

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**POSGRADO DE MEDICINA INTERNA**

**DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO  
INTERNISTA**

**“CARACTERIZACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA EN EL SERVICIO DE  
REUMATOLOGÍA DEL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN DURANTE EL  
PERIODO ENERO 2016 A DICIEMBRE 2018.”**

**Autor:**

Md. José Ayala López

**Director de Tesis:**

Dra. María Eugenia Gómez

**Asesor Metodológico:**

Dr. Mauricio Valencia

QUITO- 2020

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a Dios por permitirme empaparme de este hermoso mundo llamado medicina, a mis padres que siempre me han apoyado en esta loca aventura desde su inicio y hoy en la culminación de un pequeño ciclo.

Y un agradecimiento especial a la Dra. María Eugenia Gómez Caballero, quien con su dedicación y locura por la reumatología hizo todo esto posible.

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme llegar hasta este punto de mi formación como profesional.

A las personas que han apoyado directa o indirectamente la realización de este trabajo; a mis padres, mi hermano y principalmente mi pequeño motor y fuerza imperecedera Alejito esto va por ustedes.

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>II</b>
<b>DEDICATORIA</b>	<b>III</b>
<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>	<b>IV</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>V</b>
<b>LISTA DE GRAFICOS</b>	<b>VII</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>VIII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>X</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>XI</b>
<b>CAPÍTULO I</b>	<b>1</b>
<b>1.11CAPÍTULO</b>	<b>II</b>
	<b>4</b>
2.1 MARCO TEÓRICO	4
2.1.1 DEFINICIÓN	4
2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	4
2.1.3 ETIOPATIOGENIA	5
2.1.4 CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA	9
2.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	11
2.1.6 DIAGNÓSTICO	15
2.1.7 TRATAMIENTO	18
<b>CAPITULO III</b>	<b>23</b>
3.1 MATERIALES Y MÉTODOS	23
3.1.1 JUSTIFICACIÓN	23
3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	24
3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
3.1.4 OBJETIVOS DEL PROYECTO	24

3.2. METODOLOGÍA	25
3.2.1 POBLACIÓN Y MUESTRA	36
UNIVERSO	36
MUESTRA	36
MÉTODO DE MUESTREO	36
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	37
DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	37
TIPO DE ESTUDIO	37
PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN	38
PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	38
<b>CAPITULO IV</b>	<b>39</b>
4.1 RESULTADOS Y ANÁLISIS	39
RESULTADOS	39
4.1.1 ANÁLISIS UNIVARIAL	39
4.1.2 ANÁLISIS BIVARIAL	57
<b>CAPITULO V</b>	<b>63</b>
5.1 CONCLUSIONES	63
5.2 RECOMENDACIONES	65
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA	66

## **LISTA DE TABLAS**

<b>Tabla 1: Características clínicas de esclerosis cutánea localizada y esclerosis cutánea difusa</b>	10
<b>Tabla 2: Criterios para la clasificación de la Esclerosis Sistémica</b>	17
<b>Tabla 3: Operacionalización de Variables</b>	26
<b>Tabla 4. Edad al diagnóstico según el género</b>	42
<b>Tabla 5. Descripción de las manifestaciones clínicas según el género</b>	43
<b>Tabla 6. Descripción de las manifestaciones dermatológicas</b>	45

<b>Tabla 7. Descripción de las manifestaciones dermatológicas en función del tiempo de enfermedad</b>	46
<b>Tabla 8. Descripción de las manifestaciones gastrointestinales en función del tiempo de enfermedad</b>	47
<b>Tabla 9. Descripción de las manifestaciones vasculares en función del tiempo de enfermedad</b>	48
<b>Tabla 10. Descripción de las manifestaciones respiratorias en función del tiempo de enfermedad</b>	48
<b>Tabla 11. Esquemas de tratamiento en pacientes con esclerosis sistémica</b>	50
<b>Tabla 12. Análisis de los factores asociados a mortalidad</b>	51

## **LISTA DE GRAFICOS**

<i>Gráfico 1. Etapas de la etiopatogenia de Esclerosis Sistémica.....</i>	<i>6</i>
<i>Gráfico 2: Desarrollo de la Esclerosis Sistémica.....</i>	<i>8</i>
<i>Gráfico 3. Distribución muestral según la edad y sexo de los pacientes con esclerosis múltiple según el género.....</i>	<i>5</i>
<i>Gráfico 4. Distribución muestral según la edad al inicio de sintomatología y sexo de los pacientes con esclerosis múltiple según el género.....</i>	<i>6</i>
<i>Gráfico 5. Distribución muestral según la edad al inicio de sintomatología y sexo de los pacientes con esclerosis múltiple según el género.....</i>	<i>7</i>
<i>Gráfico 6. Perfil inmunológico de pacientes con esclerosis sistémica.....</i>	<i>16</i>

## **RESUMEN**

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad de origen autoinmune de etiología desconocida, la característica común de esta patología es la fibrosis dérmica que se manifiesta como endurecimiento de la piel, cuadro que en las formas sistémicas se evidencia con afectación de órganos internos.

La afectación pulmonar y gastrointestinal asociado a la esclerosis sistémica es evidente hasta en 40% de los pacientes, y constituye una causa importante de morbi-mortalidad.

En nuestro país no existen cifras que determinen la cantidad de pacientes diagnosticados de esclerosis sistémica, así como tampoco aquellos pacientes que cursan dismotilidad esofágica, o neumopatía intersticial secundaria a la misma, razón por la cual se evidenció la necesidad de realizar el presente trabajo para así, poder establecer cuáles son las principales características demográficas y clínicas de los pacientes con ES, así como establecer su prevalencia.

El presente trabajo se trata de un estudio observacional retrospectivo, cuyo principal objetivo es determinar las características demográficas y principales formas clínicas de presentación de ES.

La muestra constituye el universo que son aproximadamente 113 pacientes, entre hombres y mujeres desde los 18 años de edad en adelante, sin restricción étnica o de procedencia.

El periodo de tiempo del presente estudio comprende desde enero 2016 a diciembre 2018.

Palabras clave: esclerodermia, esclerosis sistémica, fenómeno de Raynaud, fibrosis pulmonar, criterios de diagnóstico, clasificación de esclerosis sistémica

## **ABSTRACT**

Systemic Sclerosis (ES) is an autoimmune disease of unknown etiology characterized by skin and internal fibrosis.

The common feature of this pathology is dermal fibrosis that manifests itself as hardening of the skin, a picture that in systemic forms is evidenced with involvement of internal organs. Pulmonary and gastrointestinal involvement associated with systemic sclerosis is evident in up to 40% of patients, and is a major cause of morbidity-mortality.

In our country there are no figures that determine the number of patients diagnosed with systemic sclerosis, as well as those patients who are in esophageal dysmotility, or interstitial pneumopathy secondary to it, which motivated the need to carry out this work in order to establish what are the main demographic and clinical characteristics of ES patients, as well as establish their prevalence.

This work is a descriptive observational study, the main objective of which is to determine the demographic characteristics and main clinical forms of ES presentation.

The sample constitutes the universe that are approximately 113 patients, men and women 18 years and older, without restriction in race or origin, the time period comprises January 2016 to December 2018.

Key words: systemic sclerosis, pulmonary fibrosis.



## **ABREVIATURAS**

CMV: Citomegalovirus

CYC: Ciclofosfamida

ES: Esclerosis Sistémica

ESD: Esclerodermia Sistémica Difusa

ESL: Esclerodermia Sistémica Localizada

FR: Fenómeno de Raynaud

HCAM: Hospital Carlos Andrade Marín

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

IECAS: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina

IFP: Interfalángicas proximales

IL-6: Interleuquina 6

IL-13: Interleuquina 13

MCF: Metacarpo falángicas

MMF: Micofenolato mofetilo

RGE: Reflujo Gastroesofágico

RNA: Ácido ribonucleico

ROS: Especies reactivas de oxígeno

SCL 70: Antitopoisomerasa I

TGF $\beta$ : Factor de crecimiento transformante B

TNF  $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa

## **CAPÍTULO I**

### **1.1 INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Sistémica (ES) es una patología que afecta varios aparatos y sistemas del organismo, caracterizada por la presencia de cambios inflamatorios a nivel vascular, escleróticos de la piel y de órganos internos, particularmente pulmón, corazón y tracto gastrointestinal (Garza, Villarreal & Obando, 2013)

Se trata de una enfermedad autoinmune cuya patogénesis se caracteriza por la participación de la inmunidad humoral y celular, su curso clínico es variado, con diferentes grados de afectación dérmica, y del resto de órganos, razón por la cual su pronóstico depende del compromiso visceral (Sancho et al., n.d.).

La esclerodermia (engrosamiento y endurecimiento de la piel) es la manifestación más característica de la enfermedad, y constituye el criterio mayor para la clasificación de ES, pudiendo encontrarlo hasta en un 90% de los pacientes y solamente en un 0,2% de otras conectivopatías. (Sancho et al., n.d.)

Su presentación predomina entre la cuarta y quinta década de vida, afectando con mayor frecuencia al sexo femenino.

En Estados Unidos se estima una incidencia de 19 casos / 1'000.000 habitantes y una prevalencia global de 240 casos / 1'000.000 habitantes, de igual manera en Europa se estima una incidencia de 4-5 casos / 1'000.000 habitantes, con una prevalencia de 30-126 casos / 1'000.000 habitantes. (Sancho et al., n.d.)

Respecto a la epidemiología, lastimosamente en Latinoamérica no se cuenta con estudio que determinen la prevalencia e incidencia de ES.

En cuanto a su etiopatogenia, su etiología permanece sin vislumbrarse hasta el momento, se han propuesto varias teorías que asocian alteraciones en la inmunidad celular, humoral, microcirculación, resultado en fibrosis, hipótesis que hasta el momento no se han corroborado.

La clasificación de la ES depende de la extensión de la fibrosis cutánea, encontrándose dos grandes grupos ES localizada y sistémica.

Las manifestaciones clínicas de la ES son sumamente heterogéneas, entre las que destacan las siguientes:

- Manifestaciones vasculares: siendo el fenómeno de Raynaud (FR) su principal representante.
- Manifestaciones cutáneas: La esclerodermia es la principal característica evidenciable de la enfermedad. (Garza, Villarreal & Obando, 2013)
- Manifestaciones digestivas: la afectación del tracto gastrointestinal es una de las más frecuentes, cerca de 90 % de pacientes desarrollan dicha afectación. Su principal representante es la dismotilidad esofágica, aunque también pueden observarse malformaciones de la mucosa gastrointestinal. (Clarke & Pandolfino, 2016)
- Manifestaciones pulmonares: el compromiso pulmonar asociado a esclerosis sistémica se ha descrito hasta en un 40%, siendo actualmente la principal causa de morbi-mortalidad de los pacientes con ES. (Quadrelli et al., 2007)
- La afectación renal definida como crisis renal, se presenta hasta en el 10% de pacientes, misma que se encontraba como una de las principales causas de fallecimiento, previo al advenimiento de los IECAS.(Carreira et al., 2017)

El diagnóstico es clínico y se apoya de exploraciones complementarias (inmunológicas, radiológicas y capilaroscopia). (Carreira et al., 2017)

El tratamiento se enfoca en medidas farmacológicas y no farmacológicas, empleadas para mejorar la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de ES, en cuanto a la terapia inmunosupresora esta va a depender de la afectación de órgano diana.

## **CAPÍTULO II**

### **2.1 MARCO TEÓRICO**

#### **ESCLEROSIS SISTÉMICA**

##### **2.1.1 DEFINICIÓN**

La Esclerosis Sistémica (ES) es una enfermedad multisistémica, caracterizada por la presencia de cambios inflamatorios a nivel vasculares y escleróticos de la piel y de órganos internos, particularmente pulmón, corazón y tracto gastrointestinal (Garza, Villarreal & Obando, 2013), se trata de una enfermedad autoinmune cuya patogénesis, se caracteriza por la participación de la inmunidad humoral y celular, su curso clínico es variado, con diferentes grados de afectación dérmica, y del resto de órganos, razón por la cual su pronóstico depende del compromiso visceral (Sancho et al., n.d.).

La esclerodermia (engrosamiento y endurecimiento de la piel) es la manifestación más característica de la enfermedad, la afectación cutánea proximal a las articulaciones metacarpofalángicas constituye el criterio mayor para la clasificación de la Esclerosis sistémica, pudiendo encontrarlo hasta en un 90% de los pacientes con esclerosis sistémica y solamente en un 0,2% de otras conectivopatías. (Sancho et al., n.d.).

##### **2.1.2 EPIDEMIOLOGÍA**

Su presentación predomina entre la cuarta y quinta década de vida, afectando predominantemente al sexo femenino en una relación 3-5:1, su incidencia y prevalencia varían según la raza y distribución geográfica, se ha descrito mayor severidad de presentación en pacientes de raza negra. (Sancho et al., n.d.).

En estados unidos se estima una incidencia de 19 casos / 1'000.000 habitantes y una prevalencia global de 240 casos / 1'000.000 habitantes, en Europa se ha estimado una incidencia de 4-5 casos / 1'000.000 de habitantes, con una prevalencia de 30-126 casos / 1'000.000 de habitantes. (Sancho et al., n.d.).

Varios estudios epidemiológicos sugieren un incremento del riesgo de padecer ES de hasta 1,6% en familiares de primer grado que padecen la enfermedad. (Stern & Denton, 2015)

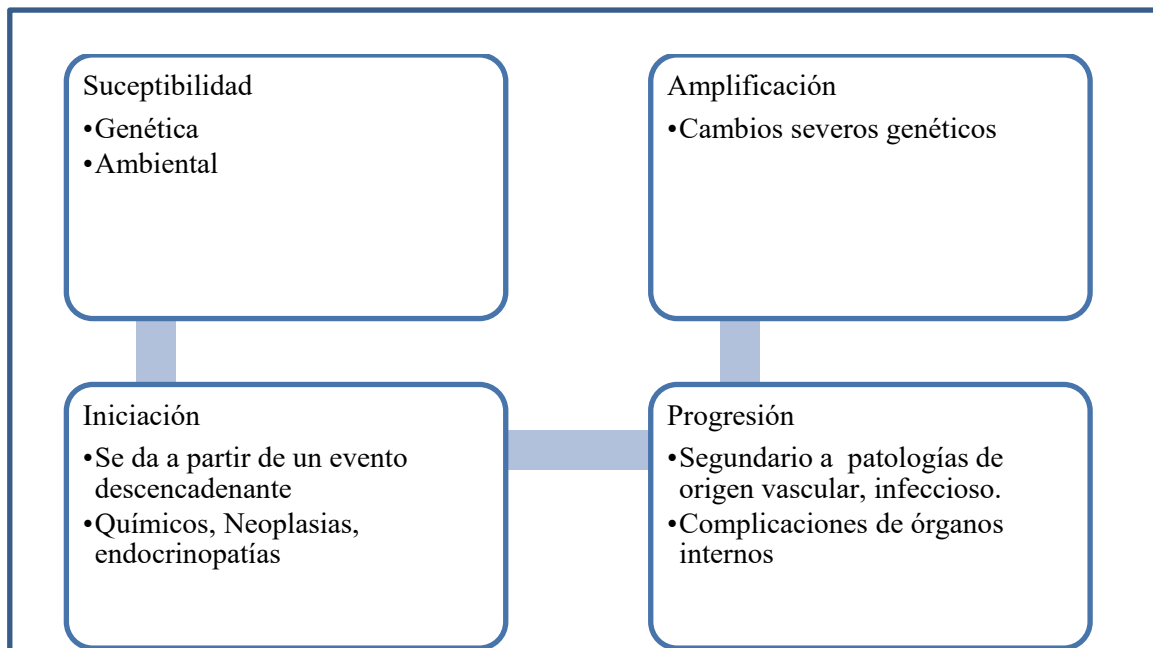
Respecto a la epidemiología, lastimosamente en Latino América no se cuenta con estudios que determinen la prevalencia e incidencia de ES, durante la revisión bibliográfica realizada para el presente estudio se identificó un estudio de tipo cohorte, transversal, realizado en la Universidad de CES – Medellín Colombia, donde estima una población de 4.000 pacientes afectados con ES a nivel nacional, los cuales representaría al 0,008% de la población colombiana.(Camila Pérez Madrid, 2015)

### **2.1.3 ETIOPATIOGENIA**

Su etiología es desconocida, se han propuesto varias teorías que gracias a los avances tecnológicos se han podido comprobar, entre las que destacan la alteración de la microcirculación, fibrosis y alteraciones de la inmunidad celular y humoral. (Carreira et al., 2017)

Se considera un proceso secuencial, caracterizado por el daño microvascular, cascada inflamatoria, y mecanismos de reparación del tejido conectivo, proceso que inicia a través de la intervención de factores tanto ambientales como genéticos, tal como se menciona en el siguiente gráfico:

**Gráfico 1. Etapas de la etiopatogenia de Esclerosis Sistémica**



*Elaborado por: Ayala, J. (2019)*

*Fuente: Stern, E., & Denton, C. (2015). The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. Rheumatic Disease Clinics of NA. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.002>*

Se presume que la ES se manifiesta mediante un proceso de susceptibilidad mediado por el ambiente y genética del individuo, mismo que se expresa por la generación de autoanticuerpos, alteraciones inflamatorias y fibrosis.

Las células principalmente involucradas son: endoteliales, plaquetas, pericitos, fibroblastos, linfocitos B y T, células dendríticas, monocitos, entre otros; así también participan TGF $\beta$ , IL-6, IL-13, endotelina 1, angiotensina II y ROS como mediadores pro-inflamatorios. (Allanore, et. al., 2015)

Se ha evidenciado una estrecha participación de la enfermedad con antígenos como HLA A1, B8, DR3, DR5 y Drw52; presentando relación cuasi directa del HLA DR5 con formas

de ESD (Esclerosis sistémica difusa) que progresan lentamente, o casos de progresión rápida de la enfermedad y fibrosis pulmonar temprana asociados con el Drw52. (Carreira et al., 2017)

Respecto a la asociación con factores ambientales, destacan el polvo de sílice, la silicona, solventes orgánicos tipo Benceno, Xileno entre otros; se especulan como posibles iniciadores, así como perpetuadores del proceso inflamatorio, que desencadena la patogénesis de la ES.

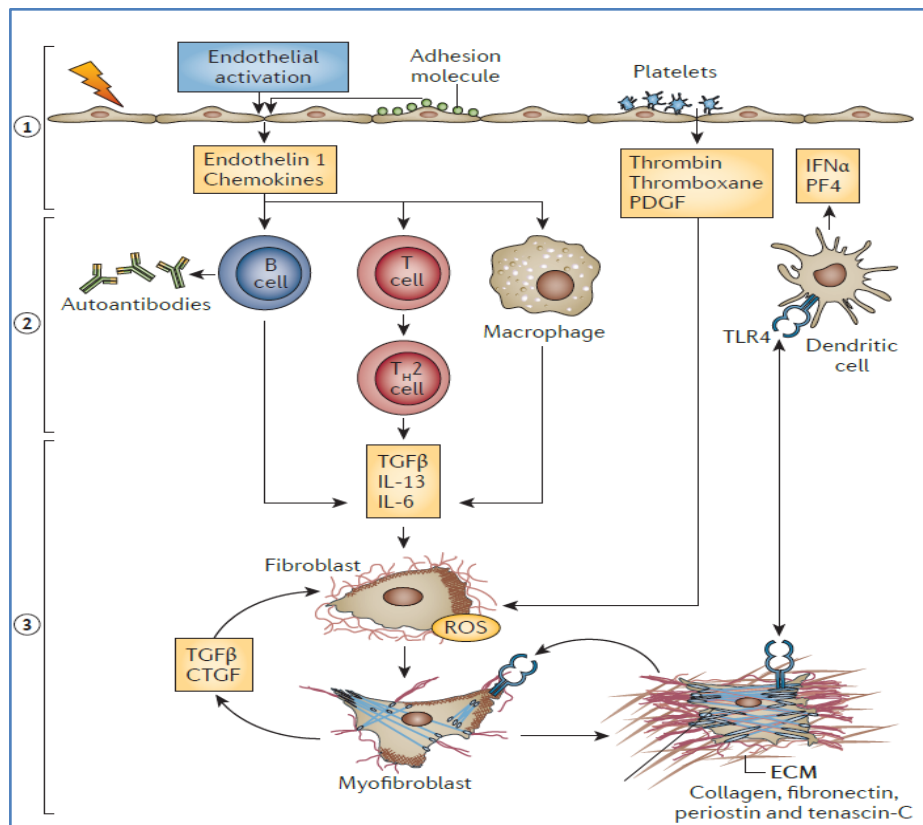
Además, se ha evidenciado que el estradiol contribuye al inicio y propagación de la enfermedad actuando como mediador inflamatorio, sobre el interferón gamma, interleucina 1 y TNF  $\alpha$ , lo que explicaría la prevalencia alta en mujeres.

Estudios relacionan la aparente “activación” de la ES con la infección de CMV al tener contacto directo con el endotelio. (Stern, 2015)

La progresión de la enfermedad es secuencial, caracterizada por la activación inmune secundaria a lesión vascular y endotelial, la misma que origina una reacción inflamatoria descontrolada, proceso que se describe en el gráfico 2



**Gráfico 2: Desarrollo de la Esclerosis Sistémica**



**Fuente:** Allanore, Y., Simms, R., Distler, O., Trojanowska, M., Pope, J., Denton, C. P., & Varga, J. (2015). *Systemic sclerosis*, (April). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.2>

Paso 1: El daño vascular origina activación de la endotelina I y quimioquinas inflamatorias a nivel endotelial, generando un aumento en la expresión de moléculas de adhesión y activación plaquetaria.

Paso 2: Ocurre el reclutamiento de más células inflamatorias, células TH2 que secretan TGFβ e IL-13, células B productoras de anticuerpos e IL-6, originando a su vez la liberación y activación de macrófagos, a su vez el TGFβ y las células dendríticas secretan interferón-α y factor plaquetario 4 (PF4).

Paso 3: Los fibroblastos producen ROS que promueven la formación de miofibroblastos (resistentes al proceso de apoptosis) los cuales son responsables de la sobreproducción de

matriz extracelular, convirtiendo al tejido conectivo en una estructura rígida. (Allanore et. al., 2015)

Varios estudios han permitido identificar fenotipos de la enfermedad, los procesos moleculares que ocurren en el transcurso de la progresión de la enfermedad dan lugar a una etapa denominada amplificación que se manifiesta con complicaciones específicas de órganos. (Stern, 2015)

#### **2.1.4 CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA**

La ES se clasifica en función de la extensión de la afectación cutánea, clasificándose en ESL y ESD; la forma localizada es unilateral y por lo general afecta a un solo segmento de la piel (Ejem: variedad Morfea), la forma difusa a su vez se subdivide en variante limitada en relación con el SD CREST, caracterizado por una afectación dérmica más lenta y casi imperceptible; y la variante difusa la cual se caracteriza por afectación dérmica de predominio proximal, y afectación de órganos internos que determina su principal característica. (Garza, Villarreal & Obando, 2013)

**Tabla 1: Características clínicas de esclerosis cutánea localizada y esclerosis cutánea difusa**

<b>CARACTERISTICA</b>	<b>FIBROSIS CUTANEA LOCALIZADA</b>	<b>FIBROSIS CUTANEA DIFUSA</b>
<b>FIBROSIS EN PIEL</b>	Comprometen áreas distales de codos y rodillas, afectan la cara	Comprometen áreas proximales de codos y rodillas, muchos afectan cara
<b>ALTERACION PULMONAR</b>	Se manifiesta con hipertensión pulmonar arterial	Enfermedad intersticial
<b>ORGANO INVOLUCRADO</b>	RGE severo y fenómeno de Raynaud	Esclerodermia renal
<b>EXAMEN FISICO DE DEDOS</b>	Telangiectasias, calcinosis cutis, esclerodactilia, isquemia digital	Cambios pigmentarios, a la palpación se provoca tensión en tendones
<b>ANTICUERPO COMPROMETIDOS</b>	Anticuerpo antinuclear Anticuerpo anticentrómero	Anti- Scl-70

*Elaborado por: Ayala, J. (2019)*

*Fuente: Hinchcliff, M., & Varga, J. (n.d.). Systemic Sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease.*

## 2.1.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la ES son sumamente heterogéneas y diversas, entre las principales destacan las siguientes:

**Manifestaciones vasculares:** como principal representante se encuentra el fenómeno de Raynaud, caracterizado por episodios de palidez y cianosis de los dedos, seguido de hiperemia, con intensidad, duración y frecuencia variables, puede aparecer de forma espontánea, aunque puede ser desencadenado por el frío y el estrés emocional. El FR representa la manifestación clínica más habitual y precoz en pacientes con ES, pero no resulta exclusivo de esta entidad, presentes en varones y mujeres 2,8-3,4% respectivamente. La prevalencia de FR en pacientes con ES fue del 80-90 %, suponiendo la manifestación inicial cerca del 100% de ESL y 70% de ESD. (Carreira, 2017)

Otra de las manifestaciones vasculares es la capilaritis, la cual puede evidenciarse en la presencia de microhemorragias ungueales, megacapilares ungueales, evidenciables a través de la capilaroscopia. (L. Cappelli & Wigley, 2015)

Las úlceras digitales representan lesiones isquémicas, que por lo general pueden encontrarse cubiertas por tejido de granulación o necrosis en estados avanzados de la enfermedad, su prevalencia en ES se estima en alrededor del 10 al 54%. Recientes estudios correlacionan la presencia de úlceras digitales con el sexo masculino, edad temprana de aparición de la ES, y afectación pulmonar intersticial de aparición temprana. (L. Cappelli & Wigley, 2015)

**Manifestaciones cutáneas:** La esclerodermia es la manifestación más característica y evidenciable de la enfermedad, la afectación de la piel en la esclerodermia pasa por diferentes fases, una inicial edematosa, debida a edema e inflamación perivascular, a la que sucede una fase de induración, la cual resulta del depósito de colágeno y matriz extracelular, además de la fibrosis de la dermis. (Lee & Pope, 2016)

Finalmente, la piel evoluciona hacia una fase de atrofia, la cual se caracteriza por el adelgazamiento de la dermis. Los cambios ya descritos son comunes en su presentación y evolución y van de la mano con la aparición de la afectación de órganos internos, modificando pronóstico y sobrevida de la enfermedad. (Garza, Villarreal & Obando, 2013)

La afectación cutánea se puede cuantificar mediante el uso de escalas como la escala de Rodnan, la cual consiste en la suma de 26 áreas cutáneas que se encuentren afectadas, evaluándolas de 0 a 4, método que tuvo una buena correlación clínica comparándola con la biopsia de tejido afectado ( $r: 0,81$ ); en la actualidad se utiliza la escala de Rodnan modificada o MRSS-51, misma que evalúa 17 áreas corporales, donde un puntaje de 0 a 3 dependiendo del grado de engrosamiento dérmico.

La importancia del valor obtenido radica en su valor predictivo sobre la supervivencia, la cual es más corta para pacientes con valores altos al diagnóstico, una puntuación mayor a 20 se asocia con mayor riesgo de crisis renales, afectación cardíaca, disminución de la apertura oral y de la funcionalidad. (Verónica Garza-Rodríguez, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón, 2013)

**Manifestaciones digestivas:** el tracto gastrointestinal es uno de los más frecuentemente afectados, cerca del 90% de pacientes desarrollan afectación gastrointestinal, entre los cuales la dismotilidad esofágica se evidencia en hasta el 70 a 90 % de los pacientes con ES, siendo los dos tercios distales del esófago más afectados.

Del aparato gastrointestinal la afectación esofágica es la más frecuente, seguido del ano y el intestino delgado, se han propuesto varias teorías respecto a su fisiopatología, sin embargo, la aceptada refiere una secuencia caracterizada por daño vascular, disfunción neuronal local, atrofia muscular y fibrosis. En estadios iniciales los cambios vasculares ocasionan alteraciones a nivel de la permeabilidad, transporte y absorción intestinal, seguidas de disfunción neuronal estadio en el cual los pacientes refieren sintomatología como disfagia y

reflujo gastro-esofágico, en esta etapa el uso de proquinéticos, antagonistas H2 e inhibidores de bomba de protones controlan perfectamente dicha sintomatología. Una vez la progresión de la enfermedad llega a la cuarta etapa de atrofia muscular y fibrosis el manejo sintomático no es recomendado. (Clarke & Pandolfino, 2016)

Estudios reportan que hasta el 50% de los pacientes con afectación esofágica pueden presentarse asintomáticos; en una serie de casos de 17 pacientes con ES sin sintomatología gastrointestinal, se procedió a realizar esofagogastro-duodenoscopia temprana, obteniendo como hallazgo principal que en el 77% de pacientes se evidenció esofagitis por reflujo, dismotilidad del esófago distal en 85% de pacientes.

La patogenia de la dismotilidad está en relación con la progresión de la miopatía, neuropatía y fibrosis, característicos de la ES, que a su vez conducen a anomalías en la compliance y contractilidad de la pared gastrointestinal. (Clarke & Pandolfino, 2016)

A nivel gástrico se evidencia una afectación de hasta el 50% de pacientes con ES, las principales manifestaciones se encuentran náusea, dolor abdominal, y saciedad precoz entre otras, sin embargo, no es raro evidenciar una función gástrica normal incluso en pacientes con afectación esofágica severa.

Respecto a la afectación a nivel de intestino delgado se caracteriza por alteración en el peristaltismo, el cual provoca estasis del contenido intestinal y sobre crecimiento bacteriano ocasionando síntomas como dolor abdominal, esteatorrea, diarrea, casos más severos pueden llegar incluso a pseudo-obstrucciones.

**Manifestaciones pulmonares:** en cuanto al compromiso pulmonar asociado a ES se ha descrito una prevalencia del 40% hasta 90% de los pacientes que cursa ES, (Das et al., 2019) actualmente es la principal causa de mortalidad en pacientes con ES.

Si bien la patogénesis no ha sido completamente dilucidada, se propone una interacción compleja entre la inmunidad innata y adquirida a nivel pulmonar asociada a un estado

inflamatorio activo y fibrosis, sin embargo, la secuencia exacta de eventos desencadenantes permanece incierta. (Silver & Silver, 2015)

Se ha especulado que la relación con ciertos patógenos ambientales podría causar la entrada de células inflamatorias a los espacios alveolares e intersticiales dando lugar al daño del epitelio alveolar, se ha evidenciado que pacientes con ES tienen niveles elevados de Surfactante D, y KL-6 ambas glicoproteínas expresadas por células alveolares tipo II, e identificadas como biomarcadores del daño pulmonar. (Atzeni, 2018)

La afectación pulmonar en los pacientes con diagnóstico de ES, puede ocurrir en todas sus formas de presentación, tanto en la variedad limitada como en la difusa, afectando a todo el componente pulmonar desde su vasculatura, parénquima, pleura, vía aérea y musculatura.(Dalglish et al., 2007)

La disnea durante el ejercicio representa la manifestación cardinal, al examen físico hallazgos característicos constituyen crepitantes basales, sin embargo, hasta el 50% de pacientes pueden presentar auscultación pulmonar normal.

Estudios reportan que cerca del 90% de pacientes con afectación pulmonar cursan con fibrosis pulmonar, en una serie de casos se evidenció que el 40% de pacientes con ES sin fibrosis pulmonar establecida, cuyo síntoma principal fue disnea al ejercicio, al realizarse pruebas de función pulmonar mostraban un patrón restrictivo característico de los pacientes con diagnóstico establecido de fibrosis pulmonar. (Silver & Silver, 2015)

En los casos de fibrosis pulmonar el marcador más efectivo es la capacidad vital forzada, se ha evidenciado que incluso pequeños cambios en la misma pueden sopesar aumentos en la mortalidad de pacientes con fibrosis pulmonar secundaria a ES. (Khanna, 2017)

En cuanto a la progresión pulmonar es importante identificar factores de riesgo para la misma, se evidencia que el sexo masculino y la raza negra se asocian con mayor severidad y progresión de la fibrosis pulmonar, otro de los factores a tener en cuenta es el grado de

afectación cutánea, se estima que cerca del 50% de pacientes con ESD presenta compromiso pulmonar versus 35% de los pacientes con ESL.(Ohno et al., 2015) La asociación con anticuerpos es muy importante de igual manera, se establece que los pacientes que presentan anti-scl 70 positivo al diagnóstico tienen hasta un 85% de probabilidades de presentar fibrosis pulmonar. (Silver & Silver, 2015)

**Manifestaciones renales:** la afectación renal definida como crisis renal, se presenta hasta en el 10% de pacientes, la cual previo al advenimiento de los IECAS era la principal causa de mortalidad, los principales factores de riesgo para su desarrollo son ES variante difusa, el uso de altas dosis de corticosteroides (mayores a 15mg/día), anemia reciente e inexplicable, presencia de anti RNA-polimerasa III, consiste en la instauración abrupta de hipertensión arterial maligna, injuria renal aguda rápidamente progresiva, asociada anemia hemolítica y trombocitopenia. (Carreira, 2017)

### **2.1.6 DIAGNÓSTICO**

Pese a que el diagnóstico de la ES es clínico, se apoya en hallazgos de laboratorio y de otras exploraciones complementarias. Como se mencionó previamente la clínica a considerar en los pacientes con sospecha de ES predomina en los hallazgos a nivel dermatológico (esclero dactilia, esclerosis cutánea, calcinosis cutis), además de otro tipo de manifestaciones como el estudio de disnea en pacientes sin aparentes factores de riesgo, para ello tanto el colegio americano de reumatología, así como la EULAR han propuesto criterios diagnósticos, los cuales cuentan con una sensibilidad de 85% y una especificidad de superior a 90%. (Ito et al., 2017)



La última actualización 2013 de los criterios clasificatorios del American College of Rheumatology/EULAR (TABLA 2) son una herramienta ampliamente utilizada para el diagnóstico de ES, estos incluyen manifestaciones vasculares, inmunológicas y fibróticas, (Carreira, 2017)

Hallazgos de laboratorio: se estima que cerca del 95% de pacientes con diagnóstico de ES presentan anticuerpos antinucleares positivos, sin embargo, vale la pena mencionar que los mismos cuentan con una especificidad inferior a 70%.

En cuanto al uso de anticentrómero para el diagnóstico de ES la bibliografía refiere una especificidad superior al 90%, con sensibilidad alrededor del 30%, anti-topoisomerasa I con una especificidad del 85% y una sensibilidad de 65% y anti-RNA polimerasa especificidad superior 90% con una sensibilidad del 75 a 80% (Ito et al., 2017)

Los anticuerpos anticentrómero aparecen en el 30-80% de las formas limitadas y en menos del 5% de las formas difusas, mientras que los anticuerpos antipolimerasa I aparecen en el 30 – 70 % de las formas difusas y hasta en un 30% de las limitadas. (Mexico Secretaria de Salud 2010., n.d.)

Respecto a las pruebas complementarias, para la afectación pulmonar se prefiere estudio tomográfico considerando su alta sensibilidad, además de pruebas de función respiratoria en las cuales se evidencia un patrón restrictivo con descenso de la capacidad vital forzada, y disminución de la capacidad de difusión de dióxido de carbono; en el caso de la hipertensión pulmonar resulta útil el uso de ecocardiograma Doppler.

En cuanto al diagnóstico de la afectación gastrointestinal se prefiere un estudio con manometría esofágica con el objetivo de valorar la integridad del esfínter esofágico inferior, además de la endoscopia digestiva alta.

En el caso de la afectación renal, es indispensable la monitorización de la presión arterial, monitoreo de la función renal, proteinuria 24 horas, ecografía Doppler y o biopsia renal.

**Tabla 2** *Criterios para la clasificación de la Esclerosis Sistémica*

<b>Ítems</b>	<b>Subítems</b>	<b>Puntuación</b>
Esclerosis cutánea proximal a MCF de las manos		9
Esclerosis cutánea de los dedos	Edema de manos	2
	Esclero dactilia (distal a MCF, pero proximal a IFP)	4
Lesión en pulpejos de los dedos	Úlceras digitales	2
	Pitting scars digitales	3
Telangiectasias		2
Capilaroscopia patológica		2
Hipertensión arterial pulmonar y/o afectación pulmonar intersticial	Hipertensión arterial pulmonar	2
	Enfermedad pulmonar intersticial	2
Enfermedad de Raynaud		3
Anticuerpos relacionados con la esclerodermia	Anticentrómero	3
	Antitopoisomerasa I (SCL 70)	3
	Anti-RNA polimerasa III	3

*\*Se considera diagnóstico de ES con una puntuación de 9 puntos o superior*

*Fuente: American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism 2013*

*Elaborado por: Ayala, J (2019)*

## **2.1.7 TRATAMIENTO**

El tratamiento en pacientes con diagnóstico de ES se encuentra encaminado al uso de medidas tanto farmacológicas como no farmacológicas, encaminadas al control sintomatológico y evitar la progresión de órganos diana afectados, así como mejorar la calidad de vida. (Kowal-Bielecka et al., 2017)

### **MEDIDAS GENERALES**

Se debe evitar la exposición al frío y los cambios bruscos de temperatura, el estrés, el tabaco y los medicamentos vasoconstrictores para prevenir fenómenos de vasoespamo.

### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

#### **TRATAMIENTO DEL FENÓMENO DE RAYNAUD**

El tratamiento del fenómeno de Raynaud incluye el uso de antagonistas del calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino) como primera línea de tratamiento, cuyo objetivo es optimizar la circulación periférica teniendo en cuenta su efecto vasodilatador periférico.

En cuanto al tratamiento de úlceras digitales la evidencia refiere que el uso de antagonistas del receptor de la angiotensina (losartán), inhibidores de la endotelina como bosentán que previenen la aparición de nuevas úlceras, inhibidores de la fosfodiesterasa, sildenafil y tadalafilo, en casos de mayor gravedad, uso de prostanoides intravenosos cíclicos (iloprost

el más usado) son eficaces en la curación de úlceras digitales activas o en casos de isquemia. (Carreira et al., 2017)

## **TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN CUTÁNEA**

El tratamiento de la afectación cutánea incluye el uso de metotrexato como primera línea de tratamiento, ciclofosfamida, sobre todo en casos de afectación pulmonar y cutánea importante, y más recientemente se ha usado micofenolato mofetilo (MMF) para intentar disminuir los efectos secundarios del tratamiento con metotrexato. Pequeñas series de estudios de casos y controles han mostrado resultados esperanzadores con tocilizumab y rituximab.

Ensayos clínicos recientes demuestran una mejoría notable en pacientes con afectación dermatológica y pulmonar, así como disminución de la mortalidad con el uso de trasplante autólogo de células hematopoyéticas comparado con ciclofosfamida oral, en ES con afectación visceral grave, aunque este tratamiento no está exento de efectos adversos. (Sancho et al., n.d.)

## **TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN ARTICULAR**

En cuanto al tratamiento de la afectación articular, se establece el uso de antiinflamatorios no esteroideos, y corticoides en dosis inferiores a 10 mg/día como alternativa segura siempre y cuando se tenga en cuenta los posibles efectos adversos sobre todo a largo plazo, en varias series de casos se evidencia que el uso hidroxiquina, metotrexato, y azatioprina conlleva un control sintomático importante en pacientes con diagnóstico de ES con predominio en manifestación articular, además recientes estudios refieren el uso de anti-TNF

sobre todo considerando enfermedad articular refractaria, aunque existe la posibilidad de exacerbación de una enfermedad pulmonar intersticial. (Garza, Villarreal & Obando, 2013)

### **TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN DIGESTIVA**

El tratamiento de la afectación digestiva va encaminado al control sintomatológico, teniendo en cuenta la disfunción esofágica como su principal representante, se ha empleado el uso de inhibidores de la bomba de protones en dosis altas o combinados con anti-H2 en pacientes con RGE refractario, además de agentes procinéticos (metoclopramida, domperidona) para aumentar la motilidad esofágica y el vaciamiento gástrico.

En cuanto a la pseudoobstrucción intestinal la eritromicina y el octreótide subcutáneo son eficaces estimulando la motilidad intestinal, al tiempo que disminuyen el sobre crecimiento bacteriano, el cual en debe tratarse con antibioterapia de amplio espectro (rifaximina y metronidazol) en ciclos de 7-10 días cada 4-12 semanas considerando las complicaciones a corto y mediano plazo.

Es recomendable añadir probióticos para mejorar el microbioma intestinal. (Clarke & Pandolfino, 2016)

### **TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR**

El manejo de la afectación pulmonar depende del grado de afectación del mismo, y se basa en 3 pilares fundamentales: el grado de extensión, el grado de inflamación y finalmente el deterioro funcional. El tratamiento consta de una fase de inducción inicial y una terapia de mantenimiento, para evitar recaídas. La terapia de inducción consiste en el uso de ciclofosfamida (CYC), generalmente pulsos intravenosos de 0,5-2 g/m<sup>2</sup> mensual, durante 6-

18 meses, o si existe intolerancia o contraindicación a CYC, MMF 2 g/día por vía oral. Si se consigue la remisión debe mantenerse el tratamiento con MMF 2 g/día o azatioprina 1-2 mg/kg/día por vía oral. Si no se consigue remisión puede valorarse el empleo de rituximab (si existe tratamiento previo con CYC o MMF) (S. Cappelli et al., 2014) o trasplante de células hematopoyéticas. Se pueden usar corticoides en dosis medias-bajas en combinación con la terapia inmunosupresora. (Atzeni et al., 2018)

En el caso de los pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar secundaria a ES el tratamiento es semejante a pacientes con hipertensión pulmonar de otra causa etiológica perteneciente al grupo I (Sobanski et al., 2016) los objetivos fundamentales son:

- Optimizar una oxigenación adecuada
- Uso de diuréticos en pacientes con signos de fallo ventricular derecho
- El uso de anticoagulantes es contradictorio
- Respecto al uso de bloqueadores de canales de calcio, no hay evidencia de su eficacia respecto a episodios de vasoreactividad evidenciado en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a ES, sin embargo, se ha evidenciado que en otros fenómenos asociados (Raynaud) son muy eficaces.

## **TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES CARDÍACAS**

En la ES no difiere del habitual. La pericarditis leve asintomática no requiere tratamiento específico en la gran mayoría de los pacientes, en caso de derrame grave recurrente pueden utilizarse antiinflamatorios. La miocarditis aguda debe tratarse con medicación habitual (diuréticos, IECA, bloqueadores beta y soporte hemodinámico) y además con inmunosupresión precoz y agresiva. (Carreira et al., 2017)

## **TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN RENAL**

El tratamiento de preferencias realiza con paciente hospitalizado, considerando el riesgo de hipotensión, el fármaco de elección son los IECA en pauta ascendente de forma precoz hasta que se normalice la presión arterial diastólica. Si a las 72 horas no se ha normalizado se añadirán antagonistas de calcio y de los receptores de aldosterona II. A pesar de ello, dos tercios de los pacientes con crisis renal esclerodérmica van a necesitar terapia sustitutiva renal, de los cuales el 50% presentarán insuficiencia renal terminal y requerirán diálisis. (Carreira et al., 2017)

## **CAPITULO III**

### **3.1 MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1.1 JUSTIFICACIÓN**

La Esclerosis Sistémica es una enfermedad autoinmune crónica, sub-diagnosticada en nuestro medio, la cual se caracteriza por afectación dermatológica como esclerosis de la piel, y afectación de órganos internos; cerca del 90% presentan síntomas gastrointestinales o pulmonares, representando la mayor causa de morbi-mortalidad en su evolución clínica afectando su situación socio-económico y calidad de vida.

Tal es el caso que los pacientes que desarrollan compromiso pulmonar tipo fibrosis presentan una supervivencia a los 8 años de 38%. (Garza, Villarreal & Obando, 2013)

A nivel mundial como se mencionó previamente presenta una incidencia baja siendo en Estados Unidos de 19 casos / 1'000.000 habitantes, mientras que a nivel de la Unión Europea se estima una incidencia de 5 casos / 1'000.000 habitantes, lastimosamente en América

Latina no contamos con estudios de prevalencia o incidencia que determinen su grado de afectación, así como tampoco estudios sociales que permitan visualizar el compromiso social del cual son víctima los pacientes con diagnóstico de ES.

En el Ecuador el diagnóstico de ES presenta un subregistro importante es así que no se encuentra incluido en la base de datos del INEC ni siquiera como enfermedades catastróficas/raras, desconociendo la carga que representan los pacientes con ES al sistema de salud, sus familias, y el gran impacto económico que genera; ya que como se menciona en la literatura la afectación multiorgánica que sufren conlleva a un deterioro funcional importante en más del 80% de pacientes, lo cual ha motivado el desarrollo del presente trabajo, como un punto de partida para conocer las características demográficas y clínicas que presentan los pacientes con diagnóstico de ES del HCAM; cabe recalcar que al ser un centro de referencia a nivel país el Hospital Carlos Andrade Marín, cuenta con varias especialidades y subespecialidades entre ellas Reumatología, misma que proporciona datos epidemiológicos de los pacientes con diagnóstico de ES a nivel nacional.

Los resultados obtenidos en el presente estudio podrán servir de base para identificar y hacer énfasis en el diagnóstico y manejo oportuno de pacientes con ES, con la finalidad de mejorar su calidad de vida y prevenir complicaciones a futuro.

### **3.1.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

De acuerdo a lo expuesto con anterioridad la Esclerosis Sistémica es una enfermedad autoinmune que se asocia con altos índices de discapacidad y morbimortalidad sobre todo considerando la gama de afecciones orgánicas asociadas.



La falta de datos epidemiológicos y clínicos hacen que muchos de los profesionales médicos cometan errores a la hora del diagnóstico y consecuente manejo de pacientes con ES, lo que conlleva a una progresión acelerada de la enfermedad e incremento en su morbimortalidad, amenorando su expectativa de vida, como se menciona en el trabajo realizado por (Mendoza et al., 2016) y (Ioannidis et al., 2005) en el cual pacientes cuyo diagnóstico se realizó de manera tardía (mayor a 5 años de inicio de la sintomatología) presentan una disminución del 25% a 5 años.

El presente trabajo abarca una revisión bibliográfica respecto a las principales manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, que podrían servir para el personal de salud de primer y segundo nivel, que no se encuentra familiarizado con dicha patología.

### **3.1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes con diagnóstico de Esclerosis Sistémica del servicio de Reumatología HCAM en el periodo comprendido entre enero 2016 a diciembre 2018?

### **3.1.4 OBJETIVOS DEL PROYECTO**

#### **3.1.4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio en los pacientes con esclerosis sistémica del Servicio de Reumatología del HCAM.

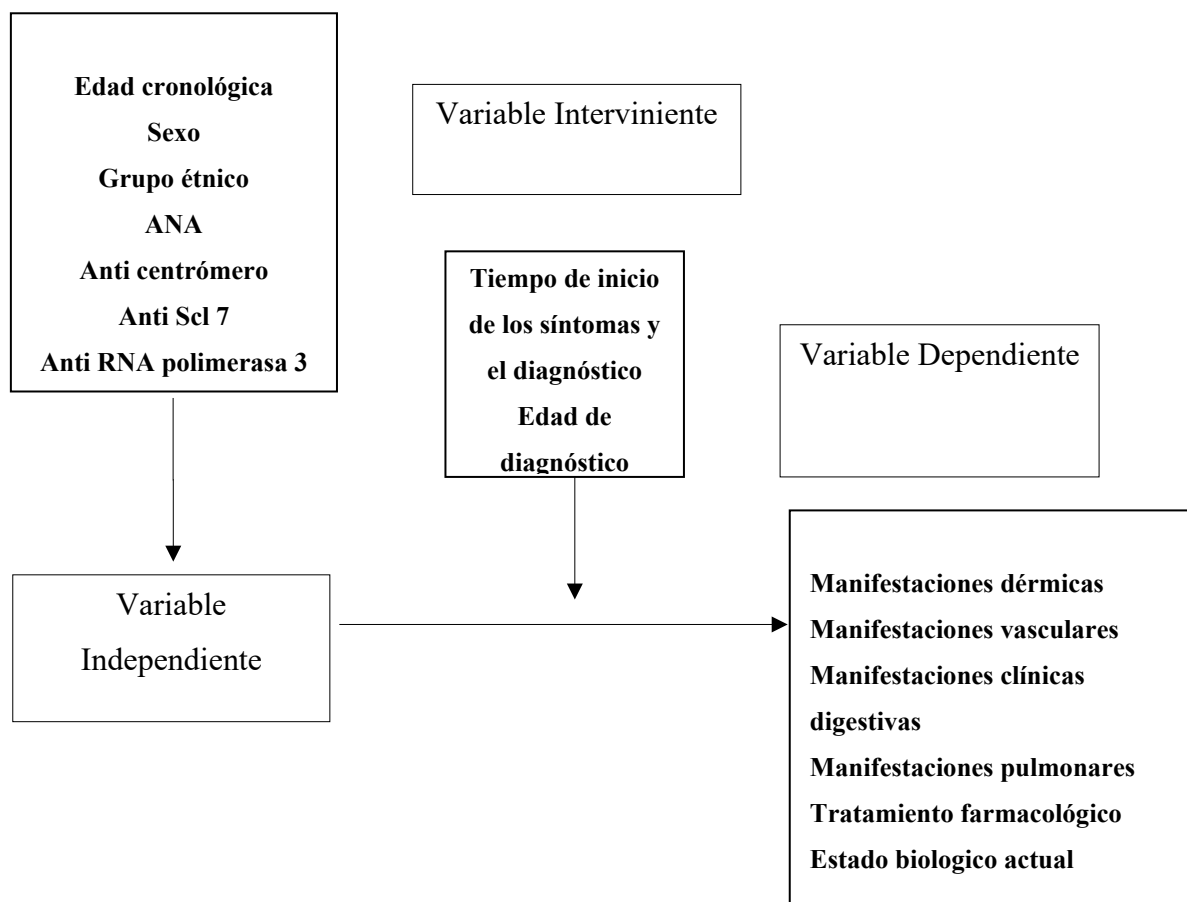
#### **3.1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer las principales características demográficas de los pacientes con esclerosis sistémica que acuden a la consulta externa del servicio de Reumatología HCAM.

2. Describir los principales síntomas con los cuales debutan los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que acuden a la consulta externa del servicio de Reumatología HCAM.
3. Determinar la prevalencia de las manifestaciones dermatológicas, gastrointestinales y pulmonares más frecuentes en pacientes con esclerosis sistémica que acuden a la consulta externa servicio de Reumatología HCAM
4. Identificar los principales marcadores inmunológicos en los pacientes con diagnóstico de ES.
5. Observar la relación entre supervivencia, características demográficas y manifestaciones clínicas en los pacientes con diagnóstico de ES.

### 3.2. METODOLOGÍA

#### MATRIZ DE RELACIÓN DE VARIABLES:



## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

*Tabla 3: Operacionalización de Variables*

VARIABLES	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA	INDICADOR	ESCALA	FUENTE
Edad cronológica	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	Cuantitativa	Discreta Intervalar	Promedio desviación estándar mínimo máximo, media	Edad en años 1= 21 – 30 años 2= 31 – 40 años 3= 41 – 50 años 4= 51 – 60 años 5= Mayor a 60 años.	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Edad de Diagnóstico de ES	Tiempo transcurrido a partir del diagnóstico de la patología	Cuantitativa	Discreta Intervalar	Promedio desviación estándar mínimo máximo, Media	Edad en años 1= 21 – 30 años 2= 31 – 40 años 3= 41 – 50 años 4= 51 – 60 años 5= Mayor a 60 años.	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas

Tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico	Tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas y el diagnóstico de ES	Cuantitativa	Discreta Intervalar	Desviación estándar mínimo máximo, Promedio, Media	1= 0-6 meses 2= 7-12 meses 3=13-18 meses 4=19-24 meses 5= 25-30 meses 6=31-36 meses	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Procedencia	Se denomina al lugar/región de donde es originario un individuo	Cualitativa	Nominal	Porcentaje y frecuencia	1= Costa 2= Sierra 3=Oriente 4=Insular	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Grupo étnico	Población que comparten una serie de elementos culturales como lengua, situación	Cualitativa	Nominal politómica.	Porcentaje y frecuencia	1=Blanca 2= Mestiza 3=Afroecuatoriana 4=Indígena	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas

	geográfica, religión, alimentación, etc.					
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y mujer.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Porcentaje y frecuencia	1=Hombre 2=Mujer	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
ANA	Determinación de laboratorio de presencia de anticuerpos antinucleares	Cualitativa	Nominal dicotómica	Porcentaje y frecuencia	1=Positivo (dilución mayor 1/120) 2=Negativo	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Anti-centrómero	Determinación de laboratorio de la presencia de	Cualitativa	Nominal dicotómica	Porcentaje y frecuencia	1=Positivo 2=Negativo	Determinación observacional mediante la

	anticuerpos que expresan afectación limitada – digestiva					revisión de historias clínicas
Anti-Scl 70	Determinación de laboratorio de la presencia de anticuerpos que expresan esclerosis difusa y afectación renal	Cualitativa	Nominal dicotómica	Porcentaje y frecuencia	1=Positivo 2=Negativo	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Anti-RNA polimerasa 3	Determinación de laboratorio de la presencia de anticuerpos que expresan afección	Cualitativa	Nominal dicotómica	Porcentaje y frecuencia	1=Positivo 2=Negativo	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas

	limitada – pulmonar					
Manifestaciones dérmicas	Signos o síntomas que se expresan en la piel y anexos cutáneos que guardan relación con el diagnóstico de esclerosis sistémica	Cualitativa	Nominal politómica	Porcentaje y frecuencia	1=Esclerodactilia. 2=Fenómeno de Raynaud 3=Microstomía 4=Calcinosis cutis 5=Microstomía 6=Esclerosis cutánea	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Manifestaciones vasculares	Signos o síntomas que afectan al sistema vascular, mismos que guardan relación con el diagnóstico	Cualitativa	Nominal Politómica	Porcentaje y frecuencia	1=Úlceras Digitales 2=Capilaritis (verificada por capilaroscopia)	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas

	de esclerosis sistémica					
Manifestaciones clínicas gastrointestinales	Afecciones correspondientes al aparato digestivo que tengan relación con el diagnóstico de Esclerosis Sistema	Cualitativa	Nominal politómica	Porcentaje y frecuencia	1=Dismotilidad esofágica 2=Reflujo gastroesofágico 3=Dolor abdominal 4=Abdomen obstructivo 5=Síndrome malabsortivo	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas
Manifestaciones del aparato respiratorio	Expresión de signos o síntomas que tengan relación con el diagnóstico de	Cualitativa	Nominal politómica	Porcentaje y frecuencia	1=Disnea 2=Tos seca 3=Hipertensión pulmonar	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas



	Esclerosis Sistémica				4=Neumopatía intersticial (EPID)	
Tratamiento Farmacológico	Conjunto de medios farmacológicos con la finalidad de curación o alivio de las enfermedades.	Cualitativa	Nominal politómica	Porcentaje y frecuencia	1=Calcio antagonistas 2=Metrotexato 3=Micofenolato 4=Azatioprina 5=Sulfasalazina 4=AINES 5=Corticoesteroides 6=Inhibidores de bomba de protones 7=Antagonistas anti- H2	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas

					8=Terapia inmuno supresora (Ciclofosfamida) 9=Terapia biológica (Rituximab)	
Estado biológico actual	Condición en la que se encuentra el paciente en la realización del estudio. Se considera vida al período transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte, un ser	Cualitativa	Nominal dicotómica	Porcentaje y frecuencia	1=Vivo 2=Muerto	Determinación observacional mediante la revisión de historias clínicas

vivo es aquel que tiene la capacidad de desarrollarse, reproducirse y mantener la homeostasis con el medio ambiente, por otra parte la muerte se considera a suspensión del proceso homeostasis, misma que se expresa como la ausencia de la						
---	--	--	--	--	--	--

	actividad bioeléctrica del cerebro.					
--	---	--	--	--	--	--

*Elaborado por: Ayala, J (2019)*

### **3.2.1 POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **UNIVERSO**

La población está comprendida por todos los pacientes con diagnóstico de ES del servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín que acorde a la base de datos de estadística está constituida por 214 pacientes, de los cuales fueron eliminados 101 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos, además de no haber presentado estudio inmunológico completo.

El universo comprende un total de 113 pacientes los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

#### **MUESTRA**

Se tomó el total de 113 pacientes con diagnóstico de ES del servicio de Reumatología que cumplieron criterios de inclusión.

#### **MÉTODO DE MUESTREO**

Población por conveniencia.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Criterios de inclusión:

- Pacientes vivos o muertos mayores de 18 años masculinos/femeninos
- Diagnóstico de Esclerosis sistémica en cualquiera de sus variantes (localizada/difusa) que cumplan con los criterios ACR/EULAR 2013
- Pacientes con diagnóstico de ES atendidos en consulta externa de reumatología del HCAM durante el periodo enero 2016 a diciembre 2018.

Criterios de exclusión:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes que no cumplan con criterios diagnósticos ACR/EULAR 2013 para ES.

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

Para este estudio se recolectará información de la base de datos del sistema informativo AS400, establecida en Excel, de donde se consideraron por conveniencia 113 pacientes con diagnóstico de ES los cuales cumplieron con los criterios de inclusión.

## **TIPO DE ESTUDIO**

El presente trabajo se trata de un estudio observacional descriptivo comprendido de enero 2016 a diciembre 2018, que analizará la prevalencia de las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes con diagnóstico de ES.

## **PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Se procederá a realizar el presente estudio con todo el universo 113 pacientes con diagnóstico de ES, del servicio de Reumatología HCAM, la información se obtendrá a través de la revisión de base de datos obtenida del Sistema Informático AS400.

## **PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS**

El análisis de la información se realizará en el programa SPSS V23.

### **ANÁLISIS UNIVARIAL**

En el análisis de las variables cualitativas se resumirán las frecuencias absolutas y relativas empleándose tablas de frecuencia, que a posterior se representarán gráficamente mediante el uso de gráficos de sectores y de barras.

### **ANÁLISIS BIVARIAL**

En el análisis bivariado para comparar las proporciones de variables categóricas se utilizarán tablas de contingencia (tablas de 2x2); se empleará el Odds Ratio de prevalencia (OR) como medida de asociación y el intervalo de confianza (IC).

## **CAPITULO IV**

### **RESULTADOS Y ANÁLISIS**

Se revisaron un total de 214 historias clínicas de pacientes atendidos en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito en el período de 2 años, desde enero del 2016 a diciembre del 2018, el universo de estudio estuvo constituido por 113 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión antes mencionados, con la finalidad de recolectar datos para proceder con la subsecuente tabulación y determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de ES. A continuación, se detallan los resultados obtenidos por medio de tablas y gráficos.

#### **4.1 RESULTADOS**

##### **4.1.1 ANÁLISIS UNIVARIAL**

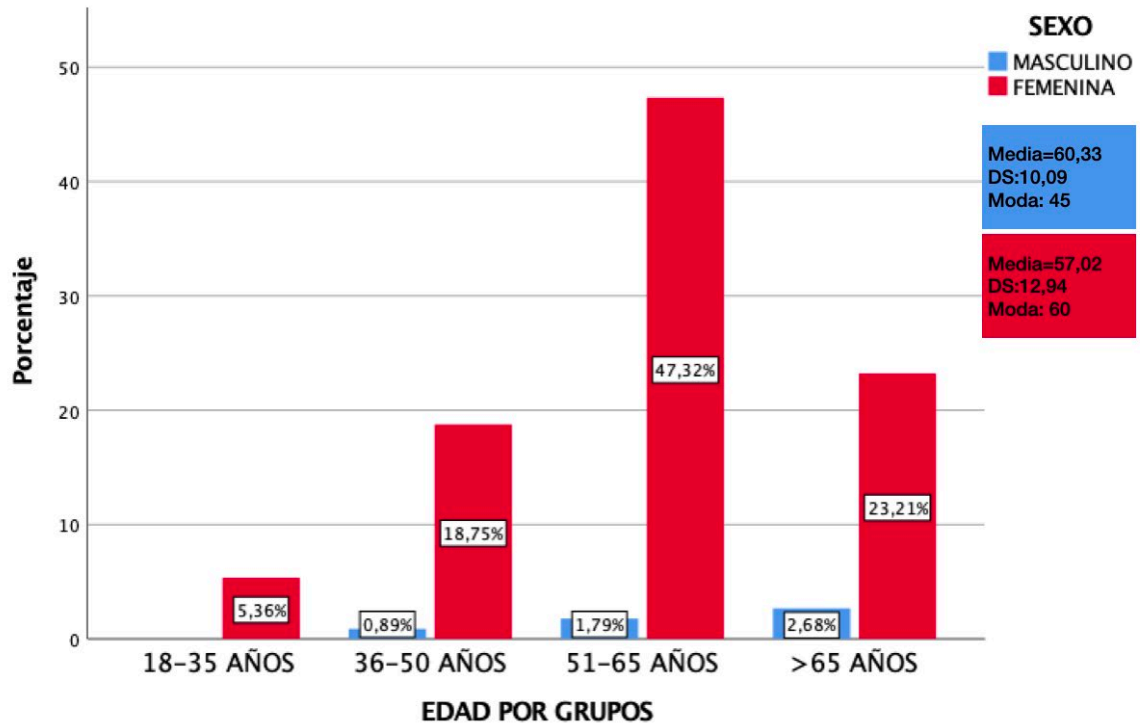
##### **CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

En los gráficos 3, 4, y 5 se describen las características demográficas de los pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica en el Hospital Carlos Andrade Marín. Evidenciándose que el 94.69% (n=107) fueron pacientes femeninas.

La media de edad fue 57.03 años (DE: 12.85), con una edad mínima de 18 años y una máxima de 65 años (Gráfico 3). Casi la mitad de los pacientes se encuentran entre los 51 y 65 años



Gráfico 3. Distribución muestral según la edad y sexo de los pacientes con esclerosis sistémica según el género, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018

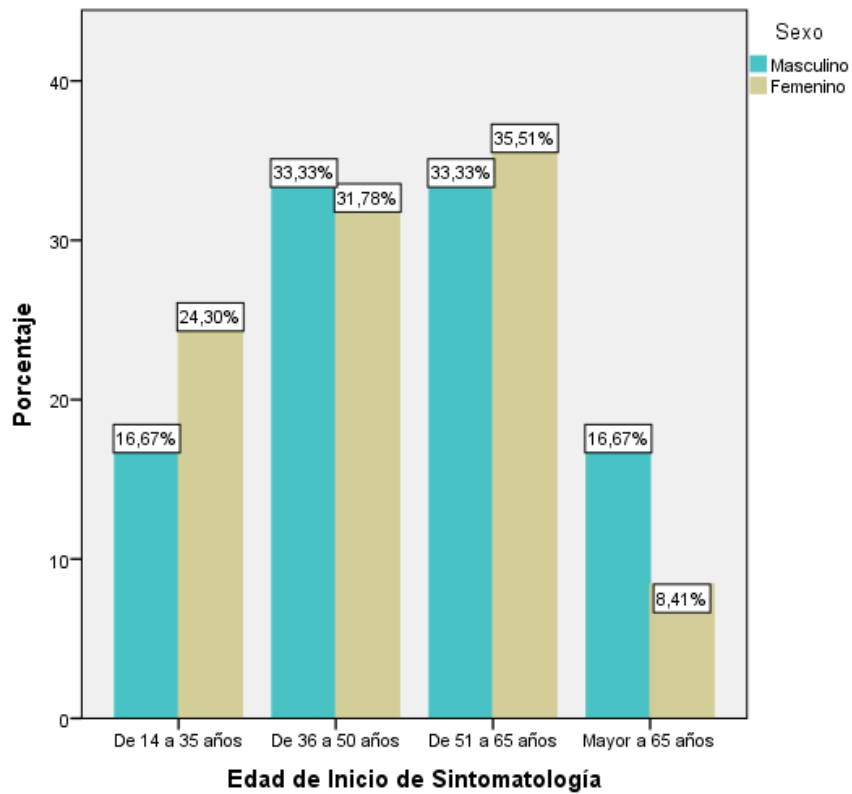


*Elaborado por:* Ayala J, 2019

*Fuente:* Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018

El inicio de sintomatología tuvo una media de 47.62 años; en el grupo de 14 a 35 años hubo un mayor porcentaje de mujeres y en el grupo de 65 años o más hubo un mayor porcentaje de varones.

**Gráfico 4. Distribución muestral según la edad al inicio de sintomatología y sexo de los pacientes con esclerosis sistémica según el género, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**



*Elaborado por: Ayala J, 2019*

*Fuente: Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018*

**Tabla 4. Edad al diagnóstico según el género, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

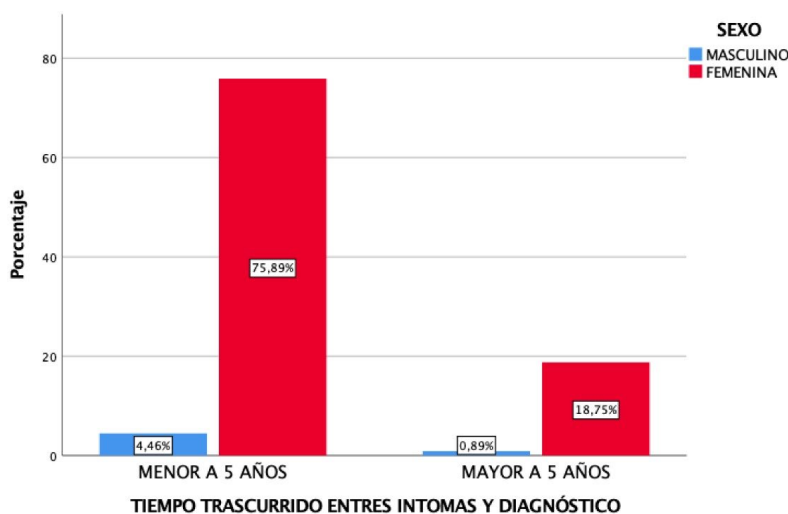
Variable	Sexo			
	Masculino		Femenino	
Edad al diagnóstico	n	%	n	%
De 15 a 35 años	1	16,7%	19	17,8%
De 36 a 50 años	1	16,7%	31	29,0%
De 51 a 65 años	2	33,3%	41	38,3%
Mayor a 65 años	2	33,3%	16	15,0%

*Elaborado por: Ayala J, 2019*

*Fuente: Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018*

La edad al diagnóstico fue de 50.84 años en promedio (DE: 14.12); en el grupo de 51 a 65 años o más hubo un mayor porcentaje de varones y en el grupo de 15 a 50 años hubo un mayor porcentaje de mujeres.

**Gráfico 5. Distribución muestral según el tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de los pacientes con esclerosis sistémica según el género, atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**



*Elaborado por: Ayala J, 2019*

*Fuente: Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018*

El 80% de los pacientes fueron diagnosticados en el grupo menor a 5 años; la media general del tiempo entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico fue de 3.25 años (DE: 3.64) (Gráfico 5).

El 66.7% de pacientes masculino proviene de la región costa, en tanto que el 71,9% de pacientes femeninas proviene la región sierra.

El 100% de los pacientes incluidos en este estudio se auto identificaron mestizos.

En cuanto al estado biológico: ocurrieron cuatro fallecimientos, 2 en cada uno de los sexos.

## **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

En la Tabla 5, se exponen las manifestaciones clínicas presentadas por los pacientes con esclerosis sistémica, en relación con el género.

**Tabla 5. Descripción de las manifestaciones clínicas según el género, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

Variable	Sexo				p
	Masculino		Femenino		
	n	%	n	%	
<b>Manifestaciones Dermatológicas</b>					
1Raynaud	0	0,0%	8	7,5%	
Raynaud + Telangiectasias	0	0,0%	6	5,6%	
Raynaud + Puffy Fingers	1	16,7%	5	4,7%	
Raynaud + Telangiectasias + Puffy Fingers	0	0,0%	8	7,5%	
Raynaud + Esclerosis Cutánea	0	0,0%	6	5,6%	
Raynaud + Esclerodactilia	3	50,0%	27	25,2%	
Raynaud + Calcinosis Cutis	0	0,0%	3	2,8%	
Raynaud + Microstomía	0	0,0%	4	3,7%	0,886
Esclerodactilia	1	16,7%	10	9,3%	
Esclerodactilia + Raynaud + Calcinosis Cutis	1	16,7%	5	4,7%	
Esclerodactilia + Raynaud + Microstomía	0	0,0%	6	5,6%	
Esclerodactilia + Raynaud + Telangiectasias	0	0,0%	5	4,7%	
Esclerodermia + Raynaud + Microstomía	0	0,0%	4	3,7%	
Esclerosis Cutánea + Raynaud + Microstomía	0	0,0%	8	7,5%	
Sin manifestaciones cutáneas	0	0,0%	2	1,9%	
<b>Manifestaciones Gastrointestinales</b>					
Disfagia	2	33,3%	19	17,8%	
Disfagia + ERGE	0	0,0%	12	11,2%	0,433
Reflujo Gastroesofágico	1	16,7%	6	5,6%	
Sin manifestaciones gastrointestinales	3	50,0%	70	65,4%	
<b>Manifestaciones Vasculares</b>					
Capilaroscopia compatible	0	0,0%	12	11,2%	
Úlceras Digitales	4	66,7%	31	29,0%	0,001
Capilaroscopia Compatible + Úlceras Digitales	1	16,7%	0	0,0%	
Sin manifestaciones vasculares	1	16,7%	64	59,8%	
<b>Manifestaciones Respiratorias</b>					
Disnea	0	0,0%	5	4,7%	
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa	0	0,0%	4	3,7%	
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa + Disnea	1	16,7%	8	7,5%	
Hipertensión Pulmonar	1	16,7%	11	10,3%	
Hipertensión Pulmonar + EPID	0	0,0%	10	9,3%	0,979
Hipertensión Pulmonar + Fibrosis Pulmonar	0	0,0%	2	1,9%	
Disnea + Hipertensión Pulmonar + EPID	1	16,7%	16	15,0%	
Bronquiolitis Secundaria	0	0,0%	1	,9%	
Sin manifestaciones respiratorias	3	50,0%	50	46,7%	

\*Chi Cuadrado de Pearson

Elaborado por: Ayala J, 2019

Fuente: Consultas de Reumatología, HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018

Las principales manifestaciones dermatológicas fueron, la asociación del fenómeno de Raynaud con esclerodactilia evidente en más de la mitad de los varones y un cuarto de mujeres, el 1.9% de pacientes femeninas no presentó manifestación dermatológica.

Las manifestaciones gastrointestinales altas se observaron en un tercio de los pacientes; la disfagia fue el síntoma más frecuente presente en un 33% de varones y 19% de mujeres.

Las manifestaciones vasculares se observaron en un 42,4% ; las úlceras digitales fue la más observada, ocurriendo en más de la mitad de los varones y mujeres.

Las manifestaciones respiratorias se observaron en un 53,09%; la asociación de disnea con enfermedad pulmonar intersticial difusa e hipertensión pulmonar se evidenció en un tercio de las mujeres y en la totalidad de varones.

En la Tabla 6, se especifica el tipo de manifestación dermatológica.

El fenómeno de Raynaud, fue la manifestación más frecuente (88.5%); la menos frecuente fue la calcinosis cutis (8%).

**Tabla 6. Descripción de las manifestaciones dermatológicas, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

Manifestación Clínica		n	%
Raynaud	Si	100	88,5%
	No	13	11,5%
Esclerodactilia	Si	62	54,9%
	No	51	45,1%
Microstomía	Si	22	19,5%
	No	91	80,5%
Telangiectasias	Si	19	16,8%
	No	94	83,2%
Puffy Fingers	Si	14	12,4%

	No	99	87,6%
Esclerosis Cutánea	Si	14	12,4%
	No	99	87,6%
Calcinosis Cutis	Si	9	8,0%
	No	104	92,0%

*\*Chi Cuadrado de Pearson*

*Elaborado por: Ayala J, 2019*

*Fuente: Consultas de Reumatología, HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018*

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN

Las características clínicas fueron descritas según el tiempo de evolución de la enfermedad menor o mayor a 5 años.

En el caso de las manifestaciones dermatológicas, al obtener el Chi cuadrado no existió diferencia estadísticamente significativa en su presencia al comparar aquellos que transcurrieron menos de 5 años hasta su diagnóstico y más de 5 años para el mismo, más del 80% de pacientes presentaron sintomatología antes de los 5 años de enfermedad (Tabla 7).

La combinación entre Raynaud y esclerodactilia fue prevalente en el grupo de pacientes menores a 5 años (26,4%). Las combinaciones de Raynaud, esclerodactilia y microstomia fueron las prevalentes en mayores a 5 años (13,6% en cada uno).

***Tabla 7. Descripción de las manifestaciones dermatológicas en función del tiempo de enfermedad, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018***

Variable	Tiempo de enfermedad
----------	----------------------

	Menor a 5 años		Mayor de 5 años		p
	n	%	n	%	
<b>Manifestaciones Dermatológicas</b>					
RAYNAUD	5	5,5%	2	4,5%	
RAYNAUD+CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	1	4,5%	
RAYNAUD+ESCLERODACTILIA	24	26,4%	3	13,6%	
RAYNAUD+ESCLERODACTILIA+CALCINOSIS CUTIS	4	4,4%	1	4,5%	
RAYNAUD+ESCLERODACTILIA+ESCLEROSIS CUTÁNEA	1	1,1%	0	0,0%	
RAYNAUD+ESCLERODACTILIA+MICROSTOMIA	9	9,9%	3	13,6%	
RAYNAUD+ESCLERODACTILIA+TELANGIECTASIAS	3	3,3%	0	0,0%	0,61
RAYNAUD+ESCLERODERMIA+MICROSTOMIA	2	2,2%	0	0,0%	
RAYNAUD+ESCLERODERMIA+PUFFY FINGERS	1	1,1%	0	0,0%	
RAYNAUD+ESCLEROSIS CUTÁNEA	7	7,7%	0	0,0%	
RAYNAUD+ESCLEROSIS CUTÁNEA+CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	0	0,0%	
RAYNAUD+ESCLEROSIS CUTÁNEA+TELANGIECTASIAS	1	1,1%	0	0,0%	
RAYNAUD+MICROSTOMIA	1	1,1%	1	4,5%	
RAYNAUD+PUFFY FINGERS	2	2,2%	0	0,0%	
RAYNAUD+PUFFY FINGERS+MICROSTOMIA	2	2,2%	0	0,0%	
RAYNAUD +MICROSTOMIA	1	1,1%	0	0,0%	
RAYNAUD+TELANGIECTASIAS	4	4,4%	2	9,1	
RAYNAUD+TELANGIECTASIAS+CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	1	4,5%	
RAYNAUD+TELANGIECTASIAS+ESCLEROSIS CUTÁNEA	1	1,1%	0	0,0%	
RAYNAUD+TELANGIECTASIAS+PUFFY FINGERS	5	5,5%	1	4,5%	
RAYNOUD+CALCINOSIS+PUFFY FINGERS	0	0,0%	1	4,5%	
CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	0	0,0%	
ESCLERODACTILIA	4	4,4%	4	18,2%	
ESCLERODACTILIA+MICROSTOMIA	3	3,3%	0	0,0%	
ESCLERODACTILIA+MICROSTOMIA+CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	0	0,0%	
ESCLEROSIS CUTÁNEA	0	0,0%	1	4,5%	
ESCLEROSIS CUTÁNEA+PUFFY FINGERS	1	1,1%	0	0,0%	
MICROSTOMIA+CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	0	0,0%	
TELANGIECTASIAS+ESCLEROSIS CUTÁNEA	1	1,1%	0	0,0%	
TELANGIECTASIAS+PUFFY FINGERS	1	1,1%	0	0,0%	
TELANGIECTASIAS+PUFFY FINGERS+CALCINOSIS CUTIS	1	1,1%	0	0,0%	
SIN MANIFESTACIONES	1	1,1%	1	4,5%	



\*Chi Cuadrado de Pearson

Elaborado por: Ayala J, 2019

Fuente: Consultas de Reumatología, HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018

En la Tabla 8, se evidencian las manifestaciones gastrointestinales altas en nuestra serie; la más frecuente fue la disfagia, seguida de reflujo gastroesofágico, tanto en quienes tuvieron una evolución menor o mayor a 5 años. El 65,9% y el 59,1% con evolución menor o mayor a 5 años respectivamente, no presentó ninguna manifestación.

**Tabla 8. Descripción de las manifestaciones gastrointestinales en función del tiempo de enfermedad, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

Variable	Tiempo de enfermedad				p
	Menor a 5 años		Mayor de 5		
	n	%	n	%	
<b>Manifestaciones Gastrointestinales</b>					
Disfagia	16	17,6%	6	27,3%	0,73
Disfagia + ERGE	1	1,1%	0	0,0%	
Reflujo Gastroesofágico	14	15,4%	3	13,6%	
Sin manifestaciones gastrointestinales	60	65,9%	13	59,1%	

\*Chi Cuadrado de Pearson

Elaborado por: Ayala J, 2019

Fuente: Consultas de Reumatología, HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018

Las manifestaciones vasculares estuvieron ausentes en 60,4% y en 45,5% de pacientes con evolución menor o mayor a 5 años respectivamente; las úlceras en un tercio en cada grupo; y la capilaroscopia compatible se encontró como segunda manifestación, siendo en mayor porcentaje cuando los pacientes tenían más de 5 años de evolución.

**Tabla 9. Descripción de las manifestaciones vasculares en función del tiempo de enfermedad, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

Variable	Tiempo de enfermedad			
----------	----------------------	--	--	--

	Menor a 5 años		Mayor de 5 años		p
	n	%	n	%	
<b>Manifestaciones Vasculares</b>					
Capilaroscopia compatible	7	7,7%	5	22,7%	0,194
Úlceras Digitales	28	30,8%	7	31,8%	
Capilaroscopia Compatible + Úlceras Digitales	1	1,1%	0	0,0%	
Sin manifestaciones vasculares	55	60,4%	10	45,5%	

\*Chi Cuadrado de Pearson

Elaborado por: Ayala J, 2019

Fuente: Consultas de Reumatología, HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018

En las manifestaciones pulmonares estuvieron ausentes en 49,5% y en 27,3% de pacientes con evolución menor o mayor a 5 años respectivamente; la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) asociada a disnea fue prevalente en el grupo menor o mayor de 5 años, siendo en mayor porcentaje cuando los pacientes tenían más de 5 años de evolución.

**Tabla 10. Descripción de las manifestaciones respiratorias en función del tiempo de enfermedad, en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

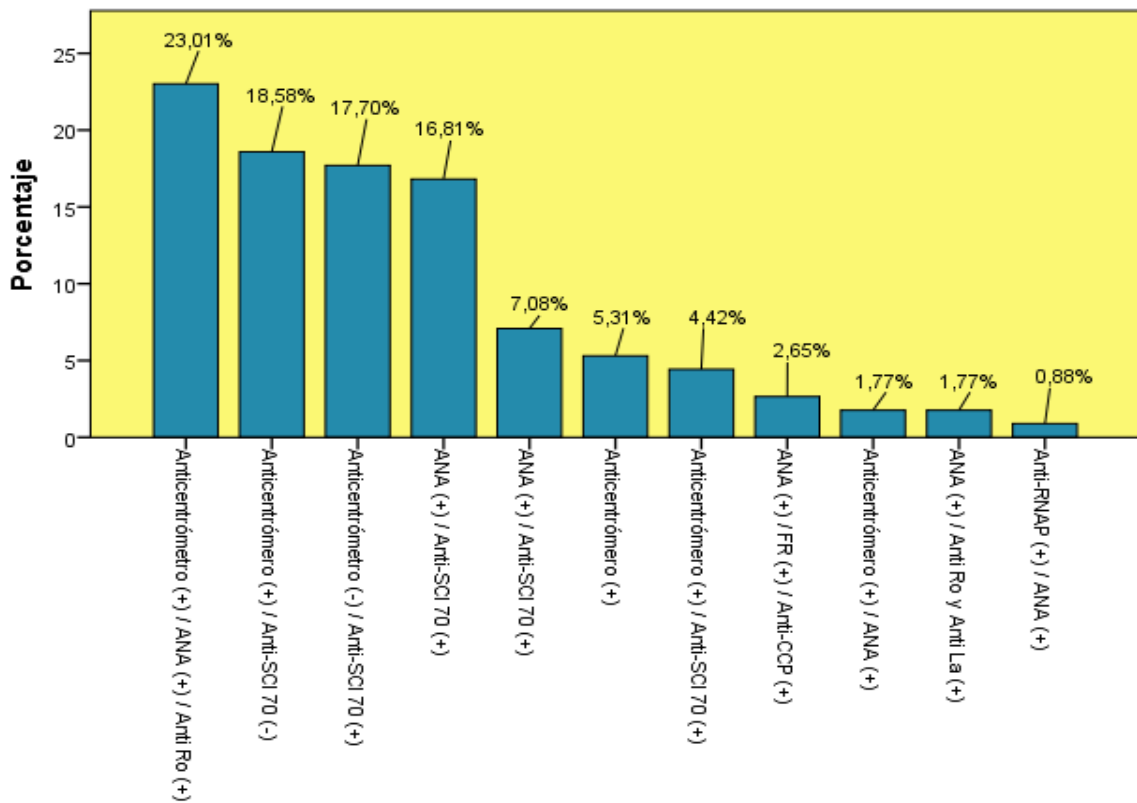
Variable	Tiempo de enfermedad				p
	Menor a 5 años		Mayor a 5 años		
	n	%	N	%	
<b>Manifestaciones Respiratorias</b>					
Disnea	5	5,5%	0	0,0%	0,442
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa	4	4,4%	1	4,5%	
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa + Disnea	11	12,1%	4	18,5%	
Hipertensión Pulmonar	7	7,7%	3	13,6%	
Hipertensión Pulmonar + EPID	7	7,7%	4	18,2%	
Hipertensión Pulmonar + Fibrosis Pulmonar	2	2,2%	1	4,5%	
Disnea + Hipertensión Pulmonar + EPID	9	9,9%	2	9,1%	
Bronquiolitis Secundaria	1	1,1%	1	4,5%	
Sin manifestaciones respiratorias	45	49,5%	6	27,3%	

\*Chi Cuadrado de Pearson

## PERFIL INMUNOLÓGICO

La asociación de anticuerpos ANA, anticentrómero y anti-SCI-70 fue prevalente presentes en un 23 a 16%; la asociación de anticuerpos menos frecuente fue anti-RO, anti-LA, anti-CCP y anti-RNP presentes en un 2 a 0,88%.

**Gráfico 6. Perfil inmunológico de pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, en el periodo enero 2016 a diciembre 2018..**



*Elaborado por: Ayala J, 2019*

*Fuente: Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018*

## PERFIL TERAPÉUTICO

En la Tabla 11, se exponen los esquemas de tratamiento utilizados en pacientes con esclerosis sistémica.

El esquema con mayor uso fue la asociación de micofenolato y antagonistas de los canales de calcio presente hasta en un tercio de los pacientes, el uso de metotrexato como monoterapia, fue el esquema menos utilizado.

**Tabla 11. Esquemas de tratamiento en pacientes utilizados en pacientes con esclerosis sistémica en el Hospital Carlos Andrade Marín, durante el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

<i>Esquema Utilizado</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>
<i>Metotrexate</i>	1	,88%
<i>Metotrexate + Calcioantagonista</i>	5	4,4%
<i>Metotrexate + Prednisona</i>	3	2,6%
<i>Micofenolato</i>	14	12,3%
<i>Micofenolato + Calcioantagonista</i>	42	37,1%
<i>Micofenolato + Prednisona</i>	6	5,3%
<i>Micofenolato + Prednisona + Calcioantagonista</i>	17	15,0%
<i>Micofenolato + Calcioantagonista + Colchicina</i>	5	4,4%
<i>Micofenolato + Prednisona + Colchicina</i>	3	2,6%
<i>Ciclofosfamida + Prednisona + Micofenolato</i>	5	4,4%
<i>Azatriopina + Prednisona</i>	2	1,7%
<i>Micofenolato + Rituximab + Prednisona</i>	2	1,7%
<i>Antimaláricos</i>	3	2,6%
<i>Otros</i>	3	2,6%
<i>Vigilancia</i>	2	1,7%

*Elaborado por: Ayala J, 2019*

*Fuente: Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018*

### 4.1.3 ANALISIS BIVARIAL

El total de pacientes fallecidos hasta el momento de la toma de la muestra fue de 4.

En la Tabla 12, se muestran los factores de riesgo asociados a mortalidad

El tiempo de evolución de la enfermedad desde su diagnóstico superior a 5 años incrementa el riesgo de mortalidad con un OR: 1.981 (IC95%: 1.357 – 2.893,  $p=0,047$ ); la edad superior a 45 años y el tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico en menores o mayores de 5 años no evidencian incremento significativo con un OR: 1.054 (IC95%: 1.001 – 1.110,  $p=0.377$ ) y OR: 1.016 (IC95%: 0.917 – 1.126,  $p=0.566$ ) respectivamente.

En relación con el tipo de manifestación clínica presente al momento del diagnóstico o en su seguimiento, la presentación vascular y respiratoria incrementa significativamente el riesgo de mortalidad con un OR: 4.063 (IC95%: 0.436 – 37.865,  $p=0.025$ ) y OR: 2.650 (IC95%: 0.284 – 24.714,  $p=0.036$ ) respectivamente.

Las manifestaciones gastrointestinales y dermatológicas no incrementaron el riesgo de mortalidad de forma significativa.

Los esquemas de tratamiento no evidenciaron beneficios estadísticamente significativos en función de la reducción de mortalidad.

**Tabla 12. Análisis de los factores asociados a mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica atendidos en el servicio de Reumatología del Hospital Carlos Andrade Marín, durante el periodo enero 2016 a diciembre 2018**

Factores asociados	OR*	IC 95%**		p
		Menor de 5 años	Mayor 5 años	
<b>Factores demográficos y evolución de la enfermedad</b>				
Edad > 45 años	1,054	1,001	1,110	0,377
Tiempo Síntomas - Diagnóstico (> 5 años)	1,016	0,917	1,126	0,566
Tiempo de evolución > 5 años	1,981	1,357	2,893	0,047
<b>Manifestaciones Clínicas</b>				
Manifestaciones Dermatológicas	0,964	0,930	0,999	0,930
Manifestaciones Gastrointestinales	1,017	0,949	1,089	0,555
Manifestaciones Vasculares	4,063	0,436	37,865	0,025
Manifestaciones Respiratorias	2,650	0,284	24,714	0,036
<b>Tratamiento</b>				
Micofenolato (Único-Combinado)	0,809	0,088	7,432	0,621
Prednisona (Único-Combinado)	1,062	1,001	1,126	0,134
Calcioantagonistas - ARA II (Combinados)	0,944	0,893	0,999	0,160
Manejo Expectante	1,037	1,001	1,075	0,930

\*OR: Odds Ratio, \*\*IC: Intervalo de confianza

Elaborado por: Ayala J, 2019

Fuente: Consultas del Servicio de Reumatología – HCAM (AS400), enero 2016 a diciembre 2018

## 4.2 DISCUSIÓN.

Las características demográficas de los pacientes con ES son muy variadas como podemos evidenciar en los resultados obtenidos, comparables con la literatura latinoamericana como se menciona en el trabajo de (Camila Pérez Madrid, 2015) realizado en Colombia, lo cual puede explicarse considerando nuestro origen étnico.

La relación de hombre y mujer que padecen la enfermedad se presenta en 1:10 resultados consistentes con la literatura internacional que reportan un predominio femenino como podemos evidenciar en los trabajos de (Verónica Garza-Rodríguez, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón, 2013) y (Stern & Denton, 2015) en los cuales menciona como factor causal la injerencia hormonal.

Según datos estadísticos del último censo poblacional realizado por el INEC en el 2010 en el cual el 76% de la población ecuatoriana se autoidentificó como mestiza, en el presente estudio el 100% de la población fue mestiza.

Es importante considerar a la raza como un factor determinante en la evolución de pacientes con ES ya que influye en la presentación clínica y sobrevida, como se evidencia en el trabajo de (Sancho et al., n.d.) y (Aspe Unanue et al., 2010) donde la población de Estados Unidos frente a la Europea presenta una mayor prevalencia de ES, evidenciándose además que los pacientes de raza negra tienen una afectación dermatológica más difusa y marcada, así como mayor incidencia de fenómenos inflamatorios y menor esperanza de vida.

La edad de inicio de sintomatología en los pacientes con ES no difiere significativamente entre hombres y mujeres, resultados comparables con el estudio de (Verónica Garza-Rodríguez, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón, 2013) y (Aspe Unanue et al., 2010) donde se evidencia un inicio de la sintomatología entre la 3era y 5ta décadas de la vida, estableciendo una media de diagnóstico de la patología entre los 40 a 50 años, acordes a nuestros hallazgos.

El trabajo realizado en Colombia por (Camila Pérez Madrid, 2015) muestra una correlación con los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, evidenciándose una edad de diagnóstico de 46,55 años, comparable con Estados Unidos y Canadá 45,5 y 49,7 años respectivamente.

El 90% de nuestros pacientes proceden de la región sierra, resultados que se explican considerando la localización geográfica del HCAM.

Las características clínicas de nuestros pacientes destacan que más del 90% presentan afectación dermatológica, datos comparables con estudios como (Volkman & Furst, 2015) y (Herrera & Monge, 2015) en los cuales reportan una prevalencia superior al 90%, siendo el fenómeno de Raynaud el más prevalente, hallazgos que se explican teniendo en cuenta el daño microvascular y del tejido conectivo generado por los mediadores autoinmunes e inflamatorios presentes en la ES.

Las manifestaciones gastrointestinales altas, se presentaron en un tercio de nuestros pacientes, la disfagia fue el síntoma más prevalente datos comparables con la revisión de (Sancho et al., n.d.) en el cual el 40% de pacientes con diagnóstico de ES cursan con afectación gastrointestinal alta, secundaria a la alteración de la motilidad esofágica e

incompetencia del esfínter esofágico inferior ocasionados por el daño de la capa muscular de la mucosa intestinal medida por inmunocomplejos y mecanismos proinflamatorios.

En la revisión bibliográfica realizada por (Forbes & Marie, 2009), muestra que a nivel internacional el 70% de pacientes con diagnóstico de ES presenta afectación esofágica como manifestación gastrointestinal predominante, al igual que el estudio realizado por (Thonhofer et al., 2012) en el cual 13 pacientes con diagnóstico de ES son sometidos a estudio endoscópico evidenciando que el 77% presentaba sintomatología compatible con ERGE como disfagia y pirosis (53% y 47% respectivamente), datos comparables con nuestros resultados.

Las manifestaciones respiratorias se presentan en la mitad de nuestros pacientes, resultados comparables con el estudio realizado por (Quadrelli et al., 2007) en el cual de 40 sujetos con diagnóstico de ES el 44% presentó afectación pulmonar intersticial y 28% presentaron disnea tras 6 años de seguimiento, datos que se pueden explicar considerando la fibrosis intersticial, peribronquial y la hiperplasia de la íntima de las arterias pulmonares evidenciado en pacientes con ES.

En el estudio realizado por (Camila Pérez Madrid, 2015) se evidencia que de 83 pacientes el 49,4% presentaron afectación pulmonar, siendo la enfermedad pulmonar intersticial y la hipertensión pulmonar las más prevalentes, datos similares a los evidenciados en el presente trabajo de investigación.

La asociación con el sexo y afectación pulmonar es más prevalente en pacientes masculinos, datos que difieren de los observados en el trabajo realizado por Sobanski V, et al y Aparna D et al, en los cuales se evidencia una mayor prevalencia en pacientes femeninos en una relación 2:1 (Khanna et al., 2017), resultados que se pueden explicar por la cantidad reducida de varones en el presente estudio.

Las manifestaciones clínicas en relación con el tiempo de evolución de la enfermedad difieren con los hallazgos evidenciados en trabajos como (Ioannidis et al., 2005), (Mexico Secretaria de Salud 2010., n.d.) y (Sancho et al., n.d.) en los que se aprecia una distribución aritmética es decir a mayor tiempo de evolución de la enfermedad incrementan la presencia de manifestaciones clínicas de ES y no solo eso sino también su severidad; resultados que



se explican considerando la reducida proporción de pacientes en seguimiento superior a 5 años.

Las manifestaciones dermatológicas en relación al tiempo de evolución no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en ambos grupos de estudio (menores y mayores de 5 años), datos comparables con (Volkman & Furst, 2015) y (L. Cappelli & Wigley, 2015).

Las manifestaciones gastrointestinales en relación al tiempo de evolución mostraron mayor progresión en pacientes con evolución de la enfermedad menor a 5 años datos que difieren con trabajos internacionales como el realizado por (Clarke & Pandolfino, 2016) en el cual se evidencia un aumento superior al 25% en pacientes con ES superior a 5 años.

Las manifestaciones respiratorias y vasculares presentan una relación directamente proporcional al tiempo de evolución de la ES, es así que un cuarto de los pacientes con diagnóstico de ES con evolución superior a 5 años presentan una mayor prevalencia de manifestaciones vasculares y pulmonares datos comparables con estudios como (Khanna et al., 2017), (Quadrelli et al., 2007) y (L. Cappelli & Wigley, 2015).

En el perfil inmunológico evidenciamos que la presencia de anticuerpos ANA, anticentrómero, y anti SCL 70 fueron los más frecuentes en el diagnóstico de ES; llama la atención la gran prevalencia de anticuerpos anticentrómero resultados que pueden explicarse teniendo en cuenta la gran proporción de pacientes con manifestaciones dermatológicas, como se menciona en el trabajo realizado por (Pearson et al., 2018).

Además de asociarse a una de las formas limitadas de ES como es el SD de CREST (Verónica Garza-Rodríguez, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón, 2013) y (Volkman & Furst, 2015).

Los anticuerpos anti SCL 70 presentes hasta en un cuarto de nuestros pacientes son de gran interés sobre todo considerando la prevalencia de afectación pulmonar, como se evidencia en los trabajos de (Ito et al., 2017), (Ioannidis et al., 2005) y (Cottin & Brown, 2019) donde además del patrón de presentación tomográfico, la presencia de anticuerpos anti SCL 70 fue un factor de mal pronóstico y progresión de daño pulmonar.

La mortalidad evidenció un claro predominio masculino, datos que difieren con la literatura internacional como lo muestra el estudio realizado por (Joven et al., 2010) en el cual el predominio de pacientes fallecidos fue femenino (80%), sin embargo, hace claro énfasis en que los pacientes masculinos presentan un peor pronóstico y una menor supervivencia a los 5 y 10 años respecto a la población femenina, datos que se confirman con el trabajo de (Ioannidis et al., 2005).

Considero que los resultados evidenciados en el presente estudio de investigación pueden atribuirse a la reducida población masculina.

La mortalidad con relación al tiempo de evolución muestra resultados similares a los evidenciados en trabajos como (Ioannidis et al., 2005) y (Joven et al., 2010) en los cuales manifiestan que tanto la evolución prolongada de la enfermedad como la edad mayor a 60 años se correlacionan como factores de mal pronóstico.

La mortalidad y presentación clínica muestra similitud con los trabajos de (Ioannidis et al., 2005) y (Joven et al., 2010) en los cuales destacan que las manifestaciones vasculares y pulmonares constituyen un factor de mal pronóstico con un HR de 1,6 y un IC de 95%.

El análisis en cuanto al tratamiento farmacológico ha resultado bastante complicado considerando la falta de un protocolo para el manejo de los pacientes con ES en el servicio de reumatología del HCAM, durante la recolección de la información pudimos evidenciar que cada galeno mantiene su protocolo de acuerdo con guías de manejo internacionales y a su experiencia.

## **CAPITULO V**

### **5.1 CONCLUSIONES**

Tras haber realizado el análisis y discusión de resultados, se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Observamos que la esclerosis sistémica es más frecuente en mujeres en una relación 10:1.
- La edad promedio de aparición de síntomas fue 47,62 años y del diagnóstico 50 años.

- El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico fue de 3,25 años
- Las manifestaciones dermatológicas fueron las más prevalentes en nuestros pacientes, seguidas de las pulmonares, vasculares y gastrointestinales altas.
- Los anticuerpos prevalentes en el diagnóstico de ES fue la asociación ANA, anticentrómero y anti-SCL 70.
- Ninguno de los esquemas terapéuticos utilizados mostró disminuir el riesgo de mortalidad.
- La afectación pulmonar y vascular fueron las manifestaciones clínicas que más aumentaron el riesgo de mortalidad.
- La mayor proporción de pacientes fallecidos fue en el grupo mayor a 5 años de evolución de enfermedad.

## **5.2 RECOMENDACIONES**

- Concientizar a los médicos generales, así como especialistas eminentemente clínicos sobre los signos y síntomas de la ES, y la importancia del diagnóstico precoz.
- Realizar talleres de actualización clínica en el diagnóstico de ES.
- Incentivar el manejo por especialistas con experiencia en el diagnóstico de ES.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICA

- Aspe Unanue, L., González Hermosa, M. R., & Gardezabal García, J. (2010). Scleroderma (systemic sclerosis). *Piel*, 25(5), 252–266. <https://doi.org/10.1016/j.piel.2010.01.004>
- Atzeni, F., Gerardi, M. C., Barilaro, G., Masala, I. F., Benucci, M., & Sarzi-Puttini, P. (2018). Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. In *Expert Review of Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1411190>
- Camila Pérez Madrid, J. A. (2015). *Esclerosis sistémica en pacientes colombianos. Experiencia de un centro y revisión de la literatura*. Camila Pérez Madrid Juan-Manuel Anaya Cabrera Tutor Universidad CES -Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario.
- Cappelli, L., & Wigley, F. M. (2015). Management of Raynaud Phenomenon and Digital Ulcers in Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(3), 419–438. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.005>
- Cappelli, S., Bellando-randone, S., Guiducci, S., & Matucci-cerinic, M. (2014). *Review Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? October 2013*, 975–987. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ket312>
- Carreira, P. E., Martín-López, M., & Pablos Álvarez, J. L. (2017). Esclerodermia. *Medicine (Spain)*, 12(25), 1448–1457. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.01.003>
- Clarke, J. O., & Pandolfino, J. E. (2016). Upper gastrointestinal tract: Manifestations of systemic sclerosis. *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*, 1(3), 427–441. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-31407-5\\_30](https://doi.org/10.1007/978-3-319-31407-5_30)
- Cottin, V., & Brown, K. K. (2019). Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*, 20(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12931-019-0980-7>
- Dalglish, T., Williams, J. M. G. ., Golden, A.-M. J., Perkins, N., Barrett, L. F., Barnard, P. J., Au Yeung, C., Murphy, V., Elward, R., Tchanturia, K., & Watkins, E. (2007). Supervivencia y factores pronósticos en una serie de 317 pacientes con esclerodermia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 136(1), 23–42.
- Das, A., Kumar, A., Arrossi, A. V., Ghosh, S., & Highland, K. B. (2019). Scleroderma-related interstitial lung disease: principles of management. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(4), 357–367. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1575732>
- Forbes, A., & Marie, I. (2009). Gastrointestinal complications: the most frequent internal

- complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*, 48(Supplement 3), iii36–iii39. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken485>
- Herrera, M., & Monge, P. (2015). *DERMATOLOGÍA*. 616, 591–596.
- Ioannidis, J. P. A., Vlachoyiannopoulos, P. G., Haidich, A. B., Medsger, T. A., Lucas, M., Michet, C. J., Kuwana, M., Yasuoka, H., Van Den Hoogen, F., Te Boome, L., Van Laar, J. M., Verbeet, N. L., Matucci-Cerinic, M., Georgountzos, A., & Moutsopoulos, H. M. (2005). Mortality in systemic sclerosis: An International meta-analysis of individual patient data. *American Journal of Medicine*, 118(1), 2–10. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.04.031>
- Ito, Y., Arita, M., Kumagai, S., Takei, R., Noyama, M., Tokioka, F., Nishimura, K., Koyama, T., Notohara, K., & Ishida, T. (2017). Serological and morphological prognostic factors in patients with interstitial pneumonia with autoimmune features. *BMC Pulmonary Medicine*, 17(1), 111. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0453-z>
- Joven, B. E., Almodovar, R., Carmona, L., & Carreira, P. E. (2010). Survival , Causes of Death , and Risk Factors Associated With Mortality in Spanish Systemic Sclerosis Patients: Results From a Single University Hospital. *YSARH*, 39(4), 285–293. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2009.06.002>
- Khanna, D., Seibold, J., Goldin, J., Tashkin, D. P., Furst, D. E., & Wells, A. (2017). Interstitial lung disease points to consider for clinical trials in systemic sclerosis. In *Rheumatology (Oxford, England)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex203>
- Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., Distler, O., Clements, P., Cutolo, M., Czirjak, L., Damjanov, N., Del Galdo, F., Denton, C. P., Distler, J. H. W., Foeldvari, I., Figelstone, K., Frerix, M., Furst, D. E., Guiducci, S., ... Imbert, B. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1327–1339. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
- Lee, J. J., & Pope, J. E. (2016). Diagnosis and Management of Systemic Sclerosis: A Practical Approach. *Drugs*, 76(2), 203–213. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0491-x>
- Mexico Secretaria de Salud 2010. (n.d.). *GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA gpc ESCLEROSIS SISTÉMICA*. [www.cenetec.salud.gob.mx](http://www.cenetec.salud.gob.mx)
- Ohno, Y., Koyama, H., Yoshikawa, T., & Seki, S. (2015). *State-of-the-Art Imaging of the Lung for Connective Tissue Disease (CTD)*. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0546-8>

- Pearson, D. R., Werth, V. P., & Pappas-Taffer, L. (2018). Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clinics in Dermatology*, 36(4), 459–474. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2018.04.004>
- Quadrelli, S., Ciallella, L., Catalan Pellet, A. C., Molinari, L., Salvado, A., Auad, C., & Spina, J. C. (2007). Compromiso pulmonar en esclerosis sistémica. *Medicina*.
- Sancho, J. J. A., Catalán, E. B., Chalmeta Verdejo, I., Fernández Llanio, N., Ivorra Cortés, J., & Ivorra, J. A. R. (n.d.). *Esclerosis sistémica*.
- Silver, K. C., & Silver, R. M. (2015). Management of Systemic- S c l e r o s i s - A s s o c i a t e d Interstitial Lung Disease. *Rheumatic Disease Clinics of NA*, 41(3), 439–457. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.006>
- Sobanski, V., Launay, D., Hachulla, E., Humbert, M., & Humbert, M. (2016). *Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH)*. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0560-x>
- Stern, E. P., & Denton, C. P. (2015). T h e P a t h o g e n e s i s o f S y s t e m i c S c l e r o s i s. *Rheumatic Disease Clinics of NA*, 41(3), 367–382. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.002>
- Thonhofer, R., Siegel, C., Trummer, M., & Graninger, W. (2012). Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatology International*, 32(1), 165–168. <https://doi.org/10.1007/s00296-010-1595-y>
- Verónica Garza-Rodríguez, Miguel Ángel Villarreal-Alarcón, J. O.-C. (2013). *Etiopatogenia y tratamiento de la esclerodermia Conceptos actuales*.
- Volkman, E. R., & Furst, D. E. (2015). Management of Systemic Sclerosis-Related Skin Disease: A Review of Existing and Experimental Therapeutic Approaches. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 41(3), 399–417. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.004>