



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**TRATAMIENTO DE ESCLEROSIS SISTEMICA CON TOCILIZUMAB EN PACIENTES DE CENTRO  
MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OPTAR POR EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA**

**PRESENTA:**

**SANDRA IVET DOMINGUEZ VALDEZ**

**ASESOR DE TESIS:**

**SANDRA MUÑOZ LOPEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO**

**10 OCTUBRE DEL 2018**



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.

## RESUMEN

Introducción: La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad reumática adquirida de causa desconocida. Suele afectar con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad y se asocia a una morbilidad y mortalidad alta.

Objetivo: Describir la mejoría a nivel cutáneo a través de la escala de Rodnan en pacientes con esclerosis sistémica en tratamiento con Anti IL6.

Método: se incluirán a aquellos pacientes mayores de 18 años con Diagnóstico de Esclerosis Sistémica que estén en tratamiento con terapia biológica anti IL6 (Tocilizumab), se realizara cuestionario para recolección de datos demográficos, así como valoración de la piel con escala de Rodnan y calidad de vida con escala de HAQ. Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 2.0 de IBM. Para las variables numéricas se calcularán media, mediana y desviación estándar. Para las variables categóricas frecuencia y porcentaje.

Resultados: en proceso

Discusión: pendiente

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	2
<b>ABREVIATURAS</b>	4
<b>INTRODUCCIÓN</b>	5
<b>ANTECEDENTES</b>	6
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	16
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	17
<b>HIPÓTESIS (SI ES EL CASO)</b>	18
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	18
<b>OBJETIVOS PARTICULARES</b>	18
<b>METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN</b>	19
<b>ASPECTOS ÉTICO</b>	26
<b>CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD</b>	27
<b>RECURSOS</b>	28
<b>RESULTADOS ESPERADOS</b>	29
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	36
<b>AUTORIZACIONES</b>	38
<b>ANEXOS</b>	39

## ABREVIATURAS

ES:	Esclerosis Sistémica
ESCL:	Esclerosis sistémica cutánea Limitada
ESCD:	Esclerosis sistémica cutánea Difusa
JAK:	Janus Tirocin Cinasas
STAT:	Transducer and Activator of Transcription
IL:	Interleucinas
FNT:	Factor de Necrosis Tumoral
TGF:	Factor de Crecimiento Tisular
LES:	Lupus Eritematoso Sistémico
HAP:	Hipertensión arterial pulmonar
FP :	Fibrosis pulmonar
TCZ:	Tocilizumab
TACAR:	Tomografía Axial Computarizada pulmonar de alta resolución
FR:	Fenómeno de Raynaud
ACR:	Colegio Americano de Reumatología
EULAR:	Liga Europea Contra El Reumatismo
EUSTAR:	EULAR Ensayos y Grupo De Investigación De Esclerodermia

## INTRODUCCION

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad reumática adquirida de causa desconocida. Suele afectar con mayor frecuencia a mujeres de mediana edad y se asocia a una morbilidad y mortalidad alta. La característica distintiva de la ES es el engrosamiento y el endurecimiento de la piel (esclerodermia), pero la mayoría de los pacientes también pueden tener afección pulmonares, gastrointestinales, renales y cardíacas.<sup>1</sup>

Es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia que va desde el 0.6 a 19% por millón/año en la población general, predomina en el género femenino en relación al hombre (3:1); esta diferencia es incrementa (7:1) en los grupos de edad menores de 50 años. La edad de inicio de esta enfermedad es alrededor de los 45 y 65 años. Se han establecido variaciones en cuanto a la prevalencia y manifestaciones entre los diferentes grupos étnicos y la raza, ya que en nativos Choctaw americanos se reporta una prevalencia de 472 por millón, mientras que en Japón es de 7 por millón de habitantes, en tanto que se informa de una prevalencia estimada aproximada de 250 pacientes por millón en los Estados Unidos. En México no se conoce una prevalencia con certeza.

En sus fases más iniciales la ES se ha asociado a patrones inflamatorios y autoinmunitarios y a una alteración de la función vascular, con el tiempo se producen alteraciones estructurales en los vasos sanguíneos pequeños y una fibrosis progresiva en múltiples órganos, lo que provoca insuficiencia orgánica. <sup>1,2</sup>

El aumento de las pruebas respalda un papel importante de la interleucina 6 en la patogénesis de la esclerosis sistémica, incluida la diferenciación de las células B hacia las células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas, la diferenciación de las células T hacia los tipos de células Th17 y la transformación de fibroblastos en miofibroblastos que conducen a la síntesis de matriz extracelular.<sup>3,4</sup>

## **ANTECEDENTES**

### **ESCLEROSIS SISTEMICA**

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmunitaria, que se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y órganos internos, así como por alteraciones vasculares y del sistema inmunitario. Afecta sobre todo la piel, el tubo digestivo, los pulmones, los riñones y el corazón. 1,2

Es una enfermedad relativamente rara, cuya incidencia varía según las series informadas, desde 0.6 a 19% por millón/año en la población general. Se ha demostrado mayor frecuencia de esclerosis sistémica en los familiares de primer grado de 16 a 18 veces más que la población general. Algunos estudios de agregación familiar sugieren que múltiples genes interactúan para influir en la susceptibilidad de la esclerosis sistémica y en su manifestación clínica. Se considera que los factores ambientales, como el cloruro de polivinilo, resinas de epóxido y solventes orgánicos (tricloroetileno), sílice, implantes de silicón, bleomicina, aceite adulterado (síndrome de aceite tóxico), entre otros, pueden tener un papel importante en la génesis de la esclerosis sistémica en los individuos genéticamente predispuestos después de la exposición a dichas sustancias. 3,4

En la patogénesis de la enfermedad se considera que un estímulo ambiental en un individuo predispuesto genéticamente activa al sistema inmunológico con la liberación de citocinas, que producen daño del endotelio, proliferación de los fibroblastos y síntesis de colágeno. La liberación de citocinas endoteliales promueve mayor activación del sistema inmunológico. En las fases tempranas de la esclerosis sistémica existe migración de los linfocitos T CD4+ y CD8+, con mayor predominio de las CD4+ en la piel y de las CD8+ en el lavado broncoalveolar de los pacientes con afección pulmonar.

Se ha demostrado que en la esclerosis sistémica existen varias citocinas, como la IL-2, IL-4, IL-6 y el TNFa, así como autoanticuerpos, como los antitopoisomerasa 1

(SCI-70), anti-RNA polimerasa III y los anticentrómeros, estos son específicos de la esclerosis sistémica.


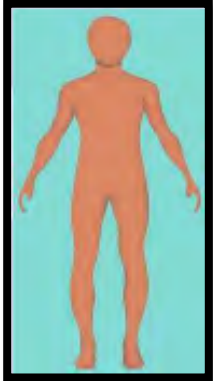
De interés especial es la IL-6, una citoquina multifuncional producida por células T y células B, fibroblastos, fibrocitos y células endoteliales. La IL-6 a través del receptor GP130 ampliamente expresado, forma un heterodímero con la subunidad  $\alpha$  del receptor de IL-6, que activa las vías de proteína JAK / STAT quinasa e induce inmunidad, inflamación y respuestas fibróticas dominantes a TH2. Los altos niveles de IL-6 en la esclerosis sistémica se correlacionan con el grado de afectación de la piel y presagian malos resultados a largo plazo. In vitro, un anticuerpo contra la IL-6 humana redujo los niveles de colágeno tipo I en fibroblastos derivados de pacientes con esclerosis sistémica, mientras que los ratones con delección genética de IL-6 habían reducido la inflamación y la fibrosis después de un desafío profibrotico (bleomicina). 3, 4,5

Los fibroblastos dérmicos de pacientes con esclerosis sistémica expresan constitutivamente más interleucina 6 que los controles sanos y las concentraciones séricas y cutáneas de interleucina 6 son elevados. En pacientes con esclerosis sistémica con o sin enfermedad pulmonar intersticial, el aumento de la interleucina 6 se ha asociado con una mayor mortalidad, una afectación cutánea más grave y una mayor incidencia de afección pulmonar.

Una característica sorprendente de la esclerosis sistémica es su variabilidad de paciente-paciente, y se ha observado heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, perfiles de autoanticuerpos, ritmo de progresión de la enfermedad, respuesta al tratamiento y supervivencia. Sobre la base de la extensión de su afectación cutánea, los pacientes se agrupan en esclerosis sistémica cutánea limitada (ESCL) y esclerosis sistémica cutánea difusa (ESCD). En ESCL, la fibrosis cutánea se limita a los dedos (esclerodactilia), extremidades distales y cara, mientras que en ESCD, el tronco y las extremidades proximales también se ven afectados. En los pacientes con ESCL, el fenómeno de Raynaud suele preceder a la afectación cutánea y otras manifestaciones de la enfermedad de meses a años, mientras que los pacientes con ESCD tienen una progresión rápida de la



enfermedad con cambios extensos de la piel y desarrollo temprano de complicaciones de órganos viscerales. Los autoanticuerpos son particularmente útiles en la esclerosis sistémica tanto para el diagnóstico como para la clasificación. La ESCL se asocia comúnmente con anticuerpos específicos de centrómeros, mientras que ESCD se asocia más a menudo con anticuerpos específicos de topoisomerasa I o ARN polimerasa III. 5,6,7

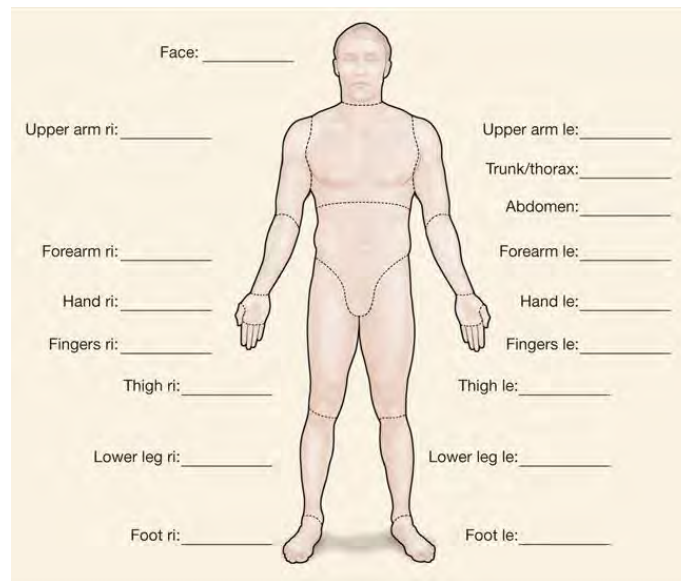
MANIFESTACION	LIMITADA	DIFUSA
<b>CUTANEA</b>	<p>Cara y parte distal de extremidades.</p> 	<p>Tronco y parte proximal de extremidades</p>  <p><b>extremidades</b></p>
<b>RAYNAUD</b>	Larga evolución	Comienzo relativamente reciente
<b>CURSO</b>	Lentamente progresivo	Rápidamente progresivo
<b>CLINICA</b>	Telangiectasias, calcinosis, HAP.	Pulmonar, renal, cardíaca y digestiva
<b>ANTICUERPO</b>	Anticentrómero	Antitopoisomerasa I
<b>CAPILAROSCOPIA</b>	Asas dilatadas pero presentes	Desaparición de asas, megacapilares
<b>PRONOSTICO</b>	Aceptable	Desfavorable

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculoesqueléticas, las cuales pueden persistir semanas o meses antes de que aparezcan otros signos. Uno de los primeros signos clínicos que sugieren el diagnóstico de esclerosis sistémica son las alteraciones de la piel.

La afectación de la piel se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica. La fase edematosa se debe al depósito en la dermis de glucosaminoglucanos. Hay edema de las manos, con disminución de la elasticidad de la piel, principalmente en los antebrazos, los brazos, las manos, los pies, las piernas y los muslos; estos síntomas pueden acompañarse de prurito. Esta fase puede durar meses, luego aparece el endurecimiento de la piel. Los dedos de las manos se encuentran edematosos (dedos en salchicha), con pérdida de los pliegues y anexos, hay sequedad de la piel, fisuras y paroniquia; la pérdida de los pulpejos se debe a la isquemia y es frecuente en esta fase. La fase de induración aparece durante la evolución de la esclerosis sistémica, aquí la piel tiene una textura dura, firme, tensa y acartonada con imposibilidad de pellizcarse. Está adherida a planos profundos (tendones y articulaciones), lo que ocasiona una marcada limitación de los movimientos y contracturas. Disminuye la apertura bucal, se observa la esclerodactilia, la facie es inexpresiva y se aprecian pliegues peribucuales, esta fase puede persistir y progresar de uno a tres años o más. La inflamación y la fibrosis pueden cesar y aparecer la fase atrófica. En la fase atrófica o adelgazamiento epidérmico la piel vuelve a observarse delgada y suave, el vello no crece; la piel puede tener un aspecto normal. 8,9

La extensión de la afección de la piel sirve como parámetro para clasificar la esclerosis sistémica en limitada o difusa. La valoración del grado de afección cutáneo se evalúa con la escala modificada de Rodnan, una medida del grosor de la piel se ha usado en la mayoría de ensayos clínicos, se valora el espesor de la piel en 17 áreas del cuerpo (cara, tórax, abdomen, dedos, manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas y pies) con una escala de 0-3 (0 normal, 1 dificultad leve

para realizar pliegue de la piel, 2 pliegue moderado y 3 piel seca engrosamiento). La puntuación total varía de 0 a 51, la puntuación mayor a 20 es de peor pronóstico.



**Tomada de Fitzpatrick's Dermatology, 8 th edition.**

Las manifestaciones digestivas constituyen las manifestaciones más frecuentes tras la afectación cutánea, estas son consecuencia de la afectación vascular propia de la ES y que va a condicionar finalmente fibrosis con hipomotilidad del tracto digestivo, así como dilataciones vasculares. La mayor parte de la sintomatología puede ser atribuida a la alteración esofágica, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada. 10,11,12

Actualmente la afectación pulmonar es la principal determinante de la mortalidad en pacientes con ES. Las principales manifestaciones pulmonares son la fibrosis pulmonar (FP) y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), son consecuencia del desarrollo en el pulmón de los fenómenos de daño vascular, inflamación y fibrosis propios de la enfermedad.

Fibrosis pulmonar: Su prevalencia oscila entre un 33% y un 90 %, dependiendo de la raza, de la sensibilidad de la técnica utilizada para su diagnóstico (radiografía de

tórax, TAC pulmonar de alta resolución (TACAR) o pruebas funcionales respiratorias) y de la forma de presentación de la ES. Los pacientes con ESCD tienen un riesgo superior de desarrollar una FP grave, progresiva; mientras que formas con afectación intersticial más limitada, oligosintomáticas, son más frecuentes en pacientes con ESCL. Se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos seca, pero los síntomas pueden ser escasos o nulos cuando la afectación es incipiente o cursa de forma insidiosa. Las alteraciones anatomopatológicas más frecuentes son la neumonía intersticial no específica (NINE) y la neumonía intersticial usual (NIU). 13,14

La ESCL tiene un mayor riesgo de desarrollar Hipertensión arterial Pulmonar, habiéndose estimado que su prevalencia es del 7%-15%. El cual se asocia a una mayor mortalidad.

Los criterios de clasificación de 1980 para la clasificación de la esclerosis sistémica, desarrollado por el Colegio Americano de Reumatología (ACR). 15

CRITERIO MAYOR	CRITERIO MENOR
<p><b>Esclerodermia proximal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Engrosamiento, retracción e induración de la piel de los dedos y de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas. Los cambios pueden afectar va toda la extremidad, cara, cuello y tronco.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>❖ Esclerodactilia : limitado a dedos</li> <li>❖ Cicatrices digitales o pérdida de continuidad en los pulpejos.</li> <li>❖ Fibrosis pulmonar basal bilateral.</li> </ul>
<p>Esclerodermia si cumple el criterio mayor ó 2 criterios menores.</p>	

LeRoy et al propusieron nuevos criterios que incluían características clínicas, autoanticuerpos y capilaroscopia, destacando las diferencias entre los dos

principales subconjuntos de ES. 15

ITEM	SUBITEM	SCORE
Engrosamiento cutáneo de los dedos de ambas manos que se extiende de proximal a las articulaciones metacarpofalángicas.		9
Engrosamiento cutáneo de los dedos.	Dedos en salchicha	2
	Esclerodactilia	4
Lesiones en pulpejo	Úlceras digitales	2
	Pitting en dedos	3
Telangiectasia		2
Capilaroscopia patológica		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial	HAP	2
	EPI	2
Fenómeno de Raynaud		3
Anticuerpos relacionados con esclerodermia	Anticentromero Anti-topoisomerasa /Scl 70 Anti RNA polimerasa III	3
Puntuación mayor o igual a 9 clasifica a paciente como esclerosis sistémica		

## TOCILIZUMAB

El Tocilizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina-6 (IL-6) humana. Es un anticuerpo humanizado recombinante de la subclase de inmunoglobulina (Ig) IgG1, que se une específicamente a los receptores de IL-6 tanto solubles como los unidos a la membrana y ha demostrado que inhibe

la cascada de señalización mediada por IL-6.<sup>16</sup>

La posología recomendada es de 8 mg/kg de peso corporal, administrados una vez cada cuatro semanas. Para individuos cuyo peso corporal sea superior a 100 kg, no se recomiendan dosis que excedan de 800 mg

En los estudios clínicos con tocilizumab, se observó una rápida disminución en los niveles de proteína C reactiva (PCR), en la velocidad de sedimentación globular (VSG) y en la proteína amiloide A sérica.

El tratamiento con Tocilizumab no se debe iniciar en los pacientes con infecciones activas graves. Este deberá interrumpirse si un paciente desarrolla una infección grave, hasta que la infección sea controlada. Se debe tener precaución en los pacientes con historial de infección recurrente o condiciones subyacentes (por ejemplo diverticulitis, diabetes), lo cual puede predisponer a los pacientes a infecciones.

En estudios clínicos, se observaron elevaciones de leves a moderadas en las transaminasas hepáticas con el tratamiento tocilizumab, sin evolución a lesión hepática. También se ha asociado con una mayor incidencia de neutropenia.<sup>17</sup>

## **TOCILIZUMAB Y ESCLEROSIS SISTEMICA**

Debido a que la IL6 juega un papel importante en la patogenia de la enfermedad, el tocilizumab se ha utilizado como terapia para mejorar el engrosamiento de la piel. Se han hecho estudios como el estudio de Dinesh Khanna y colaboradores donde se observó un cambio en score de Rodnan a las 24 semanas con -3 .92 en el grupo tocilizumab y -1. 22 en el placebo (IC 95%; p = 0 • 0915). El cambio a las 48 semanas fue de -6.33 en el grupo tocilizumab y -2,77 en el grupo placebo (IC del 95%; p = 0, 0579). También Ogata et al. Informaron que la esclerosis de la piel de pacientes con esclerodermia en tratamiento con tocilizumab IV, mejoro gradualmente.<sup>18,19</sup>

Además, en una mini serie de tres paciente realizada por Elhai M, lo cuales contaban con diagnóstico de ESCD refractaria, tratados con TCZ (8 mg / kg cada

4 semanas) con edad media de 52 años, donde el tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue de 1 a 8 años las cuales tenían como característica clínica principal el engrosamiento de la piel, telangiectasias, úlceras digitales y artralgias los cuales ya habían recibido tratamiento con ciclofosfamida, azatioprina, hidroxicloroquina y esteroides sin presentar mejoría, se decidió administrar TCZ. En general, TCZ fue bien tolerado, el grosor de la piel evaluada con la puntuación de la piel de Rodnan mejoró en el paciente 1 (de 17 a 10) y el paciente 2 (de 41 a 25) y el paciente 3 varió de 7 a 5. Simultáneamente, los dos pacientes con úlceras digitales mostraron curación completa. También se observó un aumento en los niveles de hemoglobina y peso corporal, que se acompañó de una disminución en los niveles de VSG y PCR. Estos resultados refuerzan la necesidad de ensayos clínicos que usen TCZ en ES difusa. 20

En un estudio realizado por red EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research) se evaluó la seguridad y la efectividad de tocilizumab y abatacept en la poliartritis de la esclerosis sistémica y la miopatía. Se incluyeron 20 pacientes con ES con poliartritis refractaria y siete con miopatía refractaria, 15 pacientes recibieron tocilizumab y 12 pacientes abatacept. Después de 5 meses, el tocilizumab indujo una mejoría significativa en el puntaje de actividad de enfermedad de 28 articulaciones logrando una buena respuesta EULAR. Después de 11 meses de tratamiento de pacientes con abatacept con 6/11 pacientes cumpliendo los criterios de buena respuesta EULAR. 21

En un estudio realizado por Yoshihito Shima en 2 pacientes con ESCD a los que se les administró tocilizumab a 8 mg / kg una vez al mes durante 6 meses, valorando la piel con escala de Rodnan modificada, además de que se obtuvieron biopsias de piel antes y después del tratamiento para investigar cambios histológicos. Se encontró que los pacientes mostraron un reblandecimiento de la piel con reducciones de 51.9 y 23.0% en la escala de Rodnan. Además el examen histológico mostró adelgazamiento de los haces de fibras de colágeno en la dermis. 22

Ya que en la esclerosis sistémica hay rigidez en las extremidades debido a la

esclerosis del tejido, especialmente en los dedos, manos y antebrazos, logrando disminución en el rango de movimiento, Yoshihito Shima presento el caso de un paciente con esclerosis sistémica cutánea difusa a quien se le administró tocilizumab. En el que se observó que el paciente presentó no solo una reducción de la puntuación de Rodnan sino también una mejoría de la movilidad de las extremidades. La puntuación de la piel de Rodnan se redujo de 35 a 7 dentro de los dieciséis meses, y se amplió el rango de movimiento de la mayoría de las articulaciones excepto el tobillo. 23,24



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La esclerosis sistémica se distingue por excesiva producción de la matriz extracelular (colágeno), que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos, así como daño del endotelio de los vasos pequeños con isquemia tisular. Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes son el fenómeno de Raynaud, la fatiga y las alteraciones musculoesqueléticas. La piel es el órgano blanco implicado en esta enfermedad y su afección se distingue por tres fases: 1) fase edematosa, 2) fase de induración, y 3) fase atrófica, la afección de la piel ocasiona una marcada limitación de los movimientos y contracturas, por lo tanto afecta la calidad de vida del paciente. Hasta el momento no se cuenta con terapias convencionales, que mejoren engrosamiento cutáneo e impidan el desarrollo de estas complicaciones. A pesar de los reportes que existen de tratamiento con nuevas terapia Anti IL 6 con buenos resultados a nivel cutáneo, en México no contamos con estudios en este tipo de población con esta terapia, con lo que podamos respaldar que los reportes a nivel mundial se puedan aplicar a nuestra población, por lo que la pregunta de investigación es:

¿Los pacientes con esclerosis sistémica en tratamiento con Anti IL6 presentaran mejoría a nivel cutáneo a través de la escala de Rodnan?

## JUSTIFICACIÓN.

Hasta el momento, la terapia utilizada para la afección a nivel cutáneo en la esclerosis sistémica ha tenido resultados desalentadores, se han utilizado agentes que reducen la síntesis de colágeno antifibróticos e inmunosupresores, como los corticoesteroides, el interferón gamma, la ciclosporina A, el metotrexato, la ciclofosfamida, el calcitriol, la colchicina, entre otros, con poco éxito, sin tener una respuesta favorable. Hay nuevas terapias que han mostrado mejoría a nivel cutáneo, uno de ellos es la terapia Anti IL6 (tocilizumab).

El uso de tocilizumab en esclerosis sistémica o esclerodermia se ha utilizado con excelentes resultados a nivel cutáneo, en el estudio de Dinesh Khanna y colaboradores se observó un cambio importante en score de Rodnan a las 24 semanas con -3.92 en el grupo tocilizumab y -1.22 en el placebo (IC 95%;  $p = 0.0915$ ). El cambio a las 48 semanas fue de -6.33 en el grupo tocilizumab y -2.77 en el grupo placebo (IC del 95%;  $p = 0.0579$ ). También Ogata et al. Informaron que la esclerosis de la piel de pacientes con esclerodermia en tratamiento con tocilizumab IV, mejoro gradualmente. Debido a esto es importante observar la mejoría que presenta nuestra población

Debido a que los estudios que se han hecho son solo en población europea, es importante incorporar los resultados observados en la población Mexicana, donde se puede comparar la similitud y diferencias, acordes con las características de nuestra población.

## **HIPÓTESIS**

Al ser un estudio descriptivo no requiere

### **OBJETIVO GENERAL**

•Describir la mejoría a nivel cutáneo a través de la escala de Rodnan en pacientes con esclerosis sistémica en tratamiento con terapia Anti IL6.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Valorar si hay mejoría de la calidad de vida a través de la escala de HAQ.
- Analizar la mejoría de las manifestaciones sistémicas con anti IL6.
- Analizar los efectos secundarios asociados a Tocilizumab.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION**

### **Diseño y tipo de estudio.**

Estudio observacional, descriptivo, retrolectivo, series de casos

### **Población de estudio.**

Pacientes con Esclerosis Sistémica de ambos sexos, mayores de 18 años ; que acudan a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre, que acepte participar en el estudio previa firma de consentimiento informado.

### **Universo de trabajo**

Pacientes con Esclerosis Sistémica de ambos sexos, mayores de 18 años , de que acudan a la consulta externa del servicio de Reumatología en el C.M.N. 20 de Noviembre.

### **Tiempo de ejecución.**

1 AÑO

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Diagnóstico de esclerosis sistémica no mayor a 10 años
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en base a criterios de colegio Americano de reumatología.
- Firmen consentimiento informado.
- Diagnóstico de esclerosis sistémica no mayor a 20 años

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes con antecedente de infecciones recurrentes
- Pacientes con antecedente menor a 5 años de neoplasia a cualquier nivel
- Pacientes con tuberculosis activa
- Paciente con afección hepática severa con elevación de transaminasas 3 veces superior al valor normal.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

- Pacientes que no acepten estar en el estudio y no firmen consentimiento informado.
- Paciente que retiren consentimiento informado durante el estudio.
- Pacientes que a juicio del investigador no cumplan con las indicaciones del estudio.

## **Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra**

Se tomará en cuenta la totalidad de pacientes con el diagnóstico de ES atendidos en la consulta externa de Reumatología del C.M.N. 20 de Noviembre. Que se encuentre en tratamiento con terapia biológica a base de Anti IL6, al ser un estudio descriptivo no se requiere sacar tamaño de la muestra.

### DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

<b>VARIABLE</b>	<b>TIPO</b>	<b>DEFINICIÓN CONCEPTUAL</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>	<b>VALORES O ESCALA DE MEDICIÓN</b>
Edad	Cuantitativa	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Calculada de acuerdo a la fecha de nacimiento	Años
Sexo	Cualitativa, dicotómica	Género al que pertenece el sujeto	Obtenido en la ficha de identificación del expediente	1-Mujer 2-Hombre
Edad de diagnóstico	Cuantitativa	Tiempo transcurrido desde nacimiento hasta el diagnóstico	Calculada de acuerdo al diagnóstico	Años
Tiempo de evolución	Cuantitativa	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de ES	Calculada de acuerdo a la fecha de diagnóstico a la fecha	Años
Variedad de ES	Cualitativa, dicotómica	ES de variedad limitada o difusa	De acuerdo a los criterios de guías ACR/EULAR 2013	1-ESCD 2-ESCL

Afección pulmonar	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección pulmonar según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. No 1. EPOC 2. Fibrosis intersticial 3. Neumopatía restrictiva
Afección renal	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección renal según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. NO 1. ERC 2. Nefropatía de cambios mínimos 3. Nefritis proliferativa 4. GMN focal y segmentaria
Afección cardiaca	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección cardiaca según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. No 1. HAP 2. Insuficiencia valvular 3. Cardiopatía isquémica 4. Disfunción diastólica 5. Cardiopatía hipertensiva
Afección gastro-intestinal	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección gastrointestinal según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente	0. No 1. Cirrosis hepática 2. STD 3. Cirrosis biliar primaria 4. Esófago retencionista

Afección neurológica	Cualitativa nominal	Que la ES se encuentra con afección neurológica según las guías ACR/EULAR 2013	Mediante consulta en expediente, y se separan la afección de SNC central y periférica	0. No 1. SNC central 2. Neuropatía periférica
Terapia biológica	Cualitativa, nominal	Eestrategias de tratamiento para estimular o reponer el sistema inmunitario	Mediante consulta en expediente, se contara desde el inicio de esta.	1 Tocilizumab
Rodnan	Cuantitativa	De acuerdo al índice de Rodnan modificado que evalúa el grado de afectación cutánea	Se evalúan 17 áreas anatómicas y el grado de induración cutánea va de 0 a 3	De acuerdo a la calificación obtenida de la evaluación
Efectos adversos	Cualitativa	Efecto secundario a uso de fármaco	Consulta al expediente de efecto secundarios a uso de fármaco	0. no presenta 1 infecciones leves 2.infecciones severas 3.Hipertransaminasemia



## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR

Previa autorización del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud se realizará un estudio de tipo observacional, transversal y descriptivo en pacientes con diagnóstico de Esclerosis sistémica que estén en tratamiento con terapia biológica Anti –IL6, de la consulta externa de Reumatología del C.M.N. Hospital 20 de Noviembre.

A los paciente se les valorara la piel con la escala de Rodnan, así como también se les aplicará una encuesta para valorar calidad de vida, mediante el instrumento de HAQ Health Assessment Questionnaire, adicionalmente se obtendrán datos demográficos, tiempo del diagnóstico y tipo de esclerosis, historia terapéutica, tiempo de evolución desde el diagnóstico. Aunque se tratará que todos los cuestionarios sean autoadministrables, siempre habrá un encuestador para tomar el tiempo en que se completan, así como ayudar a entender la pregunta.

-Para analizar los efectos adversos se realizara revisión de expediente, analizando si presento, infección leve o severa, así como hipertransaminasemia relacionada con la administración de la terapia biológica.

-Se analizarán cuestionarios aplicados a pacientes en CMN 20 de Nov en el periodo comprendido entre octubre 2017 y abril de 2018 que apliquen con todas las especificaciones de evaluación.

-La toma de la información se realizará por el expediente clínico para completar información. La información será obtenida del expediente electrónico SIAH, de la hoja de seguimiento de los pacientes utilizadas en el servicio.

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el programa estadístico SPSS versión 2.0 de IBM.

Estadística descriptiva: Para las variables numéricas se calcularán media, mediana y desviación estándar. Para las variables categóricas frecuencia y porcentaje.

Estadística analítica: Para las variables numéricas se realizará contraste de normalidad con la prueba de Kolmogorov Smirnov y de acuerdo a ello se compararán el grupo de estudio con el grupo control mediante la prueba t de Student (distribución normal) o la prueba de Mann-Whitney (distribución no normal). Para las variables categóricas la comparación entre los 2 grupos se realizará con la prueba Chi cuadrada. Se considerará estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

El estudio será realizado de acuerdo con los requerimientos legales y regulatorios, así como también de acuerdo con los principios generales establecidos por las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos (Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, 2002), los lineamientos para la Buena Práctica Clínica (Conferencia Internacional sobre Armonización 1996) y la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2008)

### **Información para pacientes y Consentimiento**

El investigador debe asegurar que cada sujeto del estudio o su representante legalmente aceptable, sea plenamente informado de la naturaleza y objetivos de estudio y de los posibles riesgos asociados con su participación. El investigador o una persona designada por el mismo, obtendrá de cada sujeto, o de su representante legal aceptable, el consentimiento informado por escrito antes de llevar a cabo cualquier actividad específica del estudio. El investigador conservará el original del formulario de consentimiento firmado por cada sujeto.

## **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.**

El personal encargado de realizar la encuesta y valoración de escala de Rodnan y HAQ requiere conocimientos e información precisa para realizar el procedimiento en condiciones óptimas.

Las encuestas y datos obtenidos de las pruebas realizadas serán examinadas solamente en relación, enfermedades relacionadas.

La información será almacenada en la consulta externa de Reumatología en archivos de manera anónima. Cuando se requiera con fines de investigación la información serán extraídas de dichos archivos. Si usted así lo indica en el consentimiento informado, se solicitará de nuevo su autorización.

El archivo será etiquetado con un código. El vínculo que existe entre el código de la información y sus datos personales se mantendrá en un lugar seguro y solo podrá ser consultado por el equipo de Reumatología. Si llegara a publicarse información científica, el equipo responsable, garantizará que se haga de manera anónima. Usted puede decidir en el consentimiento informado si desea que su información sea estudiada eventualmente solo en relación a prevalencia de discapacidad.

Todo el personal debe ser consciente de la importancia de sus actividades, para contribuir a los objetivos de calidad.

## **RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS.**

Personal médico que realizara la medición de la escala de Rodnan, cuestionario HAQ y obtención de los datos demográficos.

### **RECURSOS MATERIALES.**

- Papel blanco para captura de datos
- Bolígrafos
- Equipo de cómputo: para elaboración de protocolo y análisis estadístico.
- Programa de software de analítica predictiva IBM-SPSS 2.0.
- Impresora
- Instalaciones de la consulta externa del C.M.N 20 de Noviembre.
- Expedientes
- Cuestionarios

### **RECURSOS FINANCIEROS**

No requiere de recursos financieros externos ya que estas evaluaciones forman parte de los recursos habituales para evaluación del paciente en consulta externa de este Hospital.

## RESULTADOS

### PACIENTES Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

En nuestro estudio se incluyeron un total de 11 pacientes con diagnóstico de ES, 5 de ellos que correspondían al 45.5 %, tenían variante limitada, y 6 (54.5 %) a la variante difusa.



El 100% de los pacientes eran mujeres, la edad promedio del diagnóstico fue de 44.7 años (+/-11.8) con un tiempo de evolución de la enfermedad promedio de 5.5 años (+/- 4.08) al momento del estudio.

Las principales características de la enfermedad fueron: engrosamiento cutáneo presentes en el 100% de las pacientes con una calificación promedio de Rodnan de 14.9 (+- 5.3). Las características generales de la población estudiada se resumen en la tabla 1

TABLA1. CARACTERISTICAS GENERALES DE LA POBLACION ESTUDIADA

CARACTERISTICA	FRECUENCIA (N=11)
EDAD PROMEDIO	44.7(11)
MUJERES	100 (11)
ESCL	45.5(5)
ESCD	54.5(6)
EDAD DEL DIAGNÓSTICO (AÑOS)	45.41
DURACIÓN DE LA ENFERMEDAD (AÑOS)	5.54 (11)
GASTROINTESTINALES	36.3(4)
CARDIACAS	27.2 (3)

PULMONARES	27.2 (3)
RENALES	9.1(1)
USO PREVIO DE INMUNOSUPRESORES	33.33(4)
USO DE TERAPIA BIOLÓGICA	8.4(1)
USO DE ESTEROIDE	66.6(6)

ESCL: ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA LIMITADA, ESCD: ESCLEROSIS SISTÉMICA CUTÁNEA DIFUSA

Las manifestaciones gastrointestinales fueron las segundas en frecuencia presentándose en el 36.3 % (4 pacientes) caracterizado por esófago retencionista en 3 pacientes y un caso de síndrome de Reynolds. Las manifestaciones cardiacas se presentaron en el 27.2 % (3 pacientes) por hipertensión pulmonar secundaria en dos pacientes y un caso de insuficiencia valvular, las manifestaciones pulmonares ocurrieron en el 27.2% (3 pacientes) representado por fibrosis pulmonar. Una paciente presentó manifestación renal caracterizada por nefritis proliferativa.

El tratamiento de los pacientes al momento del estudio: uso de esteroide el cual se reportó en el 54.5 % (6) pacientes con una dosis de uso promedio de 7.5 mg (+- 6.2.) este se había administrado a pacientes con afección a órgano. El uso de inmunosupresores se reportó en el 27.2 % (3 pacientes) de los cuales el ácido micofenólico y metotrexato los más utilizados en el 18.18% (2 pacientes) respectivamente.

La terapia biológica previa al estudio: se utilizó anti CD 20 en un paciente por manifestaciones pulmonares.

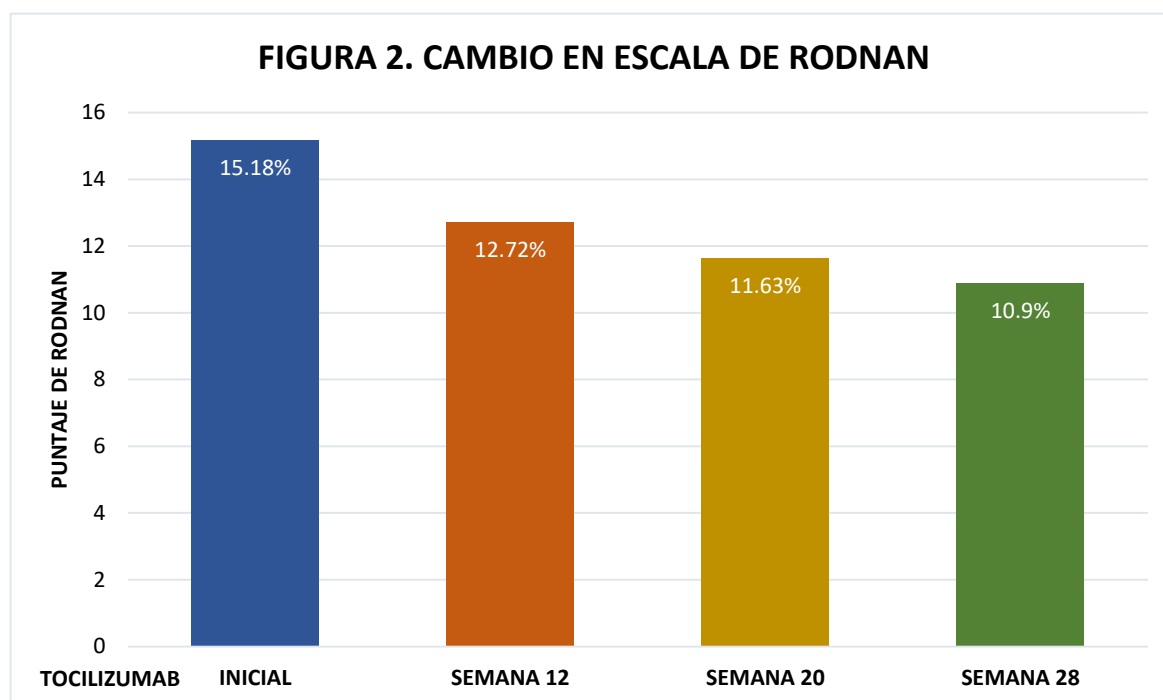
Dentro de las comorbilidades, un paciente tenía lupus eritematosos sistémico, no se reportaron otras comorbilidades asociadas.

### **Resultados primarios y secundarios**

El resultado primario fue la diferencia en el cambio de la puntuación media del

índice modificada de la piel de Rodnan desde el inicio, 12, 20 y las 28 semanas del estudio. Los resultados secundarios fueron reportados por el paciente e informados en cada consulta posterior al estudio, donde se incluyeron la medición de HAQ-DI, para medición de discapacidad.

La puntuación media del score Rodnan al inicio se reportó en 15.18 puntos promedio (+5.49), a las 12 semanas 12.72 puntos (+5.06), 20 semanas 11.63 (+4.90) y 28 semanas con 10.9 puntos (+4.06).



Los cambios en la puntuación de la piel, usando la escala de Rodnan se muestran en la figura 2, desde el inicio hasta las 12 semanas fueron de 2.48 (IC 95% 5.85 a 0.45;  $p = 0.00$ ). Posterior se observó un cambio de las 12 a las 20 semanas de 1.12 (IC 95%;  $p = 0.00$ ). El cambio de las 20 a las 28 semanas fue de .73 (IC del 95%;  $p = 0.0579$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativa al comparar el grupo de ESCL y ESCD en lo que se refiere a reducción de la escala de rodnan mediante la prueba U Mann-Whitney ( $p=0.62$ ).



Se encontró que la edad del paciente, edad a la que se realizó el diagnóstico y tiempo de evolución de la enfermedad, fueron factores asociados a mayor respuesta, encontrando que a menor edad, menor tiempo de diagnóstico y menor tiempo de evolución de la enfermedad, hay una mayor disminución en el puntaje de Rodnan, sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos ( $p=.80$ ).

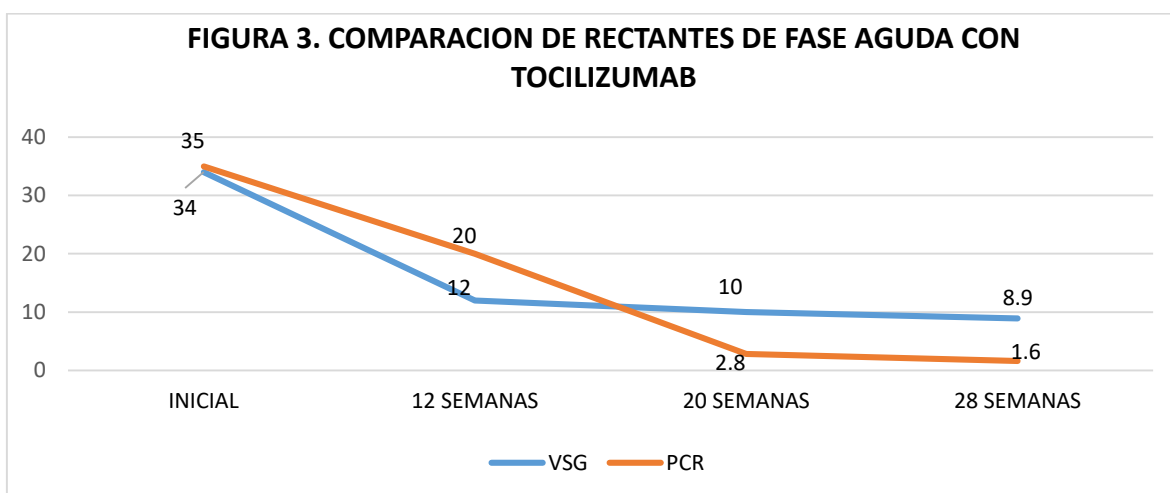
El objetivo secundario estaba relacionado a valorar la mejoría funcional en el paciente, lo cual realizamos con índice de HAQ-DI, sin encontrar diferencia estadísticamente significativas entre los tres periodos de evaluación ( $p=1.0$ ), sin embargo tenemos que hacer hincapié en que la mayoría de los pacientes presentaban dificultad leve (Tabla 2).

TABLA 2. RESULTADOS DE FUNCIONALIDAD ACORDE A HAQ-DI

<b>CARACTERISTICA</b>	<b>ESCALA FUNCIONAL INICIAL</b>	<b>ESCALA FUNCIONAL 28 SEMANAS</b>
SIN DIFICULTAD	72.7%(8)	72.7%(8)
DIFICULTAD LEVE	9.09%(1)	9.09%(1)
DIFICULTAD MODERADA	18.18%(2)	18.18%(2)
TOTAL	100%(11)	100%(11)

En un análisis post-hoc, las correlaciones entre las mejoras en la puntuación modificada de piel de Rodnan y VSG, PCR desde el inicio hasta la semana 28 mostraron diferencias significativas en cada grupo de tratamiento, con una diferencia estadísticamente significativa comparada desde el inicio de la terapia biológica y a las 28 semanas con una disminución de 26.1 mm/s (IC 95%  $p.002$ ) para VSG y 32.4 (IC 95%  $p.002$ ) para PCR.

FIGURA 3. COMPARACION DE RECTANTES DE FASE AGUDA CON TOCILIZUMAB



Los eventos adversos más comunes fueron infecciones de vías respiratorias y vías urinarias no complicadas con un 54.6%(6 pacientes), seguida de infección de vías respiratorias complicadas en 18.2% (2), el resto fueron infección de tejidos blandos (absceso glúteo), crisis hipertensiva y un caso de herpes zoster, los cuales se muestran en la tabla 2.

TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS A TERAPIA CON TOCILIZUMAB

EFFECTOS ADVERSOS	FRECUENCIA (n=11)
INFECCIONES DE VIAS URINARIAS NO COMPLICADA	27.3%(3)
INFECCIONES DE VIAS URINARIAS COMPLICADA	9.1%(1)
INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS NO COMPLICADA	27.3%(3)
INFECCIONES DE VIAS RESPIRATORIAS COMPLICADA	18.2%(2)
TRANSAMINASEMIA	9.1%(1)
INFECCION DE TEJIDOS BLANDOS	9.1%(1)
CRISIS HIPERTENSIVA	9.1%(1)
HERPES ZOSTER	9.1%(1)

No se registraron infecciones graves, anafilaxis, perforaciones gastrointestinales o tumores malignos, y ni problemas asociados a la infusión del medicamento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Desallais L, Avouac J, Frechet M, et al. Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R157.
2. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40: 435–46.
3. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1235–42.
4. Varga J. *Esclerosis Sistémica (Esclerodermia)*; 2013. doi:10.1016/B978-84-8086-971-3/00275-8.
5. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(4):223-235. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
6. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(5):1-8. doi:10.1007/s11926-015-0506-3.
7. Raja J, Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):543-557. doi:10.1007/s00281-015-0511-7.
8. Hochberg, Marc C., Silman, Alan J., Smolen JS. *Rheumatology. Vol 2.*; 2015. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
9. Jordan S, Distler HW, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1–7.
10. Allanore Y, Simms R, Distler O, Systemic sclerosis, *Nature reviews Disease Primers* volume 1, 2015: 13-18.

11. Morrisroe K ,Frech T ,Schniering J, Maurer B ,Nikpour M, Systemic sclerosis: The need for structured care. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 30 (2016) 3-21
12. Phumethum V, Jamal S, Johnson SR .Biologic Therapy for Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *The Journal of Rheumatology* 2014; 38:2.
13. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. The comparative efficacy and safety of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2006;33:2398-408.
14. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34:1636-7.
15. Bosello S, De Santis M, Tolusso B, Zoli A, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann InterMed* 2005;143:918-20.
16. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, Wilson H, Khan K, Shiwen X, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1433-9.
17. Marisa F, Susana O, Marta C, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab, *Rheumatology* 2015;54:371.
18. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a Phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. May 2016. 387: 2630–40.
19. Khanna D, Denton C, Spotswood H, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in early systemic sclerosis: results from the open-label period of a Phase 2 randomized, controlled trial. Presented at the American College of Rheumatology in Washington, DC; November 11–16, 2016.
20. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with

systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1217-1220.

21. Ogata A, Kawai M, Morishima A, et al. Clinical effects of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody on patients with autoimmune and inflammatory diseases. Presented at the European League Against Rheumatism Annual Meeting in Rome, Italy; June 16–19, 2010.
22. M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:371-372.
23. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2408-2412.
24. Shima Y, Hosen N, Hirano T, et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2015;25:134-137.

## ANEXO 1 CONSENTIMIENTO INFORMADO



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURO SOCIAL  
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"  
Subdirección Médica  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Comité de Ética en Investigación

### CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION EN SALUD

**NOMBRE DEL ESTUDIO:** MANEJO CON TERAPIA ANTI IL6 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.

HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE, CD DE MÉXICO FECHA: \_\_\_\_\_

FOR FAVOR TOME TODO EL TIEMPO QUE SEA NECESARIO PARA LEER ESTE DOCUMENTO. PREGUNTE AL INVESTIGADOR SOBRE CUALQUIER DUDA QUE TENGA, PARA DECIDIR PARTICIPAR O NO, DEBE TENER CONOCIMIENTO SUFICIENTE ACERCA DE LOS BENEFICIOS Y RIESGOS DEL PRESENTE ESTUDIO.

ESTIMADO SEÑOR(A) SE LE INVICUTA A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO ANTES MENCIONADO, QUE SE LLEVARA A CABO EN EL HOSPITAL 20 DE NOVIEMBRE CUYO OBJETIVO ES DESCRIBIR LA MEJORIA A NIVEL DE PIEL CON TERAPIA ANTI IL6 EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA. SI USTED ACEPTA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO SE LE REALIZAR UN CUESTIONARIO BREVE PARA DETERMINAR DATOS GENERALES COMO NOMBRE, EDAD, SEXO, ASI COMO LA EVALUACION DE LA PIEL. TAMBIEN SE TOMARA INFORMACION DE SU EXPEDIENTE COMO SON:

- VARIEDAD DE LA ENFERMEDAD
- TIEMPO DE DIAGNOSTICO
- TRATAMIENTO

PROPOSITO DEL ESTUDIO: ES OBSERVAR SI HAY MEJORIA EN LA PIEL EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA QUE ESTEN BAJO TRATAMIENTO CON TERAPIA ANTI IL6.

BENEFICIOS: A TRAVES DE SU PARTICIPACION EN ESTE ESTUDIO, USTED ESTA CONTRIBUYENDO A LA INVESTIGACION EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTEMICA. NO RECIBIRA NINGUN BENEFICIO ECONOMICO.

PARTICIPACION O RETIRO: SU PARTICIPACION ES COMPLETAMENTE VOLUNTARIA Y PUEDE RETIRARSE EN CUALQUIER MOMENTO. SI USTED DECIDE NO PARTICIPAR SU ATENCION MEDICA NO SE VERA AFECTADA DE NINGUN MODO.

COSTOS: NINGUNO

MANEJO DE LA INFORMACION: LA INFORMACION QUE NOS PROPORCIONES SERA ESRICTAMENTE CONFIDENCIAL, SEERA UTILIZADA UNICAMENTE POR EL EQUIPO E INVESTIGACION DEL PROYECTO Y NO ESTA DISPONIBLE PAANINGUN OTRO PROPOSITO. LOS RESULTADOS DE ESTE ESTUDIO PODRAN SER PUBLICADOS CON FINES CIENTIFICOS, PERO SE PRESENTARAN DE TAL MANERA QUE NO PODRA SER IDENTIFICADO.

DECLARACION DEL PACIENTE: CONFRMO HABER RECIBIDO INFORMACION SUFICIENTE Y CLARA SOBRE EL ESTUDIO PROPUESTO, DOY MI AUTORIZACION PARA SER ICLUIDO EN ESTE PROYECTO DE INVESTIGACION, RESERVANDOME EL DERECHO DE ABANDONARLO EN CUALQUIER MOMENTO SI LO DECIDO.

---

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

---

DIRECCION

INVESTIGADOR O MEDICO QUE INFORMA: DRA SANDRA MUÑOZ MEDICO ADSCITO DE REUMATOLOGIA Y DRA DOMINGUEZ VALDEZ SANDRA RESIDENTE DE REUMATOLOGIA

## ANEXO 2 INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre paciente :		Expediente:	Edad:
			Peso:                      Talla:
Año de Diagnóstico:	Tipo de esclerosis:		
Tratamiento inicial:	Tratamiento actual:	Rodnan inicial :	
		Rodnan Actual:	
HAQ inicial:	Afección pulmonar:	Afección cardiaca:	
HAQ actual:			
Afección gastrointestinal	Afección renal :	Afección <u>Neurológica:</u>	



**ANEXO 3 ESCALA DE HAQ**

**Spanish Stanford HAQ 20-Item Disability Scale**

Por favor marque la respuesta que mejor describa sus habilidades usuales (comunes) durante la semana pasada.

¿Actualmente puede Ud:	Sin ninguna dificultad	Con alguna dificultad	Con mucha dificultad	No puedo hacerlo
<b>Vestirse y arreglarse</b>				
1. Vestirse, incluyendo amarrarse los zapatos y abrocharse (abotonarse)?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Lavarse la cabeza?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Lavantarse</b>				
3. Levantarse de una silla que no tiene brazos?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Acostarse y levantarse de la cama?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Comer</b>				
5. Cortar su comida con cuchillo y tenedor?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Levantar hasta su boca una taza o vaso lleno?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Abrir un cartón nuevo de leche?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Caminar</b>				
8. Caminar al aire libre en terreno plano?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Subir cinco escalones (gradas)?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Por favor marque cualquier ayuda o aparato que Ud. usa regularmente para estas actividades:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Bastón                         | <input type="checkbox"/> Aparatos o instrumentos para vestirse    |
| <input type="checkbox"/> Aparato para caminar (andador) | <input type="checkbox"/> Utensilios hechos especialmente para Ud. |
| <input type="checkbox"/> Muletas                        | <input type="checkbox"/> Silla hecha especialmente para Ud.       |
| <input type="checkbox"/> Silla de ruedas                | <input type="checkbox"/> Otro (especifique): _____                |

Por favor marque las categorías para las cuales necesita regularmente ayuda de otra persona:

- |  |                                  |
|--|----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Vestirse y arreglarse | <input type="checkbox"/> Comer   |
| <input type="checkbox"/> Levantarse            | <input type="checkbox"/> Caminar |