



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCION GENERAL DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO OD**

**“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON
ESCLEROSIS SISTÉMICA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA
COMPARADO CON ESCLEROSIS SISTÉMICA DE
RECIENTE INICIO DEL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”.**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER TITULO DE
ESPECIALISTA EN REUMATOLOGIA

PRESENTA

DR. JHONNY FERNANDO FLORES SARABIA

ASESORES DE TESIS

DR. GABRIEL MEDRANO VARGAS

DRA. CLAUDIA BERENICE HERNANDEZ CUEVAS

*DR. RUBÉN BURGOS VARGAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE CURSO DE REUMATOLOGIA*





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.

INDICE

1. <i>Introducción</i>	4
2. <i>Objetivo</i>	6
3. <i>Sujetos y métodos</i>	6
4. <i>Criterios de inclusión</i>	7
5. <i>Análisis Estadístico</i>	7
6. <i>Resultados</i>	8
8. <i>Discusión</i>	10
7. <i>Conclusiones</i>	13
9. <i>Referencias</i>	14
10. <i>Anexol</i>	17
10. <i>Anexoll</i>	19

INTRODUCCION Y JUSTIFICACION

La esclerosis sistémica (ES) o esclerodermia es una enfermedad crónica del tejido conjuntivo de causa desconocida que se caracteriza por inflamación y fibrosis de la piel, los vasos sanguíneos, los tejidos osteomusculares y los órganos internos principalmente el tracto intestinal, el corazón, los pulmones y los riñones (1).

Esta enfermedad autoinmune se caracteriza predominante por la activación de las células T, la producción de autoanticuerpos específicos y de citoquinas (2-3).

La distribución en la afección cutánea establece dos subgrupos clínicos (que a su vez son factor pronóstico): Esclerosis sistémica limitada (ESL) y Esclerosis sistémica difusa (ESD), que pueden ser distinguidos no solo por el tipo de distribución cutánea, sino por el perfil de autoanticuerpos y las características de afección orgánica.(4-5)

Steen y colaboradores describieron que la incidencia acumulada de daño grave a órganos diana en la ESD aparece en los primeros 3 años desde el inicio de los síntomas (cohorte de Pittsburg (3), la incidencia acumulada en ese período de daño renal fue 13%, piel 18%, del sistema cardiovascular del 8%, del sistema gastrointestinal del 4% y un daño grave pulmonar del 8% (6). La rápida progresión del engrosamiento de la piel, así como su extensión se relacionó con la participación de algunos órganos internos (7).

Algunas publicaciones demuestran que la afección a órganos internos es mayor en este tipo de pacientes. Clements y colaboradores demostraron que los pacientes con Escala de Rodnan modificada (ERM) mayor a 15 se asociaron con un alto riesgo de muerte por crisis renal y complicaciones cardíacas (8). Steen y

Medsger demostraron mayor afección cardíaca, pulmonar y aparato gastrointestinal en pacientes con rápida progresión cutánea durante los primeros 3 años, con una mayor mortalidad (4).

La mortalidad de los Esclerosis Sistémica es alta, en un periodo de 5 años la tasa de mortalidad es de al menos 30%(4). En la esclerosis Sistémica difusa rápidamente progresiva en un periodo de 5 años la tasa de mortalidad se estima en 28.6%(9).En estos pacientes, la causa de la muerte fue secundaria a afección pulmonar, cardíaca y renal.

La Esclerosis Sistémica Rápidamente Progresiva presenta una afección mayor de enfermedad pulmonar intersticial (80%-45%, $P<0.5$) y crisis renal (20%-0%, $P<0.0001$) (10).

A la fecha, ningún tratamiento ha demostrado eficacia para prevenir la progresión de la enfermedad y revertir la fibrosis, pero la terapia inmunosupresora, indicada en una etapa temprana de la enfermedad, puede resultar una mejoría de la enfermedad (11, 12,13).

La caracterización de la esclerosis sistémica en subgrupos clínicos (variedad difusa y limitada) está bien definida de manera global, sin embargo de manera observacional, se ha determinado el desarrollo de esta enfermedad de manera rápidamente progresiva, esta última entidad no ha sido bien caracterizada

OBJETIVO

Determinar las características clínicas de los pacientes con Esclerosis Sistémica Rápidamente progresiva y compararla con un grupo de esclerosis sistémica de reciente inicio.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, transversal, observacional

SUJETOS Y METODOS

Se analizaron los expedientes de pacientes con Esclerosis Sistémica (ES) de acuerdo a los criterios de clasificación ACR(14), de la clínica de tejido conectivo del servicio de reumatología del Hospital General de México, se utilizó escala de Rodnan modificado, de acuerdo a la duración de la enfermedad fueron clasificados como esclerosis sistémica rápidamente progresiva (< 1 año de evolución, Rodnan modificado mínimo de 14)(9) y esclerosis sistémica de reciente inicio (< 4 años de evolución)(1), fueron excluidos a pacientes que tuvieran diagnóstico de sobreposición.

Se obtuvieron datos demográficos, fecha de inicio de la enfermedad documentada como el inicio del fenómeno de Raynaud, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico, criterios de

clasificación de ACR para esclerosis sistémica, evaluación del Rodnan modificado basal el cual fue clasificado de acuerdo a gravedad en normal (EMR=0), leve (ERM 1-14), moderado (ERM 15 a 30) y severo ERM (> 30) y evaluación órgano específica. Se evaluaron como medidas de desenlace: afección cutánea (mediante ERM), afección pulmonar (evaluada mediante pruebas de función respiratoria, teleradiografía de tórax y tomografía axial de alta de resolución), fenómeno de Raynaud, úlceras digitales y capilaroscopia en la cual se reportaron 3 patrones de afección: Temprano definido como escasos capilares agrandados y/o hemorrágicos con relativa preservación de la distribución capilar y sin evidencia de pérdida de los mismos, patrón activo con abundantes capilares gigantes y hemorrágicos, pérdida moderada de los capilares y desorganización leve de la arquitectura capilar y ausencia o leve ramificación de los capilares y por último patrón tardío que incluye capilares alargados irregulares, con pocos o ningún capilar gigante y hemorragias, extensas áreas avasculares y desorganización de la matriz capilar normal y presencia de capilares ramificados(15).

Criterios de inclusión

Pacientes que cumplan los criterios de clasificación de ACR para el diagnóstico de esclerosis sistémica y tengan menos de un cuatro años de evolución, así como pacientes con un año de evolución ó menos con una ERM \geq a 14 puntos.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se realizó análisis estadístico descriptivo, con cálculo de medias y desviaciones estándar para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para variables

cuantitativas: Para el análisis de las asociaciones se utilizó t de student para variables paramétricas y X^2 para no paramétricas.

RESULTADOS.

Se evaluaron 32 pacientes con Esclerosis sistémica (ES), el 94% fueron mujeres, con una edad media 36.3 ± 13.2 , tiempo de evolución de 12.5 ± 9.7 meses, 78% fueron clasificados como esclerosis sistémica variedad difusa.

En cuanto a los criterios de ACR de clasificación para esclerosis sistémica: el 100% tuvo esclerodermia proximal y esclerodactilia, úlceras digitales y cicatrices digitales el 78% e infiltrado reticular bibasal el 53%.

Diecisiete de los 32 pacientes incluidos tenían determinación de anticuerpos, de éstos el 100% tuvieron ANAs positivos, anticuerpos anti scl-70, anti-Rho y La y anti RNP, el 30%, 12% y 6% respectivamente.

En la evaluación basal 47% de las pacientes tuvieron ERM moderada, 31% leve, 12.5% Grave y solo 9.4% presentaron estadio final, en el primer seguimiento que se realizó en promedio 5.6 ± 7 meses después el puntaje de la ERM mejoró con respecto a la medición previa, sin embargo en la evaluación final que se realizó en promedio a los 20 ± 11.7 meses hubo empeoramiento con respecto a las mediciones previas. (Gráfica 1)

En cuanto a las características de la afección sistémica el 78% de los pacientes presentó pérdida de peso, 40% neumopatía intersticial, 34% historia de artritis,

16% alteraciones cardiacas, 14% alteraciones del tracto gastrointestinal, 13% alteraciones de la función renal, y el 12% miositis.

Con respecto al tratamiento el 75% de los pacientes recibió ciclofosfamida por afección rápidamente progresiva y el 6% por neumopatía intersticial. Otros tratamientos administrados a estos pacientes se muestran en la tabla N°3

Análisis por Grupos.

De los pacientes analizados 15 presentaron ESRI, y 17 tuvieron ESRP. No hubo diferencias significativas en ambos grupos con respecto a edad, tiempo de evolución de la enfermedad al diagnóstico y género, Las únicas variables con diferencias estadísticamente significativas fueron tiempo de evolución de la enfermedad y escala de Rodnan modificada basal. Los datos demográficos que comparan a ambos grupos se presentan en la tabla N°1.

No hubo diferencias entre los grupos cuando se analizó presencia de fenómeno de Raynaud, ni cicatrices digitales entre los grupos (84.6% vs. 88.9% y 57.1% vs 94.4% respectivamente), sin embargo la presencia basal de úlceras digitales tuvo diferencia significativa entre los grupos. (6.7% vs. 88.2% $p= 0.000$).

Los pacientes con ESRP presentaron con mayor frecuencia fenómeno de Raynaud grave cuando se compararon con los pacientes con ESRI (88.2 % vs 6.7% $p= 0.000$), el 80% de los pacientes con ESRI presentaron Raynaud leve o moderado tabla 2

Se realizó capilaroscopia a 14 pacientes (11 del grupo de ESRP y 4 del grupo de ESRI), el patrón de afección más frecuentemente encontrado en el grupo de ESRP fue el activo (63.6% vs 0%).

Los pacientes con ESRP presentaron un mayor porcentaje de neumopatía intersticial diagnosticada por TACAR cuando se compararon contra el grupo de RI (53% vs 6.6%).

La afección a sistémica a otros órganos fue más frecuentemente encontrada en el grupo de pacientes con ESRP teniendo diferencias significativas en la afección pulmonar, renal, específicamente crisis renal esclerodérmica, sin embargo no hubo diferencias significativas con otros órganos. (Grafica N°2).

La mortalidad fue más alta en el grupo de pacientes con ESRP (12% vs 0%).

DISCUSION

En los pacientes estudiados la frecuencia de mujeres afectadas y el grupo de edad corresponde a lo descrito en la literatura (16), el tiempo de evolución corto de la enfermedad se demostró en estudios previos que está relacionado a una severa afección a órganos internos (6,9).

En nuestro trabajo el porcentaje de presentación de positividad para anticuerpos anti-SCI-70 corresponde a lo ya descrito en la literatura. (16). La presencia de estos anticuerpos se correlaciona con mayor afección orgánica en estudios previos (17-18).

De las alteraciones vasculares el fenómeno de Raynaud estuvo presente en la mayoría de los pacientes con ESRP, porcentaje que coincide con lo ya descrito en trabajos previos, considerándose que este se encuentra en un 70-100% de los pacientes con esclerosis sistémica. (15, 16,19)

El daño micro vascular está caracterizado por el incremento de las alteraciones estructurales con disminución progresiva de su densidad (18), la capilaroscopia es un método útil no invasivo que visualiza eventos microangiopáticos en la esclerosis sistémica (19), se identificaron tres patrones (temprano, activo, tardío), en un estudio previo se encontró en el 87.5% de pacientes con ESD y en el 61.6% de pacientes con ESL mostraron los patrones capilares de esclerodermia(24), los hallazgos descritos en el patrón temprano y activo son hallazgos tempranos en estadios iniciales de esclerosis sistémica (15-16), a 11 pacientes se les realizo

capilaroscopia el 36%(4) fueron patrón temprano, el 63.6%(7) fueron patrón activo, ningún pacientes presento patrón tardío.

En por lo menos 2 trabajos se ha demostrado que los pacientes con ERM > a 14 puntos tienen una progresión más rápida y una mayor progresión de la enfermedad (11,20), en nuestro trabajo los pacientes con ESRP tuvieron mayor afección orgánica y mayor mortalidad comparado con el grupo de RI.

Dos estudios el Scleroderma Lung Study (21) y el FAST trial (22) demostraron que el tratamiento con ciclofosfamida mejora la función pulmonar y disminuye el puntaje de ERM, nuestra población de estudio el 75% de los pacientes recibió ciclofosfamida por afección rápidamente progresiva y el 6% por neumopatía intersticial con disminución de los puntajes de la escala de de rodnan modificado (Gráfica 1)

Este estudio demuestra la significancia clínica de un subtipo de esclerosis sistémica caracterizado por una rápida progresión del engrosamiento de la piel y la frecuencia complicación de órganos internos. Se ha demostrado artropatía erosiva en el 29% de los pacientes en algunas series (23); en nuestro estudio el 34% de los pacientes tuvieron historia de artritis. Clements y colaboradores demostraron que pacientes con Rodnan mayor a 15 se asoció con un alto riesgo de muerte por crisis renal y complicaciones cardíacas (20). Nishimagi en su trabajo encontró que la Esclerosis Sistémica Rápidamente Progresiva presenta en un alto porcentaje enfermedad pulmonar intersticial (45%-80%, $P < 0.5$) y crisis renal (20%-0%, $P < 0.0001$) (9), porcentaje mayor de lo que encontramos en nuestros pacientes.

Este estudio confirma que la rápida y extensa progresión del engrosamiento de la piel, acompañado de múltiples y graves complicaciones de órganos internos son factores determinantes de un pobre pronóstico de estos pacientes. A la fecha, ningún tratamiento ha demostrado eficacia para prevenir la progresión de la enfermedad y revertir la fibrosis, pero la terapia inmunosupresora, indicada en una etapa temprana de la enfermedad, puede resultar una mejoría de la enfermedad (9, 11, 12,13). Si los pacientes son clasificados dentro de subtipo de esclerosis sistémica rápidamente progresiva en un estado temprano sin afección pulmonar severa deberían ser tratados con fuertes terapias inmunosupresoras.

CONCLUSIONES.

La Esclerosis Sistémica Rápidamente progresiva se caracteriza por una rápida progresión cutánea y afección a órganos internos con una mortalidad aumentada, el tratamiento inmunosupresor en estos pacientes debe ser temprano y agresivo.

REFERENCIAS

1. Medsger TA. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology. 14th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins
2. Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology* 1995;63(1):48–56.
3. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol* 2002;168: 3649-59.
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
5. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1989-2003
6. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;11:2437– 44
7. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum* 2001;44:2828–35.
- Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989;28:281–6.
8. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold, Mayes M, White B, Wigley F. et

- al. Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2445-54.
9. Nishimagi E, Kawaguchi Y, Masako Hara ET, Kamatani N. Classification of systemic sclerosis in the Japanese population based on rapid progression of skin thickening. *Mod Rheumatol* 2004; 14:216–221
10. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 940-44.
11. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;9:1290–6.
12. 10. Pakas I, Ioannidis JPA, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high-dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298–304.
13. 11. McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, Storek J, Dansey R, Mayes MD, et al. High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. *Blood* 2002;100:1602–10
14. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1573-1576.
15. Cutolo M., Sulli A., Secchi M.E., Olivieri M., Pizzorni C., The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2007; 21: 1093–1108
16. Gabrielli G., Avvedimento E.V., Krieg T., Mechanisms of Disease Scleroderma *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003
17. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Severe restrictive lung disease

in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;9:1283–9

18. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T. Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2000;43:1074–84.

19. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C et al. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2000;

20. Clements PJ, Lachenbruch PA, Swee Chen NG, Simmons M, Sterz M, Furst DE. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in system sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1256–63

21. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655–66.

22. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54(12):3962–70.

23. Bolcka KLN, Basset LW, Furst DE, et al. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis: A radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981;24:874–81

24. Nagy Z & Czirjak L. Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease. *Journal of European Academy of Dermatology and Venereology* 2004; 18: 62–68

ANTICUERPOS

ANA	Anti.Centro	Anti RNP	FR	Anti Ro	Anti La	Anti SL70	Anti DNA	Glic	urea	crea	EGO
								D			

TRATAMIENTO RECIBIDO

TX	MTX	Pentoxii	Capto	Enalp	ASA 100	DPEN	Nifedipino	AZA			

Complicaciones:	
Muerte sec ESRP Causa	Muerte sec ESRP Causa

ANEXO II

Tabla N 1 Datos demográficos de los grupos de estudio

	ESRI	ESRP
N	15	17
Edad	37.6 ±11.7	35.1 ±14.7
Tiempo de evolución (meses)	17.8 ± 12.1	8 ± 2.7*
Tiempo de evolución al Dx	17 ± 14.3	13.7 ± 12.8
Sexo femenino	100%	88.9%
ERM	9 ±6.5	27.7 ±8.1**
ESL	5(33.3%)	0%
ESD	10(66.7%)	100%

*P<0.003, **P<0.000

Tabla N 2 Fenómeno de Raynaud en pacientes ESRI vs ESRP

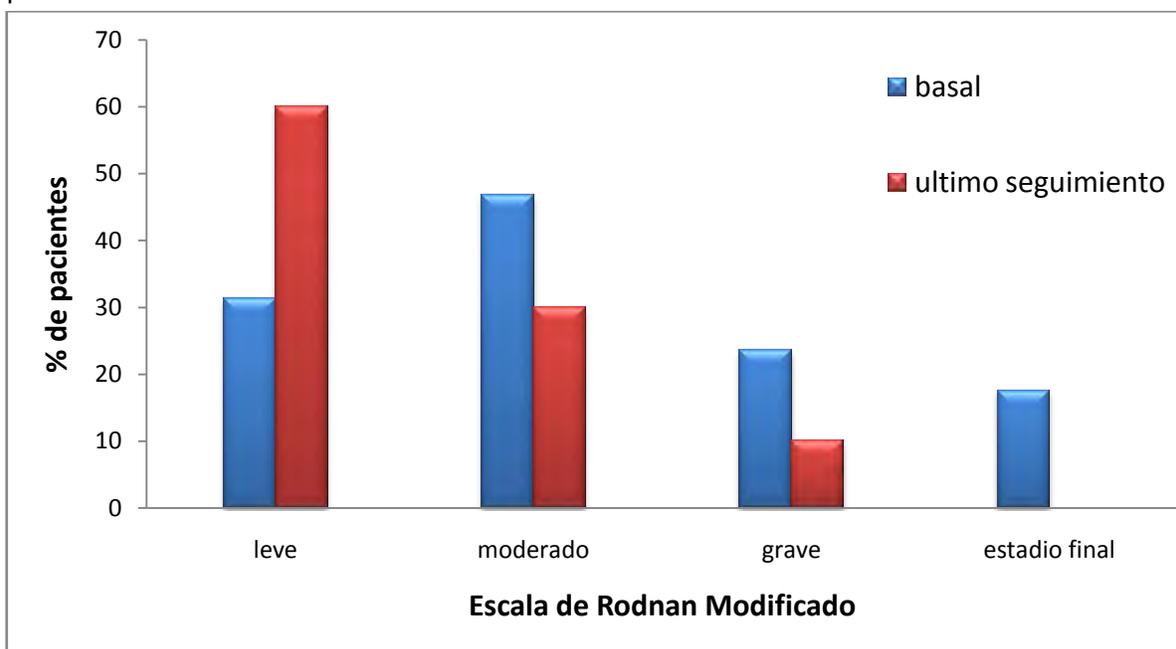
Fenómeno de Raynaud	ESRI	ESRP
Ausente	13.3%	11.8%
Leve	33.3%	0%
Moderada	46.7%	0%
Grave	6.7%	88.2%

P<0.000

Tabla N 3 Tratamiento recibido en el total de los pacientes

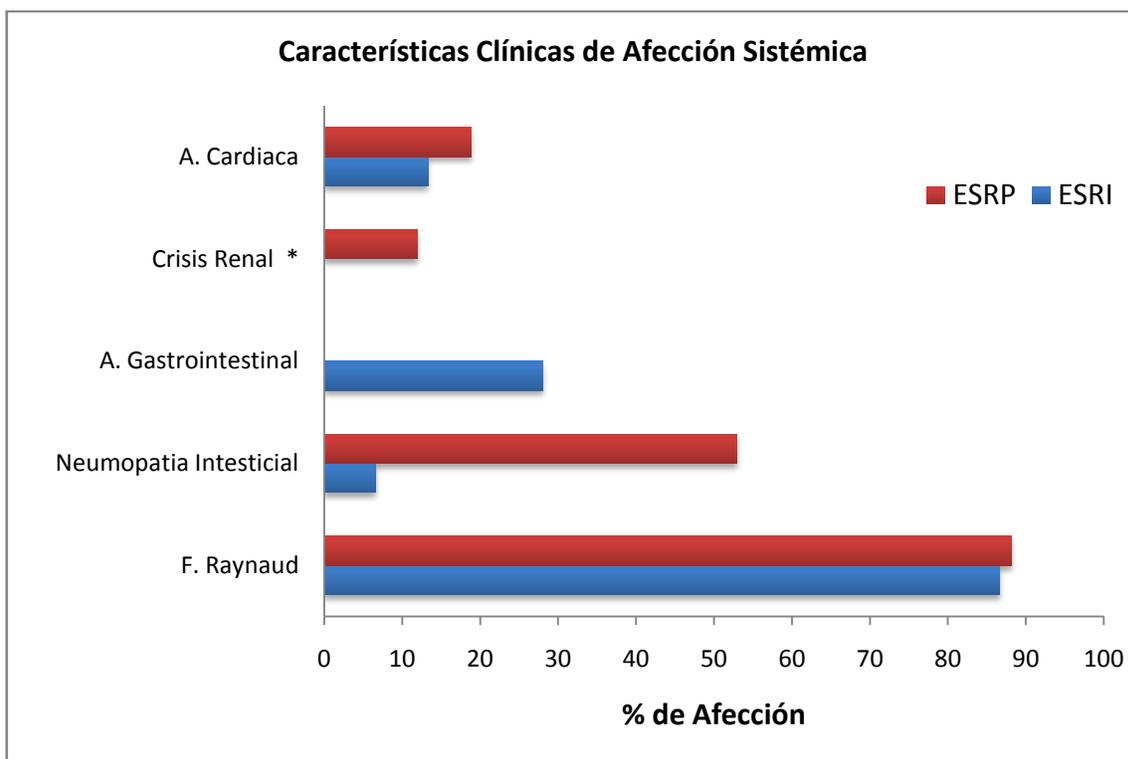
	ESRI
Ciclofosfamida	75%
Aspirina	93%
Prednisona	8%
Metotrexate	40%
D-penicilamina	18%
Pentoxifilina	42%
IECA	56%

Grafica N° 1 Evaluación Basal y último seguimiento del Rodnan modificado del total de los pacientes



Muestra una disminución del ERM en relación a la medición basal

Grafica N 2



P<0.0001