



Facultad de Medicina



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”
U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DR. ANTONIO FRAGA MOURET

“EFICACIA Y SEGURIDAD DE MICOFENOLATO DE MOFETILO EN PACIENTES MEXICANOS CON
AFECCION PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA

DR GIL VELAZQUEZ ISRAEL NAYENSEI

ASESOR DRA MARIA DEL PILAR CRUZ DOMINGUEZ



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.

Dr. Jesús Arenas Osuna

División de Educación en Salud

Dra. Olga Lidia Vera Lastra.
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO

Dr. Israel Nayensei Gil Velázquez

R-2009-3501-51

INDICE.

1.- RESUMEN	1
2.-ABSTRACT	2
3.-INTRODUCCION.....	3
4.-MATERIAL Y METODOS.....	7
5.-RESULTADOS.....	12
6.-DISCUSION.....	18
7.-CONCLUSIONES.....	21
8.-BIBLIOGRAFIA.....	22
9.-ANEXOS.....	28

RESUMEN

TÍTULO: EFICACIA Y SEGURIDAD DE MICOFENOLATO DE MOFETILO EN PACIENTES MEXICANOS CON AFECCION PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA

Objetivo: Conocer la **eficacia y seguridad** del tratamiento con micofenolato de mofetilo sobre la capacidad vital forzada (CVF) en fibrosis pulmonar asociada a esclerodermia.

Material y métodos. Ensayo clínico antes y después, incluyó 21 mujeres con esclerodermia difusa con compromiso pulmonar activo (por TACAR y espirometría), sin mejoría con otros tratamientos. Se trató con 1-2g/día de micofenolato de mofetilo (MMF) durante un año. La seguridad fue evaluada con hematimetría mensual y cuestionario sobre efectos adversos. El análisis estadístico mediante prueba T pareada en variables cuantitativas y Chi cuadrada en variables cualitativas.

RESULTADOS. El tiempo de evolución fue entre 2 y 10 años, índice de Rodnan entre 6 y 32 puntos. La espirometría mejoró en 10 pacientes (47.61%), 9 no modificaron (42.86%) y 2 empeoraron (9.52%). La CVF mejoró: 2.3 ± 0.46 vs 2.5 ± 0.56 litros, $p=0.045$. La relación FEV1/CVF(%) mejoró: 84.3 ± 7.7 vs 81 ± 6.7 , $p=0.02$; presión arterial de bióxido de carbono se redujo: 32 ± 1.7 vs 30 ± 2.1 mmHg, $p=0.01$; presión arterial de oxígeno: 64.8 ± 4.8 vs 67 ± 2.95 , $p=0.03$; saturación de oxígeno: 91.57 ± 2.2 vs $93 \pm 1.27\%$, $p=0.01$; no hubo diferencia estadísticamente significativa en flujo espiratorio forzado, flujo espiratorio pico ni fracción espiratoria forzada al 1 segundo. Los efectos adversos: náuseas (71.42%), gastritis (38.09%), vómito (14.28%), dolor abdominal (14.28%), melena esofagitis, anemia, trombocitopenia y leucopenia (4.79%). La dosis de micofenolato tolerada en los pacientes fue 3 tabletas promedio/día.

CONCLUSIONES. El MMF es una alternativa eficaz y segura en afección respiratoria aguda asociada a esclerodermia.

Palabras clave: micofenolato de mofetilo, esclerodermia, espirometría.

ABSTRACT

TITLE: EFFICACY AND SAFETY OF MICOPHENOLATE MOFETIL IN MEXICAN PATIENTS WITH INTERSTITIAL PULMONARY DAMAGE. ASSOCIATED TO SCLERODERMA

Objective: To determine the efficacy and safety of micophenolate mofetil therapy (MFM) on forced vital capacity (FVC) in pulmonary fibrosis in mexican patients with scleroderma.

Material and methods. Before and after clinical trial, included twenty one women with diffuse scleroderma with lung involvement asstet (HRCT and spirometry) did not improve with other treatments, He was treated withMFM at a dose of 1-2g/day for one year. Safety was assessed by monthly laboratory studies and questionnaire on adverse effects. Statistical analysis by paired t-test in quantitative and Chi square in qualitative variables.

RESULTS. Evolution time was between 2 and 10 years, Rodnan index between 6 and 32 points. Spirometry improved after MFM therapy in 10 patients (47.61%), 9 did not change (42.86%) and 2 worsened (9.52%). FVC improved: 2.3+-0.46 vs 2.5+-0.56 litres, p=0.45). FEV1/CVF also improved: 84.3+-7.7 vs 81+-6.7%,p=0.02, arterial pressure of carbon dioxide was reduced: from 32+-1.7mmHg,p=0.01, arterial oxygen pressure: 64.8+-4.8 vs 67+-2.95,p=0.03, arterial oxygen saturation(%): 91.57+-2.2 vs 93+-1.27;p=0.01, there was no statistically significant difference in forced expiratory flow, peak expiratory flow or forced expiratory fraction at 1 seconds. Adverse effects: nausea(71.42%), gastritis(38.09%), vomiting(14.28%), abdominal pain (14.28%), melena, esophagitis, anemia, thrombocytopenia and leukopenia (4.79%). The dose of MFM was tolerated in patients average three tablets per day.

CONCLUSIONS. Mycophenolate mofetil is an effective and safe alternative therapy in respiratory disease in scleroderma.

Key words: mycophenolate mofetil, scleroderma, spirometry.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE MICOFENOLATO DE MOFETILO EN PACIENTES MEXICANOS CON AFECCION PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA

INTRODUCCION:

El termino esclerodermia significa literalmente “piel dura,” pero la esclerodermia (también conocida como la esclerosis sistémica (ES) es mucho más que solo una enfermedad de la piel, ya que estos pacientes también tienen problemas con los órganos internos. Tres características (la fibrosis excesiva, la vasculopatía, y la auto-inmunidad) ocasionan las diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad. Esclerodermia tiene una incidencia de aproximadamente 10 casos por millar de población al año¹ La prevalencia de la enfermedad intersticial pulmonar (EIP) depende del método diagnóstico que se utilice, alcanzando a un 75% en los casos diagnosticados por anatomía patológica, superando el 90% si se asocia esta última a tomografía computarizada de alta resolución (TACAR). Los síntomas más frecuentes son disnea de esfuerzo, tos seca y fatiga²⁻³. Las pruebas de función respiratoria muestran un patrón restrictivo. Se ha visto que la sobrevida está relacionada en forma inversa al grado de alteración en las pruebas de función pulmonar (PFP), siendo la sobrevida acumulada a 10 años de un 87% en enfermos con patrón restrictivo leve o normal con capacidad vital forzada (CVF>75%), 75% en pacientes con restricción moderada (CVF 50%-75%) y de un 58% en casos de restricción severa (CVF < 50%). Un 40% de los pacientes desarrolla enfermedad pulmonar restrictiva severa o moderada en las PFP⁴.

Capacidad pulmonar total. Una forma de demostrar las alteraciones del intercambio gaseoso, sobre todo en etapas tempranas, es a través de la difusión de monóxido de carbono, incluso ésta se ha encontrado reducida en casos de neumonitis intersticial difusa (NID) con radiografía de tórax normal⁴ Se dice que existe NID definida cuando las pruebas de función respiratoria muestran disminución de por lo menos dos de los siguientes parámetros: capacidad pulmonar total (CPT), capacidad vital forzada (CVF) o capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La anormalidad más temprana que se detecta en las pruebas de función respiratoria es la disminución de DLCO, que está relacionado con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos. En la forma difusa de la ES se observa principalmente un patrón restrictivo caracterizado por disminución de la CPT y/o la CVF y daño en el intercambio gaseoso, con disminución de la DLCO. El mayor deterioro es en los primeros 4 años de la enfermedad. La disminución de la DLCO es el mejor índice de extensión del daño pulmonar, e incluso es más sensible que la TACAR con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%⁵.

Una disminución de la CPT mayor del 40% está asociada con un mal pronóstico, con una sobrevida del 9% a los 5 años, mientras que una reducción de la CPT menor del 40% se relaciona con tasas de sobrevida del 75%⁶.

Existen otros estudios para poder estudiar la repercusión pulmonar debida la esclerosis sistémica como lo es el lavado bronquioalveolar⁷⁻¹⁵, citología de esputo¹⁰⁻²², y la misma TACAR²⁴, pero tiene una sensibilidad y especificidad mas baja que la DLCO, CPT y CVF (ver ANEXO: Estudios diagnósticos para Esclerosis Sistémica con afección pulmonar). No obstante, la prueba estándar de oro para diagnosticar la presencia de neumopatía producida por Esclerosis Sistémica es el estudio histopatológico pero muestra muchas veces este tipo de estudio es complicado realizarlo en el paciente in vivo²³.

Tratamiento. Los corticoides son el tratamiento de elección para algunas enfermedades pulmonares intersticiales, sobre todo las que tienen un fondo inmunitario/autoinmunitario; sin embargo, no se ha comprobado que sean de utilidad para la forma idiopática y su uso en ES debe ser discreto, pues se puede precipitar una crisis renal en estos enfermos²⁵. No obstante, se continúa utilizando dosis bajas de esteroides orales (10 mg de prednisona) en combinación con un agente inmunodepresor.

Si bien aún no se dispone de un tratamiento que altere el curso de la enfermedad, estudios aleatorizados sugieren promisorios resultados con Ciclofosfamida (CF) en términos de mejoría sintomática, así como estabilización y mejoría de la CVF. La CF es el agente más ampliamente utilizado para la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) secundaria a ES; Un estudio abierto comunicó el uso de CF oral (2 mg/kg/día) durante un período de 1 año en 33 pacientes con alveolitis activa, con buena respuesta con conservación o mejoramiento de la DLCO, así como el patrón radiológico de la TACAR²⁶. Recientemente Tashkin y colaboradores²⁶ publicaron un estudio clínico, doble ciego y controlado con placebo, de CF oral (< 2 mg/kg/día) durante 1 año; donde los resultados mostraron mejoría en la disnea, la CVF y la CPT, sin embargo no se comunicó mejoría en el intercambio gaseoso. Los efectos adversos fueron mayores en este grupo, pero sin diferencias significativas. Liossis y colaboradores²⁷ publicaron recientemente la respuesta de 5 pacientes en un estudio abierto con el uso de mofetil micofenolato y dosis bajas de corticoides durante 4 a 6 meses, y obtuvieron mejoría en la disnea, tos, CVF, DLCO y los cambios en la TACAR. En un estudio abierto, 8 pacientes fueron tratados durante 1 año con azatioprina (Aza); la CVF mejoró en 5 pacientes y los otros 3 permanecieron estables^{28,34}.

Micofenolato de mofetilo (MMF). Es el éster 2-morfolinoetílico del MPA (Acido Micofenolico). El MPA es un inhibidor potente, selectivo, no competitivo y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa (IMPDH); inhibe, por tanto, la síntesis de novo del nucleótido de la guanosina, sin incorporación al ADN. Dado que los linfocitos T y B dependen de manera decisiva para su proliferación de la síntesis de novo de purinas, el MPA tiene unos efectos citostáticos más potentes en los linfocitos que en otras células. Es muy eficaz en la profilaxis del rechazo de órganos y en el tratamiento del rechazo de órganos resistente en pacientes sometidos a alotrasplante renal²⁸. La principal consecuencia de la inhibición de la IMPDH es la depleción del GMP intracitoplasmático y, consecuentemente, del GTP y dGTP. La acción del MMF es selectiva sobre los linfocitos y los monocitos, ya que dependen del a síntesis de novo para obtener nucleótidos de guanosina mientras que otros tipos celulares pueden usar otra vía alternativa. Los principales efectos de este bloqueo metabólico son: inhibición de la proliferación celular, alteraciones en la glicosilación de ciertas moléculas de adhesión e inhibición de la sintasa inducible del óxido nítrico²⁹. El micofenolato de sodio se absorbe ampliamente tras su administración oral. Debido al recubrimiento entérico del comprimido, el MPA tarda 1,5-2 h en alcanzar su concentración máxima. La absorción no se modifica con la ingesta de alimentos a comparación de estado de ayuno. Tanto el MPA como el glucurónido del MPA se unen fuertemente a las proteínas plasmáticas en un porcentaje del 97 y del 82%, respectivamente. La concentración de MPA libre puede aumentar en condiciones de disminución de los lugares de unión a proteínas. La vida media del MPA es de 12 h tras la administración de micofenolato sódico. Su aclaramiento es de 8,6 l/h. El proceso del metabolismo de mocofenolato sódico es directo. El MPA se metaboliza principalmente mediante la glucuronil transferasa, que lo convierte en el glucurónido fenólico del MPA (MPAG), el cual es el principal metabolito del MPA y no manifiesta actividad biológica, su vida media es más larga y su aclaramiento más lento. La mayor parte de MPA se elimina en orina en forma de MPAG. El MPAG secretado en la bilis queda a disposición de la flora intestinal para su deconjugación. El MPA resultante de esta deconjugación puede ser reabsorbido. Alrededor de 6-8 h después de la administración de micofenolato de sodio puede medirse un segundo pico de concentración de MPA, consistente en la reabsorción del MPA de conjugado²⁹. Dentro de los efectos adversos que se ha reportado por el micofenolato son manifestaciones gastrointestinales incluyendo úlceras orales, hemorragia de tubo digestivo, esofagitis, gastritis, duodenitis, atrofia vellosa y colitis isquémica^{30,31}. El efecto adverso mas común reportado es diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, y temblor, aunque éste último no es tan frecuente^{32,33}. Otros efectos adversos es a

nivel hematológico que ocurren en 5% de los pacientes, tales como anemia, leucopenia, y trombocitopenia, los cuales son reversibles al suspender el medicamento. En mayo de 2008 la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, reconoce que los reportes de niños nacidos con graves anomalías congénitas, entre ellos microtia, labio y paladar hendido, tras la exposición a micofenolato de mofetilo (MMF) durante el embarazo. El MMF y MPA incrementan el riesgo de aborto espontáneo en el primer trimestre y puede causar malformaciones congénitas en la descendencia de las mujeres que sean tratadas durante el embarazo. En noviembre de 2007, la FDA etiquetó ambos productos (MMF y MPA) como Categoría "D" (pruebas positivas de riesgo fetal humano, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso de drogas en las mujeres embarazadas a pesar del riesgo potencial cuando no hay otra alternativa terapéutica)³⁴. El MMF es un tratamiento novedoso para la ES, especialmente durante las fases iniciales de la enfermedad donde el infiltrado inflamatorio precede al desarrollo de fibrosis pulmonar. La modificación de la enfermedad previamente o durante el estado inflamatorio de la ES puede mostrar una disminución del desarrollo a fibrosis en relación a la afección cutánea y de órganos internos.³⁷⁻⁴²

MATERIAL Y METODOS.

Diseño: Es un ensayo clínico controlado Ensayo clínico antes y después, abierto, prospectivo y longitudinal.

OBJETIVO GENERAL: Conocer la eficacia en cuanto a la capacidad pulmonar total y la seguridad del tratamiento con micofenolato de mofetilo en pacientes mexicanos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer el efecto del tratamiento con micofenolato de mofetilo sobre la **función respiratoria medida en la capacidad pulmonar total** de la fibrosis pulmonar, en pacientes mexicanos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia.
- Conocer los **efectos adversos** del tratamiento con micofenolato de mofetilo en pacientes mexicanos con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerodermia.

Los criterios de inclusión fueron: Esclerosis Sistémica de menos de 10 años desde el inicio de los síntomas que definen a la enfermedad. (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980;23:581-90), que cuenten con espirometría con CPT menor a 80% del predicho y TACAR con parénquima pulmonar en imagen de vidrio esmerilado, cultivo de expectoración negativo y sin evidencia clínica de algún foco infeccioso, que autorice su participación firmando la carta de consentimiento informado y compromiso de NO EMBARAZO durante el tiempo que dure el tratamiento, que no mejoran su función respiratoria a pesar de recibir tratamiento médico diferente al micofenolato de mofetilo que es eficaz acorde con la literatura para esta patología, que no evidencien presencia de hipertensión arterial pulmonar por ecocardiograma, edad mayor a 16 años y que tengan Historia clínica completa. Es un estudio en el que se incluyeron 21 pacientes mexicanos mayores de 16 años de edad consecutivos con esclerosis sistémica difusa de acuerdo a los criterios de la ACR (bibliografía) con compromiso pulmonar activo (por TACAR y pruebas de función respiratoria), que no hayan mostrado mejoría en cuanto a su función pulmonar a pesar de recibir tratamiento médico distinto al micofenolato previamente, con evidencia de ausencia de hipertensión pulmonar por ecocardiograma, sin neumopatía diferente a la estudiada, y que acepten participar en el estudio mediante la firma de la carta de consentimiento informado y compromiso de no

Embarazo durante el estudio. Todos los pacientes fueron evaluados inicialmente con la escala de severidad y actividad de Medsger y cols. de la ACR 1999 y clasificados con actividad leve, moderada, severa o estadio final con la finalidad de poder realizar un análisis descriptivo de la población de nuestro estudio.

Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, recibieron micofenolato de mofetilo a dosis de 1 a 2 gramos al día durante al menos 6 meses continuos. Las cajas de su tratamiento fueron regresadas con las pastillas sobrantes como método de control del apego. Se conoció la eficacia del tratamiento comparando parámetros de función respiratoria con la capacidad pulmonar total (CPT), así como la capacidad vital forzada (CVF). La seguridad se evaluó con estudios generales de laboratorio que incluyen biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, depuración de creatinina y tiempos de coagulación cada mes y estudios especiales en caso de ser necesario de acuerdo a la sintomatología del paciente. Se les entregó una hoja mensual adjunta con su medicamento para el registro semanal de signos y síntomas asociados con la terapia de micofenolato de mofetilo. Los pacientes podieron manifestar de manera abierta en cualquier momento los efectos adversos al tratamiento y solicitar incluso salirse si estos no son superados en un tiempo prudente de una a dos semanas o inmediatamente si estos son intolerables o graves. Los pacientes que no toleraron el medicamento o que presentaron algún efecto adverso que impida continuar esta terapia, se les asignó tratamiento con n-acetilcisteína. Los resultados se analizaron con estadística descriptiva y con prueba de T pareada (antes y después) en el caso de variables normales cuantitativas o bien Chi cuadrada en el caso de variables cualitativas.

RESULTADOS.

Se incluyeron 21 pacientes de sexo femenino de rango de edad entre 19 y 82 años de edad con media de 52 años y edad promedio de 49 años de edad que tenían diagnóstico de esclerosis sistémica progresiva tipo difusa con afección pulmonar tanto como por TACAR como por espirometría con pruebas de función respiratoria con patrón restrictivo de mínimo a severo, con un tiempo de evolución de la enfermedad entre 2 y 10 años de diagnóstico al momento del inicio del protocolo (tabla 1) con una media de 4 años y promedio de 5 años y con un índice de Rodnan entre 6 y 32 puntos, con 11 puntos de media y promedio de 14 puntos.

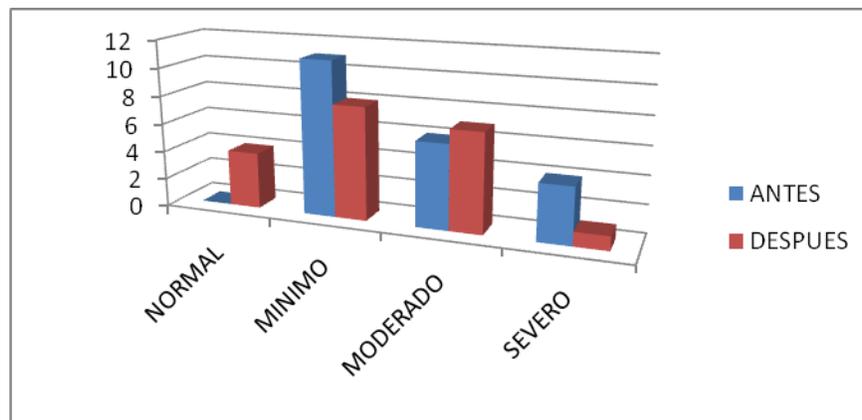
TABLA 1. DISTRIBUCION POR EDAD Y TIEMPO DE EVOLUCION DE LA ENFERMEDAD DE LAS PACIENTES INCLUIDAS AL INICIO DEL PROTOCOLO.

Paciente	EDAD	TIEMPO DE LA ENF (AÑOS)
1	53	4
2	48	3
3	59	5
4	59	6
5	40	5
6	50	4
7	63	3
8	46	4
9	61	6
10	49	8
11	82	12
12	26	3

	13	50	6
	14	19	2
	15	55	7
	16	36	2
	17	30	2
	18	63	7
	19	58	4
	20	33	4
	21	54	4
PROMEDIO	49		5

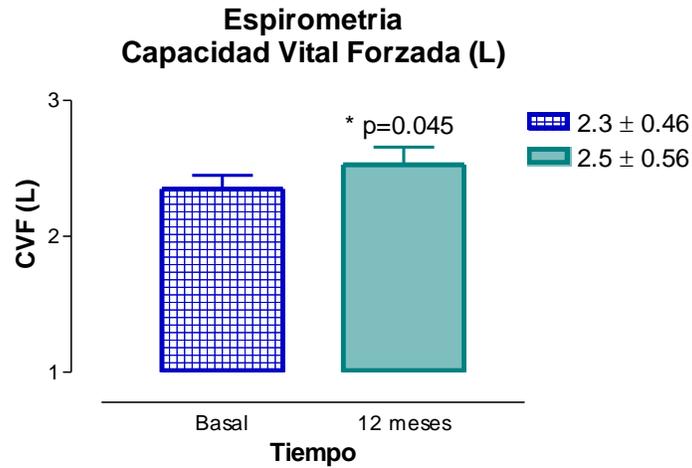
Dentro los parámetros de eficacia realizamos el análisis de las pruebas espirométricas de la función respiratoria con los siguientes resultados: patrón espirométrico basal: 11 con grado mínimo (52.38%), 6 con grado moderado (28.57%) y 4 con grado severo (19.04%). Posterior al tratamiento 4 con parámetros normales (19.04%), 7 con grado mínimo (33.33%), 8 con grado moderado (42.84%) y 1 con grado severo (4.76%) (fig 1);

Fig 1. **REPORTE ESPIROMETRICO.**



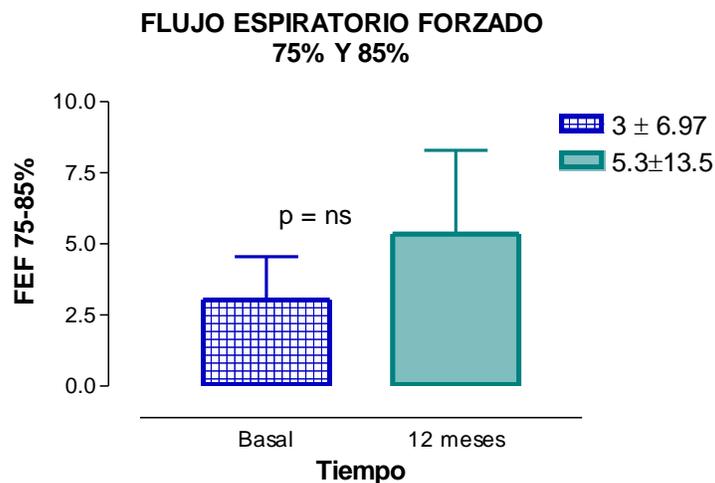
capacidad vital forzada (FVC en L) con basal de 2.34 en promedio (DS 2.3+-0.46, p=0.045), y control posterior a tratamiento de 2.48 (DS 2.5+-0.56, p=0.45) (fig 2).

Fig 2.



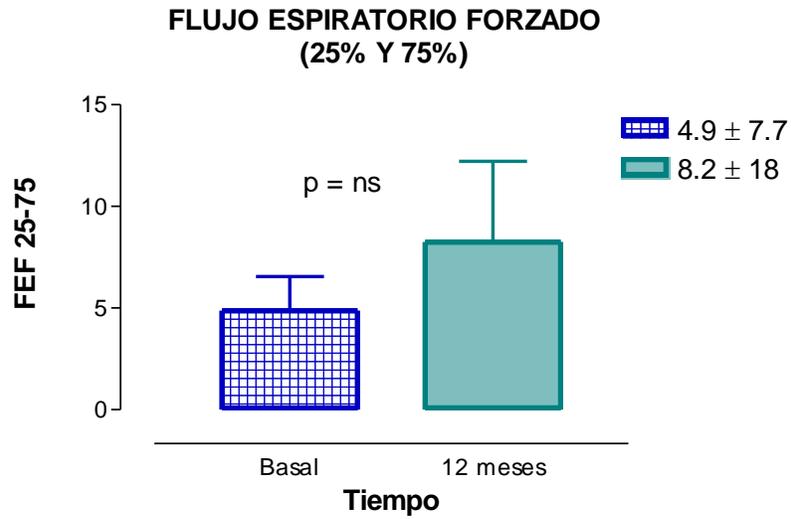
flujo espiratorio forzado (FEF L/seg)) 75-85%: basal de 3.03 promedio (DS 3 +- 6.97, p=ns) y posterior al tratamiento 5.34 (DS 5.3 +- 13.5, p=ns) (fig 3);

Fig 3



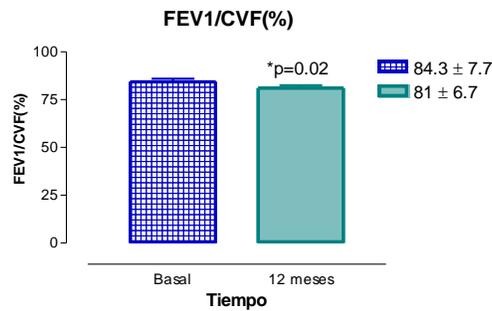
flujo espiratorio forzado (FEF L/seg)) 25-75%: basal de 4.87 promedio (DS 4.9+-7.7, p=ns) y posterior al tratamiento 8.24 (DS 8.2+-18, p=ns) (fig 4).

Fig 4.



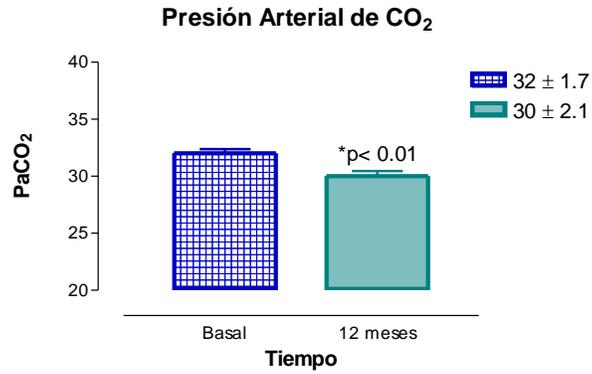
Relación FEV1/CVF (%) basal de 84.28% en promedio (DS 84.3+-7.7, p=0.02) y posterior al tratamiento 81.05% (DS 81+-6.7, p=0.02) (fig 5);

Fig. 5.



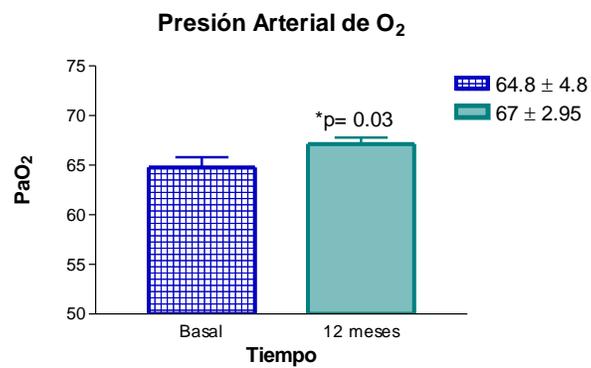
presión arterial de bióxido de carbono (paCO₂ en mmHg) basal de 32 en promedio (DS 32+-1.7, p=0.01) y posterior al tratamiento 30 (DS 30+-2.1, p=0.01) (fig 6);

Fig 6.



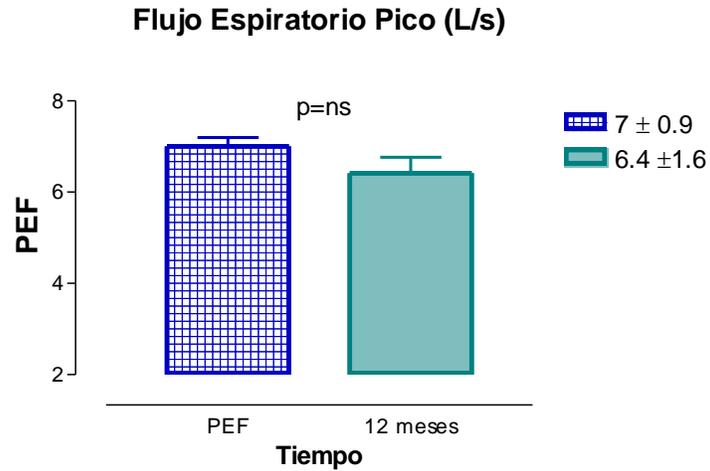
presión arterial de oxígeno (paO₂ en mmHg) basal de 64.76 en promedio (DS 64.8+-4.8, p=0.03) y posterior al tratamiento 67.14 (DS 67+-2.95, p=0.03) (fig 7);

Fig 7.



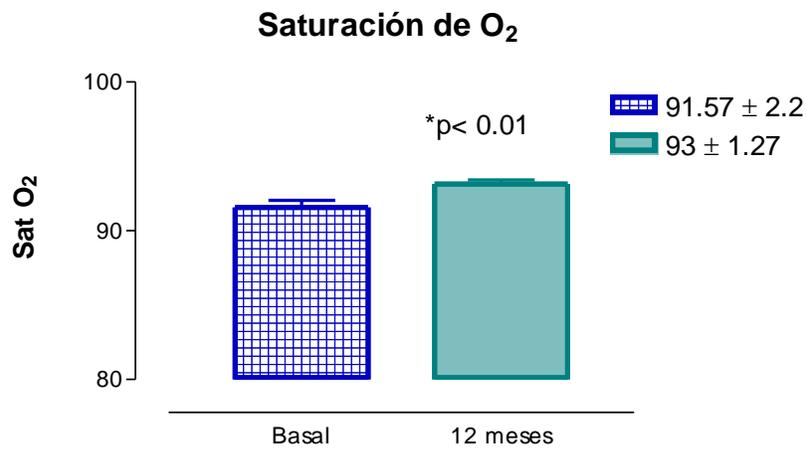
el flujo espiratorio pico (PEF L/s) basal de 7 en promedio (DS 7+-0.9, p=ns), y posterior al tratamiento de 6.41 (DS 6.4+-1.3, p=ns) (fig 8);

Fig 8.



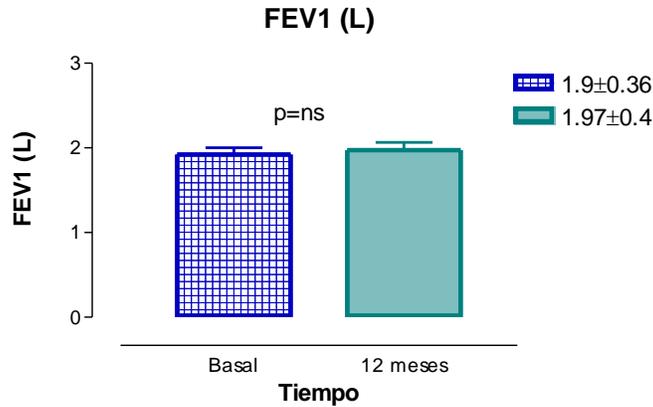
saturación de oxígeno (SatO₂ %) basal de 91.57 en promedio (DS 91.57 ± 2.2 , $p=0.01$) y posterior al tratamiento de 93.14 (DS 93 ± 1.27 , $p=0.01$) (fig 9);

Fig 9.



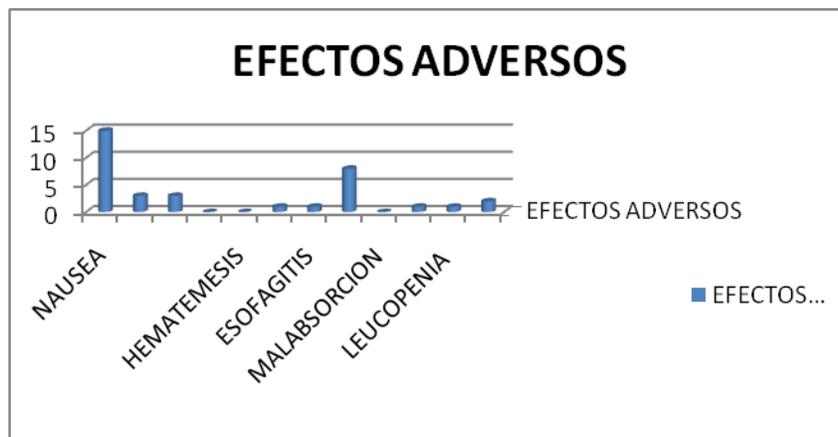
fracción espiratoria forzada al 1 seg (FEV₁ L) basal de 1.92 en promedio (DS 1.9 ± 0.32 , $p=ns$) y posterior al tratamiento de 1.97 (DS 1.97 ± 0.4 , $p=ns$) (fig 10);

Fig 10.



En cuanto a los efectos adversos el mas frecuentemente referido fue náuseas en 15 pacientes (71.42%), gastritis en 8 pacientes (38.09%), vómito en 3 pacientes (14.28%), dolor abdominal en 3 pacientes (14.28%), melena en 1 paciente (4.76%), esofagitis en 1 paciente (4.76%), anemia en 1 paciente (4.79%), trombocitopenia en 1 paciente (4.79%) y leucopenia en 1 paciente (4.79%) (fig 11). La posología tolerada en los pacientes fue de 3 tabletas en promedio.

Fig. 11. EFECTOS ADVERSOS DE MICOFENOLATO DE MOFETILO.



DISCUSION.

La sobrevida en pacientes con esclerodermia y que además cursan con afección pulmonar está relacionada en forma inversa al grado de alteración en las pruebas de función pulmonar (PFP), 40% de los casos desarrollan enfermedad pulmonar restrictiva severa o moderada en las PFP⁴, debido a ello existen diferentes ramas de la investigación médica sobre los tratamientos para mejorar esta alteración como lo es el uso de micofenolato de mofetilo entre otros²⁸..

Una forma de demostrar las alteraciones del intercambio gaseoso, sobre todo en etapas tempranas, es a través de la difusión de monóxido de carbono, incluso ésta se ha encontrado reducida en casos de neumonitis intersticial difusa (NID) con radiografía de tórax normal.²⁻⁶. Se dice que existe NID definida cuando las pruebas de función respiratoria muestran disminución de por lo menos dos de los siguientes parámetros: capacidad pulmonar total, capacidad vital forzada o capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La anormalidad más temprana que se detecta en las pruebas de función respiratoria es la disminución de DLCO, que está relacionado con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos; la disminución de la DLCO es el mejor índice de extensión del daño pulmonar, e incluso es más sensible que la TACAR con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%³⁴. Una disminución de la DLCO mayor del 40% está asociada con un mal pronóstico, con una sobrevida del 9% a los 5 años, mientras que una reducción de la DLCO menor del 40% se relaciona con tasas de sobrevida del 75%²⁹; no obstante no se pudo conseguir la medición de dicho parámetro por no contar con los mecanismos indispensables para tal medición, por lo que nos basamos en el presente estudio con los parámetros obtenidos en la espirometría y pruebas de función respiratoria⁶.

Dentro de las investigaciones previas sobre el tratamiento de las enfermedades con afección pulmonar algunos estudios aleatorizados sugieren promisorios resultados, como son el uso de Ciclofosfamida con mejoría sintomática, así como estabilización y mejoría de la CVF²³⁻²⁵. Un estudio abierto comunicó el uso de CF oral (2 mg/kg/día) durante un período de 1 año en 33 pacientes con alveolitis activa, con buena respuesta con conservación o mejoramiento de la DLCO, así como el patrón radiológico de la TACAR²⁶. En cuanto al uso de micofenolato de mofetilo en esta patología pulmonar no hay suficientes estudios que avalen su empleo; no obstante, con el desarrollo de la presente investigación logramos comprobar que si es una alternativa eficaz para mejorar el patrón de daño funcional respiratorio secundario a la esclerodermia así como lo demostraron en estudios previos como lo fueron en el estudio de Liossis y colaboradores²⁷ en

donde publicaron recientemente la respuesta de 5 pacientes en un estudio abierto con el uso de mofetil micofenolato y dosis bajas de corticoides durante 4 a 6 meses, y obtuvieron mejoría en la disnea, tos, CVF, DLCO y los cambios en la TACAR. Acorde a nuestros resultados, se demostró también mejoría en cuanto a las pruebas de función respiratoria posterior al inicio del tratamiento encontrando una disminución del grado severo del 19.04% inicial al 4.79% final de los pacientes, un aumento del grado moderado del 28.75% inicial al 42.84% final, una disminución del grado mínimo del 52.38% inicial al 33.33% final de los pacientes. No obstante, al final del estudio se demostró mejoría a parámetros normales en un 19.04% de los pacientes (fig 1); En cuanto a la capacidad vital forzada (FVC en L) se demostró mejoría en la misma con diferencia estadísticamente significativa de 2.3 ± 0.46 a 2.5 ± 0.56 , $p=0.45$ (fig 2). En cuanto a la Relación FEV1/CVF (%) también demostró diferencia estadísticamente significativa, de 84.3 ± 7.7 a 81 ± 6.7 , $p=0.02$ (fig 5); En cuanto a la presión arterial de oxígeno (paO2 en mmHg) mostró diferencia estadísticamente significativa de 64.8 ± 4.8 a 67 ± 2.95 , $p=0.03$ (fig 7); la presión arterial de bióxido de carbono (paCO2 en mmHg) también con diferencia estadísticamente significativa de 32 ± 1.7 , a 30 ± 2.1 , $p=0.01$ (fig 6); La saturación de oxígeno (SatO2 en %) tuvo diferencia estadísticamente significativa de 91.57 ± 2.2 a 93 ± 1.27 , $p=0.01$ (fig 9); No encontramos diferencia estadísticamente significativa en los parámetros espirométricos: flujo espiratorio forzado, flujo espiratorio pico y la fracción espiratoria forzada al primer segundo. No existe en la bibliografía médica revisada estudios que demuestren resultados con diferencia significativa en estos parámetros estudiados³⁷⁻

42.

Dentro de los efectos adversos que se ha reportado en la literatura por el micofenolato son manifestaciones gastrointestinales incluyendo náuseas en un 70%, diarrea 50%, gastritis 50%, hemorragia de tubo digestivo alto en 30%, duodenitis 20%, úlceras orales en un 20%, esofagitis 20%, atrofia vellosa 15% y colitis isquémica en 5 a 10%³⁰⁻³³. En nuestro estudio el efecto adverso que se reportó con mayor frecuencia fue náuseas en el 71.42%, seguido por gastritis en 38.09%, vomito en 14.28% dolor abdominal 14.8%, melena y esofagitis en 4.79% al inicio del tratamiento siendo toleradas al ajuste de la dosis del medicamento (la posología inicial del micofenolato de mofetil fue de 2 g al día con disminución gradual de la dosis acorde a la reducción de la sintomatología).

No se reportó presencia de úlceras orales, hematemesis o malabsorción en ningún momento. Otros efectos adversos acorde a la literatura médica es a nivel hematológico que ocurren en 5% de

los pacientes, tales como anemia, leucopenia y trombocitopenia^{32,33} (fig 11), En nuestro estudio solo se demostró en un paciente anemia y leucopenia (4.79%); no obstante, no podemos deducir que haya sido efecto adverso propiamente del medicamento, ya que se corroboró la presencia de cirrosis biliar primaria en este paciente, no evidenciando presencia de Hemoglobina menor de 11 en ningún momento y leucocitos no menores de 4000. Se reportó también trombocitopenia en 1 paciente (4.79%), no obstante el reporte de la misma fue en un inicio del tratamiento con cifras de 78000 plaquetas a los 2 meses de inicio del tratamiento con mejoría gradual en los controles posteriores con último reporte de 130000 plaquetas. Solo se reportó en un caso intolerancia gastrointestinal durante todo el tiempo de administración del medicamento, por lo que se decidió retiro absoluto del micofenolato de mofetilo con cambio de tratamiento a D-penicilamina. Al reinterrogar a los individuos en la etapa final del estudio, refieren mejoría de la sintomatología gastrointestinal en 85.71% de los sujetos en comparación del tratamiento previo del inicio del estudio, tales como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina que correlaciona también con los datos demostrados en investigaciones previas sobre estos medicamentos con mejor tolerancia al micofenolato de mofetilo a diferencia de los demás medicamentos como sería D-penicilamina, ciclofosfamida, azatioprina y otros^{26-28, 34}.

En una paciente se evidenció presencia de tumoración pulmonar (adenocarcinoma) al final de la etapa del estudio, no se describe en la literatura que se correlacione un aumento en el riesgo de desarrollar neoplasia y la administración de micofenolato de mofetilo^{32,34}.

CONCLUSIONES

El uso de micofenolato de mofetilo es una alternativa terapéutica eficaz y segura para la afección funcional pulmonar debido al patrón restrictivo respiratorio con adecuada tolerancia a su administración con mínimos efectos adversos en pacientes con esclerodermia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. M. Bull, Karen A. Fagan and David B. Badesch **Pulmonary vascular manifestations of mixed** [Rheumatic Disease Clinics of North America](#) 2005; 31:451-464.
2. White B. **Interstitial lung disease in scleroderma.** Rheum Dis Clin N Am 2003; 29:371-390.
3. Scully RE, Mark EJ, MacNeely WF, McNeely BU. **Case records of the Massachusetts General Hospital.** N Engl J Med. 1989;320:1333-40.
4. Bolster M, Silver RM. **Lung Disease in Systemic Sclerosis (Scleroderma).** Semin Respir Crit Care Med. 1999;20:109-20.
5. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. **Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases.** Eur Respir J. 2001;18:S69-80.
6. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. **Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma.** Ann Rheum Dis. 2003;62:146-50.
7. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, et al. **Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and Tc-DTPA clearance.** Respir Med 1989; 88:403–14
8. Frigieri L, Mormile F, Grilli N, et al. **Bilateral bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis, interlobular variability, lymphocyte subpopulations, and functional correlations.** Respiration 1991; 58:132–40.
9. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. **Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage.** Am J Med 1990; 88:470–6.
10. Meloni F, Caporali R, Marone Bianco A, Paschetto E, Morosini M, Fietta AM, et al. **BAL cytokine profile in different interstitial lung diseases: a focus on systemic sclerosis.** Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 2004;21: 111-18.
11. Claman DM, Boushey AH, Liu J, Wong H, Fahy JV. **The analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects.** J Allergy Clin Immunol 1994; 94:861–9.
12. Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA. **Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatics and healthy subjects.** Am J Respir Crit Care Med 1995;152:583–7.

13. Olivieri D, D'Ippolito R, Chetta A. **Induced sputum: diagnostic value in interstitial lung disease.** *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:411–4.
14. Antoniou AM, Alexandrakis M, Tsanakis N, et al. **Induced sputum versus bronchoalveolar lavage fluid in the evaluation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** *Respiration* 2005; 72:32–8.
15. Fireman E, Greif J, Schwarz Y, Man A, et al. **Assessment of hazardous dust exposure by BAL and induced sputum.** *Chest* 1999; 115:1720–8.
16. Fireman EM, Lerman Y, Ganor E, et al. **Induced sputum assessment in New York City firefighters exposed to World Trade Center dust.** *Environ Health Perspect* 2004; 112:1564–9.
17. D'Ippolito R, Foresi A, Chetta A, et al. **Induced sputum in patients with newly diagnosed sarcoidosis. Comparison with bronchial wash and BAL.** *Chest* 1999; 115:1611–5.
18. Tsiligianni I, Tzanakis N, Kyriakou D, Chrysofakis G, Siafakas N, Bouros D. **Comparison of sputum induction with bronchoalveolar lavage cell differential counts in patients with sclerosis. scleroderma** *Diffuse Lung Dis* 2002; 19:205–10.
19. D'Ippolito R, Chetta A, Foresi A, et al. **Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis.** *Respir Med* 2004; 98:977–83.
20. Fireman E, Topilisky I, Greif J, et al. **Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage for evaluating patients with sarcoidosis and non granulomatous interstitial lung disease.** *Respir Med* 1999; 93:827–34.
21. Fireman Z, Osipov A, Kivity S, et al. **The use of induced sputum in the assessment of pulmonary involvement in Crohn's disease.** *Am J Gastroenterol* 2000; 95:730–4.
22. Kelly MM, Leigh R, McKenzie R, Kamada D, Ramsdale EH, Hargreave FE. **Induced sputum examination: diagnosis of pulmonary involvement in Fabry's disease.** *Thorax* 2000; 55: 720–1.
23. Ungerer RG, Tashkin DP, Furst D, et al. **Prevalence and clinical correlates of pulmonary arterial hypertension in progressive systemic sclerosis.** *Am J Med* 1983;75:65 - 74.
24. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. **Interstitial lung disease in systemic sclerosis.** *Acta Radiol.* 2003;44: 258-64
25. Latsi PI, Wells AU. **Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma.** *Curr Opin Rheumatol.* 2003;15: 748-55.

26. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. **Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.** N Engl J Med. 2006;354:2655-66.
27. Liosis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. **Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease** Rheumatology. 2006;45:1005-8.
28. Eugui E. **Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF).** Clin Transplant 1996;10:77-84.
29. Allison A. **Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action.** *Immunopharmacology* May 2000; 47: 85-118
30. Garrigue V, Canet S, Dereure O, Panabieres O, Augias D. **Oral ulcerations in renal transplant recipient: a mycophenolate mofetil-induced complication?** Transplantation 2001;72:968-9.
31. Apostolou T, Tsagalis G. **Mycophenolate mofetil and oral ulcerations.** Transplantation 2003;77:1911-2.
32. Kitchin JE, Pomeranz MK, Pak G, Washenik K, Shupack JL. **Rediscovering mycophenolic acid: a review of its mechanism, side-effects, and potential uses.** J Am Acad Dermatol 2002;20:505-14.
33. Ducloux D, Ottignon Y, Semhoun-Ducloux S, Labbe S, Saint-Hillier **Mycophenolate mofetil-induced villous atrophy.** Transplantation 1998;66:1115-6.
34. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. **Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease.** Clin Rheumatol. 2004;23:306-9.
35. K. Parameswaran [a](#), I. Purcell [b](#), M. Farrer [b](#), C. Holland [c](#), I. K. Taylor [a](#) and N. P. Keaney **Acute effects of nebulised epoprostenol in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis.** ; [Respiratory Medicine](#) 2004; 93:75-78
36. Riesche R, Hofbauer E, Wittmann K et al. **A pulmonary study of long-term treatment with interferon gamma and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** N Engl J Med 1999; 341(17):1264-1269.
37. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. **New therapeutic strategies for systemic sclerosis –a critical analysis of the literature.** Clin Dev Immunol. 2005;12:165-73.
38. www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.hmt

39. Swigris D, Olson A, Fischer A, Lynch D, Cosgrove G, Frankel S, et al. **Mycophenolate Mofetil Is Safe, Well Tolerated, and Preserves Lung Function in Patients With Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease** CHEST.Jul 2006; 130: 001-12.
40. Zamora. **Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease.** *Respir Med. Ene* 2008; **102**: 150-5.
41. Shenin. **The use of mycophenolate mofetil for the treatment of systemic sclerosis.** *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2008; **8**: 11-4
42. Gerbino A, Goss C, Molitor J, Effect of **Mycophenolate** Mofetil on Pulmonary Function in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *The American College of Chest Physicians* 2008; 133: 001-010.
43. Nagy Z, Czirjak L. **Predictors of survival in 171 patients with systemic sclerosis (scleroderma).** *Clin Rheumatol* 1997;16: 454–60.
44. Mathieson JR, Mayo JR, Staples CA, Muller NL. **Chronic diffuse infiltrative lung disease: comparison of diagnostic accuracy of CT and chest radiography.** *Radiology* 1989;171:111–6.
45. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. **Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography.** *Arthritis Rheum* 1997; 40:1229–36.
46. Maestrelli P, Saetta M, Di Stefano A, et al. **Comparison of leukocyte counts in sputum, bronchial biopsies and bronchoalveolar lavage.** *Am Rev Respir Crit Care Med* 1995; 152:1926–31.
47. de la Fuente TP, Romagnoli M, Godard P, Bousquet J, Chanez P. **Safety of inducing sputum in patients with asthma of varying severity.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1127–30.
48. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. **Clinical classification of pulmonary hypertension.** *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S- 12S
49. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. **Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study.** *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792- 800.
50. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. **Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension.** *N Engl J Med* 2002; 346:896- 903.

51. Humbert M, Simonneau G. **Drug insight: endothelin-receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases.** *Nat Clin Pract Rheum* 2005;1:93 – 101
52. Silver R y Clements P. **Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Optimizing evaluation and management.** *J Sclero Clin Trials Cons* 2003; 1(1):3-11.
53. Riesche R, Hofbauer E, Wittmann K et al. **A pulmonary study of long-term treatment with interferon gamma and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** *N Engl J Med* 1999; 341(17):1264-1269.
54. Omar A. Minai, Raed A. Dweik, Arroliga. **Manifestations of Scleroderma Pulmonary Diseases.** [Clinics in Chest Medicine](#) 1998; 19: 713-731
55. Grethe Neumann Andersena, Kenneth Nilssonb,1, Jamshid Pourazarb, Tillie-Louise Hackettc, Elsadig Kazzam **Bronchoalveolar matrix metalloproteinase 9 relates to restrictive lung function impairment in systemic sclerosis.** *Respiratory medicine* July 2007; 2004: 1999-2003
56. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. **Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma.** *J Rheumatol.* 2006;33: 269-74.
57. Hachulla E, Coghlan JG. **A new era in the management of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma: endothelin receptor antagonism.** *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1009-14.
58. Vanthuyne M **A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis.** *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 287-92
59. Plastira SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE. **Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma.** *Rheumatology* 2006;45:1572.
60. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. **Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease.** *Rheumatology* 2006;45: 1005-8.
61. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. **Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease.** *Chest* 2008;133:455-60.

ANEXOS.

PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN ESCLEROSIS SISTEMICA CON AFECCION PULMONAR.

Lavado Broncoalveolar. La evaluación de la capacidad de difusión puede de cualquier forma no proporcionar información suficiente sobre la extensión de la fibrosis y la inflamación pulmonar. En este sentido, la colección del lavado broncoalveolar es considerado un procedimiento seguro no invasivo para la investigación de alveolitis de las diversas formas de enfermedades pulmonares intersticiales⁷. Se ha correlacionado a disminución de la DLCO y de la sobrevida, siendo predictores de deterioro de la función pulmonar un porcentaje superior a 3% de polimorfos nucleares o a 2% de eosinófilos en LBA. Generalmente muestra cambios de inflamación activa, con incremento en el número de linfocitos, aun en casos sin datos clínicos de afección pulmonar (alveolitis subclínica), y como se ha descrito en otras enfermedades pulmonares, la neutrofilia se asocia con enfermedad progresiva y de mal pronóstico^{12,15}; varios informes muestran asociación entre los valores de la neutrofilia y la disminución de la DLCO. La sensibilidad del lavado bronquioalveolar es del 90% y su especificidad del 85%.¹⁰

Citología del Esputo. En quienes se requieren procedimientos de diagnóstico menos invasivos, la colección de esputo inducido ha mostrado ser un método de diagnóstico seguro y bien tolerado^{10,11}. La inducción del esputo con soluciones hipertónicas es un procedimiento válido para estudiar la inflamación bronquial¹¹⁻²⁰, sin embargo tiene poca sensibilidad del 50-60% y una especificidad de 80-90%, con un valor predictivo negativo del 85%..^{21,22}.

Biopsia Pulmonar. El patrón histopatológico que se encuentra con una frecuencia de casi el 80% en una biopsia pulmonar es neumonía intersticial inespecífica (NII); sin embargo, también algunos pacientes muestran cambios de neumonía intersticial usual (NIU) (11%) o alteraciones vasculares por hipertensión arterial pulmonar (HAP)²³. La biopsia pulmonar es el examen de elección en la evaluación de enfermedad pulmonar restrictiva, pues evidencia el tipo y grado de inflamación y fibrosis. Sin embargo, aún no está claro que clasificar el grado de inflamación y fibrosis permita hacer una correlación con la sobrevida y respuesta al tratamiento. La histología muestra

hiperplasia e hipertrofia de la media y la íntima de los vasos sanguíneos. La biopsia pulmonar tiene una sensibilidad el 80-90% y una especificidad superior al 95%.²⁴.

Estudios radiográficos La Tomografía computada de alta resolución (TACAR) es un método no invasivo que permite evaluar en forma completa ambos pulmones, facilitando estudios seriados². El hallazgo más característico es el aspecto de vidrio esmerilado, el cual es un signo de inflamación no específico, pudiendo estar presente en procesos infecciosos, atelectasia, edema intersticial y alveolar. Su aparición está relacionada a deterioro de la función pulmonar, pero no está claro que sea un predictor de fibrosis pulmonar⁴. La TACAR se ha establecido como el estándar para el diagnóstico en enfermedad pulmonar intersticial⁷. Hasta el 44% de los pacientes con radiografías de tórax normales tienen anomalías en la TACAR. Los cambios que pueden evidenciarse por TACAR en la ES son imágenes en vidrio esmerilado aislado o con opacidades reticulares, que se relacionan con alveolitis en la histología, o una imagen con patrón reticular con o sin imágenes en panal de abeja, con cambios fibróticos histológicos⁵⁻⁶. En la fase leve o temprana se observa un patrón alveolar fino en vidrio despulido con un discreto aumento en la densidad pulmonar, mal definido, de distribución típicamente parcheada, no ocultan los vasos pulmonares subyacentes. Es inespecífico. En la forma moderada se describe: un patrón reticular con una serie de opacidades curvilineales que pueden ser comparadas con una red de tamaño variable, con engrosamiento del espacio. En la fase severa presenta un patrón de panalización con lesiones quísticas pueden producir neumotórax espontáneo, se refiere a un estado avanzado de fibrosis intersticial pulmonar en el cual el parénquima de un pulmón normal es reemplazado por espacios quísticos separados por una cantidad variable de tejido fibroso, pueden distribuirse en la periferia y en regiones subpleurales. La TACAR tiene una sensibilidad del 72% y una especificidad del 84%.²⁴

Difusión de Monóxido de Carbono. Una forma de demostrar las alteraciones del intercambio gaseoso, sobre todo en etapas tempranas, es a través de la difusión de monóxido de carbono, incluso ésta se ha encontrado reducida en casos de neumonitis intersticial difusa (NID) con radiografía de tórax normal⁴ Se dice que existe NID definida cuando las pruebas de función respiratoria muestran disminución de por lo menos dos de los siguientes parámetros: capacidad pulmonar total (CPT), capacidad vital forzada (CVF) o capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). La anomalía más temprana que se detecta en las pruebas de función respiratoria es la disminución de DLCO, que está relacionado con el engrosamiento de la pared alveolar y la obliteración de los vasos sanguíneos. En la forma difusa de la ES se observa

principalmente un patrón restrictivo caracterizado por disminución de la CPT y/o la CVF y daño en el intercambio gaseoso, con disminución de la DLCO. El mayor deterioro es en los primeros 4 años de la enfermedad. La disminución de la DLCO es el mejor índice de extensión del daño pulmonar, e incluso es más sensible que la TACAR con una sensibilidad del 96% y una especificidad del 95%⁵. Una disminución de la DLCO mayor del 40% está asociada con un mal pronóstico, con una supervivencia del 9% a los 5 años, mientras que una reducción de la DLCO menor del 40% se relaciona con tasas de supervivencia del 75%⁶.

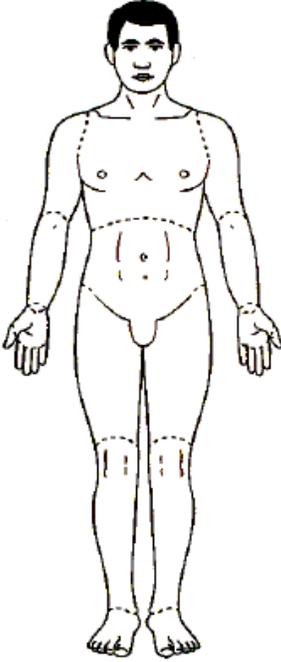
HOJA DE CAPTURA DE DATOS (ESCLERODERMIA)

1) Nombre del paciente: _____ Afiliación: _____

2) Dirección: _____

3) Edad en años _____ 4) Sexo: M F 5) Teléfono: _____

6) Tiempo de diagnostico de la enfermedad: _____ Meses.



ESCALA DE RODNAN PARA DESCRIBIR LA AFECCION CUTANEA

Piel Normal = 0, Piel con afección leve (dificultad leve para pellizcar) = 1, Piel con afección Moderada (se pellizca con mucha dificultad)= 2, y Piel con afección severa (imposible pellizcar)= 3.

CARA	
CUELLO	
TORAX ANTERIOR	
ABDOMEN	

	DERECHO	IZQUIERDO
BRAZO		
ANTEBRAZO		
MANO		

ESCALA DE SEVERIDAD DE ESCLEROSIS SISTEMICA

ORGANO O SISTEMA	0 (NORMAL)	1 (LEVE)	2 (MODERADO)	3 (SEVERO)	4 (ESTADIO FINAL).
GENERAL	Normal	PP 5-9.9kg Hcto 33-36.9%	PP 10-14.9kg Hcto 29-32.9%	PP15-19.9kg Hcto 25-28.9%	PP Mas de 20kg. Hcto <25%
VASCULAR PERIFERICO	Normal	F. Raynaud que requiere vasodilatador	Cicatrices de picaduras digitales	Ulceras digitales	Gangrena digital
PIEL	EET=0	EET=1-14	EET= 15-29	EET= 30-39	EET=40 o mas
TENDON	DFDP=0-0.9cm	DFDP=1-1.9cm	DFDP=2-3.9cm	DFDP=4-4.9cm	DFDP=mas de 5cm
MUSCULAR	No hay debilidad	Debilidad proximal leve	Debilidad proximal moderada	Debilidad proximal severa.	Debilidad proximal severa, requiere apoyo para deambular.
TRACTO GASTROIN-TESTINAL	Normal	Hipoperistalsis en esófago distal, serie anormal de intestino delgado	No hay peristalsis esofágica inf. Requiere antibiótico para evitar sobrecrecimiento bacteriano	Sx malabsorción. Episodios de pseudobstrucción	Requiere hiperalimentación.
PULMON	Normal	DLCO=70-80%. CVF=70-80% Fibrosis en radiografía	DLCO=50-59% CVF=50-59% Hipertensión pulmonar leve.	DLCO=<50%, CVF=<50% Hipertensión pulmonar moderada-severa.	Requiere oxígeno
CORAZON	Normal	Defectos en la conducción del ECG FEVI=45-49%	Arritmia, HVD, HVI FEVI=40-44%.	FEVI= menor 40%	ICC. arritmia
RIÑON	Normal	Cr=1.3-1.6mg/dl Proteína urinaria 2+	Cr=1.7-2.9. Proteína urinaria 3-4+	Cr=mas de 3	Requiere diálisis

PP= Pérdida de peso. EET=Escala de espesor de piel total. DFDP=Distancia de flexión digitopalmar DLCO=Capacidad de difusión del monóxido de Carbono. CVF=Capacidad vital forzada ECG=Electrocardiograma FEVI=Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. HVD=Hipertrofia ventricular derecha. HVI=Hipertrofia ventricular izquierda ICC=Insuficiencia cardiaca congestiva Cr=Creatinina sérica

ORGANOS AFECTADOS

I) Piel: puntuación cutánea modificada de Rodnan: _____

II) Vasos sanguíneos: Fenómeno de Raynaud: activo _____ Cicatrices: _____

III) Tendones: fricción de tendones en manos, muñeca, codos, rodillas o tobillos, limitación para flexión de articulaciones metacarpofalángicas:

SI o NO.

IV) Neuromuscular: a) Debilidad proximal: SI o NO b) nivel de CK: _____

c) Reporte de Electromiografía:

V) Tubo digestivo:

a) disfagia, saciedad temprana, dolor epigástrico, vómito, diarrea, constipación, distensión: SI
o NO.

b) Reporte de serie esófago gastroduodenal:

c) Reporte de endoscopia de tubo digestivo alto:

d) Reporte de manométrica:

VI) Pulmón: a) disnea: SI o NO

b) Datos compatibles con fibrosis en RX tórax: SI o NO.

c) Reporte de pruebas de función respiratoria:

d) Reporte de TACAR

d) Ecotranstoracico:

VII) Corazón: a) Palpitaciones, dolor precordial, vértigo, síncope, edema, congestión venosa: SI
o NO.

b) Electrocardiograma: Arritmia: SI tipo: _____ No _____

c) Bloqueo auriculo ventricular: SI tipo: _____ No _____

VIII) RENAL: a) Presión arterial: _____ b) Creatinina sérica: _____

c) Depuración de creatinina en orina de 24 hrs: _____

d) Albúmina en orina de 24 hrs: _____

IX) Endocrinológico: Especificar alteración: _____

a) Reporte de TAC de silla turca:

b) Nivel de prolactina: _____ c) Reporte de otras hormonas:

X) Perfil inmunológico:

a) Anticuerpos: 1) anti-centrómero: _____ 2) Anti-topoisomerasa (Scl-70): _____

3) Anti nucleares: _____

b) Inmunoglobulinas:

c) Otros:

Nombre y firma de quien captura: _____

Fecha que se aplicó el cuestionario: _____

HOJA DE CAPTURA DE EFECTOS ADVERSOS.

	SI (semanas)				NO (semanas)			
Diarrea								
Náusea								
Vómito								
Dolor abdominal								
Ulceras orales								
Hematemesis								
Melena								
Esofagitis								
Gastritis.								
Malabsorción								
Anemia								
Leucopenia								
Trombocitopenia.								

MES:

NOMBRE DEL PACIENTE:

Nombre y firma de quien captura: _____

Fecha que se aplico el cuestionario: _____

HOJA DE CAPTURA DE EFECTOS ADVERSOS.

	SI (semanas)				NO (semanas)			
Diarrea								
Náusea								
Vómito								
Dolor abdominal								
Ulceras orales								
Hematemesis								
Melena								
Esofagitis								
Gastritis.								
Malabsorción								
Anemia								
Leucopenia								
Trombocitopenia.								

MES:

NOMBRE DEL PACIENTE:

Nombre y firma de quien captura: _____

Fecha que se aplico el cuestionario: _____

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

DR. ANTONIO FRAGA MOURET.

Hoja de consentimiento bajo información para participar en el protocolo: EFICACIA Y SEGURIDAD DE MICOFENOLATO DE MOFETILO EN PACIENTES CON AFECCION PULMONAR INTERSTICIAL ASOCIADA A ESCLERODERMIA Este documento, tiene por objeto, formalizar y hacer constar el CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION Y UTILIZACIÓN de los resultados obtenidos de los estudios realizados a pacientes con esclerosis sistémica progresiva incluidos en el protocolo antes mencionado, para los fines al investigador convenga.

El suscrito (paciente, o en su caso, familiar, tutor o representante legal) con nombre: _____ y número de seguridad social _____, en pleno uso de mis facultades mentales y en ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad de ser tratado con el fármaco micofenolato de mofetilo que es usado con éxito para tratar enfermedades de origen autoinmune y para evitar el rechazo de órganos como en riñón postransplantado. Se me ha explicado que este medicamento podría ser útil o no para prevenir la progresión de mi enfermedad pulmonar asociada con mi enfermedad de base que es esclerodermia. Además se me ha explicado que puede ser que presente síntomas asociados al medicamento o que no lo tolere en cuyo caso, no se me obligara a continuar tomándolo y suspenderlo no tendrá ninguna repercusión sobre mi atención, pues tomare alguna otra alternativa de tratamiento. Los efectos adversos pueden ser incluso graves, pero desaparecen con la suspensión del medicamento y son los siguientes: úlceras orales, hemorragia de tubo digestivo, inflamación del esófago, estomago, duodeno, atrofia vellosa y colitis isquémica. Diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal, y temblor. Otros que ocurren en 5% de los pacientes, son reducción en los glóbulos rojos o anemia, glóbulos blancos o leucopenia, y de las plaquetas o trombocitopenia, que sirven para evitar sangrados, todos los cuales son reversibles al suspender el medicamento.
2. Expreso mi libre voluntad para la realización de los estudios requeridos en el presente trabajo de investigación; los cuales incluyen los estudios hematológicos de rutina que cada 2 meses se me realizan, tele de tórax, tomografía de alta resolución de tórax al inicio y 6 meses después, citología de expectoración, el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional La Raza; objeto cumplir con la normatividad establecida en la ley de Seguro Social y sus reglamentos.
3. Aceptar el COMPROMISO DE NO EMBARAZO durante el tiempo que dure el estudio, ya sea por voluntad o en su caso con uso de métodos anticonceptivos, recibiendo de antemano información clara y concisa de los efectos que puede producir el medicamento en caso de que se llegara a embarazar como son malformaciones graves en el producto (Clasificación D).
4. Que el médico Maria del Pilar Cruz, con número de matricula 8826013 y número de cedula profesional 2205867 quien es investigador principal en este proyecto y el médico Gil Velázquez Israel Nayensei residente de la especialidad de Medicina Interna, con número de matrícula 99366254, cédula profesional 4784985, como segundo investigador, me ha proporcionado la información completa sobre mi enfermedad y estado actual, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente, en lenguaje CLARO y SENCILLO, haciéndome saber las opciones, posibles riesgos y complicaciones consistentes en la realización de los estudios antes señalados. Que en algunos casos a pesar de las precauciones y cuidados al realizarse los procedimientos medico-quirúrgicos e

intervenciones pueden presentarse complicaciones, haciéndose hincapié que estas pueden derivarse de las condiciones previas de mi organismo y de la complejidad y severidad de la enfermedad y/o estado que presento.

5. Que la realización de estos estudios permite en forma simultánea la obtención de datos relevantes para la elaboración del estudio y útiles en la evaluación integral de mi estado de salud.
6. Se me ha garantizado salvaguarda mi intimidad, privacidad, y que no será divulgada o publicada, información alguna de mi estudio sobre mi enfermedad, salvo con mi consentimiento expreso por escrito.
7. Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente los alcances y los riesgos, de los estudios que se me practicarán.
8. Ante la información proporcionada sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de mi enfermedad, mediante el presente escrito expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTANEO y SIN PRESIÓN alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos en el presente estudio. ACEPTO Y AUTORIZO se me atiendan las contingencias y emergencias derivadas de la atención médica que pudieran presentarse; teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad de REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO y de rehusar el a la realización de los estudios señalados inicialmente, por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico-legal, al (los) investigador (es), autoridades y personal de la salud de este Hospital.

México D.F. a _____ de _____ de 20____.

Nombre y firma del paciente, familiar,

Tutor o representante legal

Nombre y firma del médico.

Nombre y firma del testigo.

Nombre y firma del testigo.