar otros diagnósticos diferenciales como fascitis eosinofílica extensa, enfermedad mixta del tejido conectivo, enfermedad de injerto contra huésped, progeria, síndromes similares a la esclerodermia inducida por factores ambientales (es decir, eosinofilia-mialgia), escleredema, diabetes queiroartropatía, escleromixedema y fibrosis sistémica nefrogénica.

La Morfea Pansclerótica, a diferencia de ESc, puede afectar toda la espalda, generalmente tiene una afectación más leve de dedos y manos, y rara vez se asocia con FR o compromiso de órganos internos. La fascitis eosinofílica se asocia más a inflamación y menos a fibrosis que esclerodermia. Los pacientes a menudo

desarrollan hinchazón dolorosa de las extremidades, que incluye manos y pies, seguido de engrosamiento progresivo e induración en una piel de naranja. El escleredema afecta principalmente al torso, el cuello y la parte superior de los brazos, pero a diferencia La ESc, no afecta las manos ni los pies. La piel puede ser suave o tener textura de piel de naranja, similar a la fascitis eosinofílica. El escleredema puede estar asociado con infecciones, diabetes mellitus mal controlada o neoplasias. [1,2,3]

6.3 Exámenes Auxiliares

Las pruebas de laboratorio a solicitar incluyen hemograma completo, panel bioquímico, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y análisis de orina. Enzimas musculares (creatinina quinasa, aldolasa, lactato deshidrogenasa) e inmunoglobulinas. Los niveles se pueden controlar en pacientes con enfermedad más extensa y / o más profunda.

Las anomalías en las pruebas de laboratorio incluyen recuento elevado de glóbulos blancos, eosinofilia, reactante de fase aguda elevado, enzimas musculares elevadas y anemia. La anemia en ES puede deberse a la enfermedad crónica, deficiencia de vitaminas por malabsorción (B12, folato) o deficiencia de hierro por pérdida de sangre oculta. Los niveles de creatinina sérica y el análisis de orina deben controlarse de forma rutinaria en ES para evaluar compromiso renal.

ANA (Anticuerpos Antinucleares): debe realizarse por inmunofluorescencia indirecta para capturar el patrón nucleolar que siempre se pierde con otras técnicas, presente en 80% a 97%.

ATA (anti Topoisomerasa): 20% a 46% de los pacientes con ES, asociado con EScd y grave EPI en adultos.

ACA (Anti Centrómero): poco común en ES, ESTA asociado con EScd y HAP en adultos.

Anti U1-RNP y Pm-Scl: asociado con subtipo de superposición Anti-ARN polimerasa III: asociada con EScd y crisis renal por esclerodermia en adultos.

La biopsia de piel no es necesaria para el diagnóstico de rutina, no está indicada en remisión. Hay inflamación perivascular, intersticial y perianexial, principalmente con infiltrado de linfocitos, y cantidades aumentadas de colágeno anormal. Más tarde, predomina la fibrosis excesiva, con colágeno denso que reemplaza las estructuras anexiales, las células grasas, los vasos sanguíneos, y otras estructuras normales.

No existe una prueba única de laboratorio para hacer el diagnóstico de ES. Se realizan pruebas para evaluar otras afecciones, marcadores de inflamación y pruebas generales como parte del monitoreo de seguridad de los efectos adversos de medicamentos.

La ecografía o la resonancia magnética pueden ayudar a controlar el grado de inflamación tisular en ES, y las radiografías pueden evaluar la gravedad de alguna morbilidad musculoesquelética. Es probable que el ultrasonido sea más sensible para capas de tejido superficiales a intermedias, mientras que la resonancia magnética facial profunda, es mejor para la evaluación de compromiso de los

músculos y las articulaciones a esos nivel. Para ES, una radiografía de tórax puede detectar enfermedad cardiopulmonar, pero es menos sensible que TEM de alta resolución para detectar y monitorear EPI. La radiografía de tórax a veces puede identificar dilatación esofágica.

Para la evaluación de compromiso gastrointestinal se utiliza la deglución de bario y serie gastrointestinal superior e intestino delgado. Las toma de imágenes de otros sitios, como músculos, articulaciones o cerebro, dependerán de los síntomas.

Evaluación y pruebas complementarias:

capilaroscopia ungueal. [19-21]

Electrocardiograma, ecocardiograma, Doppler.

Pruebas de función respiratoria y test de difusión.

Esofagograma y manometría esofágica.

Aclaramiento de creatinina y proteinuria de 24 horas.

Se recomienda en la EScd controles anuales en la EScl, cada 5 años.

6.4 Manejo

El tratamiento de los pacientes con ES requiere una atención multidisciplinaria, participación del paciente y su familia, los terapeutas físicos y terapia ocupacional.

Antes de iniciar tratamiento debemos determinar el grado de compromiso orgánico y la reversibilidad de este. Además se recomienda medidas generales como una buena hidratación; se debe evitar aquellas situaciones que resequen la piel, como el frío, la exposición solar excesiva, la fisioterapia: ejercicios de músculos respiratorios, con las manos, colocación de férulas antiflexo y los ejercicios de la musculatura oro facial que serán de gran utilidad para combatir la microstomía. El apoyo psicológico por las secuelas físicas que deja a largo plazo. La rehabilitación temprana para evitar contracturas permanentes.

Los pacientes de ES deben evitar actividades que puedan desencadenar su FR, como la exposición al frío, los deportes de invierno o nadar en agua fría; otros factores desencadenantes incluyen fumar, cafeína, y estrés emocional. Deben usar protector solar, porque la radiación ultravioleta del sol puede aumentar el riesgo de cáncer de piel y empeorar la despigmentación. ES los pacientes deben protegerse contra el sobrecalentamiento porque la piel esclerótica limita su capacidad para disipar el calor. El control del peso y la altura es importante, especialmente para los pacientes con ES, cuya ingesta de alimentos suele estar limitada por la afectación gastrointestinal.

Al momento del diagnóstico de ES, se debe introducir metotrexato en dosis bajas, especialmente en el caso de piel, afectación subcutánea y articular. Con las mismas indicaciones, el micofenolato de mofetilo puede ser una buena alternativa al metotrexato, especialmente en enfermedades refractarias o en caso de intolerancia al metotrexato.[22-24]

Para el tratamiento de las complicaciones vasculares como FR y / o úlceras digitales están indicados los vasodilatadores, como tratamiento de primera línea, los bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipino oral. Se recomienda los bifosfonatos en el caso de calcinosis cutis, incluso biológicos como rituximab y anti TNF. Para casos refractarios de FR grave con dígitos isquémicos críticos o

úlceras digitales, se deben considerar los inhibidores de tipo 5 de fosfodiesterasa (PDE-5). Los estudios demostraron que iloprost, un análogo de la prostaciclina natural (PGI₂), reduce la frecuencia y la gravedad de los ataques isquémicos y úlceras digitales. Se recomienda bosentan, un antagonista del receptor de endotelina, para la prevención de úlceras digitales cuando los bloqueadores de los canales de calcio o los prostanoides fallan o están contraindicados.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (p. Ej., Captopril, losartán) son eficaces a largo plazo para el control de la presión arterial y la estabilización de la función renal en caso de crisis renal por esclerodermia, mientras que no existe indicación como herramienta preventiva.

Se deben administrar glucocorticoides en dosis bajas, preferiblemente prednisona a una dosis de 0.3 a 0.5 mg / kg por día reservado para el tratamiento de miositis, artritis y tenosinovitis.

La ciclofosfamida de elección para el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial, con un curso que empeora rápidamente. Debe administrarse como pulsoterapia intravenosa a una dosis de 0,5 a 1 g / m² cada 4 semanas durante al menos 6 meses. Sin embargo la toxicidad a corto plazo (leucopenia e infecciones) y a largo plazo (infertilidad, carcinogénesis y depresión de la médula ósea) en la población pediátrica, debe controlarse de cerca. El perfil de seguridad del micofenolato mofetil es más aceptable, como lo demuestra un reciente ensayo controlado aleatorio y por varios estudios observacionales. [22,23]

El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas (TAMO) es otro posible procedimiento terapéutico para pacientes con ES juvenil rápidamente progresiva con riesgo de insuficiencia orgánica y refractarios a los tratamientos convencionales, debe realizarse en centros con experiencia. [25]

En casos graves está indicado el Rituximab, un anticuerpo quimérico monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de linfocitos B.

6.5 Pronóstico:

Es probable que el diagnóstico, tratamiento temprano y el manejo con un reumatólogo pediatra mejoren los resultados en pacientes con ES. Los datos del registro de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica de ES informaron una supervivencia a 5, 10, 15 y 20 años de 89, 87.4, 87.4 y 82,5%, respectivamente, significativamente mejor que en la enfermedad de inicio en el adulto.

En general la ES juvenil puede tener dos cursos posibles: un pequeño grupo de pacientes puede tener un rápido desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple que conduce a una discapacidad grave y, finalmente, a la muerte, mientras que la mayoría experimenta un curso lento e insidioso con menor riesgo de mortalidad. El pronóstico de un niño con ES juvenil depende principalmente del grado de afectación visceral. El 60% de las muertes ocurren dentro de los 5 años. Son factores de riesgo potenciales de mortalidad temprana en el momento del diagnóstico un nivel elevado de creatinina, pericarditis y signos de fibrosis en la radiografía de tórax, similar a la ES de inicio en la edad adulta. A diferencia de la enfermedad en adultos, la malignidad no es un factor de riesgo adicional en la ES juvenil para la mortalidad, ya que no se ha asociado con la ES en edad pediátrica. [26-30]

6.6 Criterios de Referencia y Contra referencia:

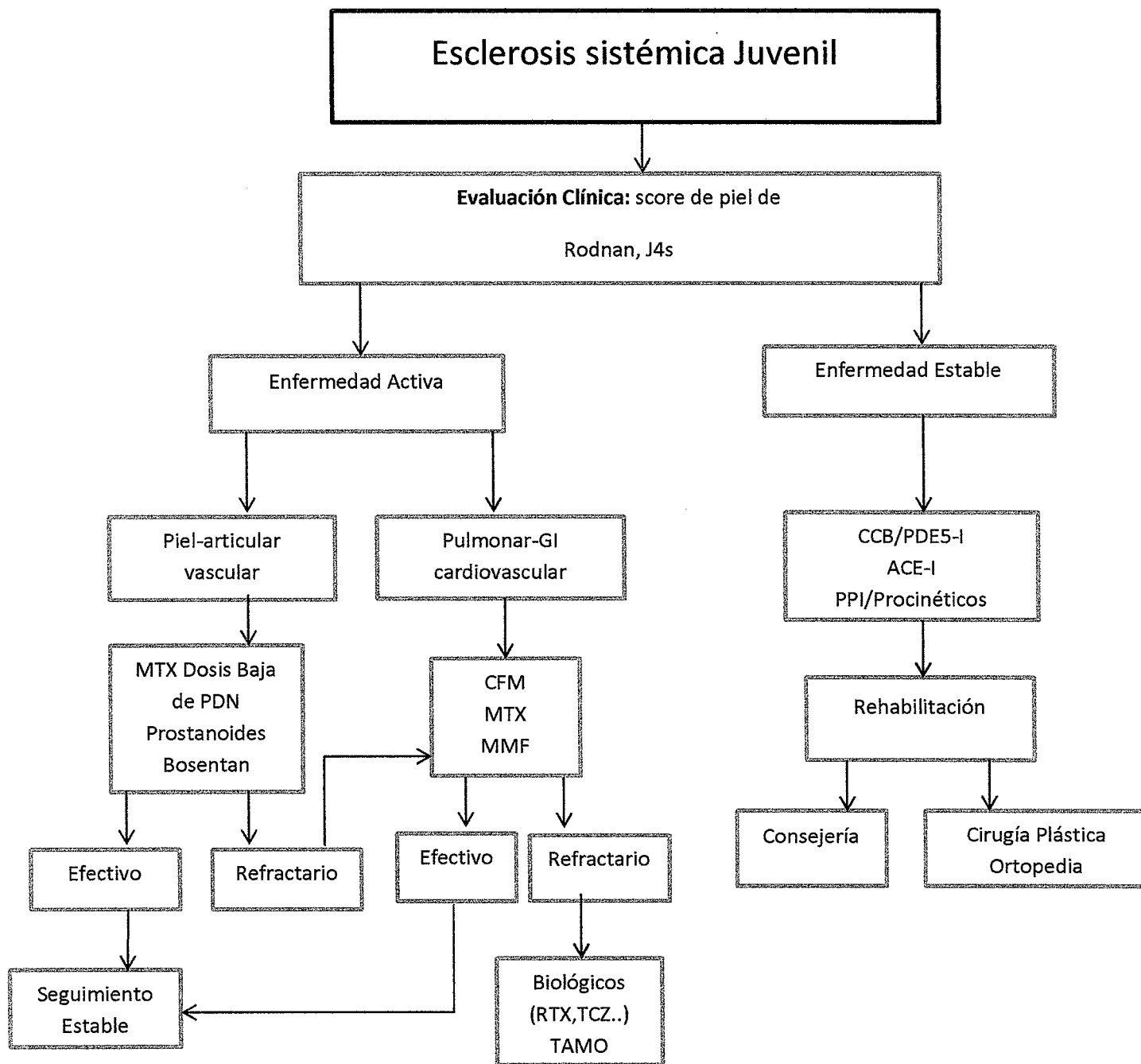
Referencia a nivel de mayor complejidad,

Plan de estudio que no se puede realizar en el establecimiento de salud de origen, Descompensación y/o agravamiento del paciente por enfermedad de fondo y que requiera hospitalización.

Contra referencia al controlar los motivos de la descompensación y/o agravamiento del paciente en la enfermedad de fondo, cuando pueda ser monitorizado en el establecimiento de salud de origen.

6.7 Flujoograma

Propuesta de manejo de Esclerodermia Juvenil. FUENTE: Zulian F. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2018 1-20



VII. ANEXOS

Anexo 1: Criterios Provisionales de Clasificación para esclerosis sistémica juvenil

CATEGORÍA	CRITERIO
• Criterio Mayor (Requerido)	Esclerosis o endurecimiento proximal de la piel
• Criterios menores (al menos 2)	
Cutáneos	Eclerodactilia
Vascular Periférico	Fenómeno de Raynaud (FR) Alteraciones capilaroscópicas (NFC) Úlceras digitales
Gastrointestinal	Reflujo gastroesofágico Disfagia
Renal	Crisis renal Hipertensión arterial de reciente comienzo
Cardiaca	Arritmia Insuficiencia cardiaca
Respiratoria	Fibrosis pulmonar (TAC/ Rx tórax) Disminución de Capacidad Pulmonar (DLCO<80%) Hipertensión pulmonar (HAP)
Musculoesquelética	Roces tendinosos Artritis Miositis
Neurológica	Neuropatía Síndrome del túnel carpiano
Hallazgos serológicos:	Anticuerpos antinucleares (ANA) Anticuerpos selectivos de esclerosis sistémica: ACA,ATA (anticentrómero, antitopoisomerasa), antifibrilarina, anti-PM-Scl, antifibrilina o anti- ARN polimerasa I o III)

The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. FUENTE: Arthritis Rheum 2007; 57 (2):203-12.

GUIA TÉCNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE ESCLERODERMIA SISTÉMICA JUVENIL

Anexo 2: Puntuación para clasificación de la esclerosis sistémica del Colegio Americano de Reumatología /Liga Europea contra el Reumatismo

CRITERIO	SUBCRITERIO	SCORE
Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a la metacarpofalángica (MCP) juntas		
Suficiente por sí mismo		9
Engrosamiento de la piel de los dedos.		
Solo cuenta la puntuación más alta	Dedos hinchados	2
	Esclerodactilia de los dedos (proximal a la IFP proximal y distal a las articulaciones MCP)	4
Lesiones en las yemas de los dedos		
Solo cuenta la puntuación más alta	Úlceras en la punta digital	2
	Cicatrices puntiformes en yemas de los dedos	3
Teleangiectasias		2
Capilaroscopia anormal		2
Compromiso Pulmonar		
Solo Score 1; score máximo 2	PAH	2
	ILD	2
RP		3
Autoanticuerpos asociados a SSc: ACA, ATA I, o anti-ARN polimerasa III		3

La puntuación total se calcula sumando la puntuación más alta en cada categoría. Se requiere una puntuación de 9 para la clasificación con SSc. Criterios de clasificación para esclerosis sistémica: una colaboración de la Iniciativa del Colegio Americano de Reumatología / Liga Europea contra el Reumatismo. FUENTE: Arthritis Rheum 2013; 65 (11):2737–47.

Anexo 3: Diferencias de la esclerosis sistémica juvenil con la del adulto

- El 90% de las formas son EScd
- En el momento del diagnóstico en la ES juvenil hay menos afección sistémica que en el adulto, a excepción de la artritis
- A lo largo de la evolución de la enfermedad las diferencias entre los dos grupos son menores, aunque la afectación renal, el desarrollo de HTA, la afectación intersticial pulmonar y la alteración de la motilidad son menos frecuentes en los niños y en menor grado también son menos frecuentes el fenómeno de Raynaud y la esclerosis cutánea
- Es muy infrecuente que la afectación renal sea causa de mortalidad en la infancia, pero en cambio la afectación cardíaca es más frecuente que en el adulto
- Los síndromes overlap son más frecuentes que en el adulto, apareciendo hasta en el 29% de los casos en algunas series
- La ES cutánea limitada (EScl) es mucho menos frecuente en la edad infantil, aunque se cree que en parte esto se debe a que se infradiagnostica
- Los pacientes con ES juvenil que presentan EScd tienen menores ssmR que los adultos con la misma forma y mayor afectación de los penachos de los dedos y acrosteolisis.
- La prevalencia de anticuerpos anticentrómero es menor en la infancia
- La supervivencia a los 5, 10 y 20 años del diagnóstico de la enfermedad es del 90, 88 y 84%, respectivamente. Dicha supervivencia es similar a la del grupo de adultos con inicio de la enfermedad entre los 16 y los 40 años.

ES: esclerodermia sistémica; **EScd:** esclerodermia sistémica cutánea difusa; **EScl:** esclerodermia sistémica cutánea limitada; **HTA:** hipertensión arterial; **ssmR:** Skin Score modificado de Rodnan. FUENTE: J Rheumatol 2006; 33: 1004-13.

Anexo 4: Comparación entre el subtipo de Esclerosis Sistémica (ESc) pediátrica y de inicio en adultos y la distribución de autoanticuerpos.

	ESc inicio Juvenil	ESc inicio Adulto
Subtipos Clínicos (%)		
ES cutánea difusa	30-65	35-45
ES cutánea limitada	30-50	40-55
Sobreposición	10-39*	9-18
Positividad de Anticuerpos (%)		
Anticuerpos Antinucleares	78-97	90-99
Anticuerpos Anti-Topoisomerasa(ATA,Scl70)	20-46	20-40
Anti Centrómero (ACA)	2-15°	20-30
Anti-U1 Ribonucleoproteína (U1-RNP)	15-20*	5
Anti-polimiositis-esclerodermia (PM-Scl)	15*	5
RNA Polimerasa III (POL3)	2-4°	10-30

*Significativamente más alto en ESc de inicio juvenil comparado con ESc de inicio en edad adulta

°Significativamente más bajo en ESc de inicio juvenil comparado con ESc de inicio en edad adulta.

FUENTE: Foeldvari I. Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. Curr Opin Rheumatol. 2008;20:608-12.

Anexo 5: Claves para el diagnóstico de Esclerodermia Pediátrica

	E Limitada J (ELJ)	E Sistémica J ESJ)
Patrón del compromiso dérmico	*Esclerodermia unilateral o lineal (usualmente) * bilateral, compromiso diseminado de morfea pansclerótico o generalizada *Áreas discretas excepto morfea generalizado o pansclerótico severa *Lineal sigue las líneas de Blaschko	*Simétrica bilateral *En las extremidades, Generalmente circunferenciales, contiguas * La espalda se afecta menos
Características de la piel	*Engrosamiento / dureza de la piel *Eritema o color violáceo, en lesión o margen *La dispigmentación *Telangiectasia *Aspecto ceroso, textura suave *Calidez *Atrofia en los sitios de lesión -Piel -Grasa subcutánea *Pérdida focal de cabello de cuero cabelludo y / o bello facial	*Engrosamiento / dureza de la piel *Puede tener eritema y prurito con edema de mano *La dispigmentación *Telangiectasia *Calcinosis *Atrofia -Atrofia cutánea difusa -Fosas digitales, úlceras por FR *Cambios de color de FR *Cambios de NFC: patrón de esclerodermia
Autoanticuerpos	ANA + en casi 50%de pacientes	*ANA + en la mayoría de los pacientes *También están presentes otros autoanticuerpos y pueden servir de pronóstico
Compromiso Extracutáneo	*Compromiso de Articulaciones, la artritis puede estar lejos del sitio de la lesión cutánea *Lesiones en la cabeza: mayor riesgo de compromiso oral, ocular, cerebral *Problemas neurológicos: dolor de cabeza, convulsiones, neuropatía y otros problemas	*Articulaciones comunes, especialmente dedos. *Apertura oral limitada * compromiso común de órganos viscerales (intestino, pulmón, corazón, riñón) *Neuropatía poco común

FUENTE: Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. Pediatr Clin North Am 2012; 59:381-405.

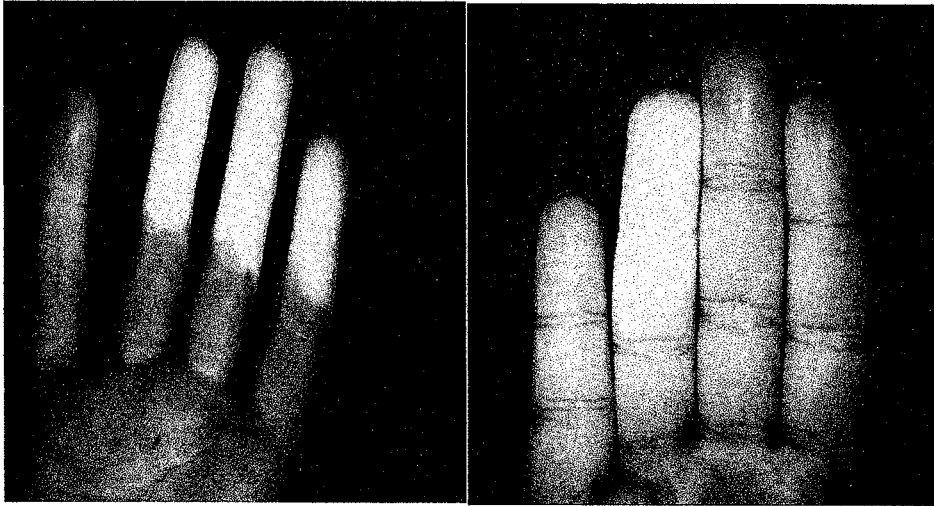
Anexo 6: Problemas musculoesqueléticos del Es juvenil. Compromiso de manos en la ESc juvenil temprana en niña de 5 años: Hinchazón de dedos, edema, artritis que afectan todos los dedos y ambas muñecas y cambios de hiperpigmentación e hipopigmentación, especialmente de la mano derecha y antebrazo.
FUENTE: Pediatr Clín N Am 2018; 65: 757-781



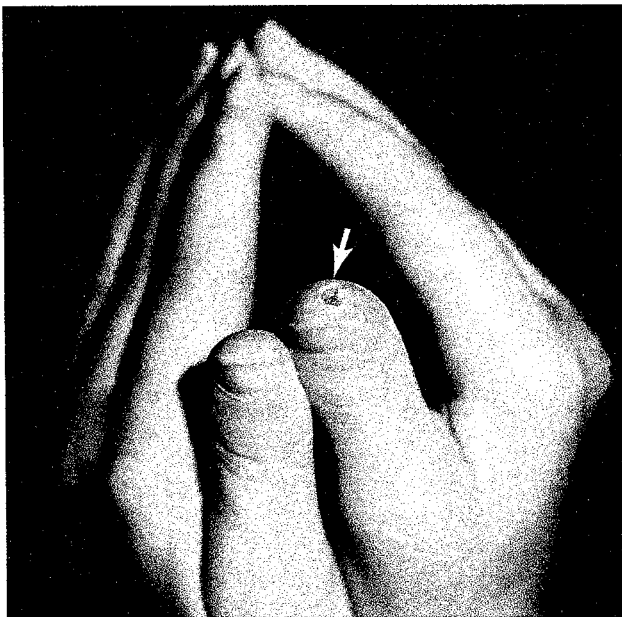
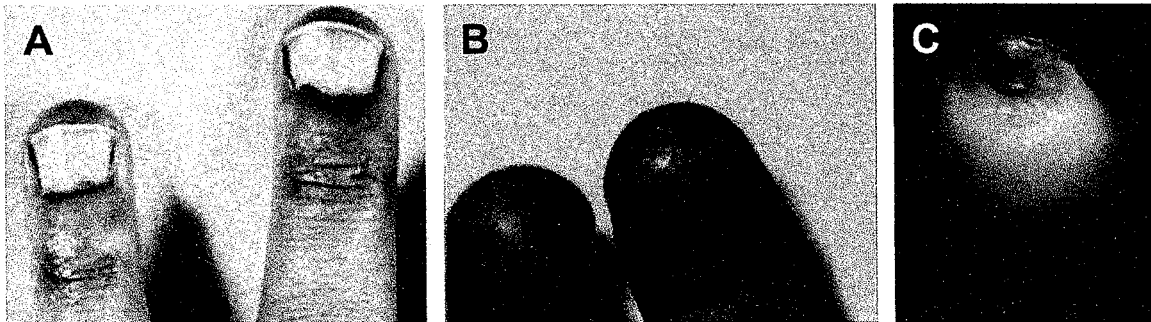
Anexo 7: Facies lisa de EScd. Este paciente EScd muestra rasgos faciales típicos con ausencia de arrugas y apariencia de piel suave, apertura oral limitada, teleangiectasias.
FUENTE: Pediatr Clín N Am 2018; 65: 757-781



Anexo 8: Fenómeno de Raynaud, demarcación nítida de palidez en este adolescente con FR después de exposición al frío. FUENTE: J Rheumatol 2000; 27:155-60

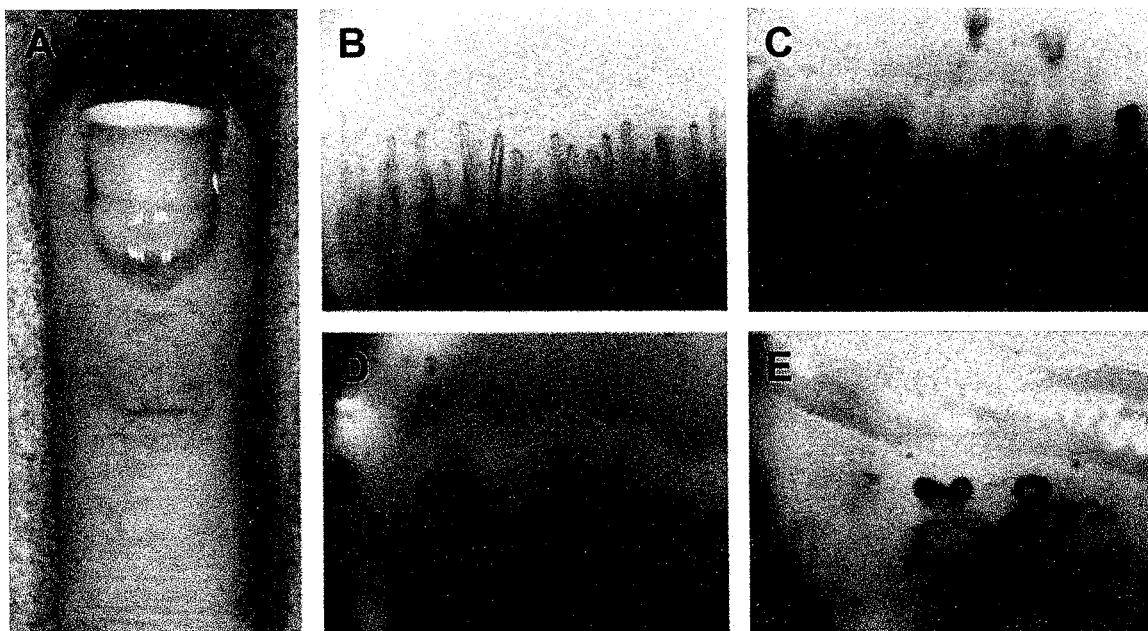


Anexo 9: Cambios de capilares de lecho ungueal (NFC) y pérdida de tejido digital asociados con FR en ESc. (B) Picaduras digitales leves. (C) ulceración profunda isquémica en un paciente con ESc. FUENTE: Grupo de estudio EULAR sobre microcirculación en enfermedades reumáticas. J Rheumatol 2000; 27:155–60



Lesión digital

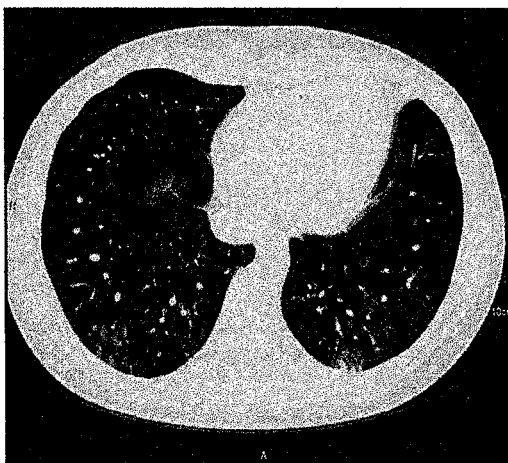
Anexo 10: Patrones capilaroscópicos: El exámen de capilares del lecho ungueal de pacientes con FR puede ayudar identificar aquellos en riesgo de desarrollar ES. (A) NFC se puede examinar mediante videocapilaroscopia con aceite de inmersión o gel lubricante colocada sobre el área a examinar. (B) Patrón capilar normal (C) cambios tempranos de ESc dilatación capilar, vasos gigantes (50 mm) y hemorragias, patrones de esclerodermia activa (D) tardía (E) muestran pérdida capilar con áreas avasculares. Hay neo angiogénesis en el patrón tardío. FUENTE: J. Rheumatol 2000;27:155-60



Anexo 11: Calcinosis. FUENTE: Pediatr Clin North Am 2012; 59:381-405.



Anexo12: EPID



Fuente: Zulian F. Scleroderma in children. Best Practice & Research Clinical Rheumatology.2018: 1-20.

BIBLIOGRAFÍA

1. Scalapino, K, Arkachaisri, T, Lucas, M. Esclerosis sistémica de inicio en la niñez: clasificación, características clínicas y serológicas y supervivencia en comparación con la enfermedad de inicio en el adulto. *J Rheumatol* 2006; 33 (5): 1004 -1013.
2. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, et al. Esclerosis sistémica en la infancia: características clínicas e inmunológicas de 153 pacientes en una base de datos internacional. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3971- 8.
3. Zulian F, Martín G. Childhood systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 9: 592-7.
4. Stern E, Denton C. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 367-82.
5. Grasseger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): Clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr*. 2008; 58: 19-28.
6. Peoples, C, Medsger, TA, Lucas, M. Diferencias de género en la esclerosis sistémica: relación con las características clínicas, el estado serológico y los resultados . *J Scleroderma Relat Disord* 2016; 1 (2): 177 - 240.
7. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, Mäkelä AL, et al. Incidencia de enfermedades sistémicas del tejido conectivo en niños: un estudio prospectivo a nivel nacional en Finlandia. *J Rheumatol* 1994; 21: 2143 - 6.
8. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. Corrección de: la incidencia, prevalencia y supervivencia de la esclerosis sistémica en el enlace de datos de investigación de práctica clínica del Reino Unido. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2601
9. Misra R, Singh G, Aggarwal P, Aggarwal A. Esclerosis sistémica de inicio juvenil: una experiencia de un solo centro de 23 casos de Asia. *Clin Rheumatol* 2007; 1259 - 62.
10. Asano Y. Esclerosis sistémica. *J Dermatol*. (2018) 45: 128 - 38.
11. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2018: 1-20.
12. Foeldvari I. Update on pediatric systemic sclerosis: similarities and differences from adult disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20:608-12.
13. Foeldvari I, Nihtyanova S, Wierk A, et al. Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 2422-6.
14. Torok KS. Pediatric scleroderma: systemic or localized forms. *Pediatr Clin North Am* 2012;59:381-405.

15. Li S. Localized Scleroderma and Systemic Sclerosis. *Pediatr Clin N Am* 2018; 65: 757-781
16. Zulian, F, Woo, P, Athreya, BH. Los criterios de clasificación provisional de la Sociedad Europea de Reumatología Pediátrica/Colegio Americano de Reumatología/Liga Europea contra el Reumatismo para la esclerosis sistémica juvenil. *Arthritis Rheum* 2007; 57 (2): 203-212.
17. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65(11): 2737-47.
18. Khanna, D, Furst, DE, Clements, PJ. Estandarización de la puntuación cutánea de Rodnan modificada para su uso en ensayos clínicos de esclerosis sistémica . *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2 (1): 11 - 18.
19. Ingegnoli F, Herrick A. Nailfold Capillaroscopy in Pediatrics. *Arthr Care Research* 2013; 65: 1393-1550.
20. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 905- 11.
21. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, et al. Una comparación entre los patrones de capilaroscopia de los pliegues ungueales en la edad adulta en la esclerosis sistémica juvenil y adulta: un estudio exploratorio de EUSTAR. *Microvasc Res* 2015; 102: 19-24.
22. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, et al, Tratamiento de la calcinosis cutis en esclerosis sistémica y dermatomiositis: revisión de la literatura. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 82(2):317-325.
23. Young A, Khanna D. Systemic sclerosis: a systematic review on therapeutic management from 2011 to 2014. *Curr Opin Rheumatol* 2015; 27(3):241-8.
24. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76 (8):1327-39.
25. Sullivan KM, Majhail NS, Bredeson C, Carpenter PA, Chatterjee S, Crofford LJ, et al. La esclerosis sistémica como indicación para el trasplante autólogo de células hematopoyéticas: declaración de posición de la sociedad estadounidense para el trasplante de sangre y médula ósea. *Trasplante de médula sanguínea Biol.* (2018) 24: 1961-4.
26. Stevens BE, Torok KS, Li SC, Hershey N, Curran M, Higgins GC, et al. Características clínicas y factores asociados con la discapacidad y el deterioro de la calidad de vida en niños con esclerosis sistémica juvenil. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 1806-13.
27. Martini G, Vittadello F, Kasapçopur O, et al. Factores que afectan la supervivencia en la esclerosis sistémica juvenil. *Reumatología* 2009; 48: 119-22.

28. Ardalan K, Zigler C, Torok K. Predictors of longitudinal quality of life in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 1082-7.
29. Baildam EM, Ennis H, Foster HE, Shaw L, Chieng AS, Kelly J, et al. Influencia de la esclerodermia infantil en la función física y la calidad de vida. *J Rheumatol*. 2011; 38: 167-73.
30. Fransen, J, Popa-Diaconu, D, Hesselstrand, R. Predicción clínica de la supervivencia a 5 años en la esclerosis sistémica: validación de un modelo de pronóstico simple en centros EUSTAR. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70 (10): 1788 - 1792.

Servicio de Reumatología

Dra. María Eliana Paz Gastañaga (Elaboradora)

Dra. Amparo Ibáñez Estrella

Dra. Kelin Velazco Alvarado

Dr. Manuel Ferrándiz Zavalier (Jefe de Servicio)