



Universidad de la República - CSIC

Formulario de Informe final del Programa de Apoyo
a la Investigación Estudiantil
Edición 2014



DATOS DEL PROYECTO

<ul style="list-style-type: none">• Título del Proyecto: Esclerosis sistémica: diagnóstico y asociación con enfermedades autoinmunes.
<ul style="list-style-type: none">• Número ID del proyecto: 229
<ul style="list-style-type: none">• Área de conocimiento: FMED
<ul style="list-style-type: none">• Facultad o Servicio: Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina
<ul style="list-style-type: none">• Nombre completo de los-as Integrantes del equipo: Emilia Alonso, Analía Cánepa, Lucía Diz, Virginia Rodríguez.
<ul style="list-style-type: none">• Correo electrónico del/de la estudiante referente: emilia.alonso1@gmail.com
<ul style="list-style-type: none">• Nombre completo del/de la docente orientador-a: Ernesto Cairoli Morossini
<ul style="list-style-type: none">• Correo electrónico del/de la docente orientador-a: ernesto.cairoli@gmail.com

- 1) Transcriba los objetivos del proyecto tal cual figuraban en la solicitud financiada.

Objetivo general

Caracterizar el perfil clínico e inmunológico de pacientes con esclerosis sistémica (ES) y detectar su asociación con otras enfermedades autoinmunes.

Objetivos específicos

- 1) Caracterizar la clínica y perfil inmunológico de pacientes con ES asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas.
- 2) Categorizar y cuantificar las características clínicas que definen la ES en los pacientes diagnosticados como tales en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas.
- 3) Cuantificar los pacientes con ES en base a los nuevos criterios y clasificarlos de acuerdo a la etapa de su enfermedad.
- 4) Valorar la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) y la presencia de síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos (SAF) en pacientes con ES.
- 5) Valorar la presencia de los anticuerpos marcadores de enfermedad celíaca (EC), (junto con niveles de IgA) y la EC clínica en pacientes con ES.

2) Enumere y describa las principales actividades desarrolladas en el marco de su proyecto.

- a) Confección de planilla: se elaboró una planilla electrónica de recolección de datos incluyendo datos sociodemográficos de los pacientes, características clínicas de la esclerosis sistémica, criterios de clasificación de la esclerosis sistémica de European League Against Rheumatism (EULAR), anticuerpos y otros datos pertinentes sobre enfermedad celíaca y síndrome de anticuerpos antifosfolipídicos, patrón funcional respiratorio del paciente y presión sistólica de la arteria pulmonar.

- b) Recolección de datos: las estudiantes involucradas participamos en la asistencia de los pacientes incluidos en el estudio en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas los días martes y jueves en el horario de 12:30 a 17:30. Una vez valorado por el equipo médico de la unidad y en los casos que el orientador entendió adecuada la inclusión del paciente en el protocolo de recolección de datos, se realizó una entrevista con el paciente seleccionado, contando con el consentimiento informado escrito. Se realiza la anamnesis y valoración física y revisión de la historia clínica y los estudios paraclínicos en formato digital disponibles a partir del laboratorio clínico para completar la valoración propuesta en la investigación.

- c) Análisis estadístico: los resultados se expresaron en valores absolutos, porcentajes, medias y sus respectivos desvíos estándar. Se compararon grupos mediante test de t. Para estudios de asociación se utiliza test de Chi cuadrado, prueba de Yates o test exacto de Fisher cuando corresponda.

3) Indique si se han efectuado todas las etapas planteadas en el cronograma de ejecución del proyecto. En caso de que su cronograma haya sufrido alteraciones o no se haya podido cumplir con todas las etapas definidas en el cronograma, aclare los motivos de tal situación.

Si bien el cronograma de ejecución fue alterado, se llevaron a cabo todas las etapas planteadas.

Para aumentar el N o número de pacientes incluidos en la muestra dado lo infrecuente de la esclerosis sistémica y con el fin de mejorar la representatividad de los resultados recogidos, el período de recolección de datos fue extendido y en el mes de diciembre comenzó la etapa de procesamiento estadístico.

Están pendientes otras actividades de difusión como son presentación de resultados finales en el servicio clínico Médica "C" y cuando corresponda su envío a las jornadas científicas del Hospital de Clínicas y al Congreso Nacional de Medicina Interna (octubre de 2016).

4) Indique los principales resultados obtenidos. Aclare hasta qué punto coinciden - o no - con los resultados esperados por parte del equipo.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS y CLÍNICAS

a) Características sociodemográficas de la muestra.

Fueron incluidos 50 pacientes, 48 mujeres. La edad media al momento del estudio fue 57 ± 12.7 años y la edad al momento del diagnóstico fue 50 ± 13.5 años. Los pacientes tuvieron una media de seguimiento en la unidad de autoinmunes de 63.5 ± 46 meses. El nivel de instrucción formal fue de 7 ± 3 años, el equivalente a 1° año de secundaria.

La etnia se constató en 48 pacientes, identificando 87.5% caucásicas y 12.5% mestizas. En cuanto a la relación entre la etnia y el debut clínico de la enfermedad, la edad en las pacientes caucásicas fue menor (50.5 ± 14 años) comparada con las pacientes mestizas (51.8 ± 11 años), diferencia no significativa ($p 0.829$).

b) Características clínicas e inmunológicas de la muestra.

De los 50 pacientes de la muestra, en 43 se obtuvo el dato sobre la presencia de edema de los dedos de las manos proximal a la articulación metacarpofalángica estando presente en 16 (37.2%) de ellos.

En tanto que 20 pacientes (46.5%) presentaron dedos puffy en algún momento de la evolución, habiéndose recabado este dato en 45 individuos de la muestra. En 39 (84.8%) de 46 pacientes se observó esclerodactilia.

Con respecto a las úlceras digitales, las mismas estaban presentes en 26 (55%) de 47 de pacientes. De estas 18 pacientes (38.3%) presentaron úlceras con isquemia al momento de la consulta, 4 (8.5%) úlceras en actividad y 21 (44.7%) lesiones puntiformes secuelas.

Se obtuvo el dato de la presencia o ausencia de telangiectasias en 45 de los 50 pacientes, estando presentes en 28 (62.2%).

Con respecto al síndrome de Raynaud se analizaron el 100% de los pacientes de los cuales 48 (96%) refirieron su presencia. En los dos pacientes sin Raynaud, el resto de las manifestaciones clínicas fueron suficientes para establecer el diagnóstico de esclerosis sistémica (cumpliendo ambos criterios clasificatorios del EULAR).

Se analizó la presencia de disfagia en 49 individuos de la muestra, estando presente en 27 (55.1%) de ellos. Por otra parte, de 50 pacientes estudiadas 35 (70%) refirieron reflujo gastroesofágico y 15 (30%) disnea. En 28 pacientes de la muestra se buscó la presencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) mediante tomografía computada de alta resolución (TAC-AR), detectando la misma en 7 (25%) de ellos. Con respecto al funcional respiratorio, de 41 pacientes estudiadas 14 (34.2%) presentaron alteraciones en el mismo, observándose en la mayoría de los casos un patrón funcional de tipo restrictivo.

A 22 de los 50 pacientes se les realizó capilaroscopia, de los cuales 17 (77.3%) presentaron resultados patológicos, siendo el patrón esclerodermiforme el hallado con mayor frecuencia.

En 5 (10.4%) pacientes se halló hipertensión pulmonar estimada mediante ecocardiograma. En sólo 2 pacientes del total de la muestra no se dispuso de dicho estudio.

En cuanto a la evolución clínica 5 (10%) pacientes se encontraron en etapa muy temprana y los restantes 45 (90%) pacientes en etapa de ES evolucionada.

De 48 pacientes estudiados 46 (95.8%) tuvieron anticuerpos antinucleares positivos. Los patrones más comúnmente hallados fueron el centromérico y moteado grueso. Con respecto a los anticuerpos anticentromero se obtuvieron datos en 38 pacientes, de los cuales 23 (60.5%) resultaron positivos. Los anticuerpos anti scl70 fueron analizados en 39 pacientes, encontrándose su positividad en 3 de ellos (7.7%).

c) Diagnóstico de ES y criterios EULAR.

De los 50 pacientes incluidos en la muestra 45 quedaron incluidos como ES según criterios clasificados por la EULAR, dado que tienen un puntaje mayor o igual a 9. La mayoría de los pacientes cumplieron con 3 a 4 criterios de EULAR, siendo los que más se cumplen la presencia de fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, y telangiectasias.

De los 50 pacientes incluidos, 45 (90%) calificaron como ES para criterios EULAR, de los cuales 21 (42%) presentaron criterios directos (score 9 puntos) y 24 (48%) presentaron los restantes criterios que los categorizaron como ES. Los 5 (10%) pacientes que no llenaron los criterios de EULAR para clasificar como ES, solo en un caso la información se recabo de forma completa, en tanto que los 4 casos restantes faltó conocer datos clínicos, capilaroscópicos, tomográficos e inmunológicos. Podemos decir que este 10% de pacientes que no cumplen criterios, son pacientes valorados parcialmente pudiendo tratarse de falsos negativos.

La media de puntaje del score de criterios del EULAR fue de 10.3 ± 2.8 para el total de la muestra y de 10.8 ± 2.4 excluyendo los pacientes con scores menores de 9 puntos.

d) Esclerosis sistémica (ES) y enfermedad celíaca (EC).

De un total de 50 pacientes, 40 fueron estudiados con anticuerpos anti-transglutaminasa e IgA sérica. De estos, 4 pacientes (10%) presentaron anticuerpos positivos. Uno de ellos presentó positividad para anticuerpos anti-transglutaminasa, anti-endomisio y anti-péptido de gliadina deaminados en presencia de niveles normales de IgA. Presentaba síntomas digestivos inespecíficos. Se le realizó una fibrogastroscofia con biopsia duodenal confirmando por hallazgos anatomopatológicos el diagnóstico de EC. Otros dos pacientes únicamente presentaron anticuerpos antitransglutaminasa positivos (en títulos bajos) por lo que se los interpretó como un falsos positivos y no se solicitó endoscopia digestiva. El último de los pacientes también obtuvo solamente los anticuerpos antitransglutaminasa positivos pero a títulos altos, por lo que frente a la presencia de síntomas digestivos (epigastralgia y reflujo) se decidió realizar una fibrogastroscofia con biopsia duodenal que no evidenció

alteraciones compatibles con la enfermedad por lo que se descartó su diagnóstico (se detectó una candidiasis esófago-gástrica).

En cuanto a los niveles de IgA, ninguno de los pacientes estudiados tuvo déficit de la misma. La media de los valores resultó ser de 273,2 mg/dl para un rango de valores de referencia de IgA de 70 – 350 mg/dl.

Los anticuerpos anti-péptidos de gliadina deaminados se obtuvieron en 38 pacientes del total de la muestra, siendo en 2 casos (5.3%) positivos. El paciente ya mencionado con positividad para los tres anticuerpos fue uno, y al otro caso se lo estudió con biopsia duodenal confirmando la presencia de micosis gástrica y descartando la EC.

	1	2	3	4
Edad/sexo	25/Femenino	70/Femenino	67/Femenino	50/Femenino
Nivel IgA (mg/dl)	305	324	439	329
Anticuerpos antiendomiso	Positivos	Negativos	Negativos	Negativos
Anticuerpos antitransglutaminasa	Positivos (títulos altos)	Positivos (títulos bajos)	Positivos (títulos altos)	Positivos (títulos bajos)
Anticuerpos antipéptidos de gliadina deaminados	Positivos	Negativos	Negativos	Negativos
Fibrogastroscofia con biopsia intestinal	Alteraciones compatibles con EC	No indicada	Sin alteraciones compatibles con EC	No indicada

Se puede concluir que, tal como lo esperábamos, la ES aumenta la serología positiva para EC pero no aumenta la prevalencia de la enfermedad, dado que en su mayoría se trata de falsos positivos.

e) Esclerosis sistémica (ES) y síndrome antifosfolipídico (SAF).

En cuanto a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (AAF) en los pacientes con ES se puede afirmar que de la muestra total de 50 pacientes 3 ya tenían diagnóstico de SAF a expensas de los siguientes eventos trombóticos: stroke, accidente isquémico transitorio e infarto agudo de miocardio. Por otro parte, 2 pacientes que no habían sido estudiados ni tenían por tanto diagnóstico de SAF, presentaban antecedentes de trombosis venosas profundas.

Fueron estudiados para Ac anticardiolipinas (aCL) 43 pacientes. De estos 8 (18.6%) tuvieron Ac aCL positivos. De todos los resultados positivos solo 1 paciente había tenido un evento que se presentó como AIT.

En cuanto al estudio de Ac anti β 2glicoproteina I (anti β 2GPI) se lograron estudiar un total de 40 pacientes, los restantes no realizaron la paraclínica o no pudieron ser estudiados por falta de reactivos. De los pacientes estudiados 10 (25%) tuvieron positivo este Ac. De ellos 3 (30%) fueron fuertemente positivos, con valores de IgM mayores a 40 U.

Con respecto a los Ac anticoagulante lúpico (LAC) 42 fueron estudiados, 2 (4.8%) tuvieron resultados positivos.

En suma, de acuerdo a lo esperado encontramos una baja prevalencia de AAF y SAF en pacientes con ES.

Tal como se planteó en el marco teórico estos anticuerpos podrían estar relacionados con algunas de las características clínicas de la ES. Mediante test de chi cuadrado y test exacto de Fischer cuando correspondiera, se analizó la asociación entre la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos y la presencia de úlceras digitales (secuelas y activas) no encontrando asociación estadística significativa entre ambas variables (p NS).

	Úlceras digitales	Sin úlceras digitales	Total
Ac positivos	7	9	16
Ac negativos	18	12	30
Total	25	21	46

	Úlceras digitales	Sin úlceras digitales	Total
Ac aCL positivos	3	5	8
Ac aCl negativos	20	14	34
Total	23	19	42

	Úlceras digitales	Sin úlceras digitales	Total
Ac anti β 2GPI positivos	4	6	10
Ac anti β 2GPI negativos	18	11	29
Total	22	17	39

	Úlceras digitales	Sin úlceras digitales	Total
Ac LAC positivos	1	1	2
Ac LAC negativos	20	19	39
Total	21	20	41

5) Indique si los resultados parciales o finales del proyecto fueron difundidos a través de alguna actividad (charlas, seminarios, talleres, prensa, edición de materiales impresos, etc.).

Los resultados parciales del proyecto fueron presentados en el marco de las actividades académicas del Departamento Básico de Medicina del Hospital de Clínicas.

Están pendientes otras actividades de difusión de los resultados finales como en el servicio clínico Médica "C" y cuando corresponda su envío a las jornadas científicas del Hospital de Clínicas y al Congreso Nacional de Medicina Interna (octubre de 2016).

6) En caso de haber enfrentado dificultades en el desarrollo del proyecto de investigación, realice una breve descripción de las mismas.

Como principales dificultades en el desarrollo del proyecto destacamos en primer lugar las que conciernen a la clasificación temporal de la ES. Debido a la necesidad de realizar estudios invasivos para definir esclerosis temprana y a la no disponibilidad de los mismos en el Hospital de Clínicas, ninguna de las pacientes pudo quedar incluida en esta categoría, agrupándose a las pacientes únicamente en las dos categorías restantes.

Tal como fue establecido al inicio del proyecto, no fueron solicitados estudios que no se consideraran pertinentes dada la clínica de las pacientes, por lo tanto algunos datos recogidos como ser la presencia de EPID por TAC-AR no abarcan el N total de la muestra.

Por último, otra de las dificultades fue la no adherencia de las pacientes a realizar los estudios solicitados y en otros casos la no disponibilidad de reactivos en el laboratorio clínico.

7) En base a su experiencia de trabajo en equipo en el marco de este Programa, le solicitamos que realice sugerencias o comentarios para ser tomados en cuenta en futuras ediciones del mismo.

Consideramos que el informe final debería redactarse en base al método científico, como una forma de enriquecer la formación de los estudiantes involucrados en el proyecto.

8) Resumen publicable de no más de 250 palabras que sea accesible para un público amplio, y en un lenguaje dirigido a no especialistas en la temática de la investigación. En este resumen se debe dar cuenta de los objetivos del proyecto, los pasos seguidos para cumplirlos y los principales resultados alcanzados.

Título del proyecto: Esclerosis Sistémica: Diagnóstico y asociación con enfermedades autoinmunes.

Servicio: Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Clínica Médica "C", Hospital de Clínicas.

Nombre de los integrantes del equipo: Br. Emilia Alonso, Br. Analía Cánepa, Br. Lucía Diz, Br. Virginia Rodríguez.

Nombre del docente orientador: Dr. Ernesto Cairoli.

Resumen publicable:

Introducción: La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por fibrosis, vasculopatía (fenómeno de Raynaud) y activación del sistema inmune (autoanticuerpos). Se ha observado asociación entre distintas enfermedades autoinmunes, se describe la misma entre anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) en algunos pacientes con ES, con una incidencia según algunas series de 7 a 13%. A su vez múltiples estudios han intentado demostrar una asociación significativa con la enfermedad celíaca (EC). La serie que observó mayor incidencia fue de 8%.

Objetivos: Caracterizar el perfil clínico-inmunológico de pacientes con ES y detectar su asociación con EC y AAF.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal, en una muestra de pacientes asistidos en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital de Clínicas entre marzo y diciembre de 2015.

Resultados: De los 50 pacientes incluidos en la muestra, 45 quedan clasificados por la EULAR como ES. En cuanto a la asociación con AAF en 13 pacientes (26%) se encontró positividad para al menos un Ac y SAF en 3 casos (6%). En relación a la asociación con EC encontramos la serología fue positiva en 4 (10%) donde solo en un caso (2%) con serología positiva se confirmó la EC por biopsia duodenal.

Conclusión: de acuerdo a lo esperado encontramos una baja prevalencia de AAF y SAF en pacientes con ES. Asimismo en la ES puede ser positiva la serología para EC, pero la confirmación de dicha enfermedad se obtiene en un bajo porcentaje de casos.

9) En la siguiente tabla ingrese la información solicitada en relación a los equipos y la bibliografía adquiridos con fondos del PAIE. Recuerde que debe entregar todos los ítems adquiridos en los dos rubros antes mencionados, para que éstos formen parte del acervo de su institución y puedan ser utilizados por equipos financiados en posteriores ediciones de este programa.

EQUIPOS	
cantidad	ítem - descripción

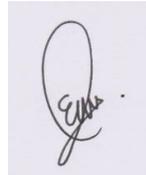
BIBLIOGRAFÍA	
cantidad	autor(es), título, editorial, año

DETALLE DEL GASTO DEL MONTO ASIGNADO:

Los fondos asignados al proyecto nunca llegaron a destino. No recibimos por parte de las contadoras del Hospital de Clínicas o la Facultad de Medicina información sobre los fondos asignados. Cabe acotar, que este es el segundo PAIE donde participo como orientador y es el segundo proyecto donde los fondos asignados no llegaron a ser ejecutados. Valdría la pena, reclamar a F. Medicina o al H. Clínicas la devolución de dichos montos (Ernesto Cairoli, orientador).

Desde el 1/12/2015 y hasta el 15/12/2015 se deberá entregar a los Ayudantes I+D de los Servicios lo siguiente:

- Un CD con el **informe final** en formato .odt o .pdf. Y con el **póster** en su versión digital en formato .jpg o .pdf
- Equipos y bibliografía adquiridos con fondos del PAIE (declarados en la lista conformada en el ítem 8 de este documento)



.....
FIRMA DEL ESTUDIANTE RESPONSABLE

Se solicita al **docente orientador** que brinde una **opinión general acerca del desempeño de su equipo de estudiantes** durante el transcurso de la investigación y que evalúe en forma breve los **resultados** expuestos a través de este informe y el contenido de su **resumen publicable**. (máx 200 palabras)

Comentarios del docente orientador:

El trabajo se desarrolló con absoluta normalidad y según lo planificado. La presencia de las 4 estudiantes en la unidad demostró como la presencia de pregrados no solo no interfiere sino que estimula al desarrollo grupal y facilita la generación de vínculos de los estudiantes con los pacientes y el grupo de trabajo de la unidad.

Desde el punto de vista metodológico, se procedió correctamente, más allá que el proyecto mostró datos en lo descriptivo de interés, sin aportar nuevos elementos al colectivo del conocimiento global, pero si aportó datos originales de las características de pacientes con ES en Uruguay, donde podemos decir que:

1) es una entidad casi exclusiva de mujeres caucásicas (no afrodescendientes como en el caso del lupus), 2) con edad media de inicio de síntomas de 50 años, 3) con baja instrucción formal (1° año de secundaria), 4) con manifestaciones clínicas similares a otras series publicadas (comparable a las de grupos argentinos por ejemplo), 5) donde la presencia de Raynaud y anticuerpos antinucleares está presente en el 95% de los casos, 6) que al aplicar los criterios EULAR de clasificación diagnóstica se llega con 90% de precisión al establecimiento del diagnóstico, 7) donde la prevalencia de enfermedad celíaca sea probablemente similar a la de la población general y 8) la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos y SAF sea baja (a diferencia del caso del lupus donde llega al orden del 30%).

Del grupo de estudiantes involucradas en el trabajo, destacar su fuerte contracción al trabajo, el compromiso con el proyecto, la amabilidad, corrección y solidaridad presente en la asistencia y entrevistas con los pacientes y la dedicación de horas-trabajo en la búsqueda de resultados y en la respuesta a las preguntas que estimularon el inicio de este proyecto. Agradecido de compartir con ellas la tarea y llegar a tan interesantes resultados.



FIRMA DEL DOCENTE ORIENTADOR