TOP TEN
ESCLEROSIS SISTÉMICA

Òscar Lorente Furió

R5 Medicina Interna

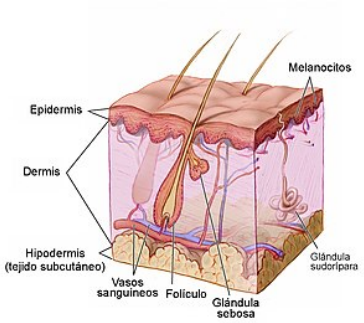
salud
servicio aragonés de salud

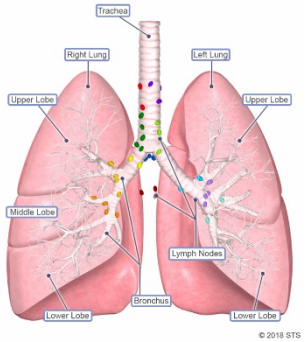
Hospital Universitario
Miguel Servet

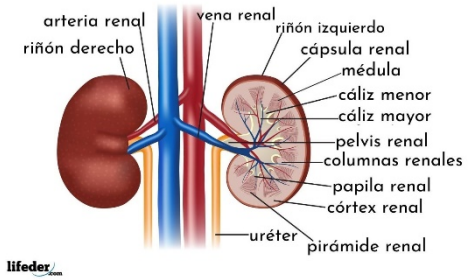
1

1 – Concepto

- **Enfermedad autoinmune** con **afectación sistémica** (piel, tubo digestivo, pulmón corazón y riñón)







- **Etiología desconocida**

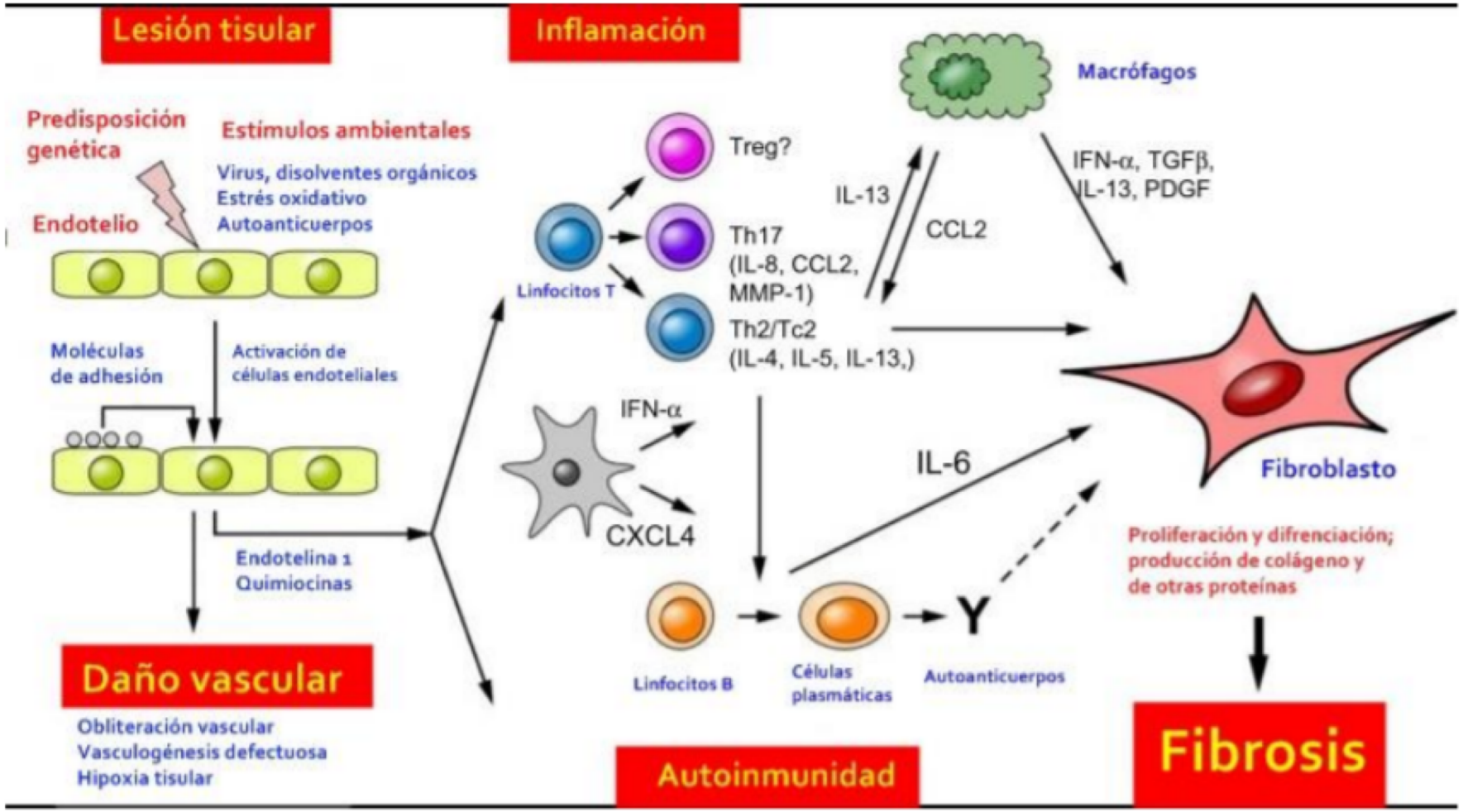
- **Fibrosis tisular** y alteraciones estructurales del **lecho vascular**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

2

2 – Etiopatogenia



Punto farmacológico nº17. Esclerosis sistémica. Junio 2017. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos..

3

3 - Clasificación

Esclerodermia sistémica

- **Cutánea difusa**
- **Cutánea limitada o sdre de CREST** (Calcinosis, Raynaud, Esófago, eSclrodactilia y Telangiectasias)
- **Sin afectación dérmica**
- **Preesclerodermia** (Raynaud, capilaroscopia y Ac +) → 80% evoluciona
- **Esclerodermia temprana**: preesclerodermia + alguna afect. visceral sin cumplir criterios

Esclerodermia localizada

- **Morfea en placas** (guttata)
- **Morfea generalizada**
- **Esclerodermia localizada lineal**

Síndromes esclerodermiformes

- **Inducidos por tóxicos**
- **Metabólicos:** DM
- **Inmunológicos:** fascitis eosinofílica

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition.

Richaud M, et al. Mise au point sur les sclérodermies très précoces et précoces. Rev Med Interne (2019)

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

4

4 – Clínica

- ♀ **de edad media** (40 años) → ↑ Agresividad raza negra
- **Síntomas generales**: mialgias, rigidez, astenia, pérdida de peso
- **Sdre de Raynaud (90-100%)***: estrés o frío

Sólo **2 fases**: 55% (pálida 92%)

***Enfermedad de Raynaud**: no se asocia a ninguna enfermedad sistémica (capilaroscopia y autoinmunidad normal

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

4 – Clínica

- **Cutánea (98-100%):**

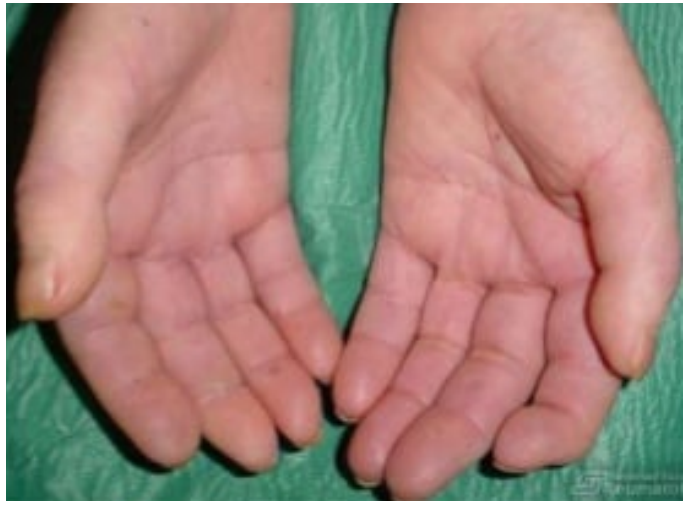
Limitada: manos, pies y antebrazos
Difusa: brazos y cara

  - **1º Fase edematosa**: dedos en salchicha
  - **2º Fase indurativa**: piel cérea, engrosada y difícil de pellizcar y en cara (**microstomía**)
  - **3º Fase atrófica**: contracturas en flexión, acroosteólisis, **úlceras** (en yemas en "mordedura de rata"), alteraciones de la pigmentación, calcinosis, **telangiectasias**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

4 – Clínica



Piel. 2010;25:252–66

Piel. 2010;25:252–66

4 – Clínica

- **Morfea/Esclerodermia:** si esclerosis aislada → **Forma generalizada**: placas en tronco

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

4 – Clínica

- **Músculo-esqueléticas (40-70%):** artralgias o poliartritis simétrica (manos y rodillas), engrosamientos tendinosos

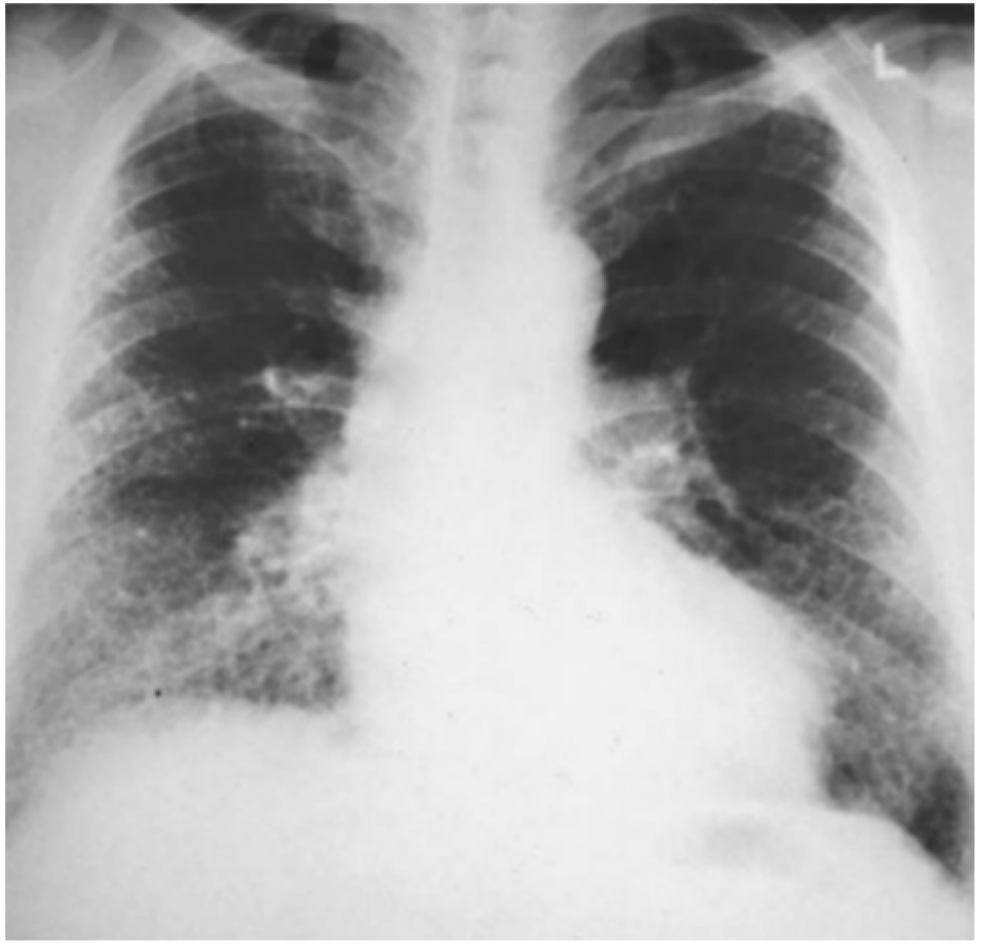
- **Gastrointestinales**:
  - **Esófago**: **RGE**, **disfagia** → Estenosis y esófago de Barret
  - Íleo paralítico, malabsorción, CBP en la forma localizada

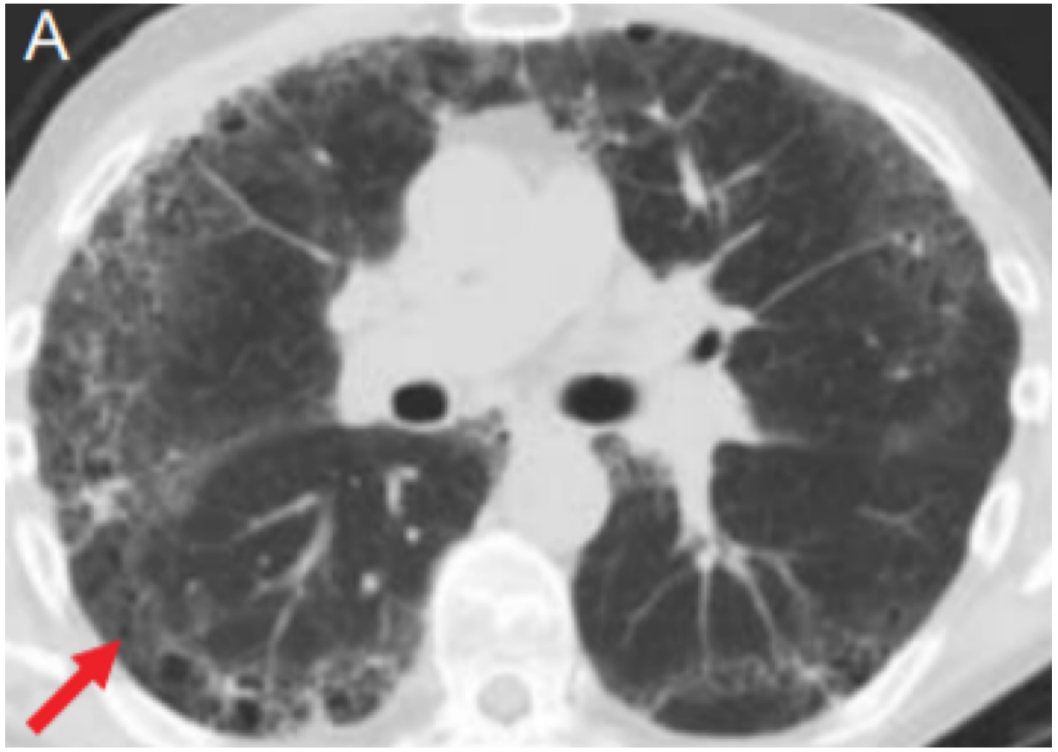
- **Pulmonar**.
  - **Fibrosis pulmonar lóbulos inferiores** + ↑Carcinoma bronquialveolar
  - **HTP**: primaria (10% forma limitada) o secundaria

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

4 – Clínica





4 – Clínica

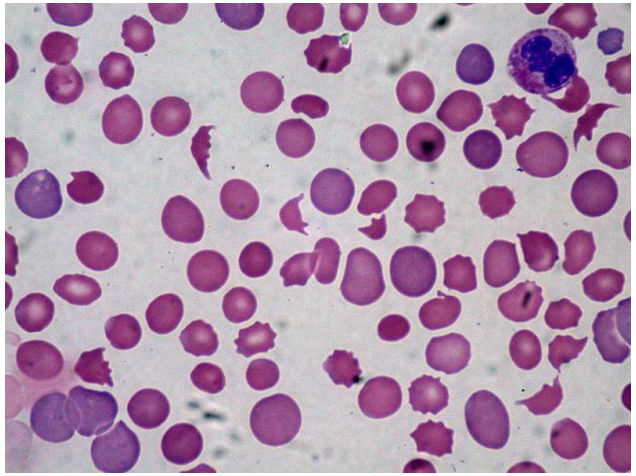
- **Renal**:
  - Proteinuria
  - **Crisis renal esclerodérmica**

→**FR**: **>15 mg/día corticoides**, **diuréticos**, forma difusa, anemia, derrame pericárdico, Ac anti-ARN polimerasa III…

→Criterios: **IRA (<1 mes)** + **HTA maligna** (>160/90 – Retinopatía G III-IV – Actividad renina x2) **+/- Anemia microangiopática** → Existe forma normotensa

- **Cardíaca:** pericarditis, IC, miocardiopatía y arritmias

- **Otros**.
  - **Síndrome seco**
  - Neuropatía periférica
  - Alteraciones tiroides (AI), hipogonadismo



Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

5

5 – Diagnóstico

-Laboratorio:

- **Inespecífico**:↑ VSG, ↑ CPK, anemia multifactorial, hipergammaglobulinemia

- **Anticuerpos**

○ **Ac específicos clasificatorios. ANA** (90%), patrón nucleolar (E)

❑**Anticentrómero** (50%). Forma **limitada** (70-80%)

❑**AntiScl70** o **antitopoisomerasa 1** (20-25%). Mayoría forma **difusa** → **Neumopatía**

❑**Antinucleolares** (20%): **antiRNA polimerasa I, II y III** → Forma difusa, crisis renales y cáncer

- Puede haber pacientes con **ANA + y los 3 Ac principales negativos** → Hay otros Ac que participan
- Lo que es muy raro es **Esclerodermia con ANA-** → **Replantear diagnóstico** (¿sdre esclerodermiforme?)

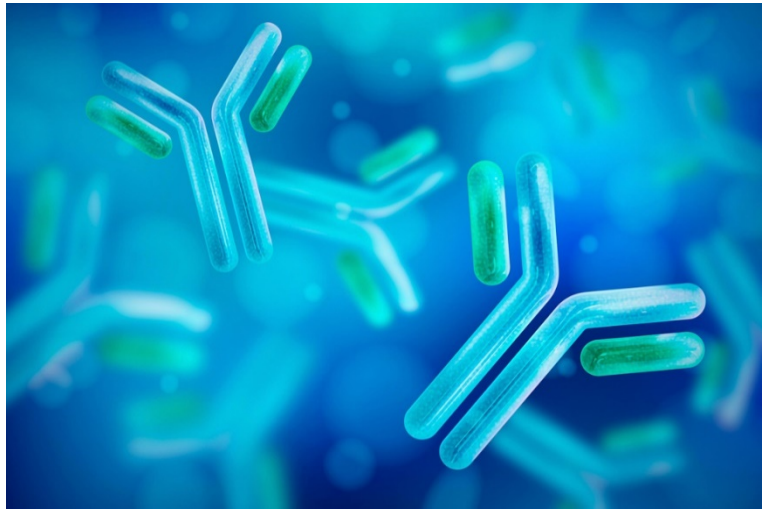
Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

5 – Diagnóstico

-Laboratorio:

- **Otros Ac específicos (no clasificatorios)**:
  - ❑**Ac anti-PM-Scl** (10%) → Overlap
  - ❑**Ac anti-Th/To** (2-5%, RNPs). Específicos → Neumopatía
  - ❑**Ac anti-U11/U12 RNP** (2-3%, RNPC3) → Neumopatía y GI
  - ❑Ac anti-IFI16
  - ❑Ac anti-U3RNP (fibrilarina) → Forma difusa
  - ❑Ac anti-U1RNP → EMTC
  - ❑Ac anti-BICD2 → Miopatía y neumopatía
  - ❑Ac anti-Ku → Miopatía



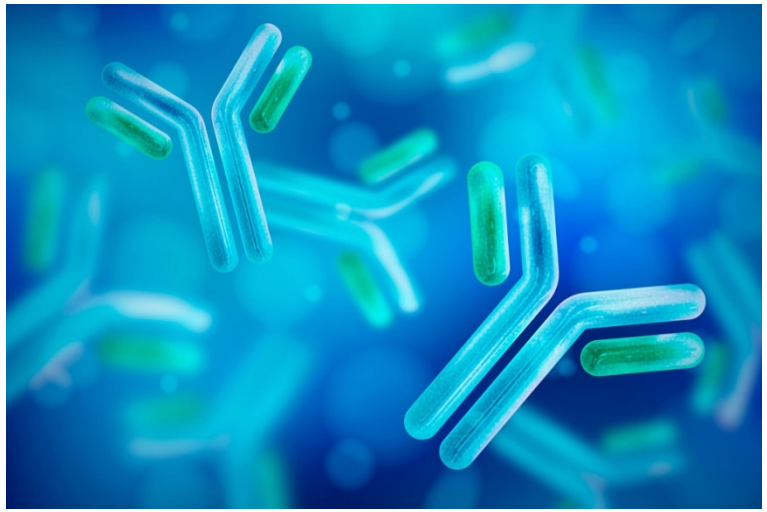
Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

5 – Diagnóstico

-Laboratorio:

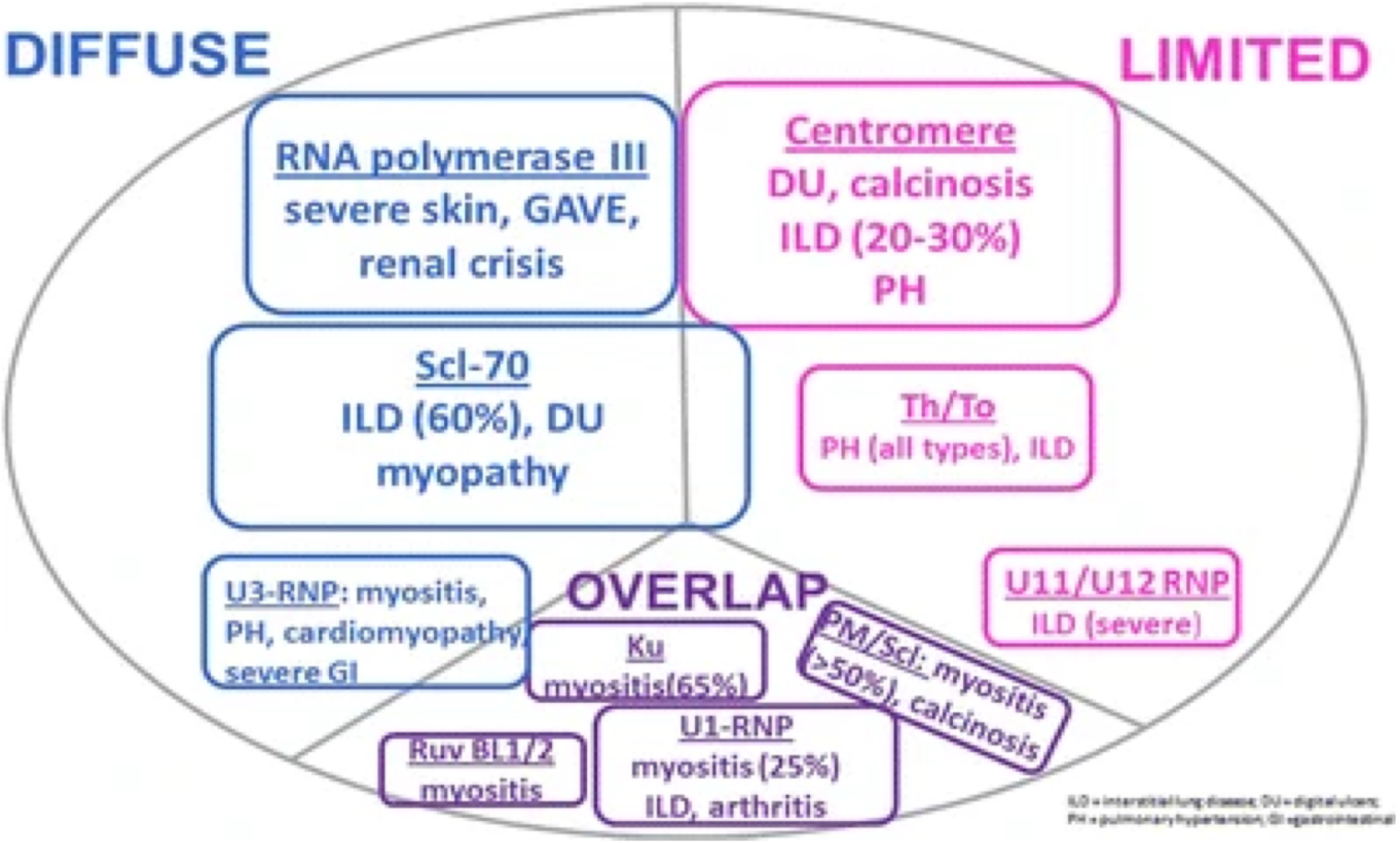
- **Ac asociados**: solicitar ENA (Ro, La, Sm y RNP)
  - ❑**Antifosfolípidos** → HTP, isquemia digital y trombosis
  - ❑**ANCA** (10%)
  - ❑**FR** (25%)
  - ❑**Anti-CCP** (10%) → Forma difusa y artritis → Overlap SE + AR sin buena respuesta a MTX
  - ❑**AMA** → CBP
  - ❑**Ro-52** → Neumopatía agresiva



Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

5 – Diagnóstico



5 – Diagnóstico

-Raynaud:

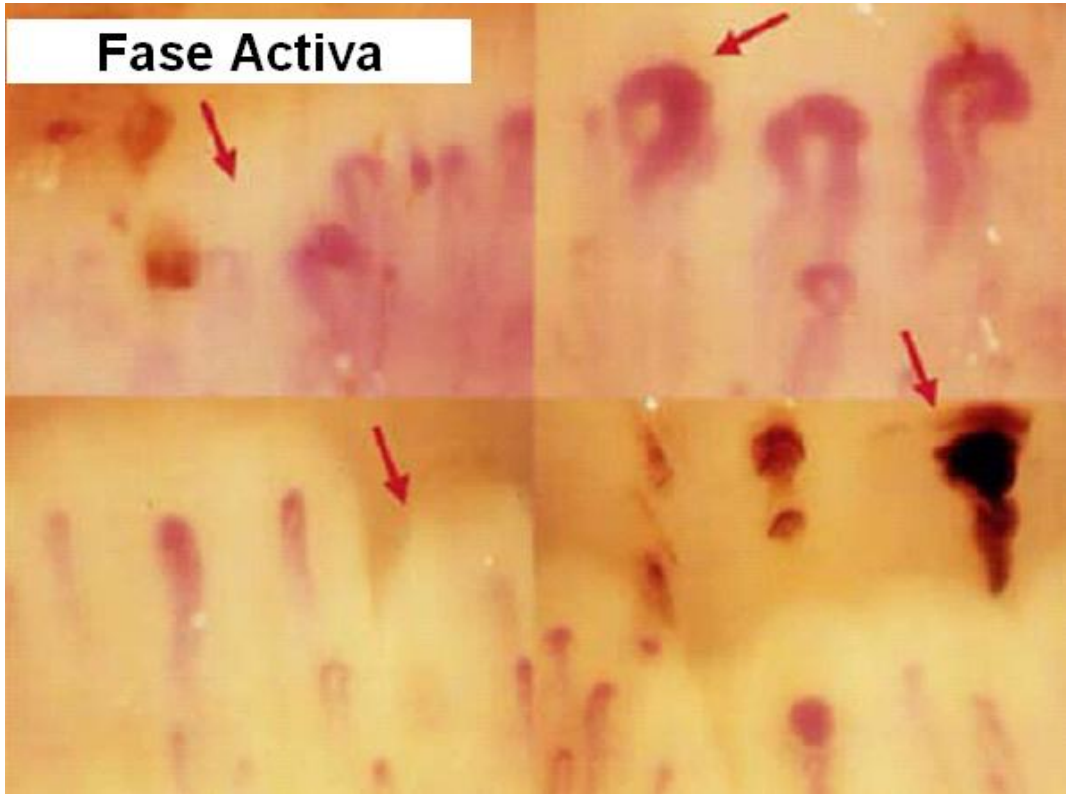
- **Capilaroscopia**: Raynaud vs esclerodermia (dilataciones y pérdida de capilares) vs otras conectivopatías

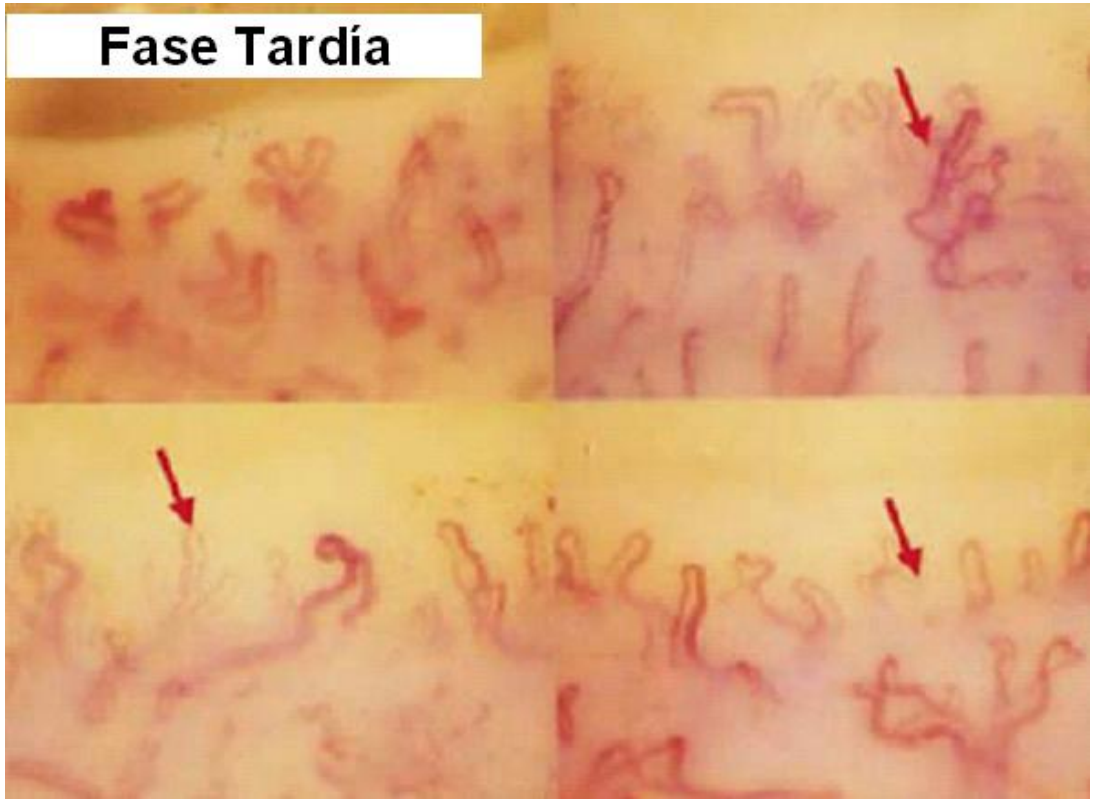
PATTERN (Cutolo)	**PRECOZ**	**ACTIVO**	**TARDÍO**
Megacapilares	±	**+++**	**+**
Hemorragias	±	**+++**	**+**
Desestructuración	**-**	**+**	**+++**
Pérdida capilar	**-**	**+**	**+++**
Ramificación	**-**	±	**++**
Edema	**-**	±	**-**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

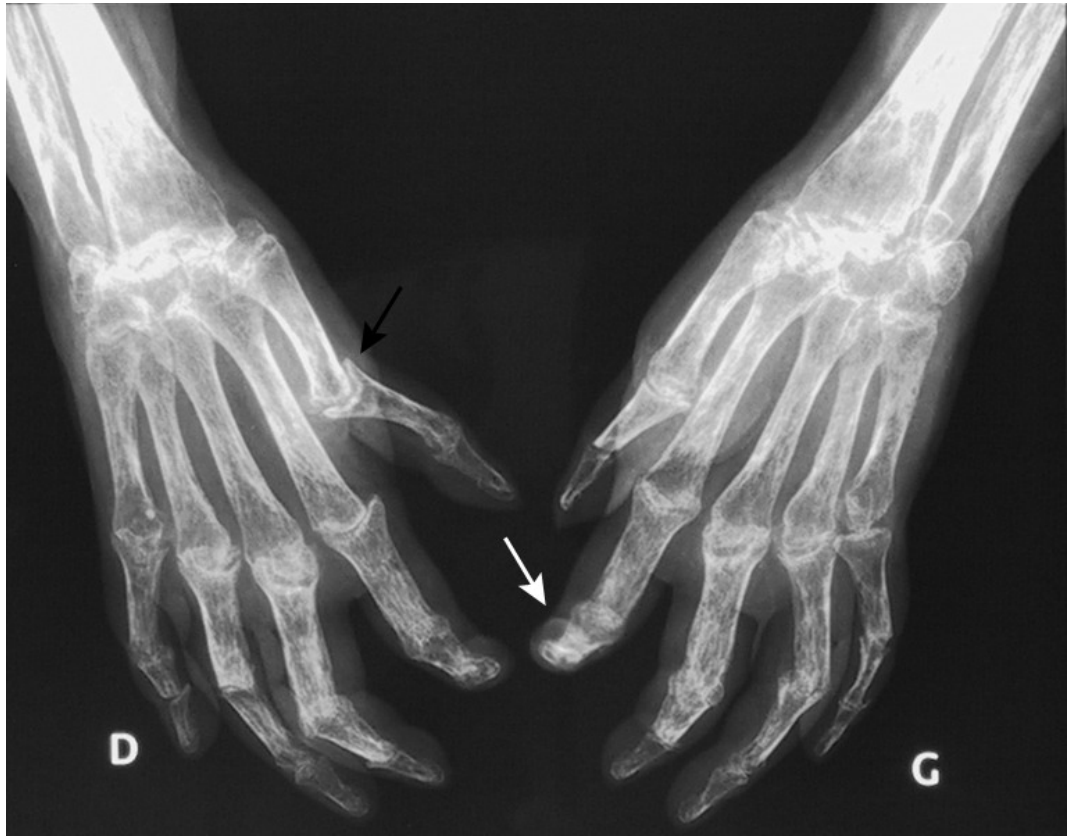
5 – Diagnóstico





5 – Diagnóstico

-Rx músculoesquelética (calcinosis y acroosteolísis)



Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

5 – Diagnóstico

-**Rx tórax** → **TAC-AR** (al menos al diagnóstico)

-**Pruebas funcionales respiratorias** con pletismografía y DLCO

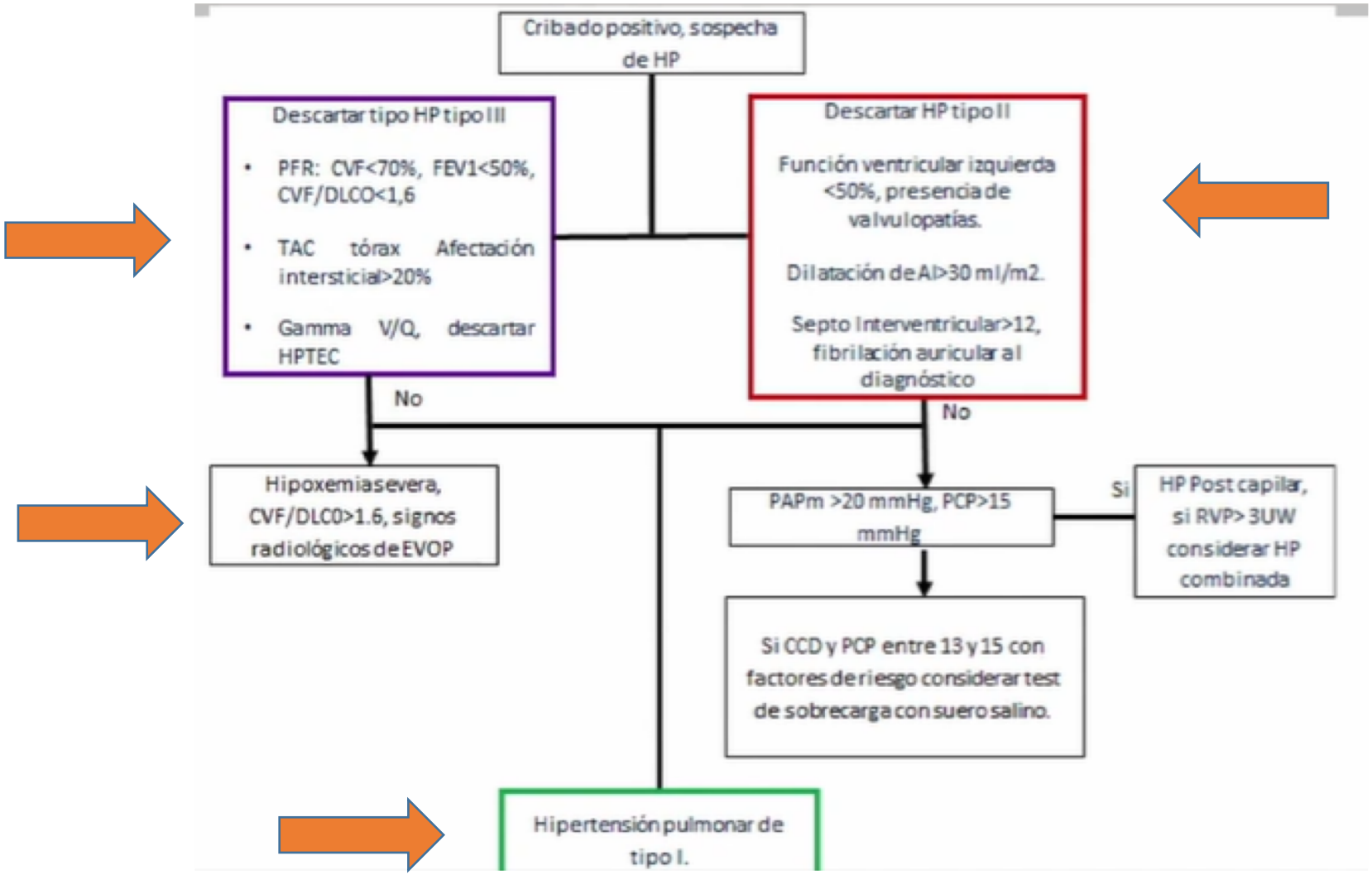
-**ECG y ecocardiograma** → Descartar HTP → **Cateterismo derecho** (PCP alta o no)

	mPAP	PAWP	PVR	Clinical groups
Pre-capillary PH	>20 mm Hg	≤15 mm Hg	≥3 UW	1,3,4,5
Isolated post-capillary PH (IpcPH)	>20 mm Hg	>15 mm Hg	<3 UW	2,5
Combined pre- and post-capillary PH (CpcPH)	>20 mm Hg	>15 mm Hg	≥3 UW	2,5

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

5 – Diagnóstico



5 – Diagnóstico

-**Manometría esofágica, esofagograma y ph-metría**

-**Crisis renal**: frotis, fondo de ojo, ecodoppler renal, ANCA +/- biopsia renal

Anualmente, si hay afectación pulmonar, se solicita:

- **PFR → ↓ CVF > 10% o DLCO > 15% → TAC-AR**
- **ETT → PsAP >40 mmHg o signos indirectos de HTP→ Cateterismo derecho**
- **+/- TM6M**
- **Control de TA**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

6

6 – Criterios diagnósticos

Criterios de clasificación (ACR/EULAR 2013)

Engrosamiento cutáneo de ambas manos proximal a MCF (criterio suficiente)	9
Engrosamiento cutáneo de dedos de las manos (sólo la puntuación mayor) - Dedos en salchicha - Esclerodactilia	 2 4
Lesiones digitales (sólo la puntuación mayor) - Úlceras digitales - Lesiones cicatriciales en dedos	 2 3
Telangiectasias	2
Alteraciones capilaroscópicas	2
Afectación pulmonar (máximo 2 puntos) - Hipertensión arterial pulmonar - EPI	 2 2
Fenómeno de Raynaud	3
Anticuerpos relacionados con esclerodermia (Anticentrómero, anti-Scl70, anti-RNA-pol-III)	3

Una puntuación de **≥9** **clasifica al paciente como esclerosis sistémica**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

7

7 – Comparación formas de esclerosis sistémica

	Limitada	Difusa
Raynaud	**Años de evolución** previos a la clínica	Reciente (**<1 año** antes de la clínica)
Engrosamiento cutáneo	**Distal** en dedos, extremidades y cara	**Generalizado** en extremidades, cara y tronco
Afectación visceral	**Tardía** -**Esófago, HTP** -**Cirrosis biliar primaria** -Rara la afectación cardíaca y renal	**Temprana y extensa**: -**Fibrosis pulmonar, gastrointestinal** y **cardíaca** -**Crisis renovasculares**
Inmunología	**Anticentrómero** 70-80%	**Anti Scl-70** 40% **Anti-RNA-pol-I/II-/III** 12-15% Anticentrómero 10%
Capilaroscopia	**Asas dilatadas sin pérdida capilar**	**Megacapilares y pérdida capilar**
Pronóstico	**Mejor** (muerte por HTP y CBP)	**Malo** (muerte por afectación renal, cardíaca o pulmonar)

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

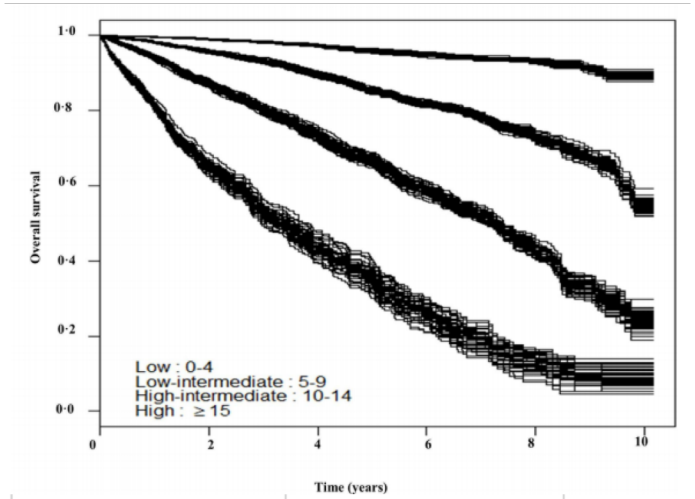
8

8 – Pronóstico

- **Mayoría de enfermos → Curso prolongado** con evoluciones lentas (10-20 años hasta aparición de síntomas respiratorios)

- Un % reducido → **Curso rápidamente progresivo (♂, jóvenes y Ac mal pronóstico)**

SCOpE (0-32)		Puntuación
50-65a	no	3
>65a	no	6
Varones	no	1
Cutánea Difusa	no	1
CRE	no	2
Disnea impte	no	3
Úlceras digitales	no	1
Contractura	no	1
Debilidad muscular	no	1
PCR elevada	no	4
Proteinuria	no	3
FEVI<50%	no	2
EPID	no	1
DLCO<60%	no	4
FVC<70%	no	2
MORTALITY 3Y	**low-intermediate**	**0**



SCORE	RISK	3Y SURVIVAL
0-4	LOW	0,98
5-9	low-intermediate	0,93
10-14	high-intermediate	0,8
>14	HIGH	0,53

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

9

9 - Tratamiento

- **Tratamiento de los FRCV**

Previo al inicio del tratamiento:
- **Actualización vacunación**
- **Serología VHB**, **VHC**, **VIH**, triple vírica, tétanos, varicela
- **IGRA**
- **+/- Serología Chagas y/o Strongyloides**

- **Afectación cutánea**

○ Estado inflamatorio:
  - ❑**Corticoides** 0’25mg/kg/día un mes con reducción hasta 5mg de mantenimiento
  - ❑**Metotrexato** 15mg/semana

○ **Calcinosis:** diltiazem (60-480mg/día), colchicina (1-2mg/dia), HCQ, AINEs… → Mala respuesta

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

9 - Tratamiento

- **Raynaud/úlceras cutáneas**

- ❑ Protección frente al frío. Evitar beta-bloqueantes, anfetaminas, AINEs…
- ❑ **AAS** 100mg/24h
- ❑ **Antagonistas calcio**: amlodipino (5-20mg/dia) o nifedipino (10mg/8h) → Si RGE/calcinosis: diltiazem 60mg/8h
- ❑ Otros: IECA, ARA-II, **Bosentán** 62’5mg/12h, **Sildenafilo** 20mg/8h, tratamiento tópico nitroglicerina 2%
- ❑ **Isquemia digital**: HBPM dosis terapéuticas + Bosentán + Alprostadil 3 amp (60mcg) en 250cc SG5% en 3 horas durante 5 días → Infiltración xilocaína / Simpatectomía qx / Revascularización / Amputación

Semin Fund Esp Reumatol. 2011;12:2-9

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

9 - Tratamiento

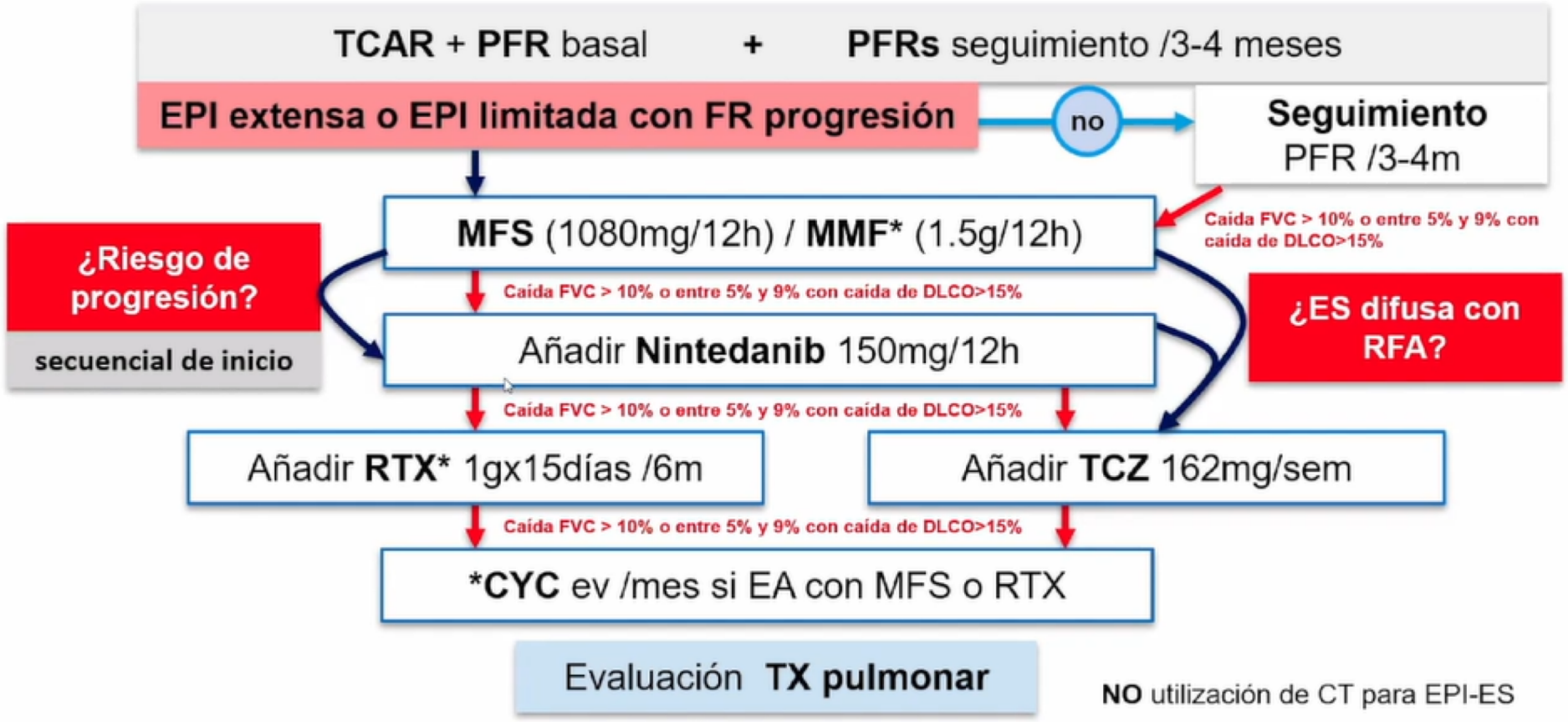
- **EPID**
  - Tratamiento si la **CVF es <70%/descenso >10%/ lesiones en TACAR >20%**

  - Ir revalorando **respuesta cada 3-4 meses: si mejoría de la CVF o pérdida <10% mantener tto**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

9 - Tratamiento



RTX* utilizar en segunda línea asociado a MFS si presenta miositis o presenta artritis y no es dcSSc temprana ni presenta RFA o no tolera TCZ
*CYC: si RTX o TCZ no se toleran o no son eficaces

9 - Tratamiento

- **Hipertensión pulmonar**

- Medidas generales: ¿anticoagulación?, diuréticos, O2, digoxina, ejercicio…
- **Prueba vasodilatadora aguda**:
  - ❑ **Significativa y sostenida** → **Calcioantagonistas** (nifedipino, amlodipino, diltiazem)
  - ❑ **No sostenida** (no respondedor)

1º Línea

→**Antagonistas endotelina-1** (ambrisentán 5 mg/24h, bosentán 62,5mg/12h, macitentán 10 mg/24h),

→**Riociguat** 1mg/8h

→**Inhibidores de la fosfodiesterasa 5** (sildenafilo 20mg/8h, tadalafilo 40mg/24h)

→**Agonistas del receptor IP de prostaciclina** (selexipag 1600 microg/12h)

2º Línea

→**Prostanoides** (epoprostenol iv 12-25 microg/kg/min, iloprost inhalado/4h)

Pueden combinarse +/- trasplante pulmonar

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

9 - Tratamiento

- **Afectación renal:**
  - HTA: IECA/ARA-II o ACA. Evitar diuréticos (crisis renal)
  - Crisis renal esclerodérmica: IECA +/- ARA-II, ACA o nitroprusiato iv +/- diálisis

- **Afectación gastrointestinal**
  - ERGE→ IBP y procinéticos
  - Esofagitis → IBP
  - Estenosis esofágica → Dilataciones periódicas

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

10

10 – Síndromes esclerodermiformes

Fascitis eosinofílica:

- **Engrosamiento fascia** → Músculo, TCS y dermis
- **1º Edema y dolor** (piel de naranja) **2º Fibrosis** → Extremidades, tronco y cara
- **Eosinofilia periférica y en tejidos**
- **Tratamiento: corticoides** o resolución espontánea

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

10 – Síndromes esclerodermiformes

Inducidos por sustancias

- **Sdre mialgia-eosinofilia:**
  - **Ingesta de L-triptófano adulterado**

- **Sdre del aceite tóxico:**
  - **Ingesta de aceite de colza** (España, 1981)

- **Otros: consumo de cloruro de polivinilo, bleomicina, pentazocina, cocaína y anfetaminas…**

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

10 – Síndromes esclerodermiformes

Síndromes pseudoesclerodermiformes

- **Escleroderma de Buschke:** induración súbita simétrica **en** cuello, hombros, brazos y cara → Relación con **DM** e infecciones víricas (resolución espontánea)

Longo L, Fauci S, Kasper L, Jameson JL, Hauser SL, Loscalzo J. Harrisson's Principles of Internal Medicine. 18th Edition

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M., Hernández-Rodríguez J, Cid MC. Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Diagnóstico y tratamiento. 5º Edición

Conclusiones

- **Enfermedad poco frecuente pero potencialmente grave**

- **Sospecha**: **Raynaud** + **Esclerosis cutánea** + **Afectación visceral**

- **Diagnóstico:**
  - **Capilaroscopia** importante en diagnóstico y seguimiento
  - **ANA siempre positivos → Anticentrómero, Scl-70, RNA pol →** Otros
  - **Criterios bien definidos** → Si no cumple → Preesclerodermia / Temprana / Sdres esclerodermiformes

- **Seguimiento anual** con PFR, ecocardio y test marcha → TAC-AR / Cateterismo derecho

- **Detectar progreso rápido** → Tratamiento agresivo