

Ciclofosfamida en el tratamiento de la esclerosis sistémica

Cyclophosphamide in the Systemic Sclerosis Treatment

**Susel E. Remedios Batista¹, Alberto Velázquez Grass², Eduardo Del Campo Avilés³,
Liliana Torres Pérez⁴, Alexander Fernández Portelles⁵**

1. Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Profesor Asistente. Hospital Clínico Carlos Font Pupo. Banes. Holguín. Cuba. Holguín. Cuba.

2. Especialista en Primer Grado en Reumatología. Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Íñiguez Landín. Holguín. Cuba.

3. Especialista en Primer Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Asistente, Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Íñiguez Landín. Holguín. Cuba.

RESUMEN

Se realizó una búsqueda de los antecedentes del uso de diferentes terapéuticas en pacientes con esclerosis sistémica, se abordó las ventajas del uso de la ciclofosfamida, el fracaso de terapéuticas ya ensayadas, posibilidades presentes y futuras, con el objetivo de demostrar las ventajas del uso de la ciclofosfamida, como terapéutica de primera línea en los pacientes incluidos en diferentes estudios, además de sensibilizar a la comunidad científica de la Especialidad de Reumatología, sobre el riesgo y beneficio del uso de este medicamento, en los pacientes con una enfermedad de un pronóstico muy desfavorable. La selección de los pacientes con esclerosis sistémica que serán sometidos a tratamiento con ciclofosfamida, en estudios controlados requiere de fases preclínicas o iniciales sin exclusión alguna de sus formas clínicas existentes. La irreversibilidad que muestran las formas severas de la enfermedad, así como, el periodo de duración de la medicación menor de dos años, pudiera ser causas del fracaso terapéutico. Los resultados de esta amplia revisión motiva a la comunidad científica a insistir en su modo de empleo.

Palabras clave: esclerosis sistémica, enfermedad intersticial difusa, ciclofosfamida.

ABSTRACT

A search on the history of different therapies use in patients with systemic sclerosis was done, the advantages of the use of cyclophosphamide was approached, therapeutic failure and tested, present and future possibilities, in order to demonstrate the advantages of using cyclophosphamide as first-line therapy in patients included in different studies, and sensitize the scientific community of the specialty of rheumatology, on the risk benefit of using this drug in patients with a disease of a very poor prognosis . The selection of patients with systemic sclerosis will undergo treatment with cyclophosphamide in controlled studies required preclinical or early phases without any of its existing clinical forms exclusion, irreversibility showing severe forms of the disease, as well as the period duration of two years less medication could be causes of treatment failure. The results of this comprehensive review motivate the scientific community to insist on how to use it.

Keywords: systemic sclerosis, diffuse interstitial disease, cyclophosphamide.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES), es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo de etiología desconocida con una incidencia que oscila, según las series publicadas, entre 2 y 10 nuevos casos por millón de habitantes por año. Predomina en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre que se sitúa entre 5-9/1¹⁻⁴. La edad media de comienzo es alrededor de los 40 años. La interrelación entre alteraciones microvasculares, anomalías inmunitarias y trastornos en la síntesis de colágeno, sobre las que se fundamenta su patogenia, pueden explicar la heterogeneidad de su expresión clínica, al igual que, lo imprevisible de su curso evolutivo y que el tratamiento no pase, por el momento, de ser sintomático³⁻⁶.

La selección de los pacientes con ES que serán sometidos a tratamiento con ciclofosfamida, en estudios controlados requiere de fases preclínicas. Los resultados motivan a la continuidad de su estudio. La ciclofosfamida se utiliza como droga inmunosupresora en el tratamiento de la ES cuando se presenta la enfermedad intersticial pulmonar difusa (EID) en el curso natural de la

enfermedad con resultados alentadores para la función respiratoria, en complicaciones renales y vasculares, además de otras enfermedades reumáticas sistémicas del tejido conectivo^{1, 5,7-9}.

La ES se caracteriza por ser una enfermedad de las llamadas del tejido conectivo de menor incidencia, considerada por muchos autores como "*enfermedad rara*", su diagnóstico precoz y tratamiento, no deja de ser un problema para el Reumatólogo, elementos de motivación permanente para esta revisión que permita un acercamiento al uso del medicamento que hasta ahora exhibe mejores resultados en el mundo, a pesar de otras novedades que se han aplicado sin resultados relevantes o comprobados¹⁰⁻¹⁴.

El tratamiento farmacológico de la ES dirigido a la fibrosis del tejido generalmente es ineficaz. Muchas drogas inmunosupresoras son probadas sin tener en cuenta el subtipo de la enfermedad y fase. Mostrar la eficacia y la toxicidad de la ciclofosfamida oral y terapia con prednisona en la prevención de daño del tejido en las fases tempranas es un reto para investigadores sobre el tema¹⁵.

Otras drogas utilizadas como la D-penicilamina y la colchicina, la primera (cápsulas de 250 mg) es una de las terapéuticas más utilizadas y estudiadas a través del tiempo, con resultados controversiales. Hasta el momento, no se demuestra claramente el beneficio de este agente y la tendencia es a utilizarlo cada vez menos; en el último Congreso de EULAR (Liga Europea de Enfermedades Reumáticas) se establece el abandono de este medicamento en la terapéutica de la enfermedad^{3, 4,7-14}.

La colchicina es utilizada por su propiedad para inhibir la acumulación de colágeno y bloquear la conversión de procolágeno a colágeno y estimular la síntesis de colagenasas; también es importante su acción en los micros túbulos, los resultados terapéuticos no son universalmente aceptados y se considera, hoy día, que este medicamento no frena el proceso de fibrosis³⁻⁴.

A pesar de posibles terapias esperanzadoras para los tratamientos con los denominados fármacos biológicos (aplicación de imatinib que es un inhibidor de la pequeña molécula de tirosin quinasa, con efectos antifibróticos) recientes investigaciones demuestran que es un fuerte inhibidor de la síntesis de la matriz extracelular (EMC), empleado en leucemias, el síndrome hipereosinofílico y los tumores digestivos de estirpe estromal, desafortunadamente el primer intento de esta línea terapéutica en pacientes con ES resulta un fracaso (desde 2007)^{15,16}.

La relaxina humana recombinante, medicamento obtenido de relaxina, una proteína relacionada con los péptidos de la insulina producida de manera natural por los ovarios y placenta durante el embarazo o por la próstata de mamíferos y como medicamento tiene propiedades antifibróticas es utilizada por vía endovenosa durante 24-28 semanas en la ES sin éxitos demostrados y sí con

múltiples efectos adversos para el sistema renal (Investigación de American College of Rheumatology) ¹³⁻¹⁵.

En 2009, en Boston, un estudio con rituximab, anticuerpo monoclonal quimérico, que depleciona de forma selectiva los linfocitos B CD20 positivo, no demuestra efectos significativos en piel y órganos internos¹².

Los resultados más favorables en el uso de interferón gamma recombinante (IFN) en diversos estudios multicéntricos, se observan en la piel, pero no en todos los pacientes, tampoco se mantiene la mejoría inicial a través del tiempo; los expertos consideran estar relacionado con la dosis utilizada, el tiempo de uso con la posibilidad de mejoría a largo plazo, la combinación con otros medicamentos y fundamentalmente que se deben tratar los casos menos severos, con menor progresión de la enfermedad¹³⁻¹⁶.

El trasplante de células madres, a partir del año 2011, como otra opción terapéutica, con mayores expectativas para la piel requiere un mayor número de casos para observación y estudio. Otros medicamentos abren nuevas pautas como el mycofenolato de mofetil fundamentalmente para pulmón y riñón, actualmente en experimentación en Europa ¹⁵⁻¹⁷.

DESARROLLO

Composición y principales efectos adversos de ciclofosfamida

Se trata de un agente alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada, es un fármaco inactivo, cuyo efecto está mediado por sus metabolitos activos como la mostaza fosforamida y la aldofosfamida. La reacción inicial es realizada en el hígado, a través del sistema citocromo P450 para formar los compuestos 4-hidroxíciclofosfamida y aldofosfamida (dos compuestos activos) que se difunden del hepatocito al plasma y se distribuyen en forma general.

La aldofosfamida se descompone para producir mostaza fosforamida y acroleína, que son compuestos polares con pobre capacidad de difusión celular y, en el caso de la acroleína, con gran capacidad de producir efectos tóxicos vesicales. Estos efectos tienen mayores probabilidades de presentarse cuando el medicamento se administra por vía oral y pueden evitarse con hidratación adecuada y la administración de MESNA (mercaptopuro-ácido etanesulfónico). Se obtienen concentraciones plasmáticas similares luego de la administración oral y endovenosa. Las concentraciones plasmáticas pico aparecen a la hora de la administración oral.

El tiempo de su vida media es de 2 a 8 h. Su actividad alquilante no se detecta en la mayoría de los pacientes hasta 24 h después de una dosis de 12 mg/kg. Se elimina, principalmente, en la orina como metabolito inactivo, del 10 a 20% se elimina como metabolitos activos como mostaza fosforamida y acroleína. No se requieren modificaciones de las dosis ante la presencia de alteración hepática, aunque el tiempo de vida media puede prolongarse hasta 12 h. El medicamento afecta las células de división rápida, altera el ciclo celular, como consecuencia, modifica las respuestas humorales y celular⁴⁻⁶.

Su empleo es amplio en la gama de las enfermedades reumáticas, donde sus efectos secundarios más frecuentes son trastornos gastrointestinales, leucopenia, cistitis hemorrágicas, para prevenirlos se recomienda ingerir abundante cantidad de líquidos, aumentando la diuresis con la finalidad que metabolitos como: la acroleína permanezcan el menor tiempo en la vejiga. Toxicidad gonadal manifestada principalmente por insuficiencia ovárica no son tan habitualmente encontradas como se menciona en la literatura, lo cual, depende de la edad del paciente, la dosis y el tiempo de administración, no obstante, puede ser prevenible si se administra hormona liberadora de gonadotropina por vía intramuscular.

Las infecciones se presentan habitualmente, asociadas al nadir de los leucocitos con cuentas celulares menores de 3 000/mm³, aunque en el momento de la infección el recuento puede ser normal, muchas veces se registra el proceso durante la asociación a prednisona, sin embargo, las más temidas como neoplasias o muerte son raras en la casuística encontrada, las más descritas son de pulmón y próstata para el sexo masculino^{7, 8}.

Ciclofosfamida en la esclerosis sistémica

La ciclofosfamida se utiliza desde hace años en el tratamiento de la ES en el curso natural de la enfermedad; cuando se presenta la enfermedad intersticial pulmonar difusa (EID) con resultados alentadores para la función respiratoria⁹⁻¹¹. En un estudio realizado en el 2003 por Calguneri M y colaboradores se tratan veintisiete pacientes que padecen esclerosis sistémica difusa temprana con ciclofosfamida (1-2 mg/kg/día) más prednisona ambas por vía oral (40 mg/diario) durante tres años. Se comparan los resultados con respecto a la eficacia y toxicidad con pacientes que habían sido tratados con D-penicilamina oral en igual periodo de tiempo. Todos los pacientes se evaluaron con parámetros de laboratorio cada seis meses durante 2 años.

Se observó una mejoría significativa en los cambios de la piel, apertura oral, el índice de la flexión, la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en el grupo de la ciclofosfamida en relación con la D-penicilamina. No fue descrita ninguna reacción adversa amenazante para la vida o irreversible¹⁵, lo cual demuestra que el uso por vía

oral, más la terapia con prednisona es eficaz para prevenir fibrosis y sus complicaciones en las fases tempranas de la ES.

Sin embargo, estas estrategias de inmunosupresión resultan ser herramientas complejas por la estrecha línea divisoria entre los beneficios y el riesgo potencial de presentar efectos colaterales, tales como: náuseas, vómitos, caída del cabello, leucopenia, cistitis hemorrágicas, infecciones, efectos teratogénicos y neoplasias, aunque algunos de estos pueden evitarse o minimizarse con ciertas medidas durante su uso. Además, en las dosis empleadas en estos casos, los efectos más temidos se describen en la literatura a los 11 años de haberse comenzado a administrar el medicamento y sólo en número reducido de pacientes ^{17, 18}.

La oportunidad de prevenir la fibrosis del tejido y el daño irreversible ocurre durante la fase inflamatoria temprana de esta enfermedad. Una droga que promete ejercer un efecto deseado en ES en esta etapa es la ciclofosfamida⁵.

En múltiples literaturas se plantea convincentemente las ventajas del uso de la ciclofosfamida, (sola o combinada con esteroides) en la EID en el curso de la ES, en diferentes esquemas terapéuticos, tanto por vía oral, como endovenosa (EV), en determinados periodos de observación cortos y largos; de dos años, siete y 11 años, respectivamente. Se ha comprobado que estabiliza los parámetros de pruebas de la función pulmonar de los pacientes, así como síntomas y signos clínicos. También se habla del estado de remisión de la hipertensión pulmonar (HP) ⁴⁻⁷.

Los tratamientos antifibróticos no han resultado ser beneficiosos y se ha mostrado la eficacia de la ciclofosfamida para tratar esta condición. Finalmente, el régimen de tratamiento es bien tolerado, los resultados sugieren que la combinación empleada con esteroides es segura y eficaz, principalmente para estabilizar la función respiratoria de los pacientes. Este tratamiento es más seguro cuando hace antes del compromiso funcional. La necesidad de la inmunosupresión a largo plazo se sugiere para mantener la respuesta favorable inicial⁹⁻¹³.

En Italia y otros países de Europa pacientes con ESD y una duración de la enfermedad de menos de 24 meses consecutivamente admitidos por un centro terciario, tratados con pulsos endovenosos de ciclofosfamida a razón de 500 mg/pulso, 10 mg de prednisona, favorece la obtención de mejores resultados en el test de Rodnan modificado la encuesta-invalidez índice (HAQ-DI), la capacidad vital forzada (FVC), y la capacidad de difusión pulmonar para el CO (DLCO) ^{3, 4, 19-24}.

En los trastornos musculoesqueléticos (inflamación articular, contracturas de grandes articulaciones, debilidad muscular, abertura oral, flexo extensión de manos y cierre de puños) compromiso vascular, presencia de úlceras isquémicas dérmicas, punta de los dedos, otros síntomas dérmicos (depósitos de pigmentos) y en la esclerosis, las biopsias confirmaron estadísticamente la disminución significativa de fibrosis dérmica en periodos de uso, de la ciclofosfamida (desde 6 meses hasta dos años) asociados a 15 mg diarios de prednisona. El pulmón, el corazón y la función del riñón, en general, permanecían estables clínicamente²⁵.

En el sistema digestivo se reportan casos de ectasia vascular antral, sin respuesta a la ablación con láser que mostró notable mejoría clínica y endoscópica con el empleo de la ciclofosfamida en pulsos, con reducción notable de las transfusiones sanguíneas y las frecuencias del tratamiento endoscópico con láser²⁶.

En terapéuticas actuales que involucran al trasplante de médula ósea autólogo, autores franceses comprueban que el tratamiento de estos pacientes con ciclofosfamida (a altas dosis durante el proceder) mejora y estabiliza parámetros de la función pulmonar, cardiovascular y la piel, entonces dan continuidad al tratamiento entre 6 y 12 meses después del trasplante no observándose toxicidad que precise abandonar el uso del medicamento²⁷⁻³².

Lo cierto es que entre ES y la utilización de ciclofosfamida asociado a prednisona no existe distancia en el tratamiento actual, por tanto, requiere de estudios que permitan extender el uso de esta combinación terapéutica independientemente de los esquemas para su aplicación práctica, sería un camino que solo las investigaciones y seguimiento de la respuesta en el tiempo podrán dar veracidad del riesgo beneficio que hasta entonces exhiben los pacientes a nivel mundial.

CONCLUSIONES

La selección de los pacientes con ES que serán sometidos a tratamiento con ciclofosfamida, en estudios controlados requiere de estadios preclínicos o iniciales sin exclusión alguna de sus formas clínicas existentes, la irreversibilidad que muestran las formas severas de la enfermedad, así como, el periodo de duración de la medicación menor de dos años pueden ser causas del fracaso terapéutico. Los resultados de esta amplia revisión motiva a la comunidad científica a insistir en su modo de empleo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chan PT, Mok CC. Pauci-immune crescentic glomerulonephritis in limited cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*.2012 [citado 23 mar 2013]; 31(8):1273-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2010-8>
2. Furuya Y, Okazaki Y, Kaji K, Sato S, Takehara K, Kuwana M. Mobilization of endothelial progenitor cells by intravenous cyclophosphamide in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*.2010 [citado 23 may 2015]; 49 (12):2375-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mobilization+of+endothelial+progenitor+cells+by+intravenous+cyclophosphamide+in+patients+with+systemic+sclerosis>
3. Miniati I, Valentini G, Cerinic MM. Cyclophosphamide in systemic sclerosis: still in search of a 'real life' scenario Published. *Arthritis Res Ther*. 2009 [citado 12 dic 2014]; 11(1).Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cyclophosphamide+in+systemic+sclerosis%3A+still+in+search+of+a+%E2%80%98real+life%E2%80%99+scenario+Published>
4. Valentini G, Vettori S, Cuomo G, Iudici M, D'Abrosca V, Capocotta D, et al. Early Systemic Sclerosis: short- term disease evolution and factor predicting the development of new manifestations of organ involvement. *Arthritis Res Ther*. 2012. [Citado 28 ene 2015]; 14(4). Disponible en: <http://www.arthritis-research.com/content/14/4/R188>
5. Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails-A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Semin Arthritis Rheum*.2012 [citado 25 jun 2015]; 42(1):42-55. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22464314>
6. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Settas L, Kitas GD. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension: unique characteristics and future treatment targets. *Curr Pharm Des*.2012 [citado 28 ene 2015]; 18(11):1457-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Systemic+sclerosis-related+pulmonary+hypertension%3A+unique+characteristics+and+future+treatment+targets>
7. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, Roth MD, et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med*.2011 [citado 23 mar 2011]; 124 (5):459-67. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002934311000556>
8. Sakurai K, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Fixed drug eruption induced by Cyclophosphamide. *Eur J Dermatol*. 2012 [citado 22 may 2014]; 22(3):401-2. Disponible en:

http://www.jle.com/fr/revues/ejd/e-docs/fixed_drug_eruption_induced_by_cyclophosphamide_293038/article.phtml

9. Espinosa G, Simeón CP, Plasín MÁ, Xaubet A, Muñoz X, Fonollosa V, *et al.* Efficacy of cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arch Bronconeumol.*2011 [citado 10 ene 2015]; 47 (5):239-45. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21458128>

10. Pérez D, Estévez Del Toro M, Peña Casanovas A, González Rojas PP, Morales Sánchez L, Gutiérrez Rojas AR. ¿Son necesarias las dosis elevadas de prednisona para el tratamiento de la neumopatía intersticial en la esclerosis sistémica?. *Reumat Clin.*2012 [citado 7 ene 2015]; 8 (2):58-62. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/en/are-high-doses-prednisone-necessary/articulo/S2173574312000329/>

11. Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Ozeki A, *et.al.* Improvement of endothelial function in parallel with the amelioration of dry cough and dyspnea due to interstitial pneumonia by intravenous cyclophosphamide pulse therapy in patients with systemic sclerosis: a preliminary report of two cases. *Mod Rheumatology.*2012 [citado mar 23 2014]; 22(4):598-601. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015621>

12. Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, Baran DA, Arroyo LH, Tsang P, *et al.* A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford).* 2009 [citado 23 mar 2015]; 48(1):49-52. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18815156>

13. Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of Systemic Sclerosis-Associated Calcinosis: A Case Report of Rituximab-Induced Regression of CREST-Related Calcinosis and Review of the Literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 [Citado 23 mar 2014]; 41(6):822-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22221908>

14. C Vonk M, H J van den Hoogen F, L C M van Riel P, Valentini G. What does the clinician need to improve patient care in systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis.* 2007 [Citado 23 mar 2014]; 66(9):1129–1131. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1955166/>

15. 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. *Clin Rheumatol.*2003

[citado 23 mar 2014]; 22(4):289-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-003-0733-2>.

16. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, Craig R, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011 [citado 6 dic 2014]; 378 (9790):498-506. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21777972>

17. Toledano C, Henegar C, Ilie D, Launay D, Tiev K, Marie I, et al. Cardiopulmonary function before and after cyclophosphamide treatment in severe systemic sclerosis: comparison of monthly intravenous bolus and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Rev Med Interne*. 2005 [citado 25 abr 2014]; (6):444-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=toledano>.

18. Farge D, Gluckman E. Autologous HSCT in systemic sclerosis: a step forward. *Lancet*. 2011 [citado 6 ene 2015]; 378 (9790):460-2. Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2811%2961100-8/fulltext?rss=yes>

19. Gonzalez Nieto JA, Martin Suarezb IJ, Gil Muñoz FL. Efficacy of Mycophenolate associated with methotrexate as a maintenance treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arch Bronconeumol*. 2011 [citado 27 abr 2014]; 47(11). Disponible en: <http://www.archbronconeumol.org/en/efficacy-of-mycophenolate-associated-with/articulo/90069577/>

20. Anton JM, Castro P, Espinosa G, Marcos M, Gandia M, Merchan R, et al. Mortality and long term survival prognostic factors of patients with systemic autoimmune diseases admitted to an intensive care unit: a retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 [citado 6 dic 2014]; 30(3):338-44 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338619>

21. Chakravarty E. Pre-disease pregnancy complications and systemic sclerosis: pathogenic or pre-clinical? *Arthritis Res There*. 2012 [citado 19 abr 2015]; 14(1). Disponible en: <http://www.arthritis-research.com/content/pdf/ar3686.pdf>

22. Mouthon L, Bérezné A, Guillevin L, Valeyre D. Therapeutic options for systemic sclerosis related interstitial lung diseases. *Respire Med.* 2010 [citado 25 abr 2014]; 104(1):59-69. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20630349>
23. Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, Sharma A, Bambery P. PHigh-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis.* 2009 [citado 16 abr 2015]; 12(3):239-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1756-185x.2009.01417.x>
24. Masuii Y, Asano Y, Takahashi T, Shibata S, Akamata K, Aozasa N, *et al.* Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulso cyclophosphamide therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2013 [citado 19 mar 2015]; 23(2):323-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22610787>
25. 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 Rheumatol.* 2011 [citado 23 feb 2015]; 21(3):296-301. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10165-010-0403-6#/page-1>
26. Yamada D, Asano Y, Takahashi T, Masui Y, Aozasa N, Akamata K, *et al.* Clinical significance of serum decoy receptor 3 levels in patients with systemic sclerosis. *Eur J Dermatol.* 2012 [citado 14 de ene 2015]; 22(3):351-7. Disponible en: http://www.jle.com/en/revues/ejd/docs/clinical_significance_of_serum_decoy_receptor_3_levels_in_patients_with_systemic_sclerosis_293022/article.phtml
27. Au K, Mayes MD, Maranian P, Clements PJ, Khanna D, Steen VD, *et al.* Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis patients in the scleroderma lung study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 [citado 18 ene 2015]; 62(12):1772-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20740615>
28. 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.* 2009 [citado 18 ene 2015]; 36(8):1653-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19605670>

29. Moore J, Englert H, Furlong T, Poon T, Milliken S, Ma D. Auto-HSCT induces sustained responses in severe systemic sclerosis patients failing pulse cyclophosphamide. *Bone Marrow Transplant.* 2012 [citado 21 ene 2015]; 47 (11):1486-7. Disponible en: <http://www.nature.com/bmt/journal/v47/n11/full/bmt201267a.html>
30. Hosing C, Nash R, McSweeney P, Mineishi S, Seibold J, Griffith LM, *et al.* Acute kidney injury in patients with systemic sclerosis participating in hematopoietic cell transplantation trials in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011 [citado 12 feb 2015]; 17 (5):674-81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20708086>
31. Sakellari I, Gavriilaki E, Mallouri D, Batsis I, Anagnostopoulos A. Autologous HSCT for systemic sclerosis. *Lancet.* 2013 [citado 25 abr 2015]; 381 (9883). Disponible en: <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736%2813%2961240-4/fulltext>
32. Henes JC, Schmalzing M, Vogel W, Riemekasten G, Fend F, Kanz L, *et al.* Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis -- a single-center long term experience in 26 patients with severe organ manifestations. *J Rheumatol.* 2012 [citado 25 abr 2015]; 39(2):269-75. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22247352>

Recibido: 7 de mayo de 2015

Aprobado: 8 de octubre de 2015

Dra. Susel E. Remedios Batista. Hospital Clínico Carlos Font Pupo. Banes. Holguín. Cuba
Correo electrónico: remesusy@banes.hlg.sld.cu