

Invest. Medicoquir 2021;13 (2)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

REVISIÃO BIBLIOGRÁFICA

Esclerosis sistémica: aspectos etiopatogénicos, clínicos, terapéuticos y de supervivencia
Systemic sclerosis: aspects their pathogeny, clinicians, therapeutic and of survival

Susel Elisabet Remedios Batista,^I Karel Durán Marrero, ^{II} Alfredo Hernández Martínez, ^{III} Salem Grace Ramírez, ^{III} Eduardo Fermín Hernández. ^{II}

I Hospital Clínico Quirúrgico: Carlos Font. Banes, Holguín. Cuba

II. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana. Cuba.

III Escuela Latinoamericana de Ciencias Médicas. La Habana. Cuba

RESUMEN

La etiopatogenia de la esclerosis sistémica (ES) puede ser variable en cada individuo y los sucesos complejos que ocurren en fases iniciales de la enfermedad pueden producirse por varios factores etiopatogénicos. Pero es evidente que la vasculopatía, el elemento inmune y el fibrótico son los eventos fundamentales. Los criterios de clasificación de *Van den Hoogen* del año 2013, exigen una puntuación para ocho criterios, donde el mayor compromiso recae en las modificaciones de la piel. No obstante su aplicación en grupos de estudio corroborará su sensibilidad y especificidad. El tratamiento farmacológico actual está dirigido a interferir los principales mecanismos etiopatogénicos (autoinmunidad, vasculopatía, fibrosis). El objetivo es lograr remisión o evitar su progresión. Los inmunosupresores son insuficientes para mejorar la fibrosis,

mantener la mejoría o ambas. En la forma difusa, en su presentación grave multiorgánica, la tasa de mortalidad a los cinco años se ha calculado de 25 a 30 %, cuando se encuentra en las fases iniciales de la enfermedad un alto puntaje cutáneo, compromiso cardiovascular o renal, la mortalidad a los cinco años puede llegar a 50 %. Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la esclerosis sistémica, su diagnóstico precoz basado en criterios clínicos más certeros, así como una terapéutica desde etapas iniciales podrían garantizar mejor supervivencia de los pacientes afectados con la enfermedad.

Palabras clave; esclerosis sistémica, etiopatogenia, criterios clínicos, terapéutica, supervivencia.

ABSTRACT

The pathogeny of the systemic sclerosis (SS) can be variable in each individual and etiopatogénicos can produce the complex events that happen in start-up periods of the disease themselves for several factors. But it's evident that the vasculopathic, the immune element and the fibrótico are the fundamental events. Van's criteria of classification give Hoogen of the year 2013, they demand a punctuation for eight criteria, where the bigger commitment relapses in the modifications of the skin. You will corroborate his sensibility and specificity regardless of his application in groups of study. The pharmacologic present-day treatment is directed to interfere in the principal mechanisms etiopatogénicos (immunity, vasculopathy, fibrosis). The objective is to achieve remission or to avoid his progression. The inmunossupressors are insufficient for the better the fibrosis, maintaining the improvement or both. In diffuse the way, in his grave multi-organic presentation, you have calculated to 30 % the death rate to the five years of 25, when cardiovascular finds in the start-up periods of the disease a loud cutaneous score, commitment or renal, the mortality to the five years can touch 50 %. The advances in the knowledge of the pathogeny of the systemic sclerosis, his precocious diagnosis based in clinical criteria more accurate, as well as a therapeutics from initial stages they would be able to guarantee better survival of the patients affected with the disease.

Keywords: systemic sclerosis, pathogeny, clinical criteria, therapeutics, survival.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo, que se caracteriza por un depósito excesivo de colágeno y otros componentes del tejido conectivo en la dermis de los pacientes, con cambios degenerativos fibróticos y atróficos en la piel, músculos, tejido sinovial, arterias digitales y afectación de órganos internos. ¹⁻³

Se ha avanzado en los últimos 10 años sobre elementos específicos de su etiopatogenia, pero aún no está completamente dilucidada, no obstante se continúa trabajando en los aspectos fundamentales que ocasionan las alteraciones del componente inmune, el vascular y el fibrótico. ⁴⁻¹¹

Diversos grupos de investigadores pertenecientes a asociaciones de reumatólogos, han trabajado desde la década del 1980 a la actualidad y en diferentes momentos. Han propuesto cerca de 14 diferentes clasificaciones clínicas de la enfermedad, en este trabajo se abordan las que han marcado pautas y las más empleadas en los diferentes estudios realizados. ¹²⁻¹⁷

Se ha realizado una revisión detallada del tema, motivados porque si bien es una de las enfermedades reumáticas de las llamadas conectivopatías, de menor incidencia y considerada por muchos autores como “enfermedad rara”, no deja de ser un problema para el reumatólogo o el médico que la asiste. ^{2, 4, 5,9-11, 15,16}

La evolución de los pacientes es muchas veces impredecible, a pesar que se describe la historia natural de la enfermedad, adolece de posible relación causal porque permanece oscuro en el campo investigativo. Los pacientes pueden tener afectación significativa de órganos internos y estar asintomáticos en etapas tempranas de la enfermedad, por tanto es una prioridad al diagnóstico temprano imponer una terapéutica eficaz. ⁹⁻¹⁴

La mejoría en el pronóstico de los pacientes con ES y su supervivencia, es el resultado de un diagnóstico y clasificación temprana, atención médica multidisciplinaria, el adecuado manejo terapéutico y tratar enérgicamente las complicaciones severas de órganos internos. ^{10, 15, 16}

DESARROLLO

La etiopatogenia de la ES puede ser variable en cada individuo y los sucesos complejos que ocurren en fases iniciales de la enfermedad pueden producirse por varios factores etiopatogénicos. Pero es evidente que la vasculopatía, el elemento inmune y el fibrótico son los eventos fundamentales. ^{4,5, 12-16}

Entre los posibles agentes causales se invocan factores genéticos que contribuyen a su desarrollo. Entre ellos, elevada prevalencia de ciertos alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en pacientes y grupos étnicos distintos, así como diferentes subtipos clínicos de la enfermedad o variedad de autoanticuerpos. ^{1-4, 6,12-15}

Las anormalidades celulares y moleculares, al menos en fibroblastos, células endoteliales, células del sistema inmunológico, principalmente linfocitos T y B están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad. ¹²⁻¹⁶

Las alteraciones de la inmunidad humoral, como la presencia de anticuerpos específicos, es una de las características más comunes de la ES. Más de 90 % de los pacientes tienen anticuerpos antinucleares; algunos son altamente específicos para la enfermedad y otros se asocian con diferentes manifestaciones clínicas. ^{9, 12-15}

Los anticuerpos anti-Scl-70 (antitopoisomerasa I) se encuentran casi exclusivamente en el suero de 30 a 40 % de los pacientes con la forma difusa de la enfermedad. Los anticuerpos anticentrómero (ACA) están presentes entre el 80 a 90 % de los pacientes con la forma limitada de la ES y solo alrededor de 10 % en los enfermos con la forma difusa. Estos dos anticuerpos raramente se presentan juntos en el mismo sujeto. Otros anticuerpos menos comunes incluyen los antirribonucleoproteína (ARN) polimerasas I y III. ¹²⁻¹⁶

La inflamación hística como evento primario, apoya la posibilidad de que un proceso inflamatorio crónico persistente sea el mecanismo inicial en la patogenia. Sugerida por la presencia de infiltración linfocitaria en la piel afectada de pacientes con inicio reciente de la enfermedad. Estudios posteriores correlacionaron la intensidad de los infiltrados inflamatorios con la gravedad y rapidez en su progresión. ^{3-5,12}

Las células mononucleares presentes en los infiltrados son predominantemente linfocitos TCD4+ y expresan el antígeno DR de clase II del CMH, que es un indicador de activación inmunológica. ^{4, 5,12,20-26}

Las células activadas producen citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios, profibrosis. Inician y perpetúan el proceso de fibrosis, que causan las lesiones endoteliales y vasculares. ^{4, 5, 12, 27-31}

Sobre el papel del factor transformador de crecimiento de células betas (TGF-β) y proteínas Smad, no se conoce con exactitud. Si la producción exagerada de tejido conectivo por los fibroblastos representa una regulación anormal de un proceso fisiológico en respuesta al agente etiológico desconocido, o si el evento principal es una alteración de la regulación de la expresión de los genes de las proteínas relevantes de la matriz, según *Alarcón de Segovia*. ⁵

Algunos estudios demostraron que la producción de autoanticuerpos es por un proceso de “mimetismo molecular”, que consiste en formación de anticuerpos en contra de antígenos propios. Estos contienen epítopes con estructura similar a la de las proteínas virales o bacterianas, entre ellos el virus del herpes, los retrovirus y el citomegalovirus humano. ^{12, 13, 15,16}

La anterior teoría se sustenta por la existencia de homologías entre ciertas proteínas retrovirales y la proteína topoisomerasa I, la cual es el antígeno reconocido por los anticuerpos anti-Scl-70. ^{12, 15,16, 32-35}

Determinados factores ambientales como la exposición al polvo de sílice, a ciertos metales pesados, disolventes orgánicos y cloruro de vinilo, entre otros, tienen un mayor riesgo de desarrollar engrosamiento de la piel, fenómeno de Raynoud (F.Ry) y úlceras digitales. ¹²⁻¹⁶

Una hipótesis en la etiología es la del microquimerismo. Esta postula que durante el embarazo las células fetales o de origen materno atraviesan la placenta en un tránsito bidireccional. ^{5,12, 32, 37-39} Estas células alogénicas se injertan y permanecen en la circulación y tejidos de la madre o del feto. Debido a la compatibilidad inmunológica se pueden activar por un evento subsiguiente e iniciar una reacción de “injerto contra huésped” que se manifiesta clínicamente como ES. ^{12, 16, 32,35-39}

El complejo mecanismo patogénico que propicia que los factores ambientales y genéticos interactúen entre sí, parece fundamentarse en la existencia de mecanismos epigenéticos; es decir, que no implican alteraciones en la secuencia

del ADN, sino que incluyen cambios en la expresión del ADN y de varios micro-ARN. Recientes datos sugieren que estos últimos son elementos claves en la patogénesis de la ES. ^{12, 30,37-39}

- **Expresión clínica y criterios diagnósticos.**

Las formas de presentación de la ES son diversas. El comienzo puede ser insidioso, en forma de dolores generalizados, rigidez, fatigabilidad, pérdida de peso. Sin embargo, la historia clínica más frecuente es la de una enferma que presenta F.Ry desde unos pocos meses a muchos años, al tiempo que nota un progresivo endurecimiento de la piel, que puede ser generalizado o limitado a las zonas distales del cuerpo. ^{4, 5,17}

El F.Ry es la primera manifestación en casi el 90 % de los enfermos, hasta el punto que su ausencia introduce dudas en el diagnóstico. ²⁻⁵ Ante todo F.Ry es necesario determinar si es primario, o si es la primera manifestación de la enfermedad, a través de una capilaroscopia periungueal. ^{4, 5, 40-44}

La ES, se puede presentar como una manifestación visceral propia de la enfermedad (afección renal, respiratoria o de otro órgano), sin afectar la piel. La afección cutánea es la manifestación clínica más peculiar de la enfermedad y da lugar a los dedos de las manos edematosos “en salchicha” en las primeras fases. ^{4,5 -11, 43}

La piel adopta una textura dura, firme, tensa, no puede pellizcarse, se adhiere a planos profundos y ocasiona una considerable limitación de los movimientos. Esta es la etapa denominada indurativa. Constituye un parámetro útil para establecer el pronóstico, a la vez que permite distinguir dos formas clínicas de la enfermedad:

a) Forma limitada, en la que la induración cutánea afecta manos, cara, pies, cuello y zonas distales a codos y rodillas. Progresa de forma casi imperceptible a lo largo de los años y tiene, un mejor pronóstico. Constituye de 60 a 80 % de los pacientes afectados. ⁵⁻⁹

b) Forma difusa, el compromiso de la piel se extiende por el tronco, progresa rápidamente (en meses) y el pronóstico es malo. ^{9-11, 13, 15, 16,27}

Los dolores musculoesqueléticos son frecuentes y difíciles de mejorar. La artropatía, en general no suele ser erosiva, aunque es característica la resorción de los extremos de las falanges distales. ^{4,5, 7, 16, 19,44}

La más frecuente de las afecciones viscerales es posiblemente la digestiva. La porción esofágica es la más afectada, aunque pueden observarse alteraciones en cualquier porción del tubo digestivo.^{4, 5, 7, 16, 19,44}

La afectación pulmonar es la segunda en orden de frecuencia y desde hace unos años, considerada por muchos autores, la principal causa de muerte.^{4, 5, 7, 27-28}

El enfoque real de la enfermedad es problemático, por existir subgrupos de pacientes con presentación clínica variable. Es una entidad sistémica, con diferentes estados de actividad y algunos pacientes experimentan remisión espontánea.^{19, 35-40}

La atención médica precoz a pacientes con ES, es muy difícil. Requiere de la identificación temprana de los pacientes de alto riesgo, diagnóstico precoz de la enfermedad, evaluación de la afectación de órganos internos y el diseño de una terapéutica adecuada.²⁰⁻²⁸

Los criterios diagnósticos para la enfermedad, del *American College of Rheumatology* (ACR) (anexo 1), se habían mantenido invariables desde 1980, con sensibilidad de 0,75 y especificidad de 0,72. Fueron revisados en 1988 por *LeRoy* cuya sensibilidad de 0,75 y especificidad de 0,78, no superaron a los anteriores a pesar que diferenciaba el subtipo clínico limitado del difuso, con evaluación de capilaroscopia y anticuerpos específicos.³

En el 2001, *LeRoy y Medsger* establecieron los criterios para la fase pre-esclerodérmica (Anexo 2)³ hasta los criterios aceptados para la ES del *American College of Rheumatology/ European League against rheumatism* (ACR / EULAR) del 2013. Estos últimos lograron clasificar mayor número de pacientes de la forma limitada y *sine* esclerodermia, además de incluir las formas iniciales.^{12, 42,44}

Se supone que estos criterios cuentan con mayor sensibilidad (0,91) y especificidad (0,92) que los adoptados y revisados anteriormente. Incluyen los cambios en la piel, la fibrosis pulmonar, telangiectasias, úlceras digitales, F.Ry y autoanticuerpos relacionados. En un intento de colaboración internacional de poder identificar la enfermedad en sus primeros estadios.^{12, 42,44} En el orden inmunológico se abordan elementos diagnósticos asociados a la positividad de los ANA y ACA.^{12,44}

Los criterios de clasificación de *Van den Hoogen* del año 2013, exigen una puntuación para ocho criterios, donde el mayor compromiso recae en las

modificaciones de la piel. La nota de nueve o más clasifica al paciente con ES.

44

Se consideró que el engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, es un criterio suficiente (con puntuación de nueve). A pesar de que no sean constatados otros criterios clínicos para la enfermedad, esto puede no ser concluyente para la clasificación de pacientes en los diferentes subtipos clínicos. No obstante su aplicación en grupos de estudio corroborará su sensibilidad y especificidad. ^{44,45}

El diagnóstico de ES temprana, basada en criterios mayores (F.Ry, anticuerpos *anti systemic sclerosis* (SS) específicos, alteración capilaroscópica), más criterios menores, como calcificación, tumefacción digital, úlceras digitales, destrucción del esfínter esofágico, telangiectasias e imagen en vidrio esmerilado en la tomografía axial computarizada (TAC), a cumplir tres mayores o dos menores y uno mayor, están sometidos a evaluación y modificación, con ánimos de aproximar criterios que faciliten lo más temprano posible el diagnóstico de pacientes afectados. ^{32,44}

- **Aspectos novedosos sobre terapéutica.**

La ES se ha considerado como la enfermedad del tejido conectivo de peor pronóstico. El tratamiento farmacológico actual está dirigido a interferir los principales mecanismos etiopatogénicos (autoinmunidad, vasculopatía, fibrosis). El objetivo es lograr remisión o evitar su progresión, así como el tratamiento sintomático a los diferentes síntomas de la enfermedad. ^{4, 5, 12, 15, 27, 29, 46-48}

La mayoría de los tratamientos inmunosupresores son insuficientes para mejorar la fibrosis, mantener la mejoría o ambas. Esto sugiere que una vez establecido el proceso patológico, continúa en progresión. Existe un divorcio entre el elemento inmune y el fibrótico, por lo que adquiere, este último, preponderancia y autonomía. ^{4, 5,12,49-53}

La terapia inmunosupresora se ha utilizado comúnmente para controlar la fase inflamatoria en los pacientes en estadio temprano o con enfermedad progresiva. La ciclofosfamida, azatioprina, rituximab, metotrexato, micofenolato de mofetil (MFM), requieren una continuidad estricta para conseguir un efecto satisfactorio. Es fundamental estimular la adherencia al tratamiento en estos pacientes. ¹⁹⁻²⁹

El etanercept, sustancia biológica antagonista del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), ha sido ensayado en un pequeño grupo de pacientes vía subcutánea.

Se ha visto mejoría considerable a nivel músculo-esquelético y disminución del puntaje en el índice de Test de Rodnan Modificado (TRM) y efectos beneficiosos sobre las úlceras digitales.⁵⁴

La esofagitis por reflujo se alivia con la ingestión frecuente de pequeñas cantidades de alimentos, altas dosis de inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), procinéticos (metoclopramida).^{15, 27, 36,55-60}

La estenosis esofágica puede requerir dilataciones periódicas y el reflujo gastroesofágico una gastroplastia. Puede ser útil la administración de antibióticos en el caso del síndrome de absorción deficiente asociada a sobrecrecimiento bacteriano (empíricamente quinolonas, amoxicilina más ácido clavulánico).⁵⁵⁻⁶¹

El imatinib ha sido objeto de varios ensayos clínicos en fibrosis cutánea y pulmonar, generalmente con resultados poco satisfactorios, debido fundamentalmente a su elevada toxicidad.^{18,35}

Dado que el nintedanib (cápsulas de 150 mg) ha mostrado beneficios de estabilización y supervivencia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Se ha sugerido que podría producir un beneficio en la EIP, pero hasta el momento, no hay estudios clínicos concluyentes al respecto.^{18,35}

El sildenafil es un inhibidor de la 5' fosfodiesterasa. Hay datos que reflejan que con dosis orales de 50 mg cada 12 horas se produce una importante reducción en la frecuencia de los episodios de Raynaud, un aumento muy importante del flujo capilar y curación de úlceras severas y refractarias de los pulpejos de los dedos.⁶²

El bosentán es un antagonista dual del receptor de la endotelina. Está oficialmente indicado en la Hipertensión arterial pulmonar (HTAP) secundaria a ES, sin Enfermedad intersticial pulmonar (EIP) significativa.^{63,64}

En casos de crisis renal aguda, el tratamiento rápido con Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) como captopril o enalapril puede ayudar a prolongar notablemente la supervivencia. Hay evidencias que sugieren, sin el paciente ser hipertenso los IECA no evitan la crisis renal esclerodérmica. Aunque la tensión arterial esté habitualmente controlada, es importante no olvidar que la tasa de mortalidad por crisis renal es elevada.^{44, 65-69}

Las dosis de IECA son las habitualmente empleadas en la hipertensión arterial (HTA). Si no se consigue la normalización de la tensión arterial, puede ser útil agregar otro fármaco antihipertensivo. Ejemplo un antagonista de receptores de angiotensina II (ARA II: losartan) o un antagonista del calcio o incluso requerir tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis o trasplante renal. ⁶⁵⁻⁶⁹

En el caso específico de la Ciclofosfamida (CYC), se ha mostrado experiencia en su uso desde 1997, desde entonces múltiples publicaciones reportan su aplicación en diferentes esquemas, dosis y vías de administración. Inicialmente fue ensayada en la EIP, también en las crisis renales. La observación de los pacientes tratados evidenció mejoría clínica en otros órganos y sistemas como la piel, músculo-esquelético, microvascular, digestivo y cardiovascular. ^{21,31, 33-35,48}

Es importante reconocer la diversidad de los resultados con el tratamiento de CYC, relacionado con: limitaciones de los diseños de estudio, el escaso número de pacientes, las dosis utilizadas, la combinación o no con dosis de esteroides, el tiempo de evolución de la enfermedad al emplear el medicamento, así como el tiempo de uso y la vía de administración del fármaco. ^{19-23, 31,33-35,48-52}

Se comprobó, que no ofrece iguales ventajas cuando se emplea sola la CYC que asociada a esteroides y más reciente estos últimos, utilizados a dosis moderadamente bajas. Ensayos clínicos multicéntricos a doble ciego, con CYC por vía oral a dosis menor o igual a 2 mg/kg durante un año, han reportado efectos significativos pero modestos sobre la disnea, la función pulmonar y el engrosamiento cutáneo. ⁵²

Un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego con placebo controlado, concluyó que la administración de CYC endovenosa con esteroide oral durante seis meses, seguida de azatioprina oral durante un año, en pacientes con fibrosis pulmonar, estabiliza la función respiratoria. ⁶⁸

Las dosis de CYC utilizadas varían de un estudio a otro, así como los esquemas de tratamientos, *Herrick AL y cols (2017)*, utilizó una dosis por vía endovenosa de 500 mg/ m² de superficie corporal mensual durante seis a 12 meses, mientras que por vía oral de 1 a 2 mg/kg/día durante 12 meses, al cabo de este tiempo se cambió a metotrexate o azatioprina. ⁶⁹

Como alternativa a la administración endovenosa, se puede emplear la vía oral, en dosificación continua a 2 mg/kg/día durante un año, se reevaluó la respuesta al final del mismo, según autores españoles integrantes del Consenso General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, (2017).¹⁸

Otros esquemas habían sido utilizados antes, como el que contempló la posología inicial en infusiones endovenosas mensuales de 600 mg/m² de superficie corporal, durante seis meses, *Tochimoto A y cols*, (2011). Si la respuesta era clínicamente favorable (mejora de las pruebas de función pulmonar y de las pruebas de imagen), la frecuencia podía reducirse a cada dos meses durante otro medio año, luego cada tres meses y finalmente cada seis meses.²¹

En La Habana se realizó en el Hospital Hermanos Ameijeiras, un estudio (en 2014) para el tratamiento de la EIP, que puso en práctica dos protocolos. Uno para un grupo A: se administró CYC en pulsos endovenoso a razón de 0,75 mg a 1gr x m² de superficie corporal (dosis máxima 1 gr) mensual, durante seis meses y bimensual los seis meses restantes, más prednisona a 1 mg x kg x día durante 4 semanas y después se fue disminuyendo la dosis a razón de 5 mg cada dos semanas hasta llegar a 10 mg.²³

En el grupo B se administró CYC a igual dosis de la misma forma que el primer grupo, unida a prednisona por vía oral 10 mg por día. La investigación arrojó que ambos grupos de tratamiento se favorecieron, obtuvieron resultados satisfactorios y con un perfil de seguridad bueno para el tratamiento de la afectación pulmonar y cutánea en la ES.²³

Derivado de resultados de estudios procedentes de ensayos clínicos, el uso de CYC fue considerado por EULAR, en el congreso de *Barcelona del 2009*, para el tratamiento de EIP. Se recomendó que los pacientes afectados fueran tratados desde estadios tempranos para lograr una mejor respuesta.²

La asociación a esteroides se sugirió a dosis menor de 20 mg, en caso de factores de riesgo a desarrollar crisis renal aguda por debajo de 10 mg diarios. Entre 1998 y el 2008 la mayoría de los estudios publicados tenían como centro determinar la mejor dosificación de los esteroides. Se determinó que dosis por encima de 15 y 20 mg por un periodo de uno a seis meses se relacionó con incremento de las crisis renales, mientras que bajas dosis no se asociaron con mayor actividad para este sistema.^{2-5, 13, 15, 16, 18,68}

Estudios controlados con placebo, a doble ciego demostró efectos favorables sobre la actividad cutánea y pulmonar. Su principal indicación fue la alveolitis, también se usó en vasculitis, y gangrenas distales rápidamente progresivas en pulsos de 500 mg a 1gr, seguidos de la administración por vía oral de 100 mg/día.
20, 21,23

Estudios prospectivos abiertos comparan los efectos entre el uso de inmunosupresores como CYC y Micofenolato de mofetil (MFM). Hasta ahora no se contemplan grandes diferencias, pero continúan las series de estudios.⁵⁰⁻⁵² Sigue en curso un estudio de ensayo clínico multicéntrico de 24 pacientes tratados con inebilizumab (MEDI-551) y cuatro controles de la misma serie, anticuerpo monoclonal, anti CD-19, inicialmente utilizado para tratar neoplasias malignas de linfocitos B.⁷⁰

Las evidencias y recomendaciones de las guías prácticas e investigaciones de varios países del mundo, incluyendo el área geográfica de Las Américas, han constituido un punto de partida para establecer un referente nacional, que contemple un mejor manejo del paciente que padece esta enfermedad con la evaluación clínica e intervenciones farmacológicas de primera elección. Esto permitirá alcanzar la supervivencia que hoy se registra en el mundo.^{15, 27, 36, 41}

- **Aspectos sobre supervivencia.**

La supervivencia estima el tiempo transcurrido hasta un suceso concreto. Se obtiene una función de supervivencia en que el tiempo acontecido hasta la muerte en aquellos pacientes con *éxitus* documentado, y en los que no se ha producido el evento, por lo menos indica que sobrevivieron a la última vez que fueron observados con vida.⁷¹

La función actual, según *Morrisroe y cols*, es de 95 % a los cinco años, 85 % a los 10, y de 75 a 55% a los 20 años en dependencia de diversos factores.⁷²

Oliveró Soldevila, en tesis que publicó en Barcelona, sobre supervivencia y factores pronósticos en 317 pacientes, afirmó la falta de definiciones estandarizadas sobre las afecciones orgánicas y las evaluaciones de los pacientes, con variaciones en la supervivencia en relación a los subtipos clínicos de la enfermedad. La afección pulmonar, el subtipo clínico difuso, la crisis renal esclerodérmica y la edad de inicio en mayores de 60 años fueron responsables de un mayor riesgo de mortalidad.⁷³

En su investigación alcanzó, una supervivencia para el subtipo difuso a los 10 años de 93%, a los 15 años de 87 %, y a los 20 años de 78%. Argumentó que la supervivencia según las series publicadas mostraron una variabilidad extraordinaria, por razones como: la no representatividad de las series en estudio, las diferentes definiciones del periodo de supervivencia al trabajar la variable, en unos estudios desde la fecha de los primeros síntomas y en otros desde la fecha del diagnóstico.⁷²

Otros aspectos que citó fueron los diferentes criterios de inclusión utilizados por los investigadores, así como la diferente proporción de pacientes con ES difusa y limitada.⁷³

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la esclerosis sistémica, su diagnóstico precoz basado en criterios clínicos más certeros, así como una terapéutica desde etapas iniciales podrían garantizar mejor supervivencia de los pacientes afectados con la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alegre Sancho JJ, Beltrán Catalán E, Chalmeta Verdejo I, Fernández Llanio N, Ivorra Cortés J, Román Ivorra JA. Esclerosis Sistémica. [Internet]. Valencia: Sección Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset; 2019. [citada 2020 Ener 12]. Disponible en: <https://svrreumatologia.com>.
2. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia). En: Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia). Ed. Marge Médica Books. Barcelona. 2009. p. 21-40.
3. LeRoy, E. C. et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J. Rheumatol. 15, 202–205 (1988).
4. Fériz AR, Louis MR, Espinoza RL, Khamashta M, Cerinic MM, Sanmartí R, et al. Enfermedades inflamatorias reumatológicas. ed. Producciones científicas Ltda. PANLAR, 2016; cap.18. p.397-419.
5. De Segovia A. Tratado Hispanoamericano de Reumatología: Vol. II. Bogotá: Ed. Printed Colombia Schering Plough. 2007; cap.11. p. 889-911.

6. Acuña Aguilarte WF, Bautista Vargas MA, Cortes G, Hernández Torres L, Valdés Vega JL, Serra Valdés MA. Calcinosis cutis en el curso de síndrome de CREST. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2014 Abr [citado 2019 Abr. 30]; 16(1): 41-46. Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu>.
7. Vera Lastra O, Saucedo Casas CA, Cruz Domínguez MP, Mendoza Álvarez SA, Sepulceda Delgado J. Esclerosis sistémica sin esclerodermia en pacientes mexicanos: Serie de casos. Reumatol Clin. [Internet]. 2018 [citada 2019 Abr 30]; 14(4): 230-232: Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org>.
8. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Ludici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis.[Internet]. 2014 [Citado 21 abril 2015]; 10(1):38-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=valentini>.
9. Rodríguez Hernández JF, Iglesias Sánchez JL, Dueñas Miranda MC, Díaz Domínguez MA, Diez Cabrea M. Esclerosis Sistémica: Aspectos epidemiológicos clínicos en la provincia de Pinar del Río. Rev. Cub. Reumatol [internet]. 2000 [Citada 2017 Marzo 23]; 2(1):19-26. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>.
10. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Rivas Carralero R. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. Rev Cub de Reuma [Internet]. 2018 [citado 2019 Abr. 30]; 20(1). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/>.
11. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, López Cabreja G, Hernández Derivet C, et al. Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba [internet]. 2014 [Citada 2017 Marzo 23]; 6(1): [Aprox 12 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>.
12. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A, et. al. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. CCM [Internet]. 2016 [citado 2016 Junio 22]; 20(1): [aprox 11 p.] Disponible en: <http://www.revcomed.sld.cu>.
13. García de la Peña Lefebvrea P. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. Rheumatol Clin [Internet]. 2008 [citado 22 mayo 2017]; 4(1):45-49. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org.es>.

14. Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G, Orenti A, Boracchi P, Allanore Y, Foeldvari I, Sulli A, Cutolo M, Smith V, Herrick AL. EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. *Rheumatol [Internet]*. 2017 [citado 2019 Abr 30] Nov; 37(11):1879-1890. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC27469583/>.
15. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre esclerodermia actualización [Internet]. 2015 [citado 30 de abril 2019]. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wpcontent/uploads/2016/04/ConsensoEsclerodermia>
16. Allanore Y, Simms R, Distler O, Maria Trojanowska M, Pope J, Christopher P, et al. Systemic sclerosis. Primer Macmillan Publisher Limited [Internet]. 2015 [Citado 30 Abril 2019]; 1: 1-21. Disponible en: <http://go.nature.com/lchkcA>.
17. Bell Castillo J, George Carrión W, García Céspedes ME, Rodríguez López J, George Bell MJ. Esclerosis sistémica progresiva en una mujer joven. *MEDISAN [Internet]*. 2015 Mayo [citado 2019 Abr. 30]; 19(5): 628-637. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>.
18. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Esclerosis Sistémica (Esclerodermia). España: Ed CGCOF. 2017 [Internet]. [citado 2020 Abr. 30]; 10(59):1-22. Disponible en: <http://www.portalfarma.com>
19. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. [Internet]. 2003 [Citado 23 Jul. 2018]; 22(4): [aprox 1]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-003-0733-2>.
20. Masuii Y, Asano Y, Takahashi T, Shibata S, Akamata, et al. Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulse CYC therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Mod Rheumatology [Internet]*. 2013 [Citado 25 Abril 2019]; 23(2):[aprox1]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?>
21. Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, Tateishi M, Fukasawa C, Takagi K, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatic [Internet]*. 2011 [Citado 25 abril 2019]; 21(3):296-301. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?>
22. Schulz SW, O'Brien M, Maqsood M, Sandorfi N, Del Galdo F, Jimenez SA. Improvement of severe systemic sclerosis-associated gastric antral vascular

ectasia following immunosuppressive treatment with intravenous cyclophosphamide. *J. Rheumatol* [Internet]. 2009 [Citado 2018 Abril 25]; 36(8):1653-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

23. Pérez Campos D, Estévez Del Toro M, Peña Casanovas A, González Rojas PP, Morales Sánchez L, Gutiérrez Rojas AR. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? *Rheumatol. Clin* [Internet]. 2012 [Citado 23 Mar 2018]; 8(2):58-62. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/linksolver/pdf/pii/s1699->.

24. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research Group), et al. Outcome of patients with Systemic Sclerosis associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann. Rheum. Dis* [Internet]. 2013 [Citado 23 Mar 2018]; 72(7):1217-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

25. Jordan S, Distler JH, Maurer B. EUSTAR Rituximab study group, et al. Effects and safety of rituximab in Systemic Sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann. Rheum Dis* [Internet]. 2015 [Citado 23 Mar 2018]; 74 (6):1188-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

26. Abraham S, Steen V. Optimal management of digital ulcers in Systemic Sclerosis. *Thromb. Clin Risk Manag.* [Internet]. 2015 [citada 2019 sept 12]; 11: 939-947. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

27. Graña D, Vargas A, Bèrez A, Goñi M, Danza A. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Rev. Urug. Med. Interna* [Internet]. 2018 [citada 2019 Abr 30]; 1:15-22. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v3n1/2393-6797-rumi-3-01-15.pdf>.

28. Álvarez-Barreneche FM, Velásquez-Franco JC, Mesa-Navas AM. Enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Revisión narrativa de la literatura. *Iatreia* [Internet]. 2017 Jul [citada 2019 Abr 30]; 30(3):276–86. Disponible en: <http://search.ebscohost.com>.

29. Mihai C, Landewè R, van der Heyde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, Ionescu R. et al. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 [citada 2020 Abr 30]; 75(4):681-686. Disponible en: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>.

30. Cruz Sandoval G, Salcedo Hernández M, Toledo Rasgado A, Campirán Gutiérrez J, Jimenez Bulnes J, Zepeda Álvarez L, et al. Úlceras digitales en esclerosis sistémica progresiva: un reto diagnóstico y terapéutico. *El Residente*. [Internet]. 2019 [citada 2019 En 26]; 14(3):73- 86: Disponible en: www.medigraphic.com/elresidente.
31. Morales Villeda J, Olivera P, Cruz P. Manifestaciones cardiopulmonares de esclerosis sistémica sin esclerodermia y avances en el tratamiento. Reporte de un caso. *Rev. med Hondur* [Internet]. 2017 [Citada 2018 Abr. 30]; 85(1-2):30-34: Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/>.
32. Lepri G, Guiducci S, Bellando RAN, Done S, et al. Evidence for esophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR Centre. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 [Citado 2019 Abr 30]; 74:124-8. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis>.
33. Remedios Batista SE, Velázquez Grass A, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A. Ciclofosfamida en el tratamiento de la esclerosis sistémica. *CCM* [Internet]. 2015 [Citado 28 enero 2016]; 19(4): [aprox 1]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560.
34. Zabardina I. ¿Qué opina sobre la Ciclofosfamida? *Rev. Elmundo.es* [Internet]. 2017 [Citado 23 julio 2017]; 7(4):p.1-4. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/neurociencia-index/.html>.
35. Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, Baran DA, Arroyo LH, Tsang P, et al. Novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with Imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology* [Internet]. 2009 [Citado 23 May 2018]; 48(1): 49-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815156>.
36. Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC); Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails-A Consensus of Systemic Sclerosis Experts Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2012 [Citado 23 Mar 2018]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>.
37. Jhonson KL, Nelson JL, Furst DE, Mcsweeney PA, Roberts DJ, et al. Fell cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis.

- Arthritis Rheum [Internet]. 2001 [Citado 25 Abril 2019]; 44(8):p.1848-54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid>.
38. Chakravarty E. Pre-disease pregnancy complications and systemic sclerosis: pathogenic or pre-clinical? Arthritis Res Ther [Internet]. 2012 [Citado 25 Abril 2019]; 14(1):102. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/14/1/102>.
39. López Mantecón AM, Hernández Cuellar MI, Prada Hernández D, Molinero Rodríguez C, Reyes Pineda Y. Esclerosis sistémica y embarazo. Rev. Cub. Reumatol [Internet]. 2015 [Citado 23 febrero 2016]; 15(2) p. [Aprox 1]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/>.
40. Cutolo M, Smith V, Furst DE, Khanna D, Herrick AL. Points to consider-Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. Rheumatology [Internet]. 2017 sep. 1 [Citado 2019 Abr. 30]; 56 (suppl_5): p 45-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>.
41. Souza José do Rosário E, Cristiane Kayser. Nailfold capillaroscopy: relevance to the practice of rheumatology. Rev bras Reumatol [Internet]. 2015 [citado 2019 Abr. 30]; 55(3):264–271. Disponible en: <http://www.reumatologia.com.br>.
42. Melchor S, Joven BE, Andreu JL, Loza E, Garcia de Yebenes MJ, Carmona L, et al. Validation of the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for systemic sclerosis in patients from a capillaroscopy clinic. Semin Arthritis Rheum. Madrid, Spain [Internet]. 2016 Dec [Citado 2019 Abr. 30]; 46(3):350-355. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>.
43. Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. Semin Arthritis Rheuma. [Internet]. 2017 [citada 2019 sept 12]; 46 (6) 767-774. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
44. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum [Internet] 2013 [Citado 25 abril 2018]; 65(11):2737-2747. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com>.
45. Vonk MC, Van den Hoogen, Van Riel PL, Valentini G. What does the clinician need to improve patient care in systemic sclerosis? Validated clinimetric criteria,

useful in the early phase of systemic are lacking. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2007 [Citado 2018 May 23]; 66:1129–1131. Disponible en: www.annrheumdis.com.

46. Hernández Negrín H. ¿Son las arritmias un predictor de mortalidad en pacientes holguineros con esclerosis sistémica? *Rev. Cub. Reumatol* [Internet]. 2017 [Citado 22 Octubre 2017]; 19(3): [aprox 1]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>.

47. Remedios Batista SE, Rivas Carralero R, Montada Cedeño E, del Campo Avilés E, Torres Pérez L. Validación de los expertos acerca de la conducta terapéutica a seguir con los pacientes con esclerosis sistémica. *Rev. Cuba Reumatol* [Internet]. 2018 Dic [citado 2019 Abr 30]; 20(3): e605. Disponible en: <http://scieloprueba.sld.cu>.

48. Remedios Batista SE, Carralero Rivas R, Cedeño Montada E. Esclerosis Sistémica. Impacto social de una conducta terapéutica diferente. *CCM* [Internet]. 2017 [Citado 2017 septiembre 23]; 21(1): [aprox 1]. Disponible en: <http://www.revcomed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/>.

49. Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, Ruocco L, Vettori S, Menegozzo M. Twelve month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2007 [Citado 25 Abril 2017]; 25:613-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?>

50. Cordoba Herrera C, Barros Freiría X, Martín Alemany N, Noboa Paez C, Castillo Devia M, Cufi Valjamor M, et al. Ciclofosfamida, Micofenolato y prednisona en Glomerulopatía C3: ¿Alternativa a otros regimens inmunosupresores? XXXIII Reunión Anual de la Societat Catalana de Nefrologia. 2017 maig 25-26. Barcelona. Centro de Convencions de Negocis; 2017. Disponible en: <http://www.socane.cat>.

51. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jiménez SA. A prospective observational study of Mycophenolate Mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J. Rheumatol* [Internet]. 2012 [Citado 25 Abril 2018]; 39(6):1241- 47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?>

52. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel

- group trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 [Citado 2019 Abr. 30]; 4(9):708-719. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/27469583/>.
53. Uh Sánchez I, Ingegnoli F. Acute and chronic effects of two different intravenous iloprost regimens in systemic sclerosis: a pragmatic non-randomized trial. *Dermatología Revista Mexicana* [Internet]. 2019 Jan [citada 2019 Abr 30]; 63(1):105–6. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN=>.
54. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of Etanercept in the treatment of systemic sclerosis associated joint diseases. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 [Citado 29 Abr. 2018]; 34 (7):1636-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.
55. Ling TC, Johnston BT. Esophageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate. *North Island. Arthritis Rheum* [Internet]. 2001 [Citado 2018 May 23]; 40(4) 33-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
56. Smits NA, Duru N, Bijlsma JW, Jacobs JW. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro - esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther. Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2011 [Citado 2019 Abr 30]; 29 (5 Suppl 68):p.85-92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
57. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Solier L, López Mantecón AM, Delgado Ferreira I, Almendariz Díaz M, et al. Manifestaciones gastrointestinales severas en pacientes con Esclerosis Sistémica. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev. Cub. de Reumatol* [Internet]. 2007 [Citado 24 agosto 2016]; 9(10): [Aprox 1]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>.
58. U. M. Esclerosis sistémica (esclerodermia) asociada con cirrosis biliar primaria. *Medicina Interna de México* [Internet]. 2017 Mar [citada 2019 Abr 30]; 33(2):238–40. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?>
59. Santosa A, Tan, CS, Teng GG, Fong W, Lim A, et al. Lung and gastrointestinal complications are leading causes of death in SCORE, a multi-ethnic Singapore systemic sclerosis cohort *Scandinavian Journal of Rheumatology* [Internet]. 2016 [Citado 23 jun 2017]; 45(6): [aprox 1]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/27469583/>.

60. Pérez y López N, Lugo Zamudio G, Barbosa- Cobos RE, Wong Lam A, Torrez López E. Frecuencia de alteraciones motoras detectadas por manometría en pacientes con síntomas esofágicos y esclerodermia. *Rev Gastroenterología. México*. [Internet]. 2017 [citada 2019 sept 12]; 82:193-195. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org>.
61. Pizzorni C, Sulli A, Paolino S, Ruaro B, Smith V, Trombetta AC, et al. Progression of Organ Involvement in Systemic Sclerosis Patients with Persistent "Late" Nailfold Capillaroscopic Pattern of Microangiopathy: A Prospective Study. *J Rheumatol* [Internet]. 2017 Dec [citado 2019 Abr. 30]; 44(12):1941-1942. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/>.
62. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, et al. Efficacy of sildenafil on ischemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 [Citado 29 Abr. 2018]; 75:1009–1015. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/73/7/1340.full.pdf>.
63. Hachulla E, Bagou G, Ganansia O, Lefort H, Leroy C. Esclerodermia sistémica [Internet]. Francia: Centros de Referencias de Enfermedades Raras; 2017 [Citado en Abril 25 2019]. Disponible en: http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/Esclerodermia_ES_es_EMG_ORP_HA801.pdf
64. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [Citado 24 agosto 2016]; 73:1340–1349. Disponible en: <http://ard.bmj.com>.
65. Pérez Campos D, Ponce Pérez PA, Chong López A, Casas Figueredo N, Estévez Del Toro M, Batista Toledo V. Esclerosis sistémica y daño renal. *Rev. cubana med* [Internet]. 2013 Sep [Citado 2019 Abr 30]; 52(3): 209-213. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?>
66. Arnaud L, Huart A, Plaisier E, Francois H, Mougenot B, Tiev K, et al. ANCA-related crescentic glomerulonephritis in systemic sclerosis: revisiting the "normotensive scleroderma renal crisis". *Clin Nephrol* [Internet]. 2007 [Citado 25 Abril 2018]; 68:165-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
67. Martínez Milla J, Gaebelt HP, Sánchez Pernaute O, Kellmeyer A, Romero J, Farrè J, et al. Scleroderma renal crisis: a reversible cause of left ventricular

dysfunction. *Rheumatol Clin*. [Internet]. 2018 [citada 2019 sept 12]; p-1699-258. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

68. Hoyles RK, Ellis RW, Wellbury S, et al. A multicenter prospective randomized, double blind placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in Scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006.54:3962-3970.

69. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L. et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS) *Ann Rheum Dis*. [Internet]. 2017 [citada 2019 Abr 12]; 76:1207–1218. Disponible en: <http://ard.bmj.com>.

70. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, Flor M, Cimborá D, Patra K, Yao W et al. Safety and tolerability of an anti CD-19 monoclonal antibody, MEDI-551, in subjects with systemic sclerosis: a phase I, randomized placebo-controlled escalating single dose study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 [Citado 2019 Abr. 30]; 18,131. Disponible en: [https://doi.org/10,1186/s13075-016-1021-2](https://doi.org/10.1186/s13075-016-1021-2).

71. Remedios Batista SE, Rivas Carralero R, Montada Cedeño E, del Campo Avilés E, Pérez Torres L, Caselles Fajardo HL. Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica en la provincia de Holguín *Rev. Cub. Reumatol* [Internet]. 2017 [Citado 22 Agosto 2017]; 19(2): [aprox 1]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>.

72. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, Prior D, Sahhar J. et al, Australian Scleroderma Interest Group (ASIG). Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Research & Therapy* [Internet]. 2017 [Citado 23 Jun 2017]; 19:122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>.

73. Oliveró Soldevila S. Supervivencia y factores pronósticos en una serie de 317 pacientes con esclerodermia. [Tesis]: Barcelona. Universidad autónoma de Barcelona; 2010.

Recibido. 22 de enero de 2021 Aceptado. 13 de marzo de 2021

Susel Elisabet Remedios Batista. Hospital Clínico Quirúrgico. Carlos Font. Banes Holguín. Cuba. ORCID. <https://orcid.org/0000-0002-6702-3421>

Anexo 1. Criterios clínicos para esclerosis sistémica según ACR 1980

Criterio mayor:

Esclerodermia proximal: engrosamiento e induración simétrica de la piel proximal a las articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas. Los cambios pueden afectar cara, cuello, tronco o extremidades.

Criterios menores:

1. Esclerodactilia. Cambios cutáneos limitados a los dedos.
2. Cicatrices puntiformes y pérdida de tejido blando en los pulpejos. Pérdida tisular producida por isquemia.
3. Fibrosis pulmonar bibasal. No atribuible a enfermedad pulmonar primaria.

Para propósitos de clasificación, estudios clínicos o epidemiológicos, se establece el diagnóstico de ES si un paciente presenta el criterio mayor o dos o más criterios menores. Las formas localizadas de esclerodermia, la fascitis eosinofílica y las formas diversas de pseudoescleroderma deben ser excluidas.

Anexo 2. Criterios de clasificación de la esclerosis sistémica de LeRoy y Medsger 2001

Pre- esclerodermia:

- ✓ Fenómeno de Raynaud más alteraciones capilaroscópicas
(Megacapilares o pérdida capilar)

y/o

- ✓ Anticuerpos anti SSc específicos (anti ACA, ATA, anti RNA polimerasa III, anti Pm- scl-70, entre otros)

Anexo 3. Criterios de clasificación ACR/ EULAR 2013

Ítems	Sub-ítems	Puntos
Esclerosis cutánea de los dedos de ambas manos que se extiende sobrepasando las articulaciones metacarpofalángicas (Criterio suficiente)		9
Esclerosis de dedos (solo se cuenta la puntuación más alta)	Puffy fingers	2
	En salchichas	4
Lesiones en las puntas de los dedos (solo se cuenta la puntuación más alta)	Ulceras digitales distales	2
	a IFP "Pittin", mordedura de rata	3
Telangiectasias (máculas redondas no arañas vasculares)	-	2
Alteraciones capilaroscópicas (dilatación y/o pérdida capilar)	-	2
Hipertensión arterial pulmonar o enfermedad intersticial pulmonar (máxima puntuación 2)		2
Fenómeno de Raynaud		3
Autoanticuerpos relacionados (máxima puntuación 3)	Anticentrómero o Anti topoisomerasa I Anti-RNA- polimerasa III	3
La puntuación total se determina sumando las puntuaciones máximas de cada categoría		
Pacientes con puntuación ≥ 9 se clasifica como esclerosis sistémica definida		
Criterios de exclusión. 1) Esclerodermia sin esclerodactilia, 2) Síndromes esclerodermiformes		