



Universidad de Valladolid

CURSO 2015-2016

Facultad de Ciencias de la Salud

Grado en Medicina

*Desarrollo de una herramienta clínica
para la detección precoz de úlceras
digitales complicadas e isquemia grave en
el contexto de esclerodermia*

Autor: José Manuel Hidalgo Gómez de Travedo

Tutora: Dra. Julia Barbado Ajo

Convocatoria: Junio de 2016

| | |
|-----------------------------------|----|
| 1. Resumen | 2 |
| 2. Introducción | 3 |
| 3. Material y métodos | 6 |
| 4. Resultados | 7 |
| 4.1. Estadística descriptiva..... | 7 |
| 4.2. Estadística analítica..... | 10 |
| 5. Discusión | 15 |
| 6. Conclusiones | 18 |
| 7. Agradecimientos | 19 |
| 8. Bibliografía | 20 |
| 9. Anexos | 21 |

RESUMEN

La esclerosis sistémica es una enfermedad primitivamente microcirculatoria, de base autoinmune, cuya patogenia deriva del progresivo depósito de colágeno en diversos órganos. Afecta característicamente a la piel, aparato digestivo, corazón, riñón y pulmón. Las úlceras digitales se observan en más de la mitad de los casos. El tratamiento tardío o las secuelas que generan conllevan un deterioro de la capacidad funcional de estos pacientes y complicaciones que pueden requerir hospitalización.

Objetivos: describir los hallazgos clínicos y analíticos que acompañan la evolución de la enfermedad esclerodérmica y analizar sus relaciones con las complicaciones más frecuentes. Contribuir al establecimiento de criterios objetivos que permitan predecir la gravedad del curso de la enfermedad en un determinado paciente.

Material y método: se ha realizado un estudio observacional retrospectivo con 26 pacientes reclutados en la consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS), del HCUV. Mediante el análisis estadístico con el programa SPSS (versión 23) se determinaron las asociaciones más importantes entre las variables recogidas. Se procedió a la interpretación de los resultados en base a la bibliografía previa.

Resultados: han sido expresados en forma de asociaciones estadísticamente significativas entre los distintos factores analizados y aspectos claves de la enfermedad. Se ha comprobado la existencia de una relación de dependencia entre el tiempo de evolución de la esclerodermia y el desarrollo de úlceras en EESS y EEII, así como de complicaciones cardíacas, respiratorias y el número de ingresos requeridos.

Conclusiones: Probablemente existe asociación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y el desarrollo de úlceras digitales. La presencia de calcinosis, hipertensión de la arteria HAP, IT y valores disminuidos de DLCO, FEV₁, FEV₁/FVC y CVF parecen estar asociados a la aparición de úlceras en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad rara del tejido conectivo que se caracteriza por engrosamiento de la piel y afectación de diferentes órganos internos, muy predominantemente el pulmón, sistema gastrointestinal, corazón y riñones. Es propio de estos pacientes con esclerodermia la aparición de fenómeno de Raynaud crónico antes de que tengan lugar otras manifestaciones clínicas.

Epidemiológicamente es una enfermedad esporádica, de distribución mundial, que afecta a individuos de todas las razas; y, al igual que otras enfermedades autoinmunes, muestra predominio en mujeres en edad reproductiva.

En su patogenia intervienen la autoinmunidad, la alteración de la célula endotelial y la reactividad vascular. Se considera que la interacción entre estos procesos inicia y luego amplifica y mantiene el proceso fibrótico.

Aunque la ES se clasifica, fundamentalmente, en dos grupos, la ES limitada y la difusa en base a la extensión de la piel afectada, ambos tienen en común la aparición del fenómeno de Raynaud y sus complicaciones en más del 95% de los pacientes.

El fenómeno de Raynaud suele ser la primera manifestación de la esclerosis sistémica. En la forma limitada precede durante años a la afectación cutánea y en la forma difusa es simultáneo o incluso suele ser posterior a la aparición de la afectación cutánea. Semiológicamente se observan cambios en la coloración cutánea en tres fases que son, por orden de aparición, la palidez, la cianosis y la rubeosis; aunque puede faltar, en ocasiones, alguna de ellas. El Raynaud en la ES se desencadena por múltiples motivos, siendo los más frecuentes la exposición al frío y al estrés.

El fenómeno de Raynaud en la esclerosis sistémica es el resultado de anomalías funcionales y estructurales en la proliferación de la íntima en las arterias digitales y episodios agudos e intermitentes de vasoconstricción que afectan a zonas acras del organismo. La primera alteración que se observa en las arterias digitales es la proliferación de la íntima y la fibrosis, lo que causa

compromiso de la luz del vaso. La consecuencia es el daño endotelial con aumento de los mediadores que producen vasoconstricción y con la disminución de los niveles de moléculas vasodilatadoras. Esto, junto con la reducción de la la luz del vaso, da lugar a la aparición de úlceras digitales. Cuando los episodios de vasospasmo son frecuentes se produce isquemia tisular con formación de radicales libres que a su vez provocan más isquemia, estableciéndose un círculo vicioso de difícil solución.

Si bien el fenómeno de Raynaud en la ES se da en la mayoría de los pacientes, las úlceras digitales están presentes solo en el 30%. Se definen como un área en que falta tejido, con bordes bien definidos, que compromete tanto la epidermis como a la dermis, y que se localizan típicamente en los dedos. Las úlceras en otras localizaciones como prominencias óseas, falanges proximales o codos son secundarias a traumatismos y no a fenómenos de vasospasmo.

Las úlceras digitales se caracterizan por ser dolorosas y su presencia aumenta la discapacidad digito-manual, lo que empeora la calidad de vida de los pacientes tanto en la esfera física como mental.

De acuerdo con estudios realizados, la mayoría de las úlceras digitales aparecen generalmente dentro de los primeros 5 años desde la aparición de los primeros síntomas clínicos de la esclerodermia sistémica, excluid el fenómeno de Raynaud. Los principales factores de riesgo para el desarrollo y la persistencia de la úlcera digital son: ser hombre, el inicio temprano del FR, los anticuerpos anti Slc-70, la presencia de hipertensión pulmonar, el tabaquismo y los reactantes de fase aguda elevados.

Las úlceras digitales tienen tendencia a ser recurrentes, hasta en el 66% de los pacientes, a pesar del uso de vasodilatadores, lo que puede dar lugar a úlceras permanentes junto con otras complicaciones como osteomielitis, gangrena y amputaciones. Por otra parte, la discapacidad de los pacientes con úlceras digitales persistentes es mayor que los que no la padecen; requieren mayor número de hospitalizaciones y por tanto consumen más recursos sanitarios.

El manejo del fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales en la esclerodermia incluye medidas no farmacológicas o recomendaciones higiénico-dietéticas,

fármacos e intervenciones quirúrgicas. Dentro de las medidas no farmacológicas se incluye: evitar la exposición al frío, el estrés emocional o cualquier otra situación que produzca vasoconstricción, incluidos fármacos como betabloqueantes y otros; o dejar de fumar como medida fundamental y necesaria para prevenir el daño vascular en tejidos ya dañados.

Hoy en día, además, se utilizan diversos fármacos tanto para la prevención como para el tratamiento del fenómeno de Raynaud y en la esclerodermia y las úlceras digitales. Son fármacos vasodilatadores que actúan en diferentes vías, como por ejemplo: antagonistas del calcio, inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de las prostaciclina o antagonistas de la endotelina.

El tratamiento quirúrgico queda relegado a aquellas situaciones que no responde al tratamiento médico o a complicaciones agudas irreversibles. Se contemplan procedimientos como la simpatectomía torácica o digital, inyecciones de toxina botulínica, injerto autólogo de tejido adiposo o amputaciones.

La detección precoz de la isquemia y las úlceras incipientes, con la consiguiente aplicación de un tratamiento adecuado, evitará situaciones de isquemia grave, infección o amputaciones. Además mejorará de una manera significativa la calidad de vida del enfermo.

Hemos puesto especial interés en la descripción estadística de la muestra estudiada, con el objetivo de lograr establecer patrones clínicos y analíticos reglados que definan a los pacientes de la consulta de enfermedades autoinmunes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

El estudio de las asociaciones de las variables recogidas permite relacionar la aparición de úlceras digitales, calcinosis y, en general, una evolución agresiva de la enfermedad con datos previos. Los resultados podrían contribuir al desarrollo de un criterio fiable para predecir el curso de la esclerosis sistémica en pacientes en estadios iniciales.

Por último, se ha analizado la posible influencia de los distintos tratamientos actuales en el desarrollo de complicaciones y número de ingresos que sufren los enfermos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio observacional retrospectivo

Duración

Tres meses

Estructura

El estudio se divide en tres partes:

- Recogida de variables en una base de datos
- Aplicación de metodología estadística descriptiva
- Aplicación de metodología estadística analítica

Sujetos de estudio

Los participantes en el estudio han sido reclutados en el servicio de Medicina interna, consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (EAS), del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se han reclutado 26 pacientes.

Criterios de inclusión

Pacientes con una edad > 18 años, diagnosticados de esclerodermia sistémica según los criterios de la ACR/EULAR para la clasificación de la esclerodermia sistémica 2013 (ver tabla en Anexo 1), que hayan dado su consentimiento informado para la participación en proyectos de investigación.

Criterios de exclusión

Pacientes que no hayan dado su consentimiento.

Aspectos éticos

Se han seguido las directrices nacionales e internacionales, código deontológico, declaración de Helsinki y la normativa legal sobre la confidencialidad de los datos (ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

Variables recogidas

Ver Anexo 2.

Forma de trabajo

En una primera fase, la más larga, de aproximadamente dos meses de duración, se recopilaron los datos de todas las variables de los pacientes. Para ello el equipo analizó las historias clínicas tanto digitales como físicas custodiadas en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

En un segundo tiempo se unificaron los datos en una hoja de cálculo de Microsoft Excell y se procedió a realizar el análisis descriptivo completo de la muestra ayudándose de programa SPSS versión 23. Los resultados que se extrajeron fueron expresados en porcentajes y medias.

Por último se desarrolló un trabajo estadístico analítico, utilizando los parámetros anteriormente calculados. Mediante test de independencia basados en la prueba T-student se extrajeron resultados en forma de asociaciones entre distintas variables. Aquellos estadísticamente significativos han sido incluidos en este trabajo. Los datos obtenidos se han utilizado para demostrar la hipótesis inicial de que las úlceras digitales y la isquemia grave están asociadas a un curso más agresivo de la enfermedad y a un mayor número de años de evolución.

RESULTADOS

Descripción de la muestra

De los 26 pacientes estudiados, 4 fueron hombres (16%) y 22 mujeres (84%). El rango de edades de la muestra fue de 25 a 84 años, situándose la media en 60,7 años con una dispersión del 32,1%.

La media de tiempo de evolución de la enfermedad se situó en 9,43 años (rango de 2 a 23), siendo de 6,33 años para las enfermas que han presentado úlceras a lo largo de la evolución y de 13,6 años para aquellas que no. Se detectaron úlceras en 10 pacientes del total de 26 (38,5%).

En cuanto a las enfermedades previas, el 79,9% de la muestra padecían 1 o más. Siendo las más prevalentes la afectación gastrointestinal (34,5%), la HTA (26,9%) y la cardíaca (15,4%).

El 23,2% de los pacientes estudiados eran fumadores o lo habían sido.

En referencia a la situación actual, el 34,6% presentaba alteraciones digestivas, el 15,4% alteraciones cardíacas, el 38,5% enfermedad pulmonar intersticial y el 42,3% hipertensión de la arteria pulmonar (HAP).

El 34,6% habían presentado úlceras en EESS y el 7,7% en EEII. Un 15,4% de los enfermos requirieron ingreso por este motivo. Es de destacar que el 19,2% había sufrido calcinosis alguna vez y el 3,8% tuvo que someterse a una amputación.

El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico de esclerodermia sistémica hasta la aparición de úlceras fue de 48,14 meses.

En referencia a las pruebas cardiológicas, un 84,6% de las pacientes presentaba insuficiencia tricuspídea en el ecocardiograma. Se evidenció hipertensión de la arteria pulmonar en 11 de las 26 enfermas (42,3%), estando presente en el 30% de las pacientes con úlceras y en el 70% de las pacientes sin úlceras. La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo se fijó en 65,64% (65,3% de media en las pacientes con úlceras y 68,3% de media en las pacientes sin úlceras).

Atendiendo a los parámetros de la espirometría se encontró que el FVC medio fue de 115,16% del valor teórico, siendo del 121,78% en las pacientes que presentaron úlceras y del 110,07% en las que no habían tenido. La DLCO₂ media fue de 80,19% sobre el valor teórico, siendo del 79,17% para las pacientes que habían tenido úlceras y del 81,03% para las que no. El índice FEV₁/FVC medio fue del 90,03% del valor teórico, siendo del 89,79% para las pacientes que habían sufrido úlceras y del 90,26% para las que no. De la misma manera el ratio DLCO₂/VA medio fue del 78,20% del valor teórico previsto, desglosando un 71,97% para las personas con úlceras y un 82,87% para las pacientes libres de úlceras. (Ver Tabla 1).

| VALORES MEDIOS DE LA ESPIROMETRÍA | | | | | | | |
|-----------------------------------|--------|---------|---------|-----------------------|---------|--------|---------|
| ÚLCERAS | VA | TLV | FEV1 | FEV ₁ /FVC | FVC | DLCO | DLCO_VA |
| No | 89,47% | 112,08% | 105,48% | 90,26% | 110,07% | 81,03% | 82,87% |
| Sí | 99,18% | 110,47% | 108,17% | 89,79% | 121,78% | 79,17% | 71,97% |
| Total | 93,63% | 111,43% | 106,65% | 90,06% | 115,16% | 80,19% | 78,20% |

Tabla 1. Relación de los valores espirométricos medios con la presencia de úlceras

En el test de la marcha, la distancia media recorrida fue de 498,9m con una desviación estándar del 25% siendo la media para los pacientes con úlceras 524m y 468m para aquellos que no las tenían.

Las medias de los valores analíticos, junto a sus desviaciones estándar se detallan en la Tabla 2.

En cuanto a las determinaciones inmunológicas quedan de la siguiente manera: los ANA fueron positivos en el 84,6%, los antiRo en el 15,4%, los anti-topoisomerasa-1 lo fueron en el 23,1%.

En lo referente a la medicación se ha concluido que el 26,9% de los pacientes tuvo un tratamiento con

AAS previo al diagnóstico de la esclerosis sistémica y que 6 de los 26 pacientes mantiene un tratamiento en la actualidad, tomando una dosis media de 183mg/día.

El 30,8% de la muestra ha tomado Bosentán alguna vez y un porcentaje similar está en tratamiento con este inhibidor de la endotelina en la actualidad, consumiendo una dosis media de 234,38mg/día.

El 15,4% ha sido tratado en algún momento con ARA-II, siendo que el 11,5% de la muestra lo toma en el momento actual, a una dosis media de 325mg/día.

| VALORES ANALÍTICOS MEDIOS | | |
|---------------------------|--------------------------|----------|
| | Media | DE |
| Hb | 13,23g/dL | 1,32 |
| Leucocitos | 6.935,77/mm ³ | 2.049,45 |
| Linfocitos | 2.242,17/mm ³ | 918,574 |
| HTO | 40,87% | 3,557 |
| GPT | 17,88mU/ml | 12,284 |
| GOT | 22,38mU/ml | 12,374 |
| GGT | 33,96mU/ml | 38,054 |
| Creatinina | 0,76mg/dL | 0,185 |
| Urea | 37,58mg/dL | 23,732 |
| Sodio | 136,58mEq/L | 27,1 |
| Potasio | 4,46mEq/L | 0,35 |
| Plaquetas | 253.8/mm ³ | 63.694 |

Tabla 2. Valores analíticos medios

En cuanto a los antagonistas del calcio, el 50% ha estado alguna vez en tratamiento con Nifedipino. En el momento de la recogida de datos, el 19,2% consumía diariamente este fármaco a una dosis media de 36mg/día.

Los corticoides eran consumidos por un 30,8% de los pacientes, a dosis media de 3,44mg/Kg/día. El 61,5% los había tomado alguna vez a lo largo de su enfermedad.

Como inmunosupresor, el Micofenolato era consumido por el 23,1% de los pacientes con una dosis media de 330,82mg/día. El 30,8% lo había tomado alguna vez.

Estudios de correlación estadística

Basándose en el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba de la T de student para variables independientes, se han establecido las asociaciones más relevantes entre la gravedad de la enfermedad esclerodérmica y los parámetros recogidos.

| | PRESENCIA DE ÚLCERAS | | |
|--|------------------------|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Años desde diagnóstico | 0,630 | 0,02 | 21 |
| Tratamiento actual con Bosentán | 0,478 | 0,018 | 24 |
| Tratamiento previo con Bosentán | 0,478 | 0,018 | 24 |
| Calcinosis | 0,652 | 0,001 | 22 |
| GOT | 0,432 | 0,035 | 24 |
| GPT | 0,490 | 0,015 | 24 |
| Infección del lecho ungual | 0,567 | 0,006 | 22 |

Tabla 3. Correlaciones significativas de la presencia de úlceras.

| | TRATAMIENTO CON BOSENTÁN | | |
|--|--------------------------|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Ac anti-Topoisomerasa-I | 0,618 | 0,01 | 25 |
| FEV₁ | -0,491 | 0,015 | 22 |
| Insuficiencia tricuspídea | -0,423 | 0,045 | 23 |
| Tratamiento actual con Micofenolato | 0,418 | 0,038 | 25 |
| Tratamiento previo con Micofenolato | 0,449 | 0,025 | 25 |
| PSAP | 0,479 | 0,015 | 25 |
| Presencia de úlceras | 0,478 | 0,018 | 24 |
| Úlceras en EESS | 0,524 | 0,012 | 22 |

Tabla 4. Correlaciones significativas del tratamiento con Bosentán.

| | DISTANCIA RECORRIDA EN TAPIZ RODANTE | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Escala de Borg de esfuerzo | -0,496 | 0,022 | 21 |
| FEVI% | -0,552 | 0,008 | 22 |
| HAP | -0,467 | 0,028 | 22 |
| Leucocitos | -0,482 | 0,02 | 23 |
| PSAP | -0,439 | 0,036 | 23 |
| RV/TLC | -0,443 | 0,034 | 23 |
| VA | 0,560 | 0,008 | 21 |

Tabla 5. Correlaciones significativas de la distancia recorrida en tapiz rodante.

| PRESENCIA DE CALCINOSIS | | | |
|--|------------------------|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Años desde diagnóstico | 0,699 | 0,001 | 20 |
| DLCO | -0,457 | 0,043 | 20 |
| GOT | 0,457 | 0,037 | 21 |
| GPT | 0,562 | 0,007 | 22 |
| GGT | 0,463 | 0,03 | 22 |
| Infecciones del lecho ungueal | 0,588 | 0,004 | 22 |
| Tratamiento actual con Micofenolato | 0,482 | 0,023 | 22 |
| Número de ingresos | 0,962 | 0,038 | 4 |
| Úlceras en EEII | 1 | 0,00 | 2 |
| Úlceras en EESS | 0,652 | 0,001 | 22 |

Tabla 6. Correlaciones significativas de la presencia de calcinosis.

| NÚMERO DE INGRESOS POR ÚLCERAS | | | |
|--------------------------------|------------------------|------------------------|---|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Título de ANA | 0,962 | 0,038 | 4 |
| Calcinosis | 0,962 | 0,038 | 4 |
| Plaquetas | 0,957 | 0,043 | 4 |
| RV | -0,956 | 0,044 | 4 |

Tabla 7. Correlaciones significativas del número de ingresos por úlceras

| | Úlceras en E.E.S.S. | | |
|---|------------------------|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Años de evolución desde el diagnóstico | 0,583 | 0,004 | 22 |
| Tratamiento actual con Bosentán | 0,524 | 0,012 | 22 |
| Tratamiento previo con Bosentán | 0,524 | 0,012 | 22 |
| Calcinosis | 0,652 | 0,001 | 22 |
| GOT | 0,432 | 0,044 | 22 |
| GPT | 0,447 | 0,037 | 22 |
| Infecciones del lecho ungueal | 0,567 | 0,006 | 22 |
| Tratamiento actual con Micofenolato | 0,431 | 0,045 | 22 |

Tabla 8. Correlaciones significativas de las úlceras en E.E.S.S.

| | ÚLCERAS EN E.E.I.I. | | |
|--|------------------------|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Ac anti-Topoisomerasa-I | 0,583 | 0,004 | 22 |
| Años de evolución desde diagnóstico | 0,521 | 0,019 | 20 |
| Tratamiento previo con Diltiazem | 0,690 | 0,0004 | 22 |
| FVC | —0,443 | 0,044 | 21 |
| Infección del lecho ungueal | 0,671 | 0,001 | 22 |
| RV/TLC | —0,451 | 0,040 | 21 |
| Tratamiento actual con AAS | 0,463 | 0,030 | 22 |
| Amputaciones | 0,690 | 0,0003 | 22 |

Tabla 9. Correlaciones significativas de las úlceras en E.E.I.I.

| | NÚMERO DE ÚLCERAS | | |
|---|------------------------|------------------------|---|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Título de ANA | —0,934 | 0,002 | 7 |
| FEV₁/FVC | 0,795 | 0,032 | 7 |
| Tratamiento previo con Diltiazem | 0,934 | 0,002 | 7 |
| Insuficiencia tricuspídea | —0,934 | 0,002 | 7 |
| Linfocitos | —0,789 | 0,035 | 7 |
| PSAP | —0,794 | 0,033 | 7 |
| TAPSE | 0,825 | 0,043 | 6 |

Tabla 10. Correlaciones significativas del número de úlceras

| | AÑOS DE EVOLUCIÓN DESDE EL DIAGNÓSTICO | | |
|--------------------------------------|--|------------------------|----|
| | Correlación de Pearson | Nivel de significación | n |
| Tratamiento con AAS | 0,559 | 0,007 | 22 |
| Alprostadil | 0,463 | 0,03 | 22 |
| Calcinosis | 0,699 | 0,01 | 20 |
| Infecciones del lecho ungueal | 0,801 | 0,00001 | 20 |
| Nifedipino dosis diaria | 1 | 0,00 | 4 |
| Número de úlceras en EEII | 1 | 0,00 | 2 |
| Presencia de úlceras | 0,630 | 0,002 | 21 |
| Úlceras en EEII | 0,521 | 0,019 | 20 |
| Úlceras en EESS | 0,612 | 0,004 | 20 |
| Úlceras en EESS | 0,652 | 0,001 | 22 |

Tabla 11. Correlaciones significativas de los años de evolución desde el dx.

DISCUSIÓN

El objetivo final de este trabajo es ayudar a desarrollar una herramienta clínica eficaz para predecir la evolución de la esclerosis sistémica en un determinado paciente. Estudiando una serie de variables medidas en un momento dado, se puede acotar el riesgo de padecer complicaciones futuras que implican una peor calidad de vida y un mayor gasto sanitario.

En nuestro estudio hemos obtenido datos que revelan asociaciones interesantes estadísticamente significativas, cuyo detalle se expone a continuación:

Existe una relación entre el **tiempo de evolución** de la enfermedad y la aparición de úlceras tanto en EESS como en EEII, con un p-valor de 0,004 y 0,0019 respectivamente. También se ha demostrado que la calcinosis está relacionada con el mayor tiempo de evolución de la enfermedad esclerodérmica (p-valor de 0,01). Del mismo modo aumentan las infecciones del lecho ungueal (p-valor de 0,00001)

Los pacientes que llevan más tiempo diagnosticados tienen más tratamientos con AAS, Alprostadil y Nifedipino (p-valor de 0,007, 0,03 y 0,01 respectivamente), lo cual era de esperar dadas las indicaciones de esta medicación.

En relación a la **presencia de úlceras**, hemos hallado asociación con la aparición de calcinosis (p-valor de 0,001), las infecciones del lecho ungueal (p-valor de 0,006) y con el tratamiento actual y previo con Bosentán (p-valor de 0,018 en ambos). La elevación de las transaminasas hepáticas ha resultado ser dependiente de la presencia de úlceras (p-valor de 0,035 para la GOT y de 0,015 para la GPT). Quizá este hecho pueda explicarse por el daño que produce el Bosentán a los hepatocitos, aunque no se ha logrado una asociación directa con este fármaco en nuestro trabajo.

La presencia de **úlceras en extremidades superiores** se ha asociado de igual manera a la hipertransaminasemia pero también al tratamiento previo con Micofenolato (p-valor de 0,045). Este hecho se explica por la mayor prevalencia

de las úlceras en los pacientes más graves, que a su vez son los que reciben este tipo de medicación.

Las **úlceras en las extremidades inferiores** parecen estar estadísticamente relacionadas con los ac. anti-topoisomerasa-I (p-valor de 0,004) que por otro lado son marcadores frecuentes de la esclerodermia difusa y a veces de la limitada. Del mismo modo existe asociación entre las úlceras de esta localización y el tratamiento previo con Diltiazem. La CVF, como era de esperar, también muestra dependencia, en este caso inversa, con las úlceras de las EEII (p-valor 0,044). La afectación respiratoria que sufren estos pacientes puede explicar el resultado. El tratamiento actual con AAS (p-valor de 0,03), las infecciones del lecho ungueal (p-valor de 0,001) y las amputaciones (p-valor de 0,0003) también están íntimamente relacionadas con este tipo de úlceras. Todos estos resultados son paralelos a la evidencia previa que sugiere una mayor gravedad de la enfermedad que sufren estos pacientes.

Si atendemos exclusivamente al **número de úlceras**, sin importar la localización, hallamos asociaciones significativas con la disminución de los linfocitos (p-valor 0,035), quizás explicada por los tratamientos inmunosupresores y con la presencia de ANA (p-valor de 0,002), presentes en la mayoría de los pacientes afectados. Resulta controvertida la relación estadísticamente significativa que hemos encontrado entre el número de úlceras y la disminución de la insuficiencia tricuspídea (p-valor 0,002) o la disminución de la PSAP (p-valor de 0,033). Este hecho se puede achacar al limitado tamaño muestral (7 pacientes en este caso), pues contradice la evidencia descrita en la bibliografía previamente publicada.

Atendiendo al **número de ingresos** a consecuencia de las úlceras podemos decir que existe una asociación verdadera con la presencia de ANA (p-valor de 0,038) y la calcinosis (p-valor de 0,038), ambos marcadores de enfermedad avanzada. En este mismo sentido encontramos una relación inversa con el VR pulmonar (p-valor de 0,044).

Son interesantes las asociaciones que hemos hallado con la **calcinosis**, pues ponen de manifiesto la directa proporcionalidad de su prevalencia con la

agresividad de la esclerodermia. Se describe asociación significativa con la elevación de las transaminasas (con un p-valor de 0,037 para la GOT y un p-valor de 0,007 para la GPT) y con el aumento de la GGT (p-valor de 0,03) probablemente explicado por el daño hepático que produce la medicación. Además hay una relación inversa de dependencia con el valor de la DLCO (p-valor de 0,043) y directa con el tiempo de evolución de la enfermedad (p-valor de 0,001) y las infecciones del lecho ungueal (p-valor de 0,004).

Atendiendo a la medicación que reciben estos pacientes es fundamental detallar las asociaciones que se han encontrado entre el proceso esclerodérmico y la toma de **Bosentán**. Hay relación entre el consumo de este fármaco y la presencia de úlceras, más concretamente en las EESS (p-valor de 0,012). La respuesta se argumenta porque los pacientes más graves son los que reciben más tratamientos con Bosentán. De igual manera hay relación entre el fármaco y la PSAP, el tratamiento previo con Micofenolato y el tratamiento actual con Micofenolato (p-valor de 0,015 - 0,025 y 0,038 respectivamente). Encontramos una asociación negativa entre Bosentán e insuficiencia tricuspídea (quizá se deba a un posible efecto protector) con un p-valor de 0,045. El FEV₁ está disminuido en los pacientes que toman este fármaco (p-valor de 0,015) y además presentan mayor proporción de ac. antitopoisomerasa-I positivos (p-valor de 0,01).

Por último, como marcador clínico de la afectación del sistema respiratorio y cardiaco hablaremos de las asociaciones encontradas con la distancia recorrida sobre **tapiz rodante**. Hallamos una correlación negativa con la HAP (p-valor de 0,028), negativa también con la PSAP (p-valor de 0,036) y positiva con el VA pulmonar (p-valor de 0,008). Es claro que los pacientes con menor afectación parenquimatosa y vascular pulmonar son capaces de recorrer una distancia mayor en la prueba del tapiz rodante.

Por contraposición hemos encontrado datos de dudosa correspondencia con la realidad tales como una relación inversa entre la distancia recorrida y la FEV₁%, el índice RV/TLC y el recuento de leucocitos. Suponemos que esta discordancia con los datos examinados en la bibliografía corresponden al sesgo producido por el pequeño tamaño muestral.

CONCLUSIONES

Probablemente existe una asociación directa entre el tiempo de evolución de la enfermedad esclerodérmica y el desarrollo de úlceras digitales.

La presencia de calcinosis, hipertensión de la arteria pulmonar, insuficiencia tricuspídea y valores disminuidos de DLCO, FEV₁, FEV₁/FVC y CVF parecen estar asociados a la aparición de úlceras en estos pacientes.

El tratamiento con Bosentán puede estar asociado a la presencia de úlceras. Los pacientes que consumen este fármaco parecen presentar un mayor grado de afectación respiratoria (menores valores de DLCO y FEV₁).

Es posible que la presencia de insuficiencia tricuspídea y el valor de la PSAP estén disminuidos en los pacientes tratados con Bosentán, lo que puede sugerir un efecto protector.

AGRADECIMIENTOS

Grupo de investigación clínica en autoinmunidad del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, dirigido por la Dra. Julia Barbado Ajo

Josefa Soler

BIBLIOGRAFÍA

1. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007; 34: 2423-30.
2. Mouthon L, Mestre-Stanilas C, Berezne A, Rannou F, Guilpan P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health related quality of life in SSc. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 214-17.
3. Bruni C, Guiducci S, Bellando-Randone S, Lepri G, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers as a sentinel sign for early internal organ involvement in very early systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 72-6.
4. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2015 doi:10.1136/annrheumdis-2014-205897.
5. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-93.
6. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 John Wiley & Sons, Inc.
7. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic

- sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-207001.
8. Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-55.
 9. Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.
 10. Herrick AL, Roberts C, Tracey A, Silman A, Anderson M, Goodfield M, et al. Lack of agreement between rheumatologists in defining digital ulceration in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 878-82.
 11. Baron M, Chung L, Gyger G, Hummers L, Khanna D, Mayes MD, et al. Consensus opinion of a North American Working Group regarding the classification of digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2014; 33: 207-14.
 12. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med* 2005; 37: 360-3.
 13. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: iii19-24. John Wiley & Sons, Inc.

ANEXOS

ANEXO 1. Criterios EULAR/ACR 2013

| CRITERIOS ACR/EULAR PARA LA CLASIFICACIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA 2013 | | |
|---|---|---------------------|
| Ítem | Sub-ítem(s) | Peso/ puntuación |
| Engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos que se extiende proximal a las articulaciones metacarpofalángicas (criterio suficiente) | - | 9 |
| Engrosamiento de la piel de los dedos (sólo cuenta la puntuación más alta) | Dedos hinchados | 2 |
| | Esclerodactilia (distal a las articulaciones metacarpofalángicas pero proximal a las articulaciones interfalángicas proximales) | 4 |
| Lesiones en la punta de los dedos (sólo cuenta la puntuación más alta) | Úlceras digitales | 2 |
| | Cicatrices en las yemas de los dedos | 3 |
| Telangiectasia | - | 2 |
| Capilares del lecho ungueal anormales | - | 2 |
| Hipertensión arterial pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (puntuación máxima es 2) | Hipertensión arterial pulmonar | 2 |
| | Enfermedad pulmonar intersticial | 2 |
| Fenómeno de Raynaud | - | 3 |
| Autoanticuerpos relacionados con esclerodermia (anticentrómero, anti-topoisomerasa I [anti-Scl-70], anti-RNA polimerasa III) (puntuación máxima es 3) | Anticentrómero Anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70) Anti-RNA polimerasa III | 3 |

ANEXO 2. Variables recogidas

Sexo (H/M)

Edad (años)

Enfermedades previas: (Sí/No)

- HTA
- DM 1-2
- Cardiopatía isquémica
- Valvulopatías
- FA
- EPOC
- Depresión
- Ansiedad

Tabaquismo (Sí/No)

Tipo de esclerodermia (limitada/difusa)

Años de evolución (número)

Afectación: (Sí/No)

- Pulmonar intersticial
- % afectación pulmonar
- HAP
- Cardíaca
- Gastrointestinal

Úlceras: (Sí/No)

- Número
- Digitales EESS
- EEII
- Ingresos por úlceras digitales
- Amputación
- Simpatectomía
- Infección del lecho de la úlcera
- Calcinosis

Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la aparición de las úlceras (años)

Tratamiento actual dosis/día:

- Corticoides
- Colchicina
- IECA
- ARAII
- AAS
- Clopidogrel
- Diltiazem
- Amlodipino
- Nifedipino
- Bosentan
- Sildenafil
- Alprostadil
- Iloprost
- Metotrexato
- Ciclofosfamida
- Micofenolato
- Azatioprina

Tratamientos previos: (Sí/No)

- Corticoides
- Colchicina
- IECA
- ARAII
- AAS
- Clopidogrel
- Diltiazem
- Amlodipino
- Nifedipino
- Bosentán
- Sildenafil
- Alprostadil
- Iloprost
- Metotrexato
- Ciclofosfamida
- Micofenolato
- Azatioprina
- OCD

Tiempo de evolución entre inicio de inhibidores de endotelina e inicio de HAP (años)

Ecocardiograma:

- PSAP (mmHg)
- TAPSE (mmHg)
- IT (Sí/No)
- FEVI (%)
- Valvulopatía izquierda (grado III-IV) (Sí/No)

Pruebas funcionales: (%)

- FVC
- FEV1
- FEV1/FVC
- RV
- TLV
- RV%TLC
- DLCO
- VA
- DLCO/VA

Test de la marcha de los 6 minutos:

- Distancia recorrida (m)
- Escala de Borg
- Desaturaciones (numero)

Analítica:

- Leu (u/mm³)
- Linfo (u/mm³)
- Hb (g/dl)
- Hcto (%)
- Plaq (u/mm³)
- Cr (mg/dl)
- Urea (mg/dl)
- Na (mEq/L)
- K (mEq/L)
- Cl (mEq/L)
- GOT (mU/ml)
- GPT (mU/ml)
- GGT (mU/ml)
- LDH (mU/ml)

Anticuerpos: (Sí/No)

- ANA
- antiRo
- antiLa
- antiSm
- antiRNP
- antitopoisomerasa-I
(antiScl-70)
- antiPm-Sc