



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e investigación.

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACIDO
MICOFENOLICO EN ESCLEROSIS SISTEMICA.**

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN REUMATOLOGIA PRESENTA:

Dr. ABRAHAM EDGAR AVENDAÑO GARCIA.

Asesor de Tesis.

Dra Fedra Irazoque Palazuelos.



MEXICO DF. 20 DE JUNIO DE 2014.



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.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.

DRA FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS

ASESOR DE TESIS.

DRA FEDRA IRAZOQUE PALAZUELOS.

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS

AUTOR DE TESIS.

ABRAHAM EDGAR AVENDAÑO GARCIA.

CONTENIDO

I.	AGRADECIMIENTOS	4
II.	RESUMEN	5
III.	INTRODUCCION	7
	Marco de Referencia	7
	Justificación	16
IV.	OBJETIVOS	17
	Objetivo General	17
	Objetivos Específicos	17
V.	HIPOTESIS	17
VI.	MATERIAL Y METODOS	18
	Tipo de Estudio	18
	Población de Estudio	18
	Tamaño de Muestra	18
	Criterios de Inclusión	18
	Criterios de Exclusión	19
	Criterios de Eliminación	19
	VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	20
	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	20
	VARIABLES DE EFICACIA	21
	VARIABLES DE SEGURIDAD	22
	Recolección de Datos y Análisis de Resultados	23
VII.	RESULTADOS	24
VIII.	DISCUSION	31
IX.	CONCLUSIONES	33
X.	REFERENCIAS	34
XI.	ANEXOS	43
	Hoja de Recolección de Datos	43
	Clasificación Funcional de la NYHA	44
	Índice de Actividad de Valentini	44

AGRADECIMIENTOS.

A Laura. Mi principal apoyo, el motor de mi existencia y mi eterna compañera.
Gracias por no permitirme que me rinda.

A Pablo, por darme una nueva razón para superarme.

A mis padres por siempre estar cuando les necesito.

A mis maestros: Dra. Fedra, Dra. Lilia, Dr. Víctor Rosales y Dr. Víctor Juárez, por su
paciencia y por mostrarme el camino. Gracias por los regaños y los consejos.

RESUMEN.

La esclerosis sistémica es un desorden que resulta en producción excesiva de colágeno y anomalías del sistema inmune. Es un trastorno poco común, con una prevalencia de 50 a 300 casos por millón y una incidencia de 2.3 a 22.8 casos por millón al año.

A la fecha no existe ningún tratamiento que haya demostrado ser efectivo para modificar la historia natural de la enfermedad, el tratamiento actual se divide en antifibróticos (colchicina, D-penicilamina), tratamiento de las complicaciones vasculares (calcio antagonistas, antiagregantes plaquetarios) e inmunosupresores.

El micofenolato de mofetilo (MMF) inhibe la síntesis de novo de las bases purínicas, interfiere con la activación de linfocitos T y B y se ha mostrado que posee actividad fibrótica directa. Desde el 2001 se han publicado estudios sobre su uso en esclerosis sistémica con resultados que sugieren beneficio en la afección pulmonar y cutánea.

Realizamos un análisis retrospectivo de los casos de esclerosis sistémica tratados en nuestro servicio con el objetivo de evaluar su eficacia en las manifestaciones cutáneas y pulmonares.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que recibieron tratamiento con MMF a dosis de 2 gr cada 24 hrs por un periodo por lo menos de 6 meses. Evaluamos progresión cutánea con índice de Rodnan y la función pulmonar con pruebas de función respiratoria comparando los valores basales y a los 6 meses de uso de micofenolato.

Utilizamos el programa SPSS para el análisis estadístico.

Resultados. Se analizaron 10 pacientes del género femenino con una media de edad de 45.9 años, con duración de la enfermedad de 2 a 13 años con tratamiento previo con D-penicilamina y colchicina y con progresión de la enfermedad.

La media en la puntuación de Rodnan al inicio del tratamiento fue de 22.2 y a los 6 meses de tratamiento fue de 20.3 ($p=0.007$) en cuanto a los valores de CVF a los 6 meses de tratamiento se observó una mejoría significativa con medias de 64.3 y 69.7 respectivamente. ($p=0.043$). En conclusión, en este grupo de pacientes con esclerosis sistémica, el empleo de MMF modificó la función pulmonar y la afección cutánea. Reconocemos que son limitantes en este estudio su carácter retrospectivo, el que se trata de pacientes de larga evolución y que el tiempo de seguimiento es relativamente corto.

INTRODUCCION.

Marco de referencia y antecedentes.

La esclerosis sistémica una enfermedad multisistémica, inflamatoria y autoinmune en la que se han encontrado autoanticuerpos circulantes, más del 60% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa tiene anticuerpos anti Scl 70 y cerca del 80 % tienen anticuerpos anticentrómero.¹

La esclerosis sistémica representa un desorden heterogéneo caracterizado por disfunción endotelial y disregulación de fibroblastos que resulta en producción excesiva de colágeno y anomalías del sistema inmune.² Estos procesos conducen a la fibrosis progresiva de la piel y órganos internos, incluyendo el gastrointestinal, cardiaco, renal y pulmonar³ causando la falla del órgano y la muerte. Típicamente la enfermedad inicia con fenómeno de Raynaud, seguida de adelgazamiento de la piel de las extremidades, inflamación y fibrosis. Aunque la etiología de la enfermedad sea desconocida, la genética y los factores exógenos pueden contribuir a la susceptibilidad del huésped.⁴

Tanto en su forma limitada o difusa es una enfermedad multiorganica y según la extensión del compromiso cutáneo se puede clasificar en esclerosis sistémica difusa (ESD) o esclerosis sistémica limitada (ESL). La primera se caracteriza por el endurecimiento generalizado de la piel con compromiso frecuente de órganos internos y presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70), siendo esta presentación clínica la de peor pronóstico. La ESL se caracteriza por el endurecimiento de la piel a nivel distal en extremidades, cara y cuello, menor compromiso de órganos internos, presencia de anticuerpos anticentrómero y mejor pronóstico comparada con la ESD.⁵

La esclerodermia tiene una alta morbilidad y la mayor mortalidad de todas las enfermedades reumatológicas, el 50% de los pacientes mueren o desarrollan complicaciones mayores después de 3 años de diagnóstico⁶; los pacientes con esclerosis sistema tienen un riesgo de muerte 4.6 veces mayor que la población general del mismo sexo y edad. La afección de órganos viscerales es el factor principal para determinar el pronóstico. Los riñones, el esófago, el corazón, y pulmones son los órganos afectados con mayor frecuencia. La afección renal puede ser controlada por inhibidores de enzima convertidora de angiotensina. La principal causa de muerte es la afección pulmonar⁷.

Es un trastorno poco común, los datos disponibles indican una prevalencia de 50 a 300 casos por millón y una incidencia de 2.3 a 22.8 casos por millón al año, con mayor predominio en mujeres con un rango de 3:1 a 14:1, la edad de inicio promedio es de 40 a 50 años.⁸ En América Latina la esclerosis sistémica es motivo de consulta en el 0.1% de las consultas de reumatología en Brasil y el 0.6 % en Perú.⁹

La patogenia de la esclerosis sistémica es muy compleja, actualmente se considera que las manifestaciones clínicas y patológicas son resultado de tres procesos distintos: a) lesiones vasculares en arterias pequeñas y arteriolas, b) depósito excesivo de colágeno y otras macromoléculas de tejido conectivo en piel y vísceras, c) alteraciones en el componente humoral y celular de la respuesta inmunitaria.^{10,11}

No está claro cuál de estos procesos es el más importante ni su relación temporal durante el desarrollo y evolución de la enfermedad. Se cree que la cascada de eventos se inicia por un factor etiológico desconocido en un huésped susceptible provoca lesiones estructurales y funcionales en las células endoteliales lo que provoca vasculopatías fibroproliferativas y disminución en el calibre de los vasos sanguíneos⁵. La disfunción vascular atrae elementos celulares de la sangre y médula ósea lo que resulta en un proceso inflamatorio crónico en el

que participan macrófagos, linfocitos T y B y en la secreción y liberación de citocinas y factores de crecimiento. Esta cadena de eventos culmina en la producción de un proceso fibrótico severo y prolongado y en la producción de autoanticuerpos específicos para esta enfermedad.^{5, 11} La fibrosis tisular esta mediada por el reclutamiento de precursores de fibroblastos y por la activación de estos y las células del endotelio¹⁰ Las células activadas del endotelio aumentan la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina y cambian su perfil de producción aumentando la producción de endotelina 1, moléculas reactivas de oxígeno y factores de crecimiento como el factor de crecimiento transformante beta (TGFβ).¹²

La sobreproducción de matriz extracelular por parte de los fibroblastos es el principal marcador de la esclerodermia. La acumulación de colágeno es resultado de una interacción anormal entre las células endoteliales, las células mononucleares (linfocitos y monocitos) y los fibroblastos, lo que conduce a la producción de citoquinas inductoras de fibrosis, en un contexto de hiperreactividad vascular e hipoxia tisular.¹³

La piel es el órgano más afectado en la esclerosis sistémica, clínicamente se caracteriza por el engrosamiento y endurecimiento de la piel así como por alteraciones vasculares manifestadas por fenómeno de Raynaud y en fase tardía por telangiectasias. Otras alteraciones incluyen úlceras, calcinosis e hiper o hipopigmentación de la piel. En general la afección cutánea se divide en tres etapas: 1) fase edematosa, con una duración indefinida es indolora y obedece al aumento del depósito de la matriz extracelular, inflamación, disminución de la circulación linfática, lesiones microvasculares y extravasación de líquidos. 2) fase indurada se caracteriza por el endurecimiento gradual de la piel en la que esta se torna brillante, tiesa y se adhiere al tejido subcutáneo con pérdida de pliegues y anexos. 3) fase atrófica después de años de evolución el engrosamiento de la dermis

revierte y esta se adhiere más al tejido subcutáneo ¹⁴ La severidad de la afección dermatológica se evalúa con la escala de Rodnan modificada que evalúa 17 áreas afectadas clasificándolos en grados de 1 a 3, correspondientes a leve, moderada o severa afección, según la valoración a través de la palpación. ¹⁵ La fibrosis cutánea es característica de esta enfermedad y existe una buena correlación entre extensión de la esclerosis y sobrevida ¹⁶.

El fenómeno de Raynaud está presente en más de 90% de pacientes con ES y en 90% de estos está asociado a la presencia de fibrosis de dedos, pérdida de pulpejos, úlceras y amputación digital ¹⁷. Laacroesclerosis y esclerodactilia son halladas en 100% en algunas series y la presencia de cicatrices en pulpejos hasta en 85% ¹⁸.

La enfermedad pulmonar es frecuente, presente tanto en la forma limitada como difusa, siendo las complicaciones a este nivel la principal causa de mortalidad ¹⁹. La enfermedad intersticial es la manifestación más frecuente, detectada en 40% de pacientes sometidos a pruebas de función respiratoria y en 70%-80% de los estudios postmórtem ²⁰. En las pruebas de función respiratoria (volúmenes pulmonares y espirometría) presentan habitualmente un patrón de tipo restrictivo. Las alteraciones más tempranas se evidencian por una disminución en la difusión del monóxido de carbono (DLco) en las pruebas funcionales ^{21,22}. La DLco es el mejor índice de extensión del daño pulmonar, mostrándose para tales fines más sensible que la tomografía de alta resolución (TCar). La TCar es el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad del intersticio, evidenciando alteraciones hasta en 44% de los pacientes que cursan con radiografía de tórax normal ²³. La hipertensión arterial pulmonar (HTP) puede ser secundaria al compromiso intersticial o presentarse por vasculopatía como puede observarse en la ESL. El estudio no invasivo para su detección (de manera indirecta) es la ecocardiografía, siendo el cateterismo cardíaco derecho el que confirma la presencia de HTP. El test de la marcha de seis minutos brinda

valiosa información, ya que es predictor de morbilidad y mortalidad en portadores de HTP²⁴.

La afectación renal es una complicación grave mostrando algunas series hasta 50% de pacientes con hipertensión, proteinuria o hiperazoemia²⁵. La crisis renal esclerodérmica se caracteriza por hipertensión arterial acelerada o insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva, o ambas, presente hasta en 20% de pacientes con ESD, pudiendo en menor proporción (menos de 10%) presentar una crisis renal sin hipertensión arterial (crisis renal esclerodérmica normotensiva)²⁶.

La prevalencia de afectación cardíaca clínica es baja pero evidente mediante valoración por ecocardiografía y otros métodos diagnósticos. La disfunción sistólica ventricular izquierda es a menudo subclínica, habiéndose detectado hasta en 89% de pacientes asintomáticos²⁷. Es frecuente el hallazgo de disfunción diastólica en el contexto de ESD, en pacientes sin hipertensión arterial sistémica²⁸. La disfunción ventricular derecha es también frecuente como resultado de la HTP asociada²⁹, con o sin enfermedad del intersticio pulmonar. Su presencia se vincula a un peor pronóstico vital³⁰. La prevalencia de enfermedad coronaria aterosclerótica no está incrementada en la ES, sin embargo, en aquellos que tienen enfermedad coronaria el vasoespasma asociado es más frecuente e intenso que en la población general^{31,32}.

La afectación gastrointestinal es frecuente. Se detecta disminución de la motilidad esofágica hasta en 90% de los pacientes, con afectación predominante de los dos tercios distales del esófago³³. La enfermedad por reflujo gastroesofágico es una complicación muy frecuente, consecuencia de la disminución de la presión del esfínter esofágico inferior, hipomotilidad esofágica y gastroparesia³⁴.

La capilaroscopia del lecho ungueal es una herramienta útil en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad ³⁵. Se han propuesto tres nuevos patrones designados como patrón precoz, activo y tardío, que se correlacionan con la duración de la enfermedad y del fenómeno de Raynaud ³⁶.

Los anticuerpos antinucleares (ANA) están presentes en 90%-100% de pacientes con ES. Los Scl-70 están presentes en 40% de los casos y habitualmente en pacientes con la forma difusa, estando asociados al desarrollo de alveolitis fibrosante. Los anticuerpos anticentrómeros están presentes en 70%-80% de los casos con la forma limitada y muestran asociación con el desarrollo de HTP ³⁷.

A pesar del progreso que se ha logrado en el tratamiento específico de varias afecciones en diferentes órganos aún no existe una terapia modificadora de la enfermedad que resulte eficaz y segura. Dentro de los logros del tratamiento están la disminución de las crisis renales con empleo de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, la disminución de la morbilidad por fenómeno de Raynaud con calcio antagonista, la mejoría del reflujo gastroesofágico con inhibidores de bomba de protones. A pesar de esto no existe ninguna terapia modificadora de la historia de la enfermedad y se han probado múltiples terapias inmunosupresoras con resultados variados ³⁸

La enfermedad pulmonar intersticial es actualmente la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica, varios estudios no aleatorizados han sugerido que la ciclofosfamida es benéfica en la enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica. ³⁹⁻⁴⁴.

Más recientemente un estudio aleatorizado, multicentrico controlado demostró mejoría en la capacidad vital en pacientes que recibían ciclofosfamida versus placebo. ⁴⁴ A pesar de esta evidencia el modesto beneficio y la toxicidad de la ciclofosfamida obligo a buscar

alternativas más seguras. Al pesar que la azatioprina y el metotrexato se puede utilizar en afección pulmonar los estudios sugieren que no son tan efectivos como la ciclofosfamida.^{43, 45}

El micofenolato de mofetilo es un profármaco y su metabolito activo es el ácido micofenólico (AMF), un potente inhibidor de la enzima inosina 5-monofosfato deshidrogenada (IMPDH) tipo II. La IMPDH es esencial para la síntesis de purinas, por lo que secundariamente inhibe la proliferación de linfocitos T y B. El AMF también suprime la producción de citosinas inflamatorias, óxido nítrico y la deshidrogenasa láctica (DHL) en los macrófagos.^{46, 47} Al inhibir la proliferación de linfocitos B también disminuye los niveles de autoanticuerpos circulantes.⁴⁸

El ácido micofenólico es un producto de la fermentación de varias especies de penicillium (*P. brevicompactum* y otros) Su estructura química es conocida desde el año 1952, habiéndosele atribuido propiedades antibacterianas, antifúngicas, antivirales, antitumorales, antipsoriásicas, antirreumáticas e inmunosupresoras.⁴⁶

Después de su administración oral, la absorción y conversión del profármaco en la primera media hora es aproximadamente del 50% y la concentración pico se alcanza alrededor de 1 h posterior a su ingestión, su vida media es de 11.6 horas, con una biodisponibilidad del 94% por vía oral. En cuanto a su metabolismo el micofenolato de mofetilo es hidrolizado a ácido micofenólico en el tracto gastrointestinal inmediatamente después de su absorción. La unión del fármaco a las proteínas séricas disminuye en condiciones de una función renal pobre, y de hipoalbuminemia e hiperbilirrubinemia.⁴⁷ En el hígado, el MPA es metabolizado a MPA b glucurónido, derivado inactivo que representa el 80-90% del total de la droga circulante. Esta reacción es reversible, volviendo a la forma MPA activa en su

recirculación entero-hepática. Esta característica metabólica disminuye la fracción libre de MPA pero prolonga su vida media efectiva ⁴⁸.

Se han realizado estudios que buscan probar la efectividad del ácido micofenólico en las manifestaciones pulmonares de la esclerosis sistémica encontrando mejoría en la capacidad vital después del empleo del fármaco. ⁴⁹⁻⁵². Gerbino y colaboradores examinaron en forma retrospectiva el efecto del ácido micofenólico sobre la función pulmonar de pacientes con esclerosis sistémica tanto en su forma limitada como en la forma sistémica, encontrando una mejoría de aproximadamente 4% de la capacidad vital con una p de 0.005, sin encontrar eventos adversos significativos. ⁵²

Stratton y colaboradores reportaron beneficio en la afección cutánea con ácido micofenólico al utilizarlo como tratamiento de mantenimiento después de un tratamiento de inducción con globulina antitimocito. ⁵³ Otro estudio retrospectivo mostro eficacia similar en la progresión de las lesiones dérmicas y en la afección pulmonar con un buen perfil de seguridad ⁵⁴. En 2009 se publicó otro estudio prospectivo que evaluó la respuesta de la afección cutánea con micofenolato de mofetilo por un periodo de 3 meses concluyendo mejoría en los scores dermatológicos, el compromiso vascular periférico y la percepción global del paciente, en dicho estudio no se evaluó la función pulmonar. ⁵⁵

El AMF se ha utilizado exitosamente como inmunosupresor en pacientes postransplantados para evitar el rechazo, con buen perfil de seguridad, en cuanto a su uso en reumatología se ha utilizado como inmunosupresor para nefritis lúpica proliferativa en estudios experimentales que la usan tanto como terapia de inducción ⁵⁶⁻⁵⁹ como terapia de mantenimiento. ⁶⁰⁻⁶¹ Chan y colaboradores al utilizarlo en pacientes asiáticas con nefritis lúpica proliferativa encontró tasas de remisión similares con el uso de micofenolato y ciclofosfamida, el seguimiento a 5 años se encontraron que las tasas de insuficiencia renal

crónica eran similares en ambos grupos con tasas de leucopenia, infecciones y amenorrea menores en el grupo de micofenolato.⁵⁶ Otros padecimientos en reumatología en los que el micofenolato ha demostrado beneficio son las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) con afección renal en estudios pequeños abiertos y no controlados encontrando buena respuesta en la afección renal, disminución de los títulos de ANCA con remisión sostenida hasta por 18 meses.⁶²

En 2011 Le En y sus colaboradores publicaron resultados de seguimiento a 1 año de pacientes con esclerodermia tratados con micofenolato de mofetilo, dentro de los hallazgos más significativos se encuentran la mejoría en la escala de Rodnan desde los 3 meses de tratamiento y estabilidad de la función pulmonar a los 12 meses de seguimiento.⁶³

En el servicio de reumatología del centro se ha empleado el ácido micofenólico para la afección cutánea y pulmonar de la esclerosis sistémica la finalidad del presente estudio es evaluar la respuesta clínica y determinar los efectos adversos a dicho fármaco.

JUSTIFICACION.

Aun no se dispone de un fármaco inmunosupresor que haya demostrado con estudios controlados modificar la historia natural de la enfermedad, sin embargo el ácido micofenólico parece ser una buena opción para mejorar la función pulmonar, las lesiones dérmicas y la intensidad y la frecuencia del fenómeno de Raynaud de acuerdo a estudios no controlados y a las observaciones clínicas en nuestro servicio.

Evaluaremos la respuesta que han presentado los pacientes con esclerosis sistémica que han recibido tratamiento inmunosupresor con ácido micofenólico por al menos 6 meses para demostrar en forma objetiva la respuesta clínica en la afección pulmonar y cutánea.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar la eficacia y la seguridad del ácido micofenólico en el tratamiento de la esclerosis sistémica en pacientes del centro médico nacional 20 de noviembre.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Evaluar la progresión de la afección cutánea en los pacientes con esclerosis sistémica que emplean micofenolato sódico

Evaluar los cambios en la hipertensión arterial pulmonar con el empleo de ácido micofenólico

Evaluar los cambios en la capacidad vital forzada y los volúmenes espiratorios en los pacientes con esclerosis sistémica con tratamiento con ácido micofenólico

Evaluar la frecuencia y severidad de, los episodios de fenómeno de raynaud en pacientes con tratamiento con ácido micofenólico.

HIPOTESIS

El ácido micofenólico es un tratamiento eficaz para disminuir la progresión cutánea y la afección pulmonar de la esclerosis sistémica en pacientes con falla terapéutica al tratamiento habitual.

El ácido micofenólico es un tratamiento seguro para el tratamiento de la esclerosis sistémica.

MATERIAL Y METODOS.

Tipo de estudio

Por el control de la maniobra experimental por el investigador: Observacional

Por la captación de la información: Prospectivo

Por la medición de un fenómeno en el tiempo: Transversal

Por la presencia de un grupo control: Comparativo

Por la ceguedad en la aplicación y evaluación de las maniobras: Abierto

POBLACION DE ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Evaluamos a los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que se han sido tratados con ácido micofenólico en el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional 20 de noviembre.

La muestra fue por conveniencia ya que se cuenta con un reducido número de pacientes, por ser una enfermedad rara y porque aún se tienen pacientes con tratamiento convencional.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluyeron los expedientes de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica de acuerdo a los criterios de clasificación del colegio americano de reumatología.

Se incluyeron los expedientes de pacientes que acuden a control en forma periódica al servicio de reumatología del centro medico nacional 20 de noviembre.

Se incluyeron expedientes de pacientes que hayan recibido tratamiento con acido micofenólico por al menos 6 meses con una dosis estable.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron los expedientes de los pacientes con hipersensibilidad al micofenolato.

Se excluyeron los expedientes de los pacientes sin apego adecuado al tratamiento.

Se excluyeron los expedientes de los pacientes con síndromes de sobreposición

CRITERIOS DE ELIMINACION.

Se eliminaron los expedientes de los pacientes con pérdida de seguimiento o con seguimiento menor a 6 meses.

Se eliminaron los expedientes con datos incompletos.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.

VARIABLES	TIPO
Edad	INTERVALAR
Genero	NOMINAL
Ocupación	NOMINAL
Estado Civil	NOMINAL
Edad de inicio del padecimiento	INTERVALAR
Duración de la enfermedad	NOMINAL
Escala de Rodnan	INTERVALAR
Capacidad Vital Forzada (CVF)	INTERVALAR
Volumen Espirado Máximo en el primer segundo (FEV ₁)	INTERVALAR
Clase Cardíaca Funcional de la New York Heart Association (NYHA)	INTERVALAR
Índice de actividad de Valentini	INTERVALAR

Variables sociodemográficas.

Se entiende por variable sociodemográfica a la agrupación de algunas características personales como: género, término que abarca masculino y femenino (cuyas características biológicas y socioculturales son diferentes); edad, comprendida como el tiempo en que una persona ha vivido desde que nació; ocupación, comprendida como empleo, oficio o actividad que desempeña; estado civil, comprendida como la condición dentro del orden social.

Variables de eficacia.

Escala de Rodnan: La Escala modificada de Rodnan fue elaborada para evaluar la afección cutánea secundaria a esclerodermia, consta de la evaluación de 17 áreas corporales (cara, tórax anterior, abdomen, dedos, dorso de manos, antebrazos, brazos, muslos, pantorrillas, dorso de pies) asignándoles un valor de 0 a 3.

0 = Normal

1 = Engrosamiento leve de la piel

2 = Engrosamiento moderado de la piel, piel imposible de pellizcar

3 = Engrosamiento severo de la piel, incapaz de moverse

El puntaje global va de 0 a 51 y cuanto más alto es el puntaje más extenso y severo es el compromiso. Un puntaje mayor de 20 se correlaciona con complicaciones severas

Capacidad Vital Forzada (CVF): es el máximo volumen de aire espirado, con el máximo esfuerzo posible, partiendo de una inspiración máxima. Será determinado por espirometría.

Volumen Espirado Máximo en el primer segundo (FEV₁): es el volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada. Será determinado por espirometría.

Clase Cardíaca Funcional de la New York Heart Association (NYHA): Comúnmente utilizada como método para la clasificación funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca, fue propuesta en 1928 y revisada en varias ocasiones, la última en 1994. Designa 4 clases (I, II, III y IV), basándose en las limitaciones en la actividad física del paciente

ocasionadas por los síntomas cardíacos. Divide a los pacientes en cuatro categorías o clases, en función de su limitación al ejercicio físico. Son las que siguen.

1. Asintomáticos; sin limitación a la actividad física habitual.
2. Síntomas leves y ligera limitación a la actividad física habitual.
Asintomático en reposo.
3. Marcada limitación a la actividad física, incluso siendo inferior a la habitual.
Sólo asintomático en reposo.
4. Limitación severa, con síntomas incluso en reposo.

Variables de Seguridad.

Efecto adverso: cualquier síntoma que se relacione con la ingesta de micofenolato.

Eventos adversos serios. Cualquier evento adverso que amerite suspensión del tratamiento.

Infecciones serias: cualquier evento infeccioso que amerite hospitalización o antibiótico por vía parenteral.

Neoplasias: cualquier neoplasia que se presente posterior a tratamiento con micofenolato.

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE RESULTADOS.

Se realizo un análisis retrospectivo utilizando los expedientes de los pacientes con diagnostico de esclerosis sistémica tanto en su forma progresiva como limitada que hayan recibido acido micofenólico en por al menos 6 meses consecutivos.

Se compararon los valores de la espirometría (capacidad vital, volúmenes espiratorios) así como el índice de Rodnan reportados al inicio del tratamiento y a los 6 meses del mismo, utilizando T de student con ayuda del programa SPSS.

Se evaluo la incidencia de eventos adversos reportados en los primeros 6 meses de tratamiento.

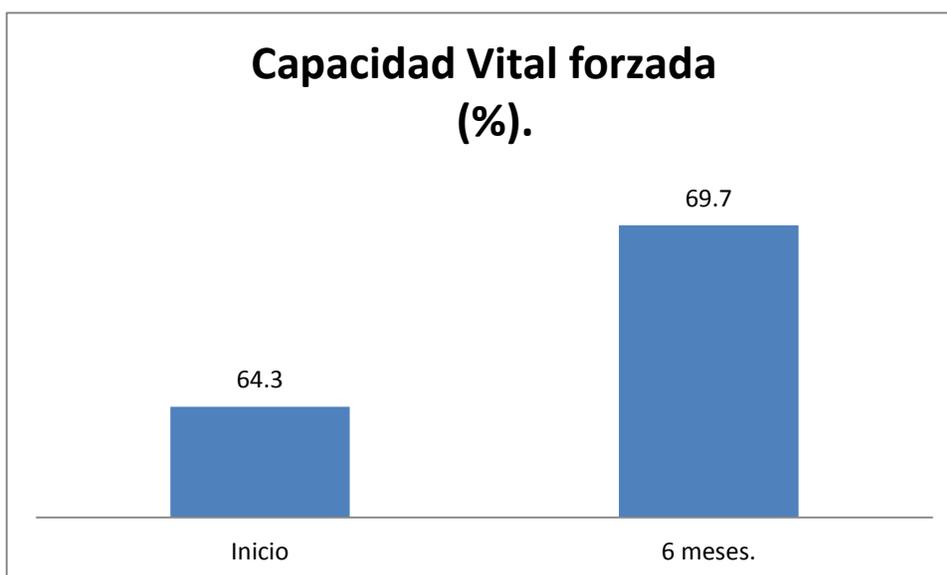
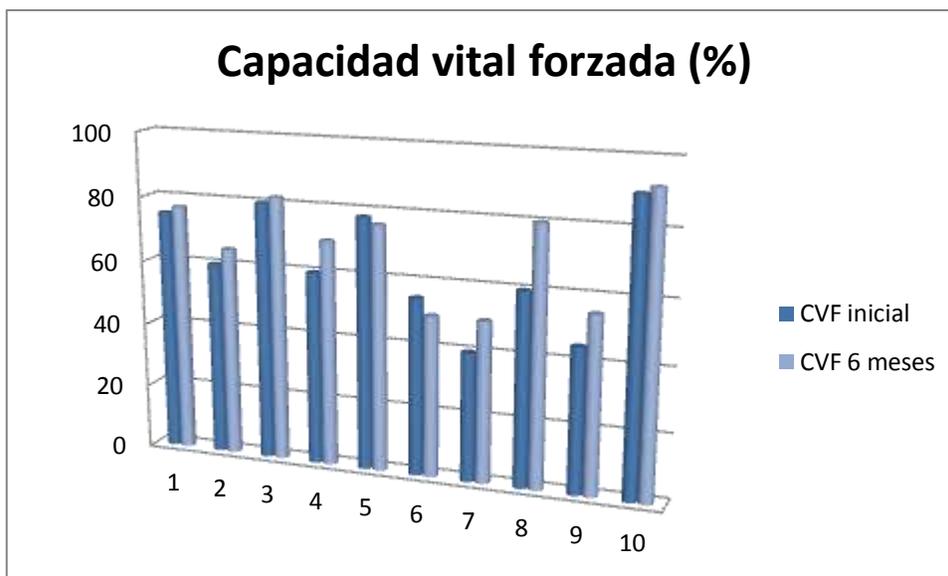
RESULTADOS.

Se analizaron 10 pacientes del género femenino con edades entre los 21 y 70 años, con una media de edad de 45.9 años, con un tiempo de evolución de la enfermedad de 2 a 13 años al momento del inicio del protocolo (media = 6.7 años), con tratamiento previo con D-penicilamina y colchicina y con progresión de la enfermedad. Se demostró por espirometria que estos pacientes tenían afección pulmonar con patrón restrictivo mínimo a severo.

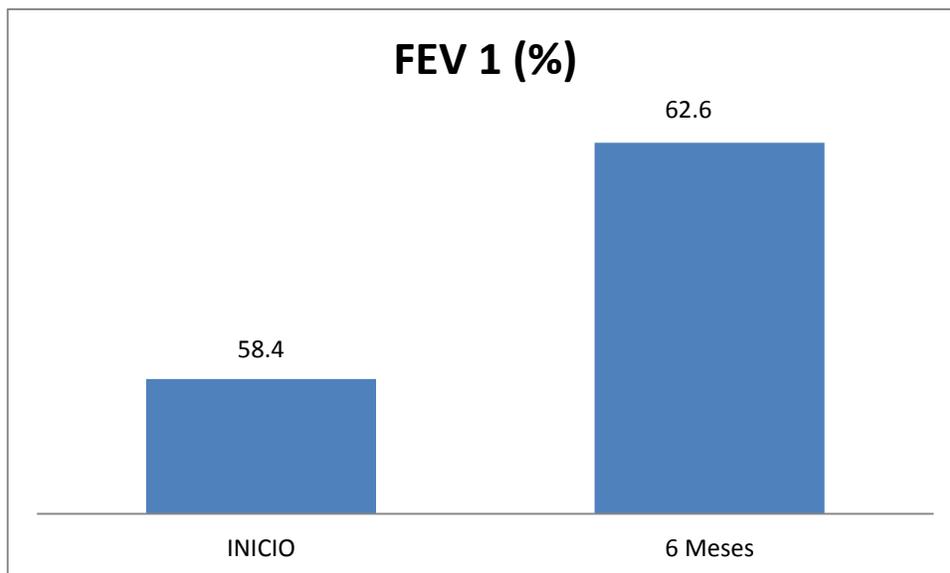
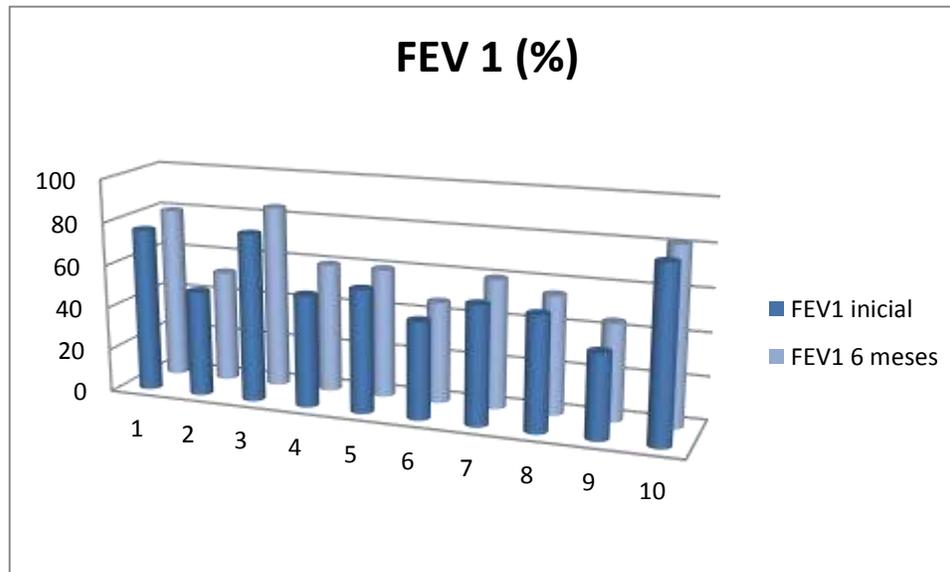
Paciente.	Edad	Tiempo de evolución de la enfermedad.
1	50	8
2	21	2
3	56	12
4	62	7
5	54	5
6	44	8
7	38	5
8	70	9
9	36	4
10	28	7

Promedio.	45.9	6.7
-----------	------	-----

A los 6 meses de tratamiento los valores de CVF mejoraron en forma significativa con medias de 64.3 y 69.7 respectivamente. ($p=0.043$). Los valores de CVF se ilustran en la grafica 1 y la comparación de la media de ambas mediciones se ilustra en la grafica 2

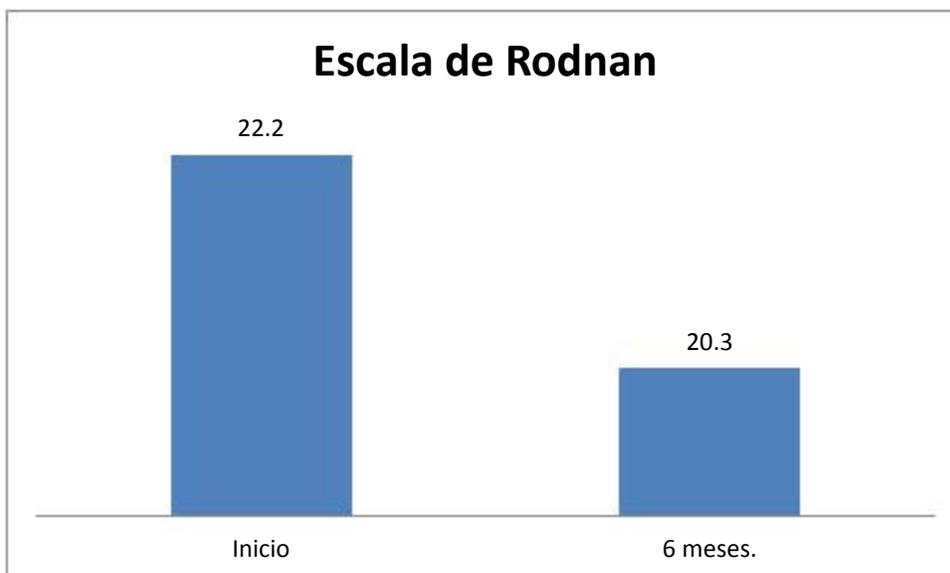
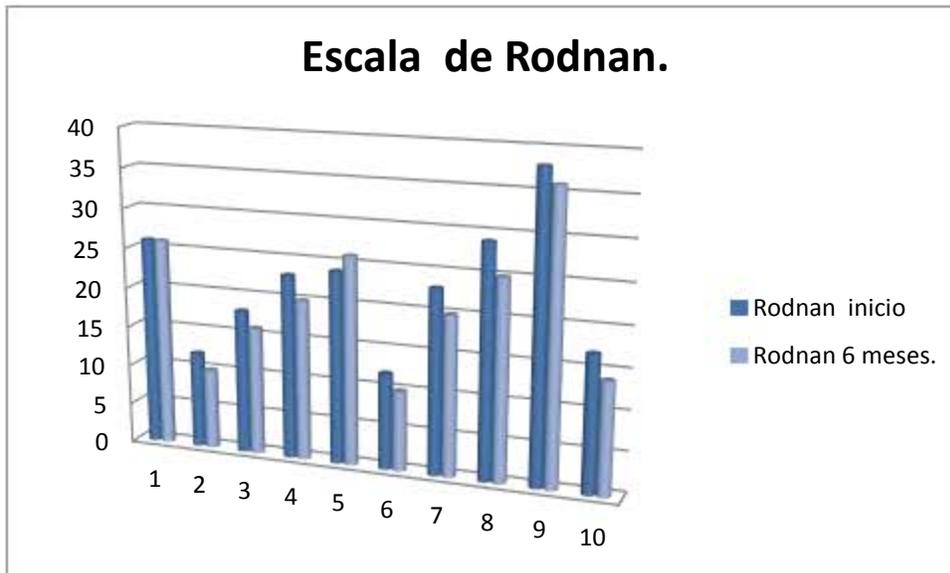


La media del FEV1 al inicio del estudio fue 58.4 % y al final fue de 62.6. Dichos resultados se muestran en la grafica 2

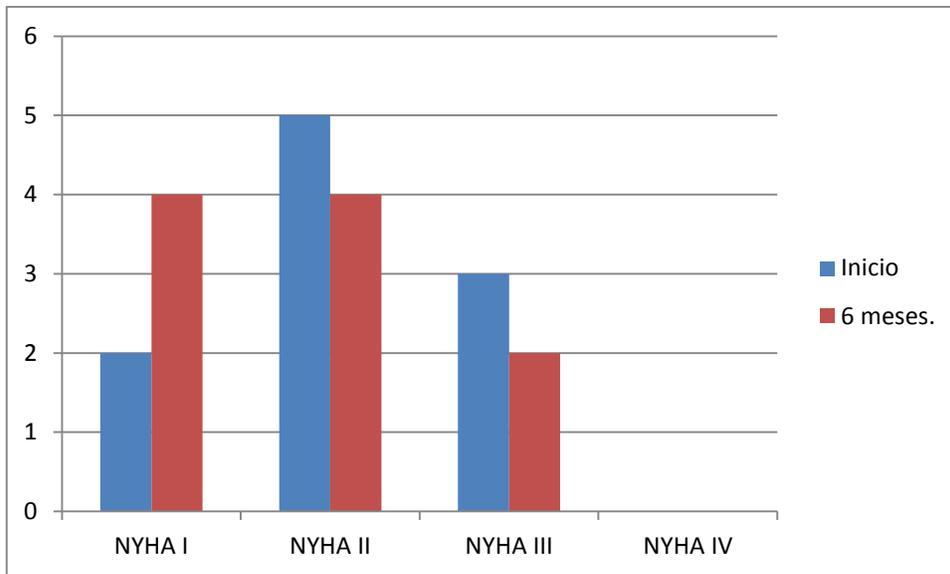


Dentro de los parámetros respiratorios de eficacia se realizó un análisis de las pruebas espirométricas con los siguientes resultados: patron espirometrico basal : 5 con grado minimo de afeccion, 3 con grado moderado y 2 con grado de afeccion severo. Y posterior al tratamiento: 2 normales, 4 minimo, 3 moderados y 1 severo.

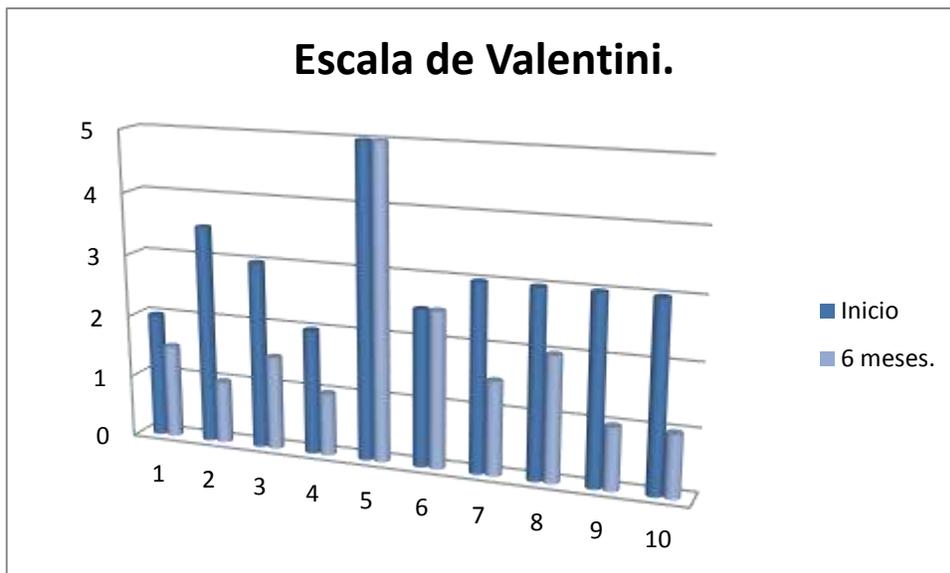
La media en la puntuación de Rodnan al inicio del tratamiento fue de 22.2. a los 6 meses de tratamiento fue de 20.3 ($p=0.007$). Los valores de la puntuación de Rodnan se ilustran en la grafica 3

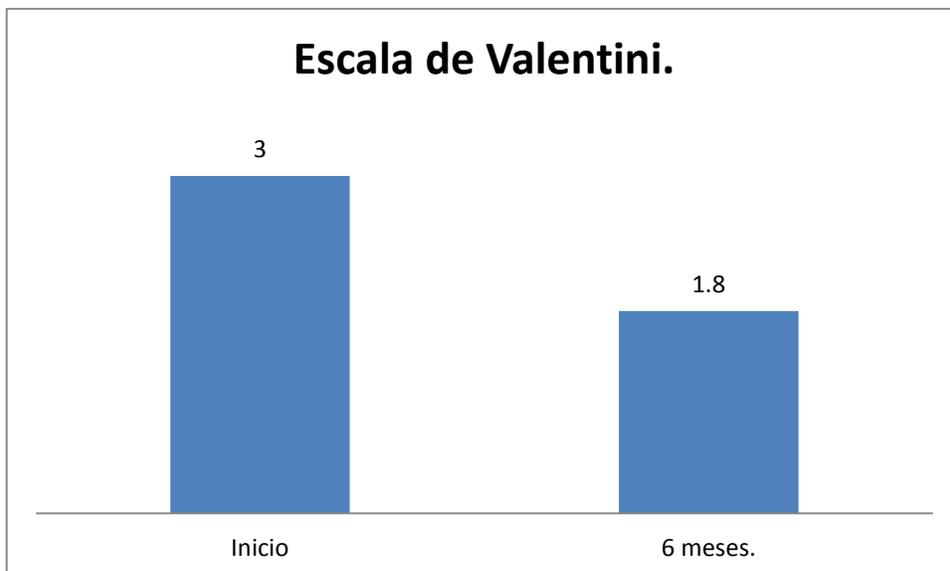


La clase funcional de acuerdo a escala de NYHA era al inicio del tratamiento I en 2 pacientes, II en 5 pacientes, III en 3 pacientes y IV en ninguno. Al termino del estudio la clase funcional era: I en 4 pacientes, II en 4 pacientes y III en 2 pacientes.



La escala de actividad de valentini al inicio del estudio tenia una media de 3.2 y al final del estudio de 2.5.

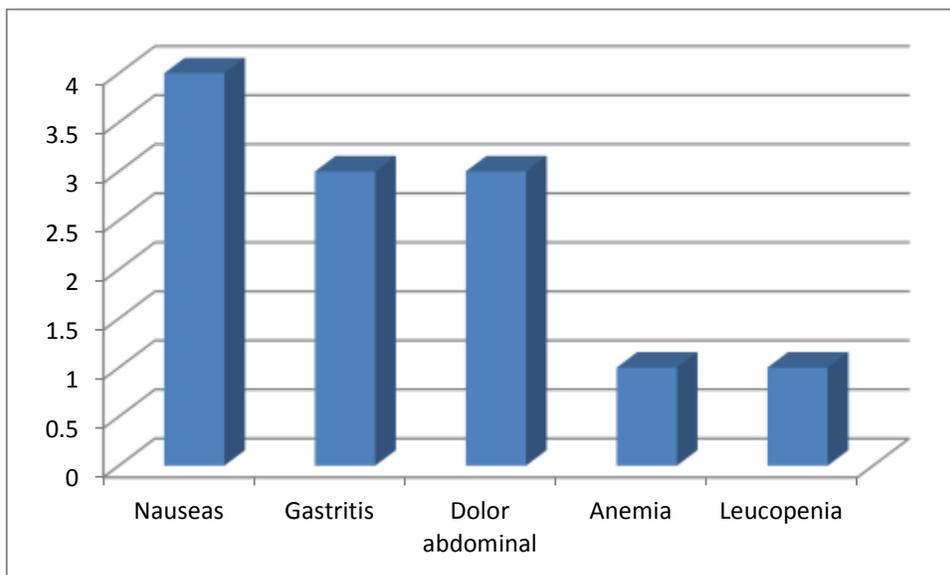




El resumen de los resultados analizados se muestra en la Tabla 2

	N	Media	DE	T	GI	P
RODNAN 0	10	22.20				
RODNAN 6	10	20.30	1.729	3.475	9	.007
CVF 0	10	64.30		-		
CVF 6	10	69.70	7.260	2.352	9	.043
FEV1 0	10	58.40		-		
FEV1 6	10	62.60	2.201	6.034	9	.000
NYHA 0	10	2.10				
NYHA 6	10	1.80	.483	1.964	9	.081
Valentini 0	10	3.000				
Valentini 6	10	1.800	.8563	4.431	9	.002

Entre los efectos adversos más reportados están náuseas (4 pacientes), gastritis (3 pacientes), dolor abdominal (3 pacientes), anemia y leucopenia (1 paciente). No se reportó ningún caso de neoplasia durante el seguimiento.



La posología tolerada fue de 3 tabletas en promedio.

DISCUSION.

La esclerosis sistémica se caracteriza por ser una enfermedad cuyo manejo resulta, en muchas ocasiones, frustrante tanto para el paciente como para el médico, dada la falta de terapias eficaces. La sobrevida en pacientes con esclerodermia que además cursan con afección pulmonar está relacionada en forma inversa con el grado de alteración de las pruebas de función pulmonar. Se sabe que aproximadamente el 40% de los pacientes con esclerodermia por lo que las investigaciones se enfocan en buscar nuevas alternativas para mejorar dichas alteraciones.

A pesar de que la ciclofosfamida (CF) se utiliza desde hace años en el tratamiento de esta complicación, hasta finales de diciembre de 2006 no se publicó el resultado del primer estudio de control frente a placebo. En dicho estudio se comparó la toma de CF oral a dosis de 2 mg/kg frente a placebo durante 1 año en 158 pacientes, y posteriormente se hizo un seguimiento durante 1 año más en el que no tomaban la medicación.

Los resultados objetivaron una mejoría pequeña, aunque significativa, en el grupo tratado con CF oral, en cuanto a capacidad vital forzada (CVF) y la capacidad pulmonar total (CPT), sin objetivarse cambios en la difusión de monóxido de carbono (DLCO). También se observó una mejoría en el grado de disnea, el SHAQ y la afección cutánea. Los resultados preliminares sobre los efectos durante el segundo año indicaron una mejoría de la CVF¹³. Pero un segundo artículo, publicado en agosto de 2007 por el mismo grupo, muestra que dicha mejoría tanto en la función respiratoria como en el bienestar se mantiene sólo hasta los 18 meses (salvo en la piel, donde sólo se mantuvo 12 meses) y después la mejoría va desapareciendo, salvo el grado de disnea, que se mantiene.

Un fármaco que parece prometedor para el tratamiento de la EPID es el micofenolato mofetilo. El estudio de Liossis publicado en el 2006 encontró mejoría en la capacidad de

difusión del monóxido de carbono después de 4-6 meses de tratamiento con micofenolato de mofetil así como en la capacidad vital forzada, disnea y tos en una muestra de 5 pacientes, sin embargo a diferencia de nuestra muestra, los pacientes incluidos tenían todos menos de 10 de diagnóstico de la enfermedad lo que podría explicar por qué en nuestra muestra el cambio en las espirometrias fue menor. En el estudio de Swigriss y colaboradores los resultados del uso de micofenolato en enfermedad pulmonar intersticial asociada a enfermedades de tejido conectivo sugieren que el micofenolato mejora la capacidad vital forzada, con un valor de $p=0.45$ la diferencia en los resultados de dicho estudio puede ser por el grupo étnico de los pacientes el cual era mayor parte pacientes blancos, comparado con nuestra muestra que incluía solo población mestiza.

En cuanto a los efectos adversos encontrados en nuestra muestra, estos fueron predominantemente gastrointestinales, los cual coincide con lo reportado en la literatura, siendo náuseas el efecto más frecuente.

Asimismo se encontraron alteraciones hematológicas en 1 paciente (10%) similar a lo reportado en otros estudios.

CONCLUSIONES.

En este grupo de pacientes con esclerosis sistémica, el empleo de MMF mejoro la función pulmonar y la afección cutánea a los 6 meses de tratamiento por lo que puede considerarse una alternativa terapéutica eficaz y segura.

Reconocemos que son limitantes en este estudio su carácter retrospectivo, el que se trata de pacientes de larga evolución y que el tiempo de seguimiento es relativamente corto.

REFERENCIAS.

1. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754–763.
2. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140(1):37–50.
3. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202–205.
4. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):211–237.
5. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4): 675-94.
6. Denton CP, Black CM. Targeted therapy comes of age in scleroderma. *Trends Immunol* 2005; 26:596–602.
7. Gabrielli A, Avvedimento E, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.
8. Chiffлот H, Fautzi B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-35.

9. Almeida MS, Bertolo MB, Da Silva B, et al. Epidemiological study of patients with connective tissue diseases in Brazil. *Trop Doct* 2005;35(4): 206-209.
10. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:679-685.
11. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557-567.
12. Cerinic MM, Valentini G, Sorano G, et al. Blood coagulation , fibrinolysis and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32:285-295.
13. Roa Johanna. Avances en la clasificación, inmunopatogenia y tratamiento de la esclerodermia. *Reumatología* 2005; 21(1): 27-32.
14. Vera Lastra OL. Esclerosis sistémica. *Med Int Mex*, 2006; 22:231-245.
15. Clement PJ, Medsger TA, Feghali CA. Cutaneous involvement in systemic sclerosis. *Lippincott Williams* 2004: 129-150.
16. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM, et al. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum* 2007; 56(7): 2422-31.

17. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2): 275-91.
18. Rojas-Serrano J, Codina H, Medrano G, Abraham J, Vera O, Vázquez J. Menor incidencia de daño grave en órganos diana en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica con afección cutánea difusa. *Reumatol Clin* 2008; 4(1): 3- 7.
19. Navarro C. Afección pulmonar en la esclerosis sistémica. Alveolitis, fibrosis e hipertensión arterial pulmonar. *Reumatol Clin* 2006; 2 (Supl 3): S16-9.
20. Scully RE, Mark EJ, MacNeely WF, McNeely BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 20-1989. A 33-year-old woman with exertional dyspnea and Raynaud's phenomenon. *N Engl J Med* 1989; 320(20): 1333-40.
21. Bolster MB, Silver RM. Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma). *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7(1):79-97.
22. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J Suppl.* 2001 Sep; 32: 69s-80s.
23. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology* 2004; 232(2): 560-7.

24. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-7.
25. Ysebrant de Lendonck L, Ocmant A, Roufosse F, Cogan E. Predictive markers for development of severe organ involvement in patients with systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 455-64.
26. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9): 1128-34.
27. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 1984; 310(3): 142-8.
28. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(7): 455-60.
29. Ramírez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med* 2004; 3(6): 339-52.
30. Badui E, Robles E, Hernández C, García Rubí D, Mintz G. Manifestaciones cardiovasculares en la esclerosis sistémica progresiva. *Arch Inst Cardiol Mex* 1985; 55(3): 263-8.

31. Follansbee WP. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol* 1986; 11(5): 241-98.
32. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, Owens GR, Steen VD, Rodnan GP. Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. Exercise radionuclide evaluation and comparison with diffuse scleroderma. *Am J Med* 1984; 77(3): 489-96.
33. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27(3): 563-94.
34. Weinstein WM, Kadell BM. The gastrointestinal tract in systemic sclerosis. En: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 293-317.
35. García de la Peña P. Aspectos Clínicos Novedosos en la Esclerodermia. *Reumatol Clin* 2008; 4 Supl 1: S45-9.
36. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43(6): 719-26.
37. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 35-42.

38. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. The EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from EULAR Scleroderma Trials and Research group. *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628
39. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132:947–954
40. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29:731–736
41. Valentini G, Paone C, La Montagna G, et al. Low-dose intravenous cyclophosphamide in systemic sclerosis: an open prospective efficacy study in patients with early diffuse disease. *Scand J Rheumatol* 2006; 35:35–38
42. Beretta L, Caronni M, Raimondi M, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre. *Clin Rheumatol* 2007; 26:168–172
43. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:205–212
44. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655–2666

45. Pope JE, Bellamy N, Seibold J, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-1358.
46. Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinetics*. 1998;34:429.
47. Allison AC, Eugui EM. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000;47:85.
48. Jonsson CA, Carlsten H. Mycophenolic acid inhibits inosine 5'-monophosphate dehydrogenase and suppresses production of pro-inflammatory cytokines, nitric oxide, and LDH in macrophages. *Cell Immunol*. 2002; 216:93-101
49. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006; 45: 1005–1008
50. Mouthon L, Valeyre D, Brauner M, et al. Treatment of systemic sclerosis with severe interstitial lung disease (ILD) unresponsive to cyclophosphamide with mycophenolate mofetil [abstract]. *Arthritis Rheum*. 2003; 48:S559
51. Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102:150–155
52. Gerbino A, Goss C, Molitor J. Effect of Mycophenolate Mofetil on Pulmonary Function in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *CHEST* 2008; 133:455–460

53. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001; 40:84–88
54. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007; 46:442–445.
55. Derk C, Grace E, Shenin M et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:1595–1599
56. Chan TM, Li FK, Tang CS, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong–Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1156–1162.
57. Hu W, Liu Z, Chen H, et al. Mycophenolate mofetil vs cyclophosphamide therapy for patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 705–709.
58. Ong LM, Hooi LS, Lim TO, et al. Randomized controlled trial of pulse intravenous cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in the induction therapy of proliferative lupus nephritis. *Nephrology* 2005; 10: 504–510
59. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2219–2228.

60. Chan TM, Tse KC, Tang CS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1076–1084
61. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971–980.
62. Iatrou C, Zerbala S, Revela I, et al. Micophenolate mofetil as maintenance therapy in patients with vasculitis and renal involvement. *Clin Nephrol.* 2009; 72: 31-37.
63. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011.

CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA

Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.	

ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE VALENTINI. ⁵⁵

VARIABLE	CALIFICACION.
Índice modificado de Rodnan	1.0
Esclerosis	0.5
Cambios en los síntomas cutáneos en el último mes.	2.0
Necrosis digital	0.5
Cambios en los síntomas vasculares en el último mes.	0.5
Artritis	0.5
Capacidad de difusión pulmonar menor al 80% de lo predicho	0.5
Cambio en los síntomas cardiopulmonares	2.0
Velocidad de sedimentación globular > 30	1.5
Hipocomplementemia	1.0
Índice de actividad total.	10

