



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Evaluación del estado nutricional en pacientes con Esclerosis Sistémica

Evaluation of nutritional status in patients with
Systemic sclerosis

Autor/es

María Murillo Blasco

Director/es

Dr. Borja del Carmelo Gracia Tello

Departamento de Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

2020

Índice

| | |
|---|----|
| Resumen y palabras clave | 3 |
| Abstract and keywords | 4 |
| Introducción | 5 |
| Esclerosis Sistémica..... | 5 |
| Diagnóstico y clasificación | 7 |
| Malnutrición | 10 |
| Herramientas diagnósticas | 11 |
| Justificación del tema..... | 14 |
| Hipótesis y objetivos..... | 15 |
| Material y métodos..... | 16 |
| Diseño del estudio | 16 |
| Análisis estadísticos..... | 17 |
| Confidencialidad y anonimato..... | 18 |
| Resultados | 19 |
| Clasificación de pacientes..... | 20 |
| Antecedentes..... | 21 |
| Datos sociodemográficos y antecedentes médicos | 21 |
| Manifestaciones clínicas en el periodo previo al estudio..... | 21 |
| Malnutrición | 22 |
| Discusión | 28 |
| Conclusiones..... | 32 |
| Bibliografía | 33 |
| Anexo I: Información al paciente sobre el Estudio de nuevos marcadores en la Esclerosis Sistémica | 36 |
| Anexo II: Consentimiento informado del paciente..... | 39 |
| Anexo III: Variables recogidas..... | 40 |

Resumen y palabras clave

Introducción: La esclerosis sistémica (SSc) es una enfermedad autoinmune que afecta a 16-29 personas de cada 100.000. Se caracteriza por una función inmune alterada que conduce a inflamación, vasculopatía y fibrosis sistémicas, afectando preferentemente a la piel y a algunos órganos internos. Como consecuencia los pacientes pueden llegar a sufrir malnutrición, que ensombrece su calidad y esperanza de vida.

Objetivos: El objetivo principal de este estudio es analizar si la alteración del estado nutricional es un factor predictor de complicaciones clínicas en pacientes con esclerosis sistémica. También aplicar los nuevos criterios GLIM para el diagnóstico de malnutrición, valorar las diferencias analíticas de los pacientes según su estado de nutrición y estudiar en ellos la influencia de la actividad de la enfermedad y de los marcadores de inflamación.

Material y métodos: Estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte histórica de pacientes con esclerodermia del HCU Lozano Blesa. Utilizamos la clasificación de ACR/EULAR 2013 para el diagnóstico de esclerodermia, y los criterios GLIM para el de malnutrición.

Resultados: Se incluyeron 56 pacientes con esclerodermia, (80,4 % mujeres; inicio clínica $44,4 \pm 17,1$ años) de los cuales 4 pacientes cumplieron criterios GLIM de malnutrición (7,14 %). En este grupo el número total de ingresos fue significativamente más alto ($p < 0,001$); también de infecciones que precisaron ingreso ($p < 0,001$); de infecciones globales ($p = 0,049$) y de visitas a urgencias ($p = 0,039$). Se observó empeoramiento con PAPs > 40 mmHg en menos de un año en los pacientes con malnutrición (media sin malnutrición 3,4 años) sin diferencias significativas ($p = 0,068$). Afectación de la función respiratoria en el grupo con criterios GLIM en menos de un año; en el grupo normnutrido 3,81 años (SD 2,787-3,98) para la DLCO y de 4,378 años (SD 3,95-4,8) en la CVF. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p=0,058$ y $0,627$ respectivamente).

Conclusiones: El riesgo de malnutrición está aumentado en los pacientes con esclerodermia y afecta a su pronóstico, por lo que es fundamental su evaluación precoz. La IL6, combinada con el IMC parece ser un buen indicador de riesgo de malnutrición.

Palabras clave: esclerodermia, esclerosis sistémica, malnutrición, malnutrición asociada a la enfermedad, criterios GLIM, pronóstico.

Abstract and keywords

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease that affects to 16 - 29 people out of 100 000. This condition is characterized by the alteration of the immune functions that leads to inflammation, vascular diseases and fibrosis. It affects mainly the skin and some internal organs. As a result, patients can develop malnutrition, which worsens their quality of life and life expectancy.

Objectives: The main objectives of this study are to analyse whether the alteration of the nutritional state is a predictor of clinical complications in patients that suffer from SSc; to apply the new GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition, to assess the analytical differences between patients with and without malnourishment, and to evaluate the influence of the activity of the disease and of the inflammatory markers regarding the risk of malnutrition.

Material and methods: Prospective observational longitudinal study of a historic cohort of scleroderma-diagnosed patients. The 2013 ACR/EULAR criteria were used for the diagnosis of the scleroderma and the GLIM criteria were used for the malnutrition diagnosis.

Results: 56 scleroderma patients were included (80.4% women; mean age 44.4 ± 17.1), 4 of them met the GLIM criteria for malnutrition (7.14%). This group presented a higher total number of admissions ($p < 0.001$); of infections that lead to an admission ($p < 0.001$); of global infections ($p = 0.049$) and of visits to the emergency room ($p = 0.039$). A worsening of the condition was observed in these patients in < 1 year with PAPs > 40 mmHg (average time without malnutrition 3.4 years) without significant differences ($p = 0.068$). Alteration of the respiratory function in the group that met the GLIM criteria in < 1 year; in the normonourished patients 3.81 years (SD 2.787 - 3.98) for the DLCO and 4.378 years (SD 3,95 - 4,8) in the FVC. No significant differences between the groups were found ($p = 0,058$ and $0,627$ respectively).

Conclusion: The risk of malnutrition is higher in scleroderma patients and affects the prognosis for the disease. Therefore, its early evaluation is crucial. The combination of the IL6 with the BMI seems to be a good risk indicator of malnutrition.

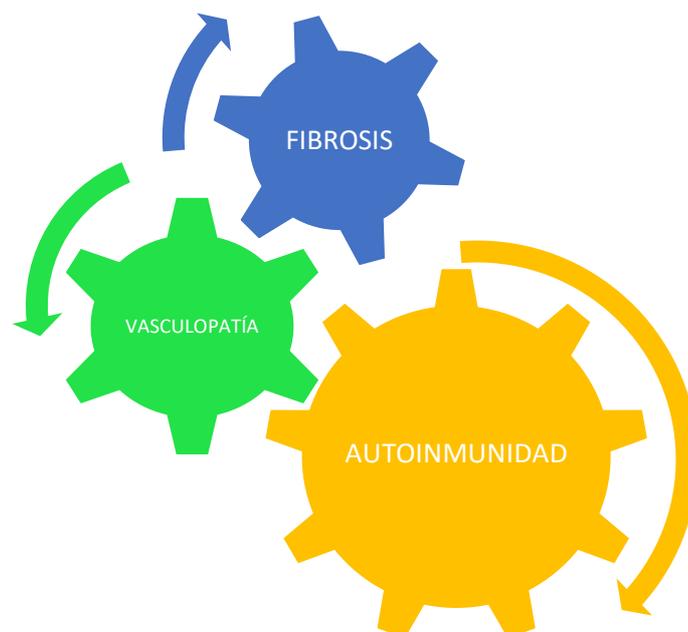
Keywords: scleroderma, systemic sclerosis, malnutrition, disease related malnutrition (DRM), GLIM criterio, pronostic.

Introducción

Esclerosis Sistémica

La **esclerosis sistémica o esclerodermia (ES)** es una enfermedad en la que se producen alteraciones del sistema inmune, del sistema vascular y del tejido conectivo. Es una enfermedad compleja que puede llegar a limitar en gran medida la calidad y la esperanza de vida de los pacientes. (1) Es difícil determinar la incidencia y prevalencia de la esclerodermia debido a que se utilizan diferentes metodologías para su diagnóstico y clasificación. En un reciente metaanálisis en el que se analizaron estudios publicados entre 2006 y 2016 en todo el mundo, se determinó que la prevalencia es de 16-29 casos por cada 100.000 personas, y la incidencia 0,77-5,6 por cada 100.000 personas, según la región (2). Es más frecuente en mujeres, se estima que con una relación 4:1 (3).

La **fisiopatología** de la enfermedad gira en torno a 3 pilares fundamentales: autoinmunidad, vasculopatía y fibrosis. En estos pacientes se produce una respuesta inmune alterada con función linfocitaria y producción de anticuerpos anormal; la alteración de pequeños vasos sanguíneos puede llegar a producir hipoxia tisular, especialmente en piel y en algunos órganos internos. Por último, existe una disfunción de los fibroblastos, que resulta en un aumento de la matriz extracelular, apareciendo fibrosis. (4,5)



Clínicamente esto se puede manifestar a varios niveles, siendo la afectación cutánea, digestiva, pulmonar y cardíaca las más destacables por su frecuencia y su repercusión clínica y pronóstica:

A nivel cutáneo, se produce un engrosamiento que comienza en los dedos, las manos y la cara de forma simétrica y va avanzando hacia regiones más proximales. Suelen asociar prurito, hiperpigmentación, úlceras digitales, teleangiectasias y fenómeno de Raynaud en casi un 90% de los pacientes. (6)

Alrededor de un 90% de los pacientes presentan afectación gastrointestinal, ya sea a nivel del esófago, estómago, intestino o región anorectal. En función de la gravedad puede ocasionar desde malabsorción hasta pseudoobstrucción, necesidad de hiperalimentación o estenosis esofágica. Estas manifestaciones se asocian con una clínica cutánea más grave, empeoramiento de la calidad de vida y riesgo duplicado de muerte. Parece que esta clínica se asocia más frecuentemente a hombres, presencia de miopatía y síntomas secos. (1)

Así mismo puede aparecer afectación a nivel pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión arterial pulmonar...), cardíaco (fibrosis, disfunción sistólica y diastólica, alteración coronaria...), musculo esquelético (articulaciones, tendones y músculos), renal (crisis renal de esclerodermia) o nerviosa. Los pacientes presentan también manifestaciones generales como astenia, insomnio, mialgias y artralgias. (6)

La **etiopatogenia** de la esclerodermia no está del todo clara, pero parece que se produce por una activación patológica de los linfocitos B, que producen anticuerpos que atacan diferentes estructuras del organismo. Algunos de estos anticuerpos se utilizan como biomarcadores en criterios diagnósticos, como la antitopoisomerasa I y los Ac anticentrómero. Se produce una destrucción endotelial mediada por anticuerpos como los anti receptor de endotelina tipo A y anti receptor de Angiotensina II tipo I, que desencadena una respuesta inflamatoria local. Se produce un infiltrado de células inflamatorias y producción de citoquinas profibróticas, como TGF-beta, factor de crecimiento del tejido conectivo, IL-13 e IL-6 que estimulan la producción de colágeno por los miofibroblastos. (7) En resumen, parece que los procesos autoinmunes y la inflamación asociada son fundamentales para la activación de fibroblastos y la disfunción endotelial, que pueden producirse, en teoría, en todos los tejidos del cuerpo. (8)

Sin embargo, no se conoce muy bien por qué se produce esta activación de las células B. En 2019 Barsotti et al. recogieron en un artículo las principales novedades publicadas sobre esclerodermia en el último año. Cada vez se postula más sobre los microRNAs como moduladores del sistema inmune y los genes asociados con fibrosis en la patogénesis de la SSC:

genes de receptores de quinasa (asociados con mediadores proinflamatorios), polimorfismos del gen de IL-6 (asociados con el grado de fibrosis y de proliferación de células T)... (1) Raschi et al demostraron la presencia de inmunocomplejos en el suero de pacientes con esclerodermia, que pueden desencadenar mediadores proinflamatorios y profibróticos que inciden en los 3 procesos fisiopatológicos cardinales de la ES: disfunción vascular (ET-1, IL-8), inflamación (ICAM, IL-6, IFNs y MCP-1) y fibrosis. Postularon que estos procesos están mediados por receptores Toll-like, mediante la interacción con fragmentos de ácidos nucleicos contenidos en los inmunocomplejos. (9)

La esclerodermia es por tanto una enfermedad compleja, multifactorial que interfiere mucho en la calidad de vida de los pacientes. Recientes estudios han puesto de manifiesto la influencia del estado nutricional en la evolución de la esclerosis sistémica y la relevancia que tiene una intervención temprana en su pronóstico. La malnutrición puede aparecer en estos pacientes como consecuencia del estado inflamatorio, la afectación digestiva, cardiaca, pulmonar, de estado de ánimo e incluso de la capacidad funcional para ingerir los alimentos.

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico de esclerosis sistémica se basa actualmente en los criterios desarrollados por la *American College of Rheumatology* junto con la *European League Against Rheumatism* ACR/EULAR 2013 (5). Se evalúan 14 ítems que tienen una puntuación según su peso a la hora de diagnosticar la esclerodermia, tal y como aparece en la **tabla 1**. Si la puntuación es mayor o igual a 9 puntos, se clasifica al paciente con esclerodermia sistémica (Ssc) definida. Son criterios de exclusión la esclerodermia sine esclerodermia y los síndromes esclerodermiformes. Es importante recordar que estos criterios sirven para la clasificación y no para el diagnóstico de esclerodermia. El diagnóstico se realiza en la práctica clínica teniendo en cuenta otros parámetros que no se recogen en estos criterios, como por ejemplo las contracturas de flexión en los dedos, la disfagia, la calcinosis... (5)

Como hemos visto el espectro clínico de la enfermedad es muy amplio, por ello se han definido varios subtipos de esclerodermia, para intentar agrupar a los pacientes ya su pronóstico es muy diferente, aunque muchas veces es difícil clasificar al paciente. Suelen utilizarse los criterios de LeRoy y Medsger de 2001, que incluyen a los pacientes en estos grupos: (10)

Tabla 1

| Ítem | Subítem | Puntuación |
|--|--|------------|
| Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobrepasando las articulaciones metacarpofalángicas (MDF). (criterio suficiente) | - | 9 |
| Esclerosis de los dedos (solo se cuenta la puntuación más alta) | “Puffy fingers” “dedo en salchicha”. | 2 |
| | Esclerodactilia (distal a MCF y proximal a interfalángicas proximales (IFP)) | 4 |
| Lesiones en las puntas de los dedos (solo se cuenta la puntuación más alta) | Úlceras digitales (distal a IFP) | 2 |
| | “Pitting” “mordedura de rata” | 3 |
| Teleangiectasias (máculas redondas, no arañas vasculares) | - | 2 |
| Alteraciones capilaroscópicas (dilatación y/o pérdida capilar) | - | 2 |
| Hipertensión pulmonar y/o enfermedad pulmonar intersticial (máxima puntuación 2) | Hipertensión Arterial Pulmonar (CCD) | 2 |
| | Enfermedad pulmonar intersticial (Tc, Rx o crepitantes “en velcro”) | 2 |
| | | |
| Fenómeno de Raynaud | - | 3 |
| Autoanticuerpos relacionados con SSc (anticentrómero, antitopoisomerasa I (anti-scl-70), anti-RNA polimerasa III) (máxima puntuación 3) | Anticentrómero | 3 |
| | Anti-topoisomerasa I | |
| | Anti-RNA polimerasa III | |

Traducción tabla ARC/EULAR (5)

La **forma limitada** se caracteriza por una afectación predominantemente distal: se produce fibrosis cutánea en la cara y los dedos de manos y pies, puede haber afectación de órganos internos, pero no hay una correlación clara con la afectación cutánea. Puede presentarse como el **síndrome CREST**, que incluye la calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, afectación esofágica, esclerodactilia y teleangiectasis. Además de afectación esofágica puede aparecer enfermedad pulmonar intersticial, y puede desarrollarse hipertensión pulmonar. También pueden aparecer cirrosis biliar primaria y afectación cardíaca. Se diagnostica si existe afectación cutánea distal y fenómeno de Raynaud documentado objetivamente y patrón capilaroscópico o anticuerpos típicos de esclerodermia. Si el fenómeno de Raynaud es referido por el paciente

subjetivamente, es necesario que el paciente presente tanto patrón capilaroscópico como anticuerpos típicos de esclerodermia.

La **forma difusa** es más grave y agresiva. La afectación cutánea se extiende hacia proximal, pudiendo llegar al tronco (criterio diagnóstico). Evoluciona de manera paralela a la afectación de órganos internos, predominando la afectación pulmonar sobre la digestiva, cardíaca o renal.

Existe también la **esclerodermia sine esclerodermia** que se caracteriza por tener lesiones en órganos internos, pero manteniendo la piel sana.

La **presclerodermia** presenta fenómeno de Raynaud acompañado de anticuerpos característicos de esclerodermia y/o alteraciones capilaroscópicas.

Tabla 2

| | Eclerodermia Limitada | Difusa | Esclerodermia sin esclerodermia | Presclerodermia |
|----------------------------|---------------------------------------|---|--|-------------------------------------|
| Fenómeno de Raynaud | Años | < 1 año | +/- | + |
| Afectación cutánea | Distal a codos y rodillas | Proximal a codos y rodillas Roces tendinosos | Sin esclerosis cutánea | |
| Afectación visceral | HTP tardía, calcinosis, GI | Renal, GI difusa, EPID, miocárdica precoz | EPID, GI, renal | |
| Anticentrómero | +(70-80%) | - | + | + |
| Antitopoisomerasa I | - | +(30%) | + | + |
| Capilaroscopia | Dilatación con escasa pérdida capilar | Pérdida de capilares | +/- | Dilatación y escasa pérdida capilar |

Clasificación de ES según los criterios de Leroy/Medsger 2001 (10) como aparecen en la revisión de Bustabad et al. (11)

Malnutrición

La **malnutrición** es un estado que se produce cuando hay un desequilibrio entre el aporte de nutrientes y las necesidades del organismo, ya sea de energía, proteínas u otros nutrientes. Esto ocasiona tanto cambios en la morfología corporal como un funcionamiento deficiente de algunos procesos del organismo. (11) Este desequilibrio puede deberse a 3 procesos fundamentales: ingesta inadecuada, malabsorción o por aumento de las demandas a nivel sistémico. La malnutrición suele asociarse a todos estos factores combinados en diferentes grados. (12)

La inflamación influye en el estado de nutrición a través de varios mecanismos. En primer lugar, su actividad produce un aumento de las necesidades energéticas a nivel sistémico, es decir, aumenta el metabolismo basal. En segundo lugar, puede producir una hiporexia o incluso anorexia asociada, por lo que al disminuir la ingesta aumenta el riesgo de malnutrición. (8) Y en tercer lugar las citoquinas proinflamatorias circulantes parecen ser un factor importante en la etiopatogenia de la caquexia. (11) Inducen la producción de proteínas de fase aguda, lo que desencadena una alteración en el metabolismo de glúcidos y lípidos a nivel hepático; se produce también anemia, anorexia y pérdida de peso (especialmente de músculo esquelético y masa magra). La caquexia es el estadio final de la malnutrición, y parece ser consecuencia de una relación alterada entre citoquinas, neuropéptidos, hormonas de estrés y sustratos del metabolismo intermedio (13). De forma similar, la actividad inflamatoria incrementada puede contribuir en la malnutrición de los pacientes con esclerodermia. (11)

En general el riesgo de malnutrición en esclerodermia es moderado y varía en función del tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de afectación gastrointestinal y la severidad de la enfermedad. (14) La frecuencia de malnutrición oscila entre el 5,3% y el 55,6%, en función de los criterios diagnósticos empleados (15). Turk et al. encontraron que los pacientes con esclerodermia sistémica tienen un riesgo de malnutrición aumentado (criterios MUST) (61,2% bajo riesgo, 15,3% riesgo intermedio y 23,5% alto riesgo) y que cuando está presente tiene un efecto negativo sobre la evolución de la enfermedad. No hallaron diferente prevalencia de malnutrición entre la forma difusa y limitada. (11)

La microstomía y la afectación intestinal son los factores más importantes asociados con la malnutrición. Se ha descrito también que la afectación cutánea es mayor cuando el riesgo de malnutrición es elevado y que puede ser un factor determinante para el riesgo de malnutrición y enfermedad gastrointestinal severa. (11,16)

Turk et al. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de malnutrición por razón de edad, sexo, nivel educativo y socioeconómico, ni con el tipo de enfermedad o su duración. Tampoco se observó relación significativa entre el riesgo de malnutrición y FVC, DLCO, afectación cardíaca, afectación esofágica ni gástrica. (11) Sin embargo, Yalcinkaya et al. encontraron que los pacientes con riesgo medio o alto de malnutrición tenían más frecuentemente función pulmonar limitada, afectación pulmonar, HTP y alteración capilar que aquellos con bajo riesgo. (16) En un artículo de Preis et al. los pacientes con malnutrición tienen más frecuentemente afectación cardíaca, de manera significativa (17)

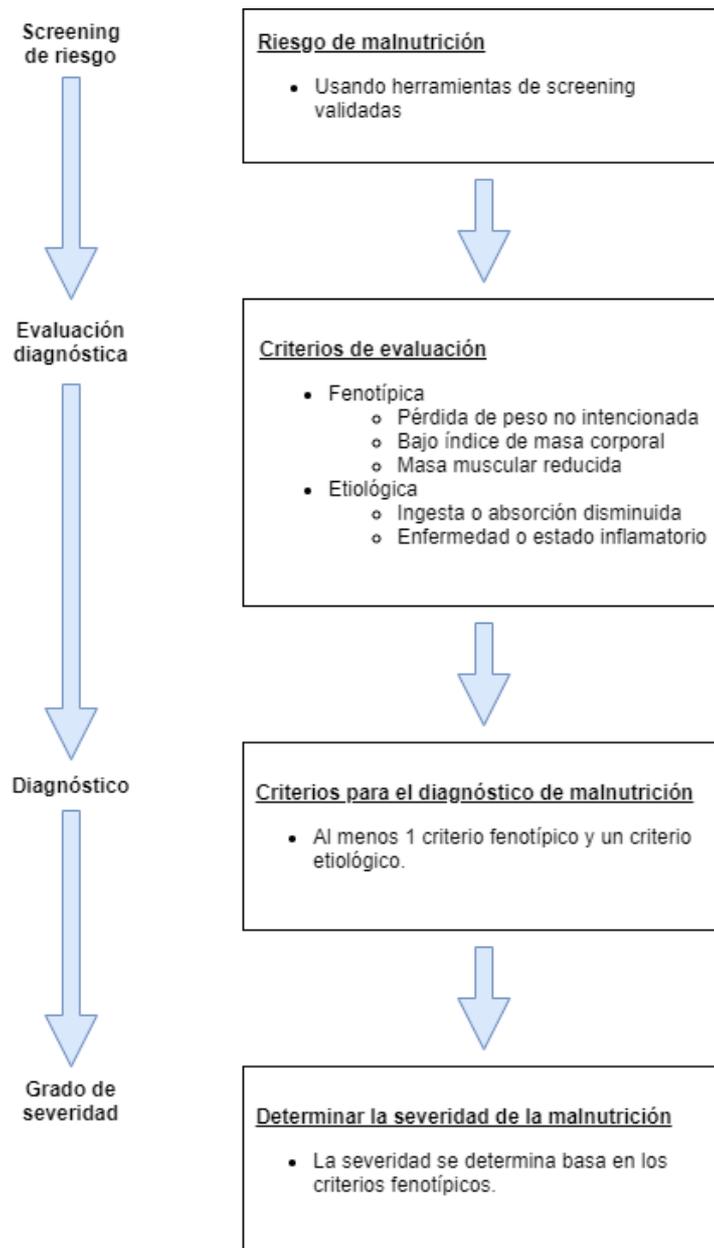
Sin embargo, no solo la afectación gastrointestinal ha demostrado influencia en el estado nutricional de los pacientes con esclerodermia. Caporali et al. describieron la asociación entre la actividad de la enfermedad y la malnutrición (18), aunque esta relación está mucho menos estudiada.

Herramientas diagnósticas

En muchos estudios, y en la mayoría de los consultados en este trabajo, se ha utilizado la escala MUST, pero no es una herramienta ampliamente aceptada en Europa. (15) Recientemente se publicaron los criterios GLIM (*Global Leadership Initiative on Malnutrition*), con el objetivo de unificar la herramienta con la que se evalúa la prevalencia de malnutrición, cómo se incide sobre ella y qué resultados se obtienen, de manera que todos los estudios sean comparables. Cuenta con diferentes pasos: screening con herramientas validadas, evaluación diagnóstica basada en criterios fenotípicos (pérdida de peso no intencionada, bajo IMC, reducción de la masa muscular) y etiológica (menor ingesta o absorción, enfermedad inflamatoria / carga de enfermedad). El diagnóstico se obtiene si se tiene más de un criterio de cada tipo, pero la gravedad se evalúa en base a los criterios fenotípicos. (12)

Todos los estudios señalan que existe un riesgo aumentado de desnutrición en los pacientes con esclerosis sistémica. Sin embargo, la prevalencia varía según la herramienta diagnóstica utilizada. Utilizando los criterios GLIM se encontró hasta un 62,5%, que es una prevalencia mayor que la estimada con otras herramientas. Concluyeron que lo más importante era valorar el porcentaje de pérdida de peso no intencionada, la presencia de síntomas gastrointestinales y el análisis de la composición corporal. (15)

Ilustración 1



Traducción esquema diagnóstico criterios GLIM (12)

Wojteczek et al. compararon varias herramientas diagnósticas para el estudio de prevalencia de malnutrición en esclerodermia. Encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la prevalencia de malnutrición hallada por GLIM en comparación con otros métodos. En este estudio postulaban que esta diferencia puede deberse que los criterios GLIM incluyen cualquier condición gastrointestinal crónica que impacte en la asimilación o absorción de comida y la reducción de masa muscular. Creen que por ello estos criterios pueden ser capaces de identificar una mayor proporción de pacientes en riesgo o en estados incipientes de enfermedad. Observaron que el análisis de la composición corporal puede indicar un estadio precoz de

malnutrición (ya que detecta la reducción de la masa muscular), así como una medición aislada de IMC no es útil para la valoración de la malnutrición, solo puede excluir a pacientes que sí se beneficiarían de una intervención nutricional, aunque es cierto que un bajo IMC se asocia a mayor mortalidad. (15)

El estado nutricional de los pacientes con esclerodermia debería evaluarse en cada visita, de forma rutinaria. (11) La existencia de malnutrición ensombrece el pronóstico y disminuye la calidad de vida, sobre todo si la malnutrición es severa. (17) Sin embargo, con una intervención a tiempo es posible mejorar mucho tanto el estado funcional como la esperanza de vida de los pacientes. (15)

Justificación del tema

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune que puede llegar a afectar a la mayoría de los órganos y que empeora mucho la calidad de vida de los pacientes. Por eso es muy importante intentar abordar la enfermedad de una manera integral, valorando todas las perspectivas y dimensiones de su tratamiento.

El estudio de la malnutrición en la esclerodermia está adquiriendo creciente relevancia, dado que se ha demostrado que tiene una repercusión importante en el pronóstico y calidad de vida de los pacientes. Detectar pacientes en riesgo o en estadios tempranos de malnutrición es fundamental, ya que una temprana intervención puede mejorar mucho la vida de las personas con esclerodermia. En este estudio vamos a utilizar los criterios GLIM para evaluar el estado nutricional de los pacientes, ya que tienen una mayor sensibilidad en la detección del riesgo de malnutrición. Hasta la fecha no hay trabajos publicados en pacientes con esclerodermia utilizando estos criterios, por lo que creemos que puede aportar información muy útil.

Por otro lado, si bien la relación de la afectación gastrointestinal con la malnutrición ha sido bastante estudiada en los pacientes con esclerodermia, no lo ha sido tanto la influencia de la actividad de la enfermedad y la inflamación. Esperamos que con este estudio se esclarezca más esta relación que puede existir entre ambos y que algunos autores de los antes citados ya señalan.

En resumen, la esclerodermia es una enfermedad crónica con componente inflamatorio y afectación sistémica, y como consecuencia quien la padece puede tener afectado su estado nutricional. Al ser pacientes que acuden asiduamente a las consultas de Medicina Interna o Reumatología, es importante conocer el riesgo real que tienen de malnutrición y qué consecuencias pueden tener en la evolución de su enfermedad, ya que realmente está en nuestra mano intervenir en ello.

Hipótesis y objetivos

Se postula que la presencia de desnutrición en pacientes con enfermedades crónicas, como la esclerosis sistémica, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones clínicas y mortalidad.

El **objetivo principal** de este estudio es:

1. Analizar si la alteración del estado nutricional es un factor predictor de complicaciones clínicas a corto y a largo plazo en pacientes con esclerosis sistémica

También se pretende estudiar los siguientes **objetivos secundarios**:

2. Aplicar los nuevos criterios GLIM para el diagnóstico de malnutrición en los pacientes con esclerodermia y comprobar si la prevalencia obtenida se asemeja a los de otros estudios similares.
3. Evaluar el desempeño de los criterios GLIM como predictores de la evolución de los pacientes con esclerodermia.
4. Valorar qué diferencias analíticas presentan los pacientes que tienen malnutrición y los que no.
5. Estudiar la relación de la actividad de la enfermedad y de los marcadores de inflamación con el riesgo de malnutrición.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio observacional longitudinal prospectivo de una cohorte histórica de pacientes diagnosticados de esclerodermia, controlados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza. El período analizado fue el comprendido entre junio de 2015 y junio de 2020. Utilizamos la clasificación de ACR/EULAR 2013 para el diagnóstico y clasificación de los pacientes (5). Se incluyeron también los pacientes de nuevo diagnóstico comprendidos en este período de tiempo.

Criterios de inclusión

- Edad mayor de 18 años
- Firma del consentimiento informado

Criterios de exclusión

- Preesclerodermia: dado que este grupo de pacientes no presenta afección visceral, por definición.
- Tener dependencia física o mental que impidiese el seguimiento ambulatorio.
- Padecer neoplasia activa.
- Padecer infección crónica activa.
- No aceptación de participación en el estudio.

Si la inclusión era factible, se informaba al paciente de forma verbal y mediante un documento escrito del objetivo del estudio (anexo I) y se le ofrecía la posibilidad de participación. En caso de aceptar, se cumplimentaba un documento específico de consentimiento informado (anexo II) y se procedía a la recogida del conjunto mínimo de datos (CMD).

Se realizó un seguimiento en la Consulta de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de forma semestral hasta cumplir el tiempo de estudio programado. En caso de necesidad por motivos clínicos, el paciente podía ser valorado entre dichas consultas. Se consideró concluido el estudio en marzo de 2020.

En cada consulta se valoraron los parámetros de ecocardiograma, función respiratoria y analítica (VSG, PCR e IL-6) obtenidos, con un plazo máximo de un mes de diferencia. En aquellos pacientes

que no contaban con manometría esofágica y capilaroscopia previa, se realizaron en una única ocasión durante el período del estudio haciéndolos coincidir con alguna de las visitas de seguimiento.

Para el diagnóstico de malnutrición se recogieron datos demográficos (edad, sexo), antropométricos (talla y peso corporal) y analíticos (glucosa, albúmina, proteínas totales, colesterol total, LDL, TGI, HDL) a través de la historia clínica.

Se excluyeron del estudio aquellas pruebas complementarias realizadas en un tiempo mayor a $\pm 1,5$ meses respecto a la determinación de los biomarcadores analizados.

Es remarcable que el corte inicial de cada paciente se hizo corresponder con el momento de la cita que el paciente tenía prevista previamente a proponerle su participación en el estudio.

Como resultados clínicos se valoraron las complicaciones clínicas (número de hospitalizaciones, número de infecciones ambulatorias y hospitalarias, número de visitas a urgencias, número de visitas a consulta de atención primaria) y la mortalidad, datos recogidos a través de la historia clínica de los pacientes.

Para el diagnóstico de desnutrición se emplearon los criterios GLIM, recientemente publicados tras una minuciosa elaboración en la que participaron miembros de las principales sociedades de nutrición clínica: Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN), Federación Latinoamericana de Terapia Nutricional, Nutrición Clínica y Metabolismo (FELANPE) y Sociedad de Nutrición Parenteral y Enteral de Asia (PENSA). (12)

Análisis estadísticos

Se realizó un estudio descriptivo de las variables del estudio: para las variables cuantitativas calculamos las medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico) en función de si seguían una distribución normal o no. En las variables cualitativas expresamos los resultados con frecuencias absolutas y porcentajes.

En segundo lugar, se realizó un análisis bivalente entre la variable de IMC < 20 de forma aislada o combinada con la IL6 (criterios GLIM de malnutrición) y el resto de las variables. Para este análisis se utilizó el estadístico Chi-Cuadrado de Pearson, si las variables independientes eran cualitativas, analizando los residuales de Haberman para determinar entre que categorías de las variables existía asociación. Para las variables cuantitativas, se utilizaron los estadístico t-

Student y ANOVA si las distribuciones eran normales o, U de Mann-Whitney y Kruskal-Wallis si no seguían distribuciones normales. La normalidad de las variables cuantitativas continuas se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk en función del número ítems analizado.

De forma secuencial y con el objetivo de conocer si existían diferencias estadísticamente significativas en la ocurrencia de eventos graves a lo largo del seguimiento del estudio entre los pacientes que cumplían los criterios GLIM de malnutrición, se realizaron dos técnicas; la gráfica mediante las curvas de Kaplan-Meier y la analítica mediante el test de log Rank, una vez comprobado que se cumplían la condición de riesgos proporcionales.

El nivel de significación se fijó en $p < 0,05$ y los programas estadísticos empleados fueron Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0 con licencia de la Universidad de Zaragoza y el análisis epidemiológico de datos de la Xunta de Galicia (EPIDAT) 3.0 (357).

Confidencialidad y anonimato

El estudio siguió las directrices fundamentales de la Declaración Internacional de Helsinki y previo a su implantación fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA). Todos los pacientes y familiares fueron informados de las características y objetivos (anexo I). Previo a su inclusión, firmaron los documentos de consentimiento informado (anexo II).

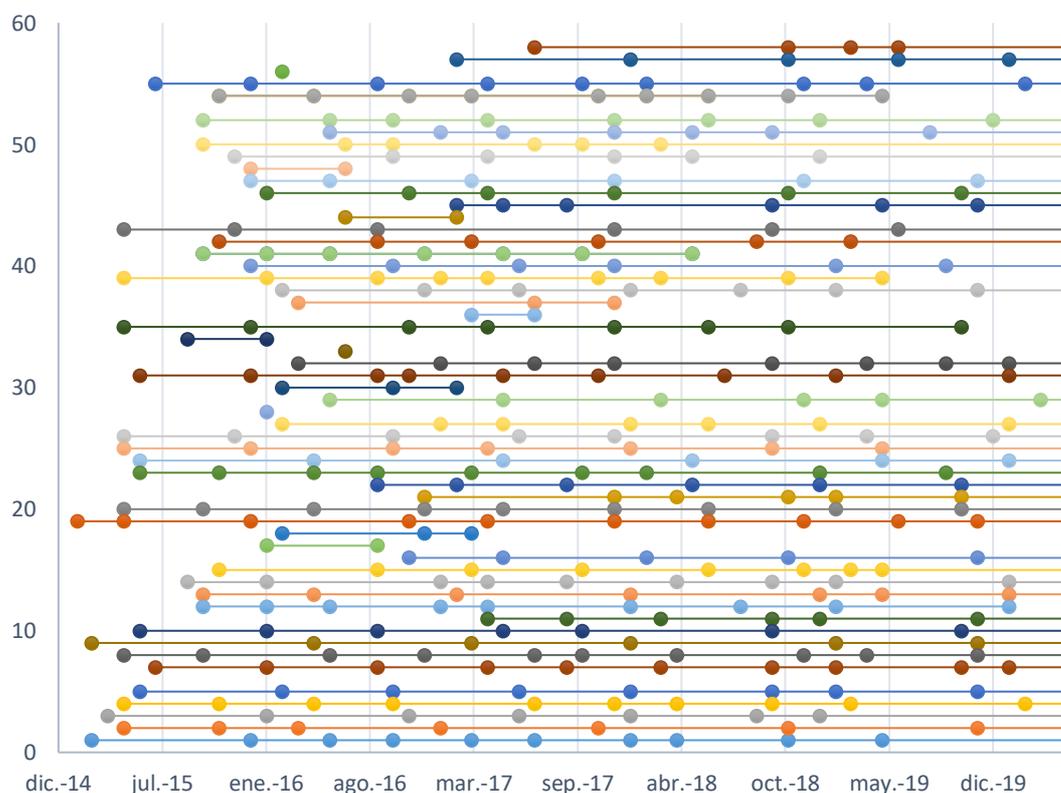
Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud (SNS). De esta manera se garantizó la más absoluta anonimidad de los pacientes, así como también que los datos no fueran utilizados para otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente. De igual manera, el proyecto se diseñó siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica. Durante todo el estudio, tanto en la base de datos empleada para su registro y posterior análisis, no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiese una nueva revisión de la historia.

Resultados

Durante el periodo comprendido entre junio de 2015 y junio de 2020 se reclutaron un total de 56 pacientes. Cuatro pacientes fueron diagnóstico “de novo” durante el período de inclusión y se produjeron 7 fallecimientos (2 de ellos completaron 2 cortes de seguimiento, uno completó 3, otro completó 7 y 3 alcanzaron los 9 cortes). Dos pacientes no completaron el seguimiento, en un caso por negativa a continuar los controles médicos y en otro caso por retorno a país de origen. Ambos únicamente completaron el primer corte. En 3 pacientes, el seguimiento fue inconstante por dificultades intrínsecas para la realización de las diversas pruebas complementarias.

Un único paciente completó 66 meses de seguimiento prospectivo, 9 pacientes 54 meses, 19 pacientes fueron seguidos durante 48 meses, 29 pacientes durante 42 meses, 40 pacientes fueron seguidos durante 36 meses, 43 pacientes completaron 30 meses de seguimiento, 51 pacientes completaron el estudio con 5 cortes (24 meses), 52 pacientes cumplieron 4 cortes de seguimiento (18 meses), 51 cumplieron un seguimiento de 3 cortes de seguimiento (12 meses), 53 pacientes fueron seguidos durante 6 meses y, finalmente, 56 fueron incluidos en el momento basal.

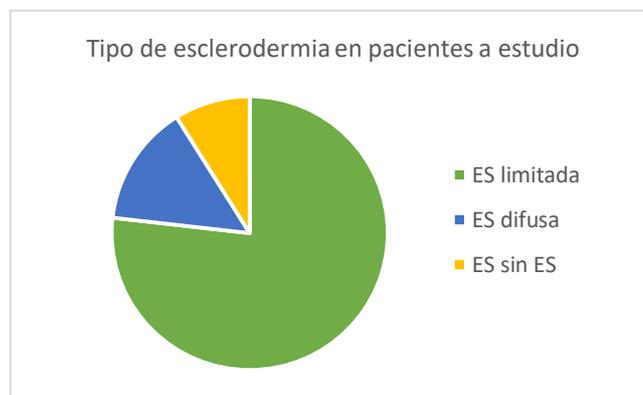
Ilustración 2: seguimiento de los pacientes



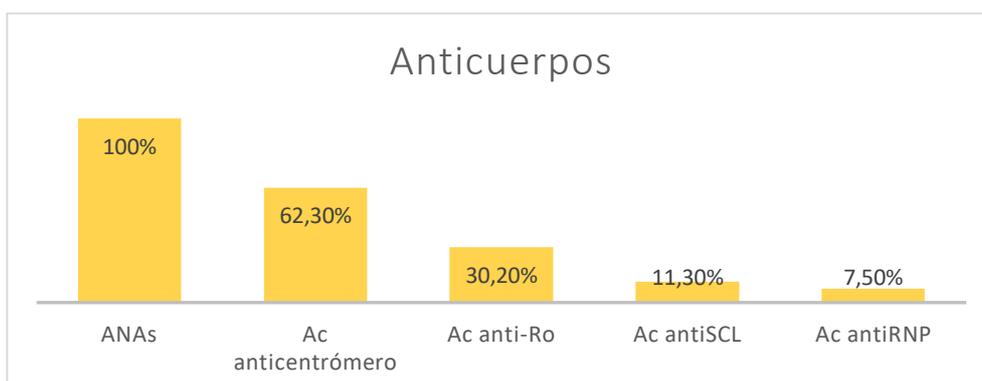
Aunque completaron sus seguimientos pertinentes, se despreciaron las pruebas complementarias realizadas en un tiempo mayor a 1,5 meses de la determinación de los biomarcadores objeto del estudio, por lo que en cada uno de los cortes no se dispuso de todos los datos de las variables esperadas.

Clasificación de pacientes

La puntuación media en el momento de inclusión del estudio según los criterios clasificatorios ACR-EULAR de Esclerosis Sistémica fue de $12,5 \pm 4,0$ puntos. Utilizando la clasificación de Leroy y Medsger 2001, el grupo mayoritario fue el de Esclerodermia limitada (ESl) con afectación de 43 pacientes (76,8 %), seguido del grupo con Esclerodermia difusa (ESd) con 8 pacientes (14,3%) y, por último, de Esclerodermia sine Esclerodermia con 5 pacientes (8,9 %).



De todos nuestros pacientes, la totalidad habían presentado anticuerpos antinucleares (ANAs) positivos, y 46 (82,1 %), anticuerpos específicos relacionados con la ES. El anticuerpo más prevalente fue el Ac anticentrómero, (ACAs) en 33 pacientes (62,3 %) seguido del Ac antiSCL en 6 pacientes (11,3 %), y del antiRNA polimerasa (antiRNP) en 4 pacientes (7,5 %). El anticuerpo anti-Ro fue positivo en 16 pacientes (30,2 %). Diez pacientes presentaron únicamente ANAs positivo.



Antecedentes

Datos sociodemográficos y antecedentes médicos

La población estudiada se compuso de 56 pacientes, 45 mujeres (80,4 %) y 11 hombres (19,6 %). La media de edad al inicio de la clínica fue de $44,4 \pm 17,1$ años y en el momento de reclutamiento al estudio de 59,5 años con un rango de edad comprendido entre los 22 y los 82 años. El tiempo medio de evolución de la enfermedad medido en años, desde el inicio del fenómeno de Raynaud (FR) fue de $13,7 \pm 12,9$ años (Mediana = 11; RI 17).

Entre los antecedentes personales de la población estudiada la comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial, con una afectación de 19 pacientes (33 %), seguida de la dislipemia en 12 pacientes (21,4 %). Tres pacientes (5,4 %) habían presentado neoplasia en los años previos que, en el momento del estudio, estaban sin actividad y 1 paciente (1,8 %) padecía cardiopatía isquémica.

Al inicio del estudio 29 pacientes (51,8 %) presentaban concomitantemente alguna otra enfermedad autoinmune, ya fuera sistémica como Síndrome de Sjögren, diagnosticado en 11 pacientes (19,6 %), u órgano-específica, tales como tiroiditis autoinmune en 9 pacientes (16,1 %), cirrosis biliar primaria en 5 (8,9 %) y celiaquía en 4 pacientes (7,1 %).

Manifestaciones clínicas en el periodo previo al estudio

El motivo de consulta inicial más frecuente fue la aparición de fenómeno de Raynaud, presente en 45 pacientes (80,4 %) seguido de la afectación de piel (úlceras digitales fundamentalmente) en 5 pacientes (8,9 %) y disnea en 4 pacientes (7,1 %) xeroftomía en 1 paciente (1,8 %) y las artralgiás en 1 paciente (1,8 %).

Durante la evolución de la enfermedad y previo al inicio del estudio 52 pacientes (92,8 %) presentaron FR, 33 (58,9 %) esclerodactilia, 23 (41,1 %) telangiectasias, 17 (30,4 %) úlceras digitales, 15 (26,8 %) dedos hinchados, 9 (16,1 %) engrosamiento de piel, 5 (8,9 %) cicatrices en el pulpejo, 2 pacientes (3,6 %) Hipertensión Arterial Pulmonar y 7 (12,6 %) Enfermedad Pulmonar Intersticial.

Malnutrición

Se analizó el número de visitas al Servicio de Urgencias, hospitalizaciones, número de visitas al centro de salud y visitas por parte de la consulta de enfermedades autoinmunes con la finalidad de conocer si había diferencias en función del índice de masa corporal.

El número total de ingresos medio en todo el período de seguimiento fue de 2 (SD 2,82) en los pacientes con IMC < 20 respecto a 0,9 ingresos (SD 1,46) en el grupo de pacientes con IMC > 20 ($p = 0,088$). Se analizó de igual forma el número de infecciones atendidas por Atención Primaria siendo la media de 0,9 (SD 1,19) en el subgrupo con menor IMC y de 0,88 (SD 1,05) en el subgrupo de mayor peso ($p = 0,954$). De estas infecciones, precisaron ingreso una media de 0,7 (SD 1,57) en el subgrupo de IMC < 20 y de 0,24 (SD 0,489) en el subgrupo de mayor peso ($p = 0,114$). De igual modo, la media de infecciones globales fue de 1,6 (SD 1,65) en el subgrupo de IMC < 20 y de 1,07 (SD 1,26) en el subgrupo de mayor peso ($p = 0,266$). Se analizó el número de visitas necesarias en la consulta específica de autoinmunes objetivándose una media de 11,2 (SD 9,15) visitas en el grupo de masa corporal más bajo respecto a 10,32 (SD 1,65) en el subgrupo con mayor IMC ($p = 0,754$). Finalmente, se analizó el número medio de visitas al Servicio de Urgencias siendo 3,2 (SD 3,65) y 2,48 (SD 3,46) respectivamente ($p = 0,559$).

Se analizaron los niveles de los diferentes marcadores inflamatorios respecto al IMC obteniendo una media de IL-6 de 7,87 pg/ml (SD 10,03) en el subgrupo de IMC < 20 respecto a 5,28 (SD 7,57) en el subgrupo de pacientes con mayor peso ($p = 0,458$). De igual forma, la PCR y la ferritina se encontraron más elevada en el subgrupo con IMC menor con unas medias de 0,62 (SD 0,89) y 101,86 (SD 142,79) respectivamente respecto a 0,39 (SD 0,78) y 63,06 (SD 50,25) del subgrupo de mayor peso, aunque sin diferencias significativas ($p = 0,427$ y $p = 0,508$).

El resto de los parámetros analíticos analizados se muestran en la **tabla 3**

Tabla 3

| | | Media | Desviación estándar | P |
|---|----------|---------|---------------------|-------|
| Fibrinógeno (mg/dl) | IMC > 20 | 385,92 | 66,93 | 0,712 |
| | IMC < 20 | 400,50 | 71,02 | |
| Hierro | IMC > 20 | 71,06 | 31,72 | 0,647 |
| | IMC < 20 | 77,43 | 26,23 | |
| Transferrina | IMC > 20 | 254,22 | 47,30 | 0,928 |
| | IMC < 20 | 252,16 | 55,39 | |
| Índice de saturación de transferrina | IMC > 20 | 22,26 | 9,53 | 0,528 |
| | IMC < 20 | 25,00 | 9,24 | |
| Vitamina B12 | IMC > 20 | 327 | 112,95 | 0,095 |
| | IMC < 20 | 437,4 | 154,28 | |
| Ácido fólico | IMC > 20 | 10,88 | 6,86 | 0,620 |
| | IMC < 20 | 12,76 | 5,86 | |
| Proteínas totales (g/dl) | IMC > 20 | 7,07 | 0,75 | 0,099 |
| | IMC < 20 | 7,41 | 0,50 | |
| Albúmina (g/dl) | IMC > 20 | 3,75 | 0,31 | 0,524 |
| | IMC < 20 | 3,83 | 0,38 | |
| Colesterol total (mg/dl) | IMC > 20 | 192,17 | 39,26 | 0,690 |
| | IMC < 20 | 197,8 | 41,02 | |
| Triglicéridos (mg/dl) | IMC > 20 | 127,13 | 68,35 | 0,908 |
| | IMC < 20 | 124,00 | 103,73 | |
| HDL (mg/dl) | IMC > 20 | 53,92 | 21,52 | 0,089 |
| | IMC < 20 | 67,00 | 20,13 | |
| LDL (mg/dl) | IMC > 20 | 112,33 | 34,58 | 0,945 |
| | IMC < 20 | 113,20 | 31,43 | |
| TSH (mu/L) | IMC > 20 | 4,02 | 1,94 | 0,862 |
| | IMC < 20 | 3,83 | 1,51 | |
| T4I | IMC > 20 | 1,09 | 0,17 | 0,968 |
| | IMC < 20 | - | - | |
| Vitamina D3 | IMC > 20 | 31,11 | 18,84 | |
| | IMC < 20 | - | - | |
| Hemoglobina (g/dl) | IMC > 20 | 13,5 | 1,64 | 0,478 |
| | IMC < 20 | 13,91 | 1,48 | |
| Volumen corpuscular medio (fL) | IMC > 20 | 91,48 | 7,12 | 0,516 |
| | IMC < 20 | 93,02 | 4,20 | |
| Leucocitos (/mm3) | IMC > 20 | 3940,91 | 1572,63 | 0,676 |
| | IMC < 20 | 4180,00 | 1859,99 | |
| Linfocitos (/mm3) | IMC > 20 | 1938,64 | 904,823 | 0,78 |
| | IMC < 20 | 1850,00 | 884,747 | |

Se calculó, según los criterios GLIM, aquellos pacientes que presentaban malnutrición. Del total de pacientes incluidos, 4 cumplieron el conjunto de IMC<20 y marcadores inflamatorios elevados. Se analizaron los diferentes resultados analíticos calculados obteniendo los resultados de la **tabla 4**

Tabla 4

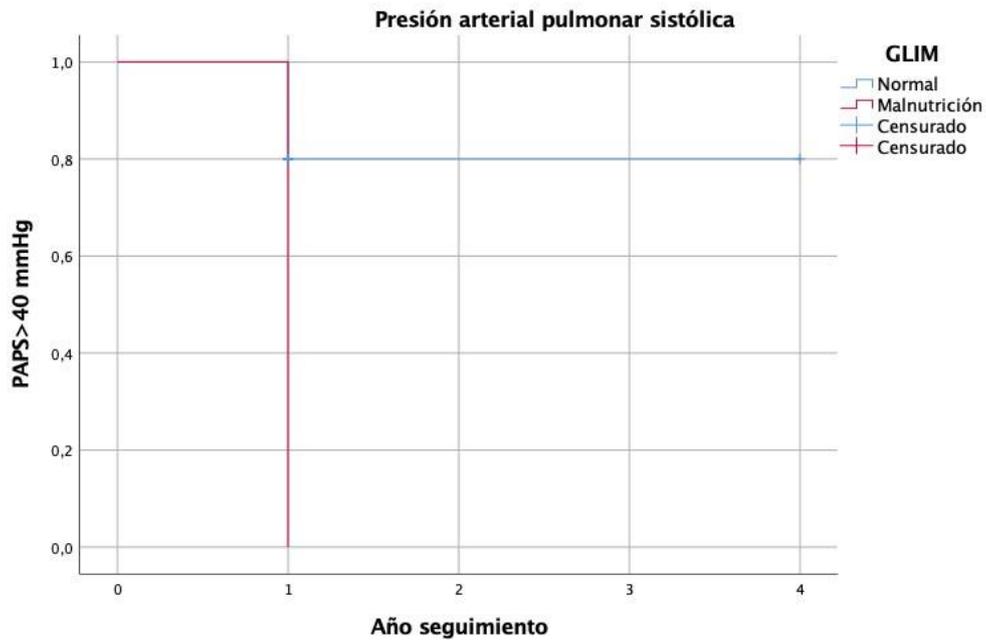
| | | Media | Desviación estándar | P |
|---|--------------------------|--------------|----------------------------|----------|
| Fibrinógeno (mg/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 383,00 | 62,48 | 0,114 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 491,00 | | |
| Hierro | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 74,95 | 31,04 | 0,273 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 54,00 | 16,09 | |
| Transferrina | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 253,29 | 45,23 | 0,907 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 257,03 | 86,54 | |
| Índice de saturación de transferrina | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 23,59 | 9,54 | 0,369 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 17,86 | 8,53 | |
| Vitamina B12 | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 333,61 | 127,05 | 0,275 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 462,50 | 96,87 | |
| Ácido fólico | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 10,93 | 6,70 | 0,008 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 16,92 | 1,24 | |
| Proteínas totales (g/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 7,12 | 0,73 | 0,896 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 7,17 | 0,43 | |
| Albúmina (g/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 3,79 | 0,32 | 0,158 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 3,52 | 0,28 | |
| Colesterol total (mg/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 192,43 | 38,16 | 0,940 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 190,67 | 61,85 | |
| Triglicéridos (mg/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 117,99 | 63,45 | 0,033 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 210,33 | 164,08 | |
| HDL (mg/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 56,16 | 21,53 | 0,571 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 63,67 | 32,02 | |
| LDL (mg/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 112,30 | 33,56 | 0,825 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 106,80 | 56,57 | |
| TSH (mu/l) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 4,10 | 1,88 | 0,811 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 3,63 | | |
| Hemoglobina (g/dl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 13,59 | 1,63 | 0,498 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 12,93 | 1,42 | |
| Volumen corpuscular medio (fl) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 91,80 | 6,91 | 0,862 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 91,1 | 3,29 | |
| Leucocitos (/mm3) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 3828,00 | 1530,51 | 0,018 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 6066,67 | 1778,58 | |
| Linfocitos (/mm3) | IMC > 20 e IL6 < 5 pg/ml | 1954,00 | 900,84 | 0,52 |
| | IMC < 20 e IL6 > 5 pg/ml | 1166,67 | 404,15 | |

El número total de ingresos medio en todo el período de seguimiento fue de 3 (SD 4,67) en los pacientes con criterios de malnutrición respecto a 0,92 ingresos (SD 1,41) en el grupo sin malnutrición ($p < 0,001$). Se analizó de igual forma el número de infecciones atendidas por Atención Primaria siendo la media de 0,67 (SD 0,58) en el subgrupo con criterios GLIM y de 0,91 (SD 1,41) respectivamente ($p = 0,702$). De estas infecciones, precisaron ingreso una media de 2 (SD 2,65) en el subgrupo con malnutrición y de 0,23 (SD 0,48) en el subgrupo normonutrido ($p < 0,001$). De igual modo, la media de infecciones globales fue de 2,67 (SD 2,08) y de 1,10 (SD 1,26) respectivamente ($p = 0,049$). Finalmente, se analizó el número medio de visitas al Servicio de Urgencias siendo 6,67 (SD 4,93) y 2,42 (SD 3,29) respectivamente ($p = 0,039$).

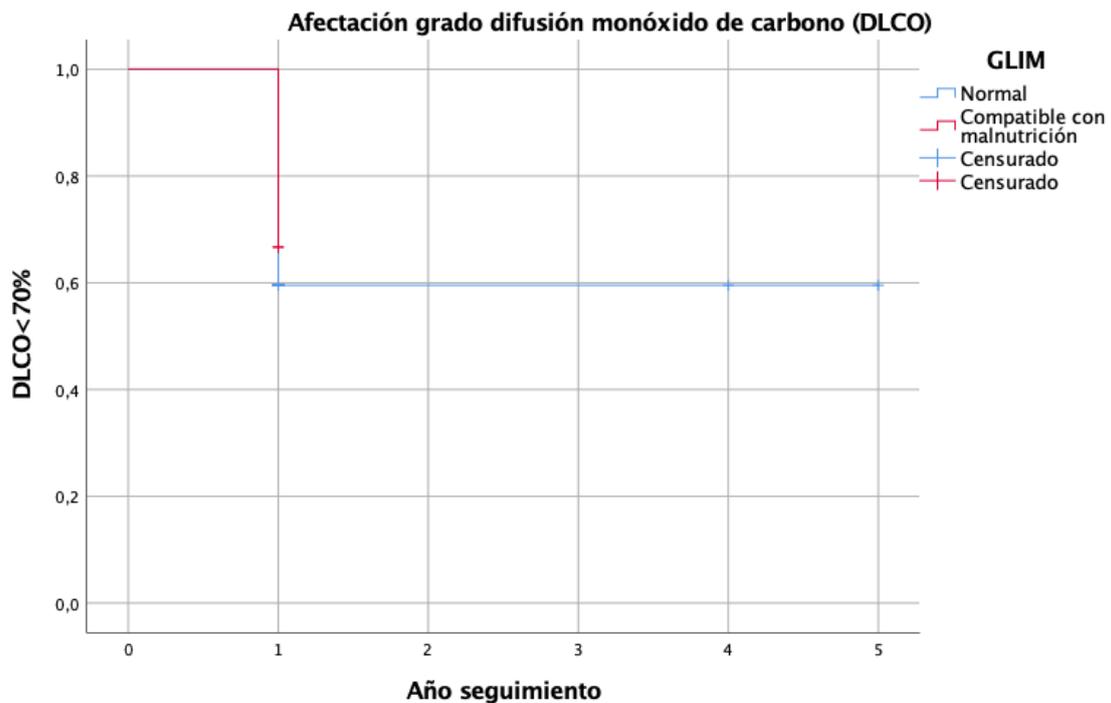
Se analizaron los parámetros de afectación cardíaca a través de la ecocardiografía. La TAPSE media fue de 24,5 (SD 0,71) en el grupo de pacientes con criterios compatibles con malnutrición y de 23,18 (SD 3,88) en el subgrupo normonutrido ($p = 0,637$). La IT media fue de 2,74 (SD 1,19) y 1,99 (SD 0,99) respectivamente ($p = 0,309$). De igual forma, la PAPs media estimada fue de 61 en el subgrupo malnutrido y de 30,76 (SD 14,61) con diferencias significativas ($p = 0,04$). El gradiente VD-AD medio estimado fue de 32,50 (SD 26,16) en el subgrupo con criterios de GLIM compatibles con malnutrición y 23,14 (SD 13,80) en el subgrupo sin criterios, sin diferencias significativas ($p = 0,373$). La afectación pulmonar, estimada mediante DLCO mostró una media de 64,73 (SD 37,21) en el subgrupo malnutrido y 74,83 (SD 20,95) en el subgrupo normonutrido, sin diferencias significativas ($p = 0,686$). La CVF calculada fue de 64,73 (SD 37,213) y 93,18 (SD 19,99) respectivamente, con una $p = 0,478$. Finalmente, se calculó el cociente FVC/DLCO con una media de 1,30 (SD 0,14) y 1,18 (SD 0,20) en ambos grupos, sin diferencias significativas ($p = 0,398$).

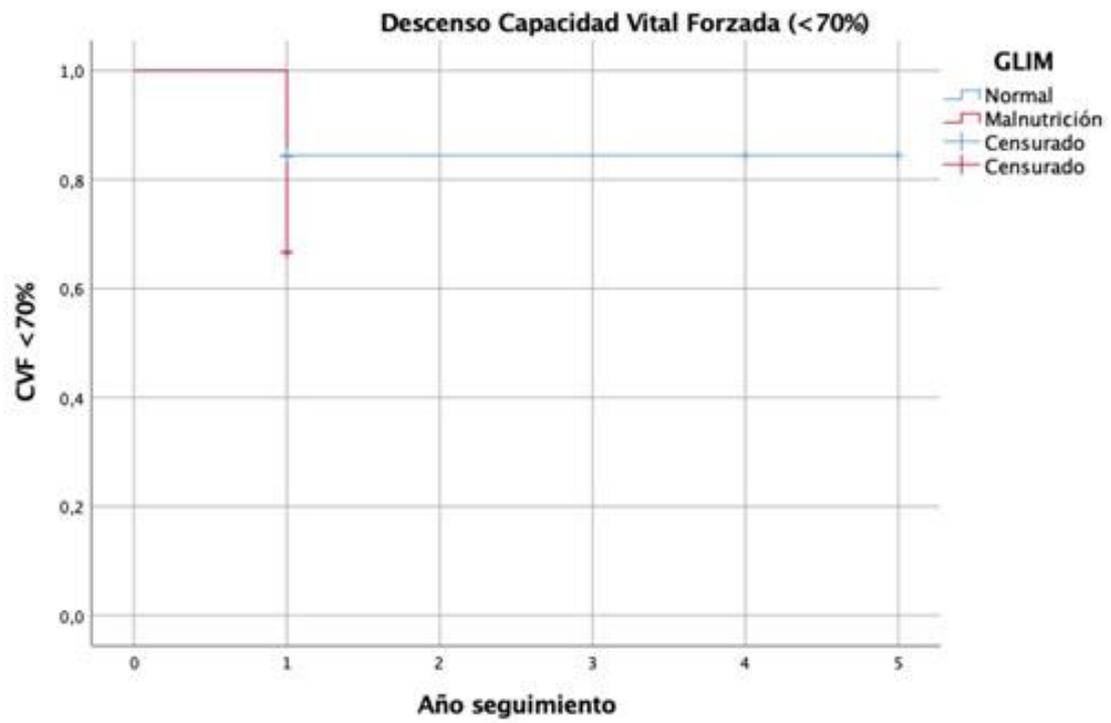
Dados los resultados obtenidos se realizó un estudio longitudinal donde se valoró la afectación cardíaca, medida a través del incremento de PAPS estimada, y pulmonar, medido mediante el descenso de la CVF y DLCO obteniendo los siguientes resultados.

Respecto a la afectación cardíaca, la totalidad de los pacientes con criterios GLIM compatibles con malnutrición presentaron un aumento de PAPS por encima de 40 mmHg en un plazo inferior a un año. En el grupo de pacientes sin malnutrición el tiempo medio hasta la afectación fue de 3,4 años (SD 2,93 - 3,87). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,068$).



La afectación pulmonar presentó una evolución similar, con una afectación en la totalidad de los pacientes con criterios GLIM compatibles con malnutrición tanto en el descenso de DLCO como de CVF en un plazo inferior a un año. En el grupo de pacientes sin malnutrición el tiempo medio hasta la afectación fue de 3,81 años (SD 2,787-3,98) para la DLCO y de 4,378 años (SD 3,95-4,8) en la CVF. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos ($p = 0,058$ y $0,627$ respectivamente).





Discusión

La malnutrición es una condición de riesgo que frecuentemente desarrollan los pacientes con Esclerosis Sistémica, y que supone un empeoramiento de su pronóstico. (8) En nuestro estudio un 7,1 % de los pacientes presentaban malnutrición con los criterios GLIM, incluyendo los marcadores inflamatorios como criterios etiológicos. Wojteczek et al. encontraron malnutrición moderada en la mitad de los pacientes (50 %), y malnutrición severa en un 12,5 % utilizando los criterios GLIM. Hasta donde conocemos, no se han publicado más estudios utilizando los criterios GLIM que investigaran la influencia de malnutrición en los pacientes con esclerodermia. En otros estudios consultados los valores de riesgo de malnutrición se calcularon con los criterios MUST. Con esa escala se encontraba un riesgo alto de malnutrición de entre 7,8 % y 17,4 % (11,14,17,18). Existe mucha variabilidad entre los resultados de prevalencia de malnutrición en los diferentes estudios. Las diferencias pueden deberse a la diferente proporción de pacientes con forma difusa y localizada, el número de pacientes, o el hecho de que algunos estudios solo tienen en cuenta a los pacientes ambulatorios, y otros incluyen a pacientes ingresados.

En nuestro estudio la mayoría de los pacientes presentaban la forma limitada (76,8 %), y solo un 14,3 % de la forma difusa, en contraste con otros estudios. Turk et al. 70,4 % de forma difusa y 29,6 % de forma limitada (11), Wojteczek et al. 41 % la forma difusa y 50,8 % la forma limitada. (15) De nuestros pacientes con ES limitada, tenían IMC < 20 ocho pacientes (18,6 %) y criterios GLIM dos (4,7 %). En el grupo con ES difusa, teníamos un paciente con IMC < 20 (20 %) y también un paciente con criterios GLIM (20 %). La mayoría de estudios no han encontrado diferencias significativas entre el riesgo de malnutrición en los diferentes tipos de esclerodermia (11), salvo el estudio de Baron et al. que sí encontró mayor riesgo significativo en el tipo difuso. (14) Sin embargo, sí que se ha encontrado que los pacientes con forma difusa tienen un menor IMC, aunque no tengan más riesgo de malnutrición. (15)

Algunos estudios afirman que el empleo del IMC por sí solo no es un buen predictor de malnutrición, ya que infraestima el riesgo y la necesidad de soporte nutricional. Aun así, se ha demostrado que existe una mayor mortalidad en los pacientes que tienen un IMC bajo. (15)

Cuando analizamos las visitas a urgencias, hospitalizaciones, visitas al centro de salud y a la consulta de autoinmunes en función únicamente del IMC, encontramos que los pacientes con un IMC < 20 tenían peores resultados de salud: más ingresos, más infecciones, más infecciones complicadas, mayor necesidad de seguimiento por parte de la consulta de AI y visitas a urgencias, pero no de manera significativa. Al analizar las analíticas de los pacientes, la IL-6, PCR

y ferritina estaban más elevadas, pero de nuevo de manera no significativa. Estos resultados van en línea con los resultados que hemos señalado antes, que el IMC de manera aislada no estima de manera fiable el riesgo de malnutrición.

Las herramientas empleadas habitualmente, como hemos descrito anteriormente, no suelen tener en cuenta la actividad y severidad de la enfermedad. En nuestro estudio hemos observado que al calcular los criterios GLIM combinando el $IMC < 20$ y los marcadores inflamatorios (IL-6), se obtienen resultados mucho más fiables para predecir el riesgo de malnutrición del paciente.

Con este ajuste, se encontró que de manera significativa los pacientes con criterios de malnutrición por GLIM tuvieron más infecciones, mayor número de visitas a urgencias y mayor número de ingresos durante el seguimiento. También de manera significativa, las infecciones que se complicaron y precisaron ingreso fueron más frecuentes en el subgrupo con malnutrición. En la analítica se encontró que los triglicéridos y los leucocitos estaban elevados de manera significativa en el grupo clasificado como malnutrición por los criterios GLIM.

No encontramos sin embargo un descenso de albúmina y de transferrina de forma significativa, al contrario que en otros estudios sobre la malnutrición asociada a la enfermedad. (19) Esta diferencia creemos que radica en el escaso número de pacientes con malnutrición incluidos en este estudio.

Los leucocitos elevados reafirman la presencia de un estado proinflamatorio en los pacientes que cumplen los criterios GLIM. Bañuls, de Marañón et al. publicaron un estudio sobre la malnutrición asociada a la enfermedad, incluyendo en su muestra pacientes con todo tipo de patologías. Describieron que los leucocitos de los pacientes malnutridos producían significativamente más citoquinas proinflamatorias: TNF alfa, IL6 y las moléculas de adhesión VCAM-1 (vasculares) e ICAM-1 (intercelulares). Estudiaron las mitocondrias de estos leucocitos y encontraron un menor consumo de oxígeno y potencial de membrana, que son indicadores de disfunción mitocondrial, así como una mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).(19) Las ROS se han relacionado en otros trabajos con la malnutrición; se cree que el estrés oxidativo se retroalimenta con el estado inflamatorio, siendo cada uno mantenedor del otro. Además, la disminución en la asimilación de nutrientes hace que el organismo cuente con menos sustancias antioxidantes para neutralizar las ROS. (20) Por último en este estudio determinaron que tanto la inflamación como el estrés oxidativo conducen a un estrés del retículo endoplasmático (medido por una mayor concentración de CHOP, ATF6 y P-eIF2 alfa), y todo ello puede desencadenar o acentuar la malnutrición en estos pacientes. (19)

El estrés del retículo endoplasmático está cobrando cada vez mayor importancia en la fisiopatología de muchas enfermedades sistémicas. Recientes estudios han relacionado el estrés del retículo endoplasmático con un aumento de la lipogénesis a través de la vía de la caspasa-2, cuya expresión es inducible por el estrés del ER. (21,22) Este podría ser un factor que explique por qué en nuestro estudio hemos encontrado un aumento significativo de los triglicéridos en los pacientes que cumplen criterios GLIM de malnutrición.

En nuestro estudio también hemos valorado en los pacientes la evolución de la afectación cardíaca y pulmonar, utilizando el ajuste de IMC con la actividad medida por IL-6.

En la ecocardiografía, aunque se observaron peores resultados en el subgrupo de malnutrición no fue con diferencias significativas salvo la presión arterial pulmonar sistólica media (PAPs media) estimada, que fue más elevada en el grupo con malnutrición con diferencias significativas. Los valores de función pulmonar no fueron significativamente peores en los pacientes malnutridos.

Cuando se revisaron los resultados de afectación cardíaca y pulmonar en un estudio longitudinal, todos los pacientes clasificados como malnutrición por los criterios GLIM presentaron un aumento de PAPs por encima de 40 mmHg en un plazo inferior a un año. En los pacientes sin malnutrición el tiempo fue mucho mayor (3-4 años), aunque sin diferencias significativas. De igual manera sucedió con la función pulmonar, en todos los pacientes con malnutrición por criterios GLIM tanto DLCO como CVF disminuyeron en el primer año, y los no malnutridos tardaron 3-4 años en afectarse, aunque no de manera significativa.

En otros estudios tampoco se ha encontrado relación significativa entre el riesgo de malnutrición y FVC o DLCO ni se encontró mayor afectación pulmonar en los pacientes malnutridos. (11,17,18) Sin embargo, de igual forma que en nuestro estudio, pudieron observar que el riesgo de malnutrición tiende a aumentar conforme los valores de FVC bajan. (11)

Es interesante plantear que al combinar los parámetros analíticos con las herramientas de diagnóstico de malnutrición podamos obtener una mejor estimación de la situación real de los pacientes. Desde hace años se remarca la importancia de la actividad inflamatoria en el estado nutricional, y hay cada vez más evidencia de que la desnutrición asociada a enfermedad se asocia al estado inflamatorio, y que cuanto más activo es más disminuye el IMC. (19) El principal problema es que no se dispone de un sistema válido para evaluar esta relación, por lo que la mayoría de los estudios consultados lo plantean de manera tangencial.

En el estudio de Caporali et al. encontraron que la malnutrición se asociaba independientemente con la actividad de la enfermedad, y con prealbúmina sérica baja de manera estadísticamente significativa. Concluyeron que el riesgo de malnutrición se asocia de forma significativa con la actividad de la enfermedad y no con la ingesta. (18) Es por esto por lo que es importante asociar marcadores inflamatorios a las escalas de malnutrición, ya que estas siempre tienen en cuenta la ingesta y no la actividad de la enfermedad, lo que puede infraestimar en gran medida el riesgo de estos pacientes.

La IL6 es una molécula que está adquiriendo creciente importancia en el manejo de la Esclerosis Sistémica. Es interesante su relación con la malnutrición desde dos puntos de vista. Por un lado, se está estudiando su relación con una mayor afectación digestiva: en un estudio de 2018, Zekovic et al. demostraron que la presencia del alelo C (variante del gen 174 C/G de IL6 en los pacientes con esclerodermia se asocia de manera significativa con un nivel más elevado de IL6, mayor afectación gastrointestinal y mayor distensión con respecto a los que no tienen el alelo C. (23) La influencia de la afectación gastrointestinal, como hemos señalado previamente, es discutida, y no todos los síntomas influyen de igual manera. La afectación esofágica y gástrica no parece asociarse con el riesgo de malnutrición, pero sí la microstomía y la afectación intestinal (hasta 2,5 veces más riesgo), teniendo especial relevancia el sobrecrecimiento bacteriano, que puede desencadenar alteraciones del ritmo deposicional, malabsorción... (11)

En segundo lugar, varios estudios han demostrado la asociación de la IL6 con la actividad de la enfermedad. La IL-6 tiene una alta sensibilidad para detectar la afectación cardiopulmonar y la actividad clínica (6). Se ha encontrado relación significativa entre los niveles de IL-6 y la actividad articular y periarticular valorada mediante ecografía. (24) También se ha hallado de manera significativa que los niveles de IL-6 se asocian con la severidad de los síntomas y bajo grado de elasticidad cutánea (fibrosis). (25)

Debido al pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, no podemos afirmar que la IL-6 junto con la escala GLIM sea un marcador fiable de cómo influye la actividad de la enfermedad en el paciente, pero los resultados son esperanzadores. Si consiguiéramos predecir con suficiente sensibilidad qué pacientes están en riesgo de malnutrición, utilizando un cuestionario y una analítica, la intervención nutricional estaría al alcance de muchos más pacientes y conseguiríamos un abordaje de la Esclerosis Sistémica más completo y funcional.

Conclusiones

1. Los pacientes con esclerosis sistémica que tienen malnutrición presentan un mayor número de complicaciones y de forma más precoz que aquellos que no la tienen.
2. Un porcentaje no despreciable de pacientes con esclerodermia tienen riesgo de sufrir malnutrición.
3. Los criterios GLIM de malnutrición han sido más fiables que el IMC de forma aislada para detectar diferencias significativas entre los parámetros analíticos, clínicos y funcionales de los subgrupos a estudio.
4. La malnutrición está muy relacionada con la actividad de la enfermedad, y puede ser beneficioso incluir parámetros analíticos del estado inflamatorio en el screening del estado nutricional.
5. La IL-6 combinada con el IMC es un buen indicador de pacientes en riesgo de malnutrición.
6. Sería adecuado realizar una evaluación del estado nutricional de los pacientes con esclerodermia de manera periódica, ya que una intervención precoz puede evitar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad.

Bibliografía

1. Barsotti S, Orlandi M, Codullo V, Di Battista M, Lepri G, Rossa A Della, et al. One year in review 2019: Systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; Vol. 37: p. S3–14.
2. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2019; Vol. 22: p. 2096–107.
3. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246–55.
4. Wollheim FA. Classification of systemic sclerosis. Visions and reality. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44:1212–6.
5. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2013; 65(11):2737–47.
6. Gracia Tello B del C. Estudio de marcadores inflamatorios asociados a esclerodermia [tesis doctoral]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2019.
7. Furue M, Mitoma C, Mitoma H, Tsuji G, Chiba T, Nakahara T, et al. Pathogenesis of systemic sclerosis—current concept and emerging treatments. *Immunol. Res*. 2017; Vol. 65. p. 790–7.
8. Codullo V, Cereda E, Crepaldi G, Cappello S, Montecucco C, Caccialanza R, et al. Disease-related malnutrition in systemic sclerosis: Evidences and implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2015; Vol. 33 p. 190–4.
9. Raschi E, Chighizola CB, Cesana L, Privitera D, Ingegnoli F, Mastaglio C, et al. Immune complexes containing scleroderma-specific autoantibodies induce a profibrotic and proinflammatory phenotype in skin fibroblasts. *Arthritis Res Ther*. 2018; 20(1):187.
10. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001; 28(7):1573–6.
11. Türk İ, Cüzdan N, Çiftçi V, Arslan D, Doğan MC, Unal İ. Malnutrition, associated clinical factors, and depression in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Clin Rheumatol*.

2020; 39(1):57–67.

12. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38(1):1–9.
13. Delano MJ, Moldawer LL. The origins of cachexia in acute and chronic inflammatory diseases. *Nutr Clin Pract. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2006; Vol. 21 p. 68–81.
14. Baron M, Hudson M, Steele R, Pope J, Markland J, Robinson D, et al. Malnutrition is common in systemic sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group database. *J Rheumatol.* 2009; 36(12):2737–43.
15. Wojteczek A, Dardzińska JA, Małgorzewicz S, Gruszecka A, Zdrojewski Z. Prevalence of malnutrition in systemic sclerosis patients assessed by different diagnostic tools. *Clin Rheumatol.* 2020; 39(1):227–32.
16. Yalcinkaya Y, Erturk Z, Unal AU, Kaymaz Tahra S, Pehlivan O, Atagunduz P, et al. The assessment of malnutrition and severity of gastrointestinal disease by using symptom-based questionnaires in systemic sclerosis: is it related to severe organ involvement or capillary rarefaction at microcirculation? *Clin Exp Rheumatol.* 2020.
17. Preis E, Franz K, Siegert E, Makowka A, March C, Riemekasten G, et al. The impact of malnutrition on quality of life in patients with systemic sclerosis. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(4):504–10.
18. Caporali R, Caccialanza R, Bonino C, Klersy C, Cereda E, Xoxi B, et al. Disease-related malnutrition in outpatients with systemic sclerosis. *Clin Nutr.* 2012; 31(5):666–71.
19. Bañuls C, de Marañón AM, Castro-Vega I, López-Doménech S, Escribano-López I, Salom C, et al. Role of endoplasmic reticulum and oxidative stress parameters in the pathophysiology of disease-related malnutrition in leukocytes of an outpatient population. *Nutrients.* 2019; 11(8).
20. Ghone RA, Suryakar AN, Kulhalli PM, Bhagat SS, Padalkar RK, Karnik AC, et al. A study of oxidative stress biomarkers and effect of oral antioxidant supplementation in severe acute malnutrition. *J. clin. diagn. res.* 2013; 7(10).

21. Kim JY, Garcia-Carbonell R, Yamachika S, Zhao P, Dhar D, Loomba R, et al. Er stress drives lipogenesis and steatohepatitis via caspase-2 activation of S1P. *Cell*. 2018; 175(1):133-145.
22. Hernández-Alvarez MI, Sebastián D, Vives S, Ivanova S, Bartoccioni P, Kakimoto P, et al. Deficient endoplasmic reticulum-mitochondrial phosphatidylserine transfer causes liver disease. *Cell*. 2019; 177(4):881-895.
23. Zekovic A, Vreca M, Spasovski V, Andjelkovic M, Pavlovic S, Damjanov N. Association between the -174 C/G polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) gene and gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018; 37(9):2447–54.
24. Karalilova R, Kazakova M, Sapundzhieva T, Dichev V, Batalov Z, Sarafian V, et al. Serum YKL-40 and IL-6 levels correlate with ultrasound findings of articular and periarticular involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2019; 39(11):1841–8.
25. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Pacheco Y, Acosta-Ampudia Y, Rodríguez-Jimenez M, et al. Cytokine imbalance in patients with systemic sclerosis and resilience: the key role of interleukin-6. *Clin Exp Rheumatol*. 2019; Vol. 37 p. 15–22.

Anexo I: Información al paciente sobre el Estudio de nuevos marcadores en la Esclerosis Sistémica

Proyecto de investigación titulado: Estudio de nuevos marcadores en la Esclerosis Sistémica

Investigador principal: Dra. Gracia Tello

Servicio: Medicina Interna-Enfermedades Autoinmunes

Introducción:

La esclerodermia (también conocida como esclerosis sistémica) es una enfermedad crónica que hace que la piel se torne gruesa y se endurezca, provoca una acumulación de tejido cicatrizante y produce daño a los órganos internos como el corazón y los vasos sanguíneos, los pulmones, el estómago y los riñones. Los síntomas de la esclerodermia varían ampliamente y pueden ser menores o hasta presentar un riesgo para la vida, dependiendo de lo extendida que esté la enfermedad y de las partes del cuerpo que estén afectadas.

La esclerodermia es relativamente inusual. En su mayoría, mujeres de 30 a 50 años. La causa de la esclerodermia no se conoce. Existen distintos tipos de esclerodermia y enfermedades relacionadas. Asimismo, los nombres pueden ser confusos. Los dos tipos principales son la localizada (la cual afecta la piel del rostro, las manos y los pies) y la sistémica (la cual también puede afectar los vasos sanguíneos y los principales órganos internos).

Aunque la causa no se conoce múltiples estudios refieren que factores genéticos (genes diferentes) parecen ser importantes en la enfermedad. Si bien la exposición a ciertas sustancias químicas podría influir en que algunas personas tengan esclerodermia, la gran mayoría de los pacientes con esclerodermia no presentan antecedentes de exposición a ninguna toxina sospechosa. Es probable que la causa de la esclerodermia sea más complicada.

En algunos estudios se identifican diferentes moléculas (como la IL-6, IL-10, TNF-a, HFG) que parece que juegan un papel importante como mediadores en la cascada de inflamación de esta enfermedad. Sin embargo, muy pocos estudios intentan ver las variaciones de estos marcadores a lo largo del tiempo y, mucho menos, asociarlos de manera global con los brotes o la posible clínica que pueda surgir a lo largo de la evolución de la Esclerosis sistémica.

Objetivos:

Le solicitamos su participación en este proyecto de investigación cuyo objetivo principal es cuantificar diferentes valores clínicos, analíticos y pruebas complementarias a lo largo del tiempo con la finalidad de conocer su asociación con la Esclerosis sistémica y poder ver su relación con la clínica y la actividad de la enfermedad.

Beneficios:

Es posible que de su participación en este estudio no se obtenga un beneficio directo. Sin embargo, profundizar en la descripción de esta enfermedad sin duda repercutirá en una mejor identificación de los pacientes, y quizás en poder realizar un diagnóstico en estados más precoces de la evolución. Finalmente, el estudio intentará relacionar los diferentes brotes de la enfermedad con dichos parámetros, con la finalidad de poder realizar en un futuro un diagnóstico precoz no sólo de la enfermedad, sino también de la actividad.

Participación:

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted no quiere participar, seguirá sus controles habituales con su especialista. Si usted acepta inicialmente participar y después no quiere completar el estudio, podrá abandonarlo sin ningún problema, y sus datos serán eliminados de la base de datos y en ningún caso se usarán para estudios posteriores. Para ejercer su derecho de revocación del consentimiento puede contactar con el investigador principal en nuestro centro, el Dr. Gracia Tello (Servicio de Medicina Interna, teléfono: 976 76 57 00)

El estudio consta de dos partes diferenciadas; un primer corte en el que se buscará la comparación entre los niveles basales de los diferentes biomarcadores entre el grupo de pacientes y el grupo de controles y una segunda fase en la que se analizarán las diferencias de los niveles de biomarcadores de los pacientes correlacionándolos con la evolución de la enfermedad mediante la información obtenida en las revisiones periódicas.

Para ello se obtendrá una muestra sanguínea de forma semestral, hábito dentro de la práctica habitual, en la que se solicitarán los diversos biomarcadores del estudio (Cistatina, IL-6, pro-BNP y Tronopina US) así como se realizarán las diversas pruebas complementarias (Ecocardiografía, Prueba de función respiratoria, capilaroscopia) establecidas en la guía de seguimiento de pacientes con Esclerodermia realizada por el grupo de enfermedades autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna.

La inclusión en el estudio no influirá en la realización de otras pruebas complementarias en el caso de que sean consideradas necesarias, así como tampoco en el tratamiento prescrito a estos pacientes.

Las muestras obtenidas podrán ser congeladas y almacenadas en un biobanco con la finalidad de poder ser procesadas en un futuro, tanto para esto como para otros estudios, con la única finalidad de investigación.

Procedimientos del estudio:

Si usted acepta participar en este estudio, deberá firmar el consentimiento informado. A continuación, los datos clínicos relevantes en el diagnóstico de su enfermedad serán incluidos en una base de datos codificada, donde no serán identificables datos personales suyos. Esta base de datos incluirá un apartado específico de seguimiento donde se recogerán los tratamientos que usted vaya recibiendo, efectos secundarios, resultados analíticos evolutivos y eventuales recaídas. Estos datos se actualizarán periódicamente durante sus visitas de seguimiento en las consultas externas de nuestro servicio, sin que esto suponga un esfuerzo o un tiempo adicional para usted.

Posibles riesgos para usted:

No existe ningún riesgo relacionado con la participación en este estudio, ya que sólo se recogen los datos clínicos de su enfermedad y los datos de los análisis de rutina que usted se vaya practicando durante el seguimiento de la enfermedad.

Protección de datos personales:

De acuerdo con la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se obtengan serán los necesarios para cubrir los fines del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá su nombre, y su identidad no será revelada a persona alguna salvo para cumplir con los fines del estudio, y en el caso de urgencia médica o requerimiento legal. Cualquier información de carácter personal que pueda ser identificable será conservada por métodos informáticos en condiciones de seguridad por el Laboratorio de Enfermedades Sistémicas del HCU Lozano Blesa o por una institución designada por ella. El acceso a dicha información quedará restringido al personal que participa en dicho proyecto, designado al efecto o a otro personal autorizado que estará obligado a mantener la confidencialidad de la información.

De acuerdo con la ley vigente, tiene usted derecho al acceso de sus datos personales; asimismo, y si está justificado, tiene derecho a su rectificación y cancelación. Si así lo desea, deberá solicitarlo al médico que le atiende en este estudio.

De acuerdo con la legislación vigente, tiene derecho a ser informado de los datos relevantes para su salud que se obtengan en el curso del estudio. Esta información se le comunicará si lo desea; en el caso de que prefiera no ser informado, su decisión se respetará.

Si necesita más información sobre este estudio puede contactar con el investigador responsable, el Dr. Gracia Tello del Servicio de Medicina Interna/Unidad enfermedades Autoinmunes Sistémicas (Teléfono 976 76 57 00, Mail bcgracia@salud.aragon.es o directamente llamando al HCU Lozano Blesa; Extensión 710078)

Anexo II: Consentimiento informado del paciente

Título del estudio: Estudio de nuevos marcadores en la Esclerosis Sistémica

Yo (nombre y apellidos): _____

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He hablado con: Dra. Marín Ballvé / De Escalante / Boldova / Gracia Tello

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Fecha y firma del participante

Fecha y firma del investigador

Anexo III: Variables recogidas

| | |
|---|--------------------------------|
| Número en la base de datos | Tiempo en meses |
| Meses seguimiento | Años Raynaud capilaroscopia |
| Número de paciente | Patrón Cutolo |
| Número de historia clínica (NHC) | Patrón Mariq |
| Sexo | Pérdida capilar |
| Diabete Mellitus | Porcentaje pérdida |
| Talla | Dilatación capilar |
| Peso | Porcentaje dilatación |
| IMC | Flujo lento |
| Fecha analítica | Microhemorragias |
| Glucemia | EUSTAR inicio puntos |
| HbA1c | Piel EUSTAR |
| Urea | Escleroedema EUSTAR |
| Creatinina | Empeoramiento EUSTAR |
| Índice urea creatinina | Úlceras EUSTAR |
| Proteínas totales | Empeoramiento perfusion EUSTAR |
| Albúmin | Artralgias EUSTAR |
| Colesterol total | DLCO EUSTAR |
| Triglicéridos | Disnea EUSTAR |
| HDL | VSG ESUTAR |
| LDL | Complemento EUSTAR |
| TSH | Analítica fecha |
| T4L | Creatinina |
| Calcidiol | FGc |
| Hemoglobina | BNP |
| Volumen Corpuscular Medio (VCM) | Cistatina |
| Neutrofilos | VSG |
| Linfocitos | Hb |
| Ratio Neutrófilos Linfocitos | ADE |
| Vitamina B12 | Leucocitos |
| Ácido fólico | Plaquetas |
| Hierro | PCR |
| Transferrina | IL6 |
| Índice de saturación de transferrina | IL10 |
| Ferritina | ANAs título |
| Fibrinógeno | Tipo ANAs |
| PCR | AntiDNA |
| IL6 | Anti SCL70 |
| Años de enfermedad | AntiRNAP |
| Número ingresos total | Anticentrómero |
| Ingresos en el primer año | AntiRO |
| Infecciones Atención Primaria | AntiRO52 |
| Infecciones de tracto urinario (ITUs) | AntiRO60 |
| Infecciones respiratorias agudas (IRAs) | AntiSCL100 |

| | |
|--|--|
| Catarro común | AntiSCL75 |
| Infecciones hospitalarias | AntiMitocondrias |
| Infecciones globales | Manometría si/no |
| Visitas totales a la consulta de autoinmunes | Fecha manometría |
| Visitas a la consulta de autoinmunes por año | Años manometría |
| Visitas totales a urgencias | Fecha IL6 relacionada con la manometría |
| Visitas a urgencias por año | IL-6 en manometría |
| Fecha ecocardiograma | Meses entre IL-6 y manometría |
| FEVI | LES Length EEI |
| TAPSE | LES lenght Patológico |
| Insuficiencia tricuspídea | LES pressure basal respiratory min |
| Gradiente VD AD | LES pressure basa respiratory min Cualitativa |
| Grado regurgitación | LES pressure bassal Respi mean |
| Tiempo aceleración pulmonar | LES pressure basal respiratory mean cualit |
| PAPS | Residual mean |
| Velocidad máxima válvula pulmonar | Residual mean cualitativo |
| Derrame pericárdico | Residual highest |
| Disfunción diastólica VI | Mean basal pressure EES |
| Insuficiencia mitral | Mean basal pressure cualitativa |
| Dilatación cavidades derechas | Mean residual pressure EES |
| Fecha espirometría | Mean residual pressure cualitativa |
| FEV1 número | Relaxation time to nadir |
| FEV1 porcentaje | Relaxation time to nadir cualitativa |
| CVF porcentaje | Relaxation duration |
| CVF 70% | Relaxation duration cualitativa |
| DLCO/VA | Recovery time |
| DLCO porcentaje | Mean wave amplitude |
| DCLO dencenso 10 | Mean wave amplitude cualitativa |
| DLCO < 70 | Mean wave duration |
| DLCO < 60 | Mean wave duration cualitativa |
| FVC/DLCO | Media aumentada disminuida |
| TLC porcentaje | Double peaked waves |
| Náuseas | Triple peaked waves |
| Disfagia | Velocity |
| Malabsorción | Velocity slow |
| Vaciado gástrico | Wave amplitude 7.0 |
| Clínica abdominal | Wave ampl 7.0 cualitativo |
| Dismotilidad | Wave amplitude 3.0 |
| Xerostomía | Wave ampl 3.0 cualitativa |
| Gastritis atrófica | Alteracion EESS Cual |
| Fortificación de la dieta | Alteración EESS |
| Suplementos nutricionales orales | Alteración EESS Cual |
| Nutrición parenteral total | Alteracion EEI |
| Fecha nacimiento | Hipomotilidad |
| Años inicio clínica | Alteración motilidad |

| | |
|----------------------------------|---------------------|
| Tipo esclerodermia | Fecha Rx |
| Manifestación inicial | Engrosamiento hilar |
| Raynaud | Diámetro arterias |
| Engrosamiento piel | Cardiomegalia |
| Dedos hinchados | Oligohemia |
| Esclerodactilia | Patrón panal |
| Úlceras digitales | Bronquiectasias |
| Cicatrices yemas | Patrón reticular |
| Telangiectasias | Vidrio esmerilado |
| Capilaroscopia | Fecha TC |
| Hipertensión Pulmonar | Años raynaud TAC |
| Enfermedad Pulmonar intersticial | Fibrosis TACAR |
| Autoanticuerpos | HTP TACAR |
| AntiRNP | IBP |
| AntSCL | Clase IBP |
| Ac anticentromérico | Dosis IBP |
| ACR puntuación | IECAs |
| HTA | Clase IECA ARA |
| DM2 | Dosis IECA |
| DLP | ACAs |
| Cardiopatía isquémica | Clase ACAs |
| Otras enfermedades autoinmunes | Clase pino |
| Sjogren | Dosis ACAs |
| Hashimoto | Corticoides |
| Overlap | Dosis corticoides |
| CBP | MTx |
| Celiaquía | MMF |
| Neoplasia | Dosis MMF |
| Tipo de neoplasia | AZA |
| Tiroides | Dosis AZA |
| Neuropatía | CIC |
| Fecha inicio Raynaud | Dosis CIC |
| Años Raynaud | Colchicina |
| Piel engrosada | Dosis colchicina |
| Dedos hinchados | Bosentán |
| Esclerodactilia | Dosis bosentán |
| Úlceras digitales | Ambrisentán |
| Cicatrices yemas | Dosis ambrisentán |
| Telangiectasias | Macitentan |
| Calcinosis | Selexipag |
| HTP | Dosis selexipag |
| EPI | Sildenafil |
| Alteraciones conducción | Dosis sildenafil |
| Miopatía | Tadalafilo |
| Artralgias | Dosis tadalafilo |
| Malabsorción | AAS |

| | |
|-------------------------------|------------------|
| Disfagia | Dosis AAS |
| Pirois | Análogos PC |
| Malabsorción | Dosis PC |
| Disnea WHO | Rituximab |
| Disnea | Fecha RTX |
| Tos | Spiraxin |
| Estertores | Dosis spiraxin |
| Alteraciones capilaroscópicas | Estatina |
| Fecha capilaroscopia | Ursobilante |
| VSG capilaroscopia | Dosis ursobilane |
| PCR Capilaroscopia | Antidepresivos |
| IL6 capilaroscopia | Levotiroxina |