

# Variables clínicas asociadas en pacientes con neumopatía intersticial secundaria a esclerosis sistémica

Villalpando-Gómez Y,\* Rocha-Muñoz AD,\* Rodríguez-Hernández DM,\* Tejeda-Andrade CF,\* Gámez-Nava JJ,\*\* González-López L\*

**RESUMEN. Introducción:** Esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por extensa fibrosis de la piel y órganos internos, siendo la neumopatía intersticial (NI) altamente prevalente. Una de las variables clínicas predictoras de mortalidad es el deterioro de la distancia en pasos recorrida en 6 minutos. Hasta ahora, poca información existe en México de las variables asociadas al deterioro en distancia recorrida en 6 minutos. **Objetivo:** Evaluar los factores que correlacionan con un deterioro en la prueba de marcha en 6 minutos en pacientes con NI secundaria ESP. **Material y métodos:** Estudio transversal. Quince mujeres con NI secundaria a ESP. Se realizó una correlación entre la prueba de marcha en 6 minutos y diversas variables. **Análisis:** prueba de Spearman para correlacionar las variables cuantitativas con el deterioro en la prueba de marcha en 6 minutos. **Resultados:** Las variables que mostraron correlación con el deterioro en la prueba de marcha en 6 minutos fueron el deterioro funcional ( $\rho = 0.6$ ,  $p = 0.01$ ), deterioro del bienestar ( $\rho = -0.6$ ,  $p = 0.05$ ), mayor fatiga ( $\rho = -0.7$ ,  $p = 0.01$ ) y disnea pre ( $\rho = -0.79$ ,  $p < 0.001$ ) y post-ejercicio ( $\rho = -0.76$ ,  $p = 0.01$ ). **Conclusiones:** La prueba de marcha en 6 minutos es una herramienta muy común para evaluar la repercusión de la NI en los pacientes con ESP; sin embargo, puede verse afectada por múltiples factores, por lo que es de gran importancia el conocimiento de otras variables que se asocian con el deterioro pulmonar.

**Palabras clave:** Esclerosis sistémica progresiva, neumopatía intersticial, marcha en 6 minutos.

**ABSTRACT. Introduction:** Progressive systemic sclerosis (PSS) is an autoimmune disease characterized by extensive fibrosis of the skin and internal organs were the interstitial lung disease (ILD) is highly prevalent. One of the clinical variables predictive of mortality is the impairment of the 6 minute walk test (6MWT). So far little information exists in Mexico to the variables associated with impairment in the 6MWT. **Objective:** To evaluate the factors that correlate with an impairment in the 6MWT in patients with ILD secondary to PSS. **Material and methods:** Cross-sectional study. Fifteen women with ILD secondary to PSS. Was performed a correlation between the 6MWT and several variables. **Analysis:** Spearman test for quantitative variables correlate with the impairment in the 6MWT. **Results:** The variables that correlated with the deterioration

\* Departamento de Medicina Interna-Reumatología. Hospital General Regional No. 110. Guadalajara, Jalisco.

\*\* Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente. Guadalajara, Jalisco.

Dirección para correspondencia:

Villalpando-Gómez Y

Av. Salto del Agua # 2192, Col. Jardines del Country, C.P. 44210, Guadalajara, Jalisco.

E-mail: dralaura@prodigy.net.mx

Recibido: 15 de febrero del 2011

Aceptado con modificaciones: 25 de febrero del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

in the 6MWT were functional impairment ( $\rho = 0.6$ ,  $p = 0.01$ ), impaired well-being ( $\rho = -0.6$ ,  $p = 0.05$ ), greater fatigue ( $\rho = -0.7$ ,  $p = 0.01$ ) and dyspnea pre ( $\rho = -0.79$ ,  $p < 0.001$ ) and post exercise ( $\rho = -0.76$ ,  $p = 0.01$ ). **Conclusions:** The 6MWT is a widely used tool for assessing the impact of ILD in patients with PSS but can be affected by many factors and it is of great importance to understand other variables that are associated with pulmonary deterioration

**Key words:** Progressive systemic sclerosis, interstitial lung disease, 6 minute walk test.

## Introducción

La esclerosis sistémica progresiva (ESP) es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida que se caracteriza por síntesis y depósito excesivo de colágena en la dermis y órganos internos, lo que lleva a un deterioro funcional y a un incremento en la mortalidad en relación a la población en general. Entre los órganos que mayor influyen el pronóstico destaca la afectación pulmonar, la cual tiene una prevalencia de entre el 44 al 74%,<sup>1-3</sup> siendo la neumopatía intersticial (NI) la manifestación más importante de esta afección. La NI se caracteriza por la afección de la membrana alveolo-capilar y el parénquima intersticial donde existe un proceso inflamatorio crónico con síntesis excesiva de colágena, que lleva a endurecimiento y obliteración de los pequeños vasos con destrucción del parénquima y desarrollo de fibrosis pulmonar.<sup>4,5</sup> Se ha identificado que la NI puede ser la primera alteración hasta en un 15% de los pacientes, incluso en forma asintomática, ya que éstos usualmente desarrollan síntomas hasta que su capacidad vital forzada (CVF) se encuentra por debajo de un 65%; a partir de ahí, sólo se necesita un mínimo deterioro adicional para desarrollar severos síntomas.<sup>7</sup> Las pruebas de función respiratoria (PFR) son útiles para la evaluación temprana de estos pacientes y tienen utilidad como factor pronóstico y para monitorear la respuesta terapéutica.<sup>6</sup> Siendo la NI un proceso restrictivo, las alteraciones funcionales observadas en la espirometría consisten en disminución en la CVF, el volumen espiratorio forzado en un segundo ( $FEV_1$ ) y aumento del índice  $FEV_1/CVF$ .<sup>5</sup>

Estudios de seguimiento han demostrado que la supervivencia de los pacientes con ESP a 10 años está relacionada con el grado de disminu-

ción de la CVF observado al momento de la primera valoración, siendo en aquellos pacientes con una CVF por debajo del 55%, el principal factor contribuyente de mortalidad en alrededor del 75%.<sup>3</sup>

Diversas variables clínicas tienen gran importancia para la valoración del deterioro pulmonar; entre ellas, la distancia recorrida en 6 minutos, la cual es una prueba realizada para evaluar el estado funcional del paciente, y la escala de Borg, que evalúa la percepción de disnea; éstas son fundamentales en la evaluación de un paciente con NI, independientemente de la causa. En ESP, además, existe un deterioro del bienestar (evaluado por escalas análogas visuales EVA) de su estado general de salud, y un índice funcional: el HAQ-SSc, que nos permite conocer el grado de discapacidad que muestran estos pacientes.<sup>8</sup>

Pocos estudios a la fecha han evaluado el desempeño de la prueba de marcha en 6 minutos en NI asociada a ESP y menos aún qué factores correlacionan con un deterioro de los resultados de esta prueba de marcha en pacientes mexicanos con esta enfermedad. Por este motivo, el presente trabajo busca evaluar qué factores correlacionan con un deterioro de la prueba de marcha en 6 minutos en pacientes con NI asociada a ESP.

## Material y métodos

**Pacientes.** Este estudio fue realizado de septiembre de 2008 a agosto de 2009. Los pacientes fueron reclutados de una cohorte del Servicio de Medicina Interna-Reumatología (Hospital General Regional No. 110) en Guadalajara, México. Las pacientes con ESP fueron elegibles si cumplían con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR 1980), fueran derechoha-

bientes mayores de 18 años con diagnóstico de NI en base a reunir criterios clínicos, contar con una disminución de la CVF% < 80% por espirometría y datos en tomografía axial computada de alta resolución (TCAR) compatibles con afección pulmonar con patrón de afectación intersticial y alveolar.

No se consideraron elegibles pacientes con diagnóstico de síndrome de sobreposición, infecciones respiratorias activas, o enfermedades que pudieran afectar a la función cardiopulmonar (como antecedentes de tuberculosis pulmonar, asma bronquial, EPOC, o infarto al miocardio). Pacientes con discapacidad funcional de miembros inferiores debido a osteoartritis severa, secuelas de accidente vascular cerebral, poliomielitis, o miopatía fueron excluidos del estudio.

**Diseño del estudio.** Estudio transversal.

**Recolección de datos.** Todos los cuestionarios y evaluaciones clínicas fueron realizados por el mismo investigador. Para incrementar la fiabilidad de las mediciones, el investigador fue entrenado en la aplicación de las escalas clínicas.

Las variables clínicas analizadas fueron:

- (A) Severidad de enfermedad por el puntaje del índice modificado de Rodnan, evaluando 17 áreas con rangos de puntaje de 0 a 3, donde 0 es piel normal, 1 engrosamiento leve, 2 engrosamiento de la piel que no permite pinchar, y 3 engrosamiento de la piel que no permite moverla. La suma de los puntajes de todos los sitios (puntaje total) va de 0 a 51. La extensión cutánea fue clasificada según el sistema de clasificación de LeRoy, es decir, limitada (manos, antebrazos, cara o pies) o difusa (truncal y acral).
- (B) Funcionalidad evaluada por el Health Assessment Questionnaire for Scleroderma (HAQ-Ssc) que es una escala que utiliza reactivos que se puntan de 0 (sin ninguna dificultad para realizarlo) a 3 (ser incapaz de realizarse). Estos reactivos son promediados para obtener una calificación global de 0 a 3; se considera deterioro funcional clínico de 0.6 o más y un deterioro funcional clínico severo de 1.25 o más.

- (C) Evaluación global de actividad de la enfermedad por el paciente medida con una escala análoga visual (EAV de 100 mm), donde 0 representa la ausencia total de actividad de la enfermedad y 100 una actividad muy severa.
- (D) La prueba de marcha en 6 minutos tiene como objetivo evaluar el pronóstico y respuesta a tratamiento de los pacientes con NI. Ésta se realiza en una superficie plana, con una línea de inicio y una final, en la cual el paciente camina durante 6 minutos. Las variables medidas son: la distancia recorrida, los síntomas, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno.
- (E) Índice de Borg, es una escala subjetiva que evalúa la percepción de disnea, la cual es realizada antes y después de la marcha en 6 minutos, estableciendo el grado de una escala de 0-100 mm, que es el máximo observado. Igualmente se mide la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de oxígeno antes y después de la marcha, así como la disnea usando la clasificación NYHA.

**Pruebas de función respiratoria (PFR):** Todos los pacientes fueron sometidos a espirometría, realizada con espirómetro marca SpinPro®. Todos los parámetros funcionales fueron expresados como porcentajes. La función pulmonar fue tomada como normal cuando el CVF fue  $\geq 80\%$  y por debajo de esta cifra considerado como deterioro. La prueba fue repetida tres veces y se obtuvo un promedio para asegurar su confiabilidad.

**Tomografía computarizada axial de alta resolución (TCAR):** Se realizó a aquellos pacientes con alteraciones sugestivas en las PFR de NI. El grosor del corte fue de 1 a 2 mm con avance de mesa de 10 mm, realizada con el paciente en posición supina. Las imágenes fueron reconstruidas usando un algoritmo de alta resolución para disminuir los ruidos, mejorar la resolución y apreciar mayor nitidez utilizando ventanas pulmonares estándar (nivel -700, ancho 1,000-1,500 UH). Todas las películas fueron evaluadas por un investigador radiólogo entrenado ciego a las manifestaciones clínicas de la enfermedad y a los hallazgos en las pruebas de función respiratoria. Se

diseñó hoja de información donde se evaluaron las 3 porciones pulmonares (superior, medio e inferior), describiendo la presencia de los patrones tomográficos de afección alveolar (inflamación), donde 0 (no opacidad en vidrio despulido), 1 (opacidad en  $\leq 5\%$ ), 2 (5 a  $\leq 25\%$ ), 3 (25 a 49%), 4 (50 a 75%), 5 ( $>75\%$ ); mientras que la afección intersticial (destrucción), donde 0 (no fibrosis), 1 (engrosamiento septal interlobal, sin fibrosis), 2 (panalización  $\leq 25\%$ ), 3 (25 a 49%), 4 (50 a 75%), 5 ( $> 75\%$ ). La suma del puntaje de cada patrón provino del puntaje obtenido de las 3 porciones pulmonares evaluadas. El total del puntaje de la TCAR fue obtenido por la suma de los 2 patrones.

### Análisis estadístico

Dada la distribución anormal de los datos, las variables cuantitativas son expresadas como medianas y rangos. Las variables cualitativas son expresadas como número y porcentaje. La correlación entre el deterioro de los metros recorridos en la prueba de marcha en 6 minutos con otras variables cuantitativas fue realizada por la prueba de Spearman y expresada en ( $\rho$ ), simbolizando la fuerza de asociación entre 2 variables, una dependiente y la otra independiente. El valor de significancia estadística fue considerado con una  $p \leq 0.05$ . Los análisis fueron realizados en el Programa Estadístico SPSS versión 8.0.

### Aspectos éticos

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del hospital como parte de una línea de investigación de neuropatía intersticial en enfermedades reumáticas sistémicas.

### Resultados

Se incluyeron 15 mujeres con diagnóstico de NI secundaria a ESP procedentes de la consulta externa del Servicio de Reumatología del Hospital General Regional IMSS, 110, que reunieron los criterios de inclusión.

El *cuadro I* muestra las características generales de los pacientes donde observamos que la

mediana de edad fue de 49 años (rango de 30 a 68 años); la mediana en años de educación formal fue de 8 (rango de 1 a 10 años); sólo 13% de los pacientes tenían un empleo remunerado; el 53% presentaban antecedentes de tabaquismo; la mediana de duración de la ESP al momento del estudio fue 8 años y 83% de las pacientes presentaban la forma difusa de la ESP.

El *cuadro II* describe las características clínicas donde se observa que la mediana de la escala modificada de Rodnan fue 14 puntos (mínimo 4 y máximo de 28), de acuerdo a la clasificación de severidad del engrosamiento de la piel: un engrosamiento leve estuvo presente en 67%, mientras 33% presentó engrosamiento moderado; la mediana del HAQ-SSc fue de 0.65 (mínimo de 0.1 y máximo de 2); en el deterioro del bienestar, la mediana fue de 4.8 (rango entre 0 y 9.5); la mediana de la escala de Borg pre-ejercicio fue de 0 y post-ejercicio de 2.9. En cuanto a los metros recorridos en la prueba de marcha en 6 minutos, la mediana fue de 324.6 m con un rango (120 a 387.3 metros). En la espirometría observamos una mediana en la CVF de 62% (rango 37 a 78%); en cuanto al grado de afección en espirometría, basados en la disminución de la CVF, 47% tuvieron afección leve, 40% moderada y 13% severa.

**Cuadro I.** Características clínicas de los pacientes incluidos.

Características	Pacientes (n = 15)
Edad (años)	49 (30-68)
Educación años	8 (1-10)
Escolaridad primaria o menor	2 (14%)
Empleo remunerado	2 (14%)
Tabaquismo	8 (53%)
Nunca ha fumado	4 (27%)
Ex-fumador	3 (20%)
Fumador actual	
Exposición a humo	6 (40%)
Duración de esclerodermia (años)	8 (58-26)
ESP difusa	13 (87%)
ESP: Esclerosis sistémica progresiva	

El *cuadro III* describe las variables correlacionadas con la prueba de marcha en 6 minutos; las variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con un deterioro de la distancia recorrida en la prueba de la marcha en 6 minutos, fueron el mayor puntaje de HAQ-SSc ( $\rho = 0.69$ ,  $p = 0.01$ ), el deterioro del bienestar referido por el paciente causado por la enfermedad ( $\rho = -0.6$ ,  $p = 0.05$ ), una mayor fatiga ( $\rho = -0.7$ ,  $p = 0.01$ ) y el deterioro en la escala de Borg pre ( $\rho = -0.79$ ,  $p < 0.001$ ) y post-ejercicio ( $\rho = -0.76$ ,  $p = 0.01$ ).

## Discusión

En nuestro estudio se observó que en los pacientes con NI secundaria a ESP la disminución de

metros recorridos en la prueba de marcha en 6 minutos correlaciona diversas variables clínicas, principalmente el deterioro en la capacidad funcional, deterioro del bienestar percibido por el paciente, mayor disnea pre y post-ejercicio y mayor severidad de la fatiga percibida por el paciente. En contraparte, variables de gabinete como los resultados de CVF y del índice de severidad de NI en TCAR no mostraron una correlación significativa, por lo que los clínicos deberán estar atentos a los resultados en índices, así como en los estudios de gabinete.

Buch et al,<sup>8</sup> en contraparte, no observaron correlación de los resultados de la prueba de marcha en 6 minutos con el puntaje en el índice de Borg y tampoco con los resultados de la CVF. En comparación a nuestro estudio, nosotros tampoco identificamos una asociación estadísticamente significativa con la CVF, pero sí observamos correlación con el puntaje del índice de Borg; esta diferencia puede ser debida a otros potenciales confundidores que no fueron evaluados en el análisis.

Impens et al,<sup>9</sup> en un estudio realizado en sus pacientes con ESP observaron que existía corre-

**Cuadro II.** Características clínicas de los pacientes con neumopatía intersticial secundaria a esclerosis sistémica progresiva.

Características	Pacientes (n = 15)
Escala modificada de Rodnan	14 (4-28)
Grado de engrosamiento piel:	
Leve	67%
Moderado	33%
HAQ-SSc	0.65 (1-2)
Deterioro de bienestar EAV (cm)	4.8 (0-9.5)
Escala de Borg (cm)	
Pre-ejercicio	0 (0-2.7)
Post-ejercicio	2.9 (0-8.8)
Fatiga EAV (cm)	7.9 (2.5-10)
Dolor EAV (cm)	7.5 (0-10)
Prueba de marcha en 6 minutos (metros)	324.6 (120-387.3)
Espirometría:	62 (37-78)
Capacidad vital forzada%	
Grado de afección	
Leve	47% (65-79)
Moderado	40% (50-64)
Severo	13% (35-49)
TACAR % afección global	8.83 (1.67-69.94)
> 10%	53 (8)
> 10% < 20%	7 (1)
>20%	27 (4)

HAQ-SSc: Health assessment questionnaire. EAV: Escala análoga visual. TCAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución.

**Cuadro III.** Asociación de la distancia recorrida en la prueba de marcha en 6 minutos y variables de la enfermedad.

Características	Rho	P
Duración de enfermedad (años)	0.18	0.5
Rodnan modificado	0.15	0.6
HAQ-SSc	-0.69	0.01
Bienestar EAV	-0.60	0.05
Escala de Borg		
Pre-ejercicio	-0.79	< 0.001
Post-ejercicio	-0.76	0.01
Dolor EAV	-0.39	0.2
Fatiga EAV	-0.70	0.01
Grado de disnea (MRC)	-0.60	0.03
CVF %	-0.04	0.9
TCAR % afección global	-0.20	0.5

HAQ-SSc: Health assessment questionnaire. EAV: Escala análoga visual. CVF: Capacidad vital forzada. TCAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución.  
\*Análisis de correlación con rho de Spearman.



lación de la prueba de marcha en 6 minutos con la CVF, el puntaje del índice de Borg y el HAQ-SSc. Estos autores mencionan que es interesante observar que la mayor fuerza de asociación entre estas variables fue con el HAQ-SSc, una medida subjetiva que evalúa el estado funcional del paciente, el cual es reflejado en las actividades diarias. Refieren que esta correlación se explica porque la marcha en 6 minutos está diseñada para medir el nivel de ejercicio sub-máximo en que la mayoría de las actividades de la vida diaria se llevan a cabo.<sup>9</sup>

Garin et al<sup>10</sup> refieren que los componentes musculoesqueléticos de la esclerodermia pueden llevar a un desempeño ineficaz de la prueba de

esfuerzo, así como la inactividad y enfermedades multisistémicas pueden conducir a la falta de condición física y la subsiguiente reducción de la capacidad cardiopulmonar, motivos por los cuales las asociaciones con la prueba de marcha en 6 minutos pueden estar alteradas.<sup>11</sup>

En nuestro estudio concluimos que la prueba de marcha en 6 minutos es una herramienta útil para evaluar la repercusión de la NI secundaria a ESP; sin embargo, es de gran importancia conocer las variables asociadas al deterioro en esta prueba de la marcha para una mejor y completa evaluación del deterioro pulmonar y precisar mejor su papel como predictor de mortalidad y respuesta terapéutica.

### Bibliografía

1. Shaun R. Kelley's Textbook of Rheumatology. 6<sup>th</sup> edition, Editorial 2001; 27-38: 1211-1235.
2. Steen V, Medsger T. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-2444.
3. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1290-1296.
4. Gauldie J. Inflammatory mechanisms are a minor component of pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Resp Crit Med* 2002; 165: 1205-1208.
5. Xaubet A, Anocha R, Blanquer R et al. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 580-600.
6. Valentini G, Della RA, Bombardieri S et al. European multicentre study criteria of systemic sclerosis. Identification of disease activity variable and development of preliminary activity index. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-598.
7. Matucci-Cerinic M, Steen V D, Furst D, Seibold J. Clinical trials in systemic sclerosis: lessons learned and outcomes. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9: S7.
8. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillemin L, Rubin LJ, Wells AU. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of 6 min walk test. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 169-173.
9. Impens A, Schiopu E, Phillips K et al. Correlations of subjective ratings of dyspnea with traditional measures of parenchymal lung disease in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2007; 26(Suppl 9): S486.
10. Garin MC, Highland KB, Silver and C Strange RM. Limitations to the 6-MWT in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheum* 2009; 36: 330-336.