

## Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen 19, Número 2; 2017 ISSN: 1817-5996  
www.revreumatologia.sld.cu



### ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

## Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica en la provincia de Holguín

### Survival in patients with Systemic Sclerosis at Holguín's Province

Susel Elisabet Remedios Batista <sup>I</sup>, Raisa Rivas Carralero <sup>II</sup>, Ernesto Montada Cedeño <sup>III</sup>, Eduardo del Campo Avilés <sup>IV</sup>, Liliana Pérez Torres <sup>V</sup>, Héctor L. Caselles Fajardo <sup>VI</sup>.

<sup>I</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font. Banes. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>II</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Bioestadística Médica. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Iñiguez. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>IV</sup> Especialista en 1er Grado de Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Iñiguez. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>V</sup> Especialista en 1er Grado de Reumatología. Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Iñiguez. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

<sup>VI</sup> Especialista en 1er Grado en Medicina Interna. Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font. Banes. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.

### RESUMEN

**Introducción:** al tratar el tema de la supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica debemos abordar que a pesar de la mejoría comparada con otras décadas, todavía se relaciona con una considerable disminución de la supervivencia, estos estudios publicados son importantes porque ayudan a documentar cualquier cambio en la historia natural de la enfermedad y más relevante aún, los efectos de nuevos tratamientos médicos.

**Objetivos:** determinar las tasas de supervivencia de los pacientes con esclerosis sistémica, identificar la causa de muerte, y evaluar la asociación de variables clínicas, de laboratorio con la supervivencia estableciendo un valor predictivo.

**Método:** se realizó un estudio de serie de casos inicio marzo del 2015-2016, incluyó 44 pacientes. Se utilizó una base de datos que se procesó según paquete estadístico SPSS 15.0, se aplicó Test de Chi Cuadrado, la significación se fijó en  $p \leq 0,05$ . Se determinaron las tasas de supervivencia de los casos, representadas en una curva Kaplan-Meier. Se utilizó el modelo de Cox para la evaluación de la influencia de variables independientes sobre la supervivencia, de este análisis se seleccionaron las que fueron estadísticamente significativas para conformar los indicadores pronósticos asociados a la supervivencia, la regresión logística de Cox, para predictores pronósticos.

**Resultados:** la supervivencia acumulada a los 5, 10 y 15 años después del diagnóstico fue de 95 %, 88 % y 77 % respectivamente. Las causas de muerte más frecuente; insuficiencia renal e infecciones con cinco pacientes cada una para un 35,7 %. La disnea ( $p=0,00$ ), la leucopenia ( $p=0,00$ ) y la proteinuria  $> 0,5$  g/24 h ( $p= 0,02$ ) se asocian a una menor supervivencia. En el análisis multivariado reveló asociación significativa con valor predictor de mortalidad el electrocardiograma positivo, fundamentalmente las arritmias ( $p=0,03$ ).

**Conclusiones:** la supervivencia de la enfermedad disminuye a medida que avanza en el tiempo, relacionada con factores de mal pronóstico como la disnea, leucopenia y proteinuria, siendo las arritmias en el electrocardiograma, predictor de mortalidad.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica, supervivencia, predictor de mortalidad.

## ABSTRACT

**Introduction:** we must go on board when the theme am about the survival in patients with Systemic Sclerosis than in spite of the compared improvement another decades, still you relate with a considerable decrease of survival, these published studies are important because they help to document any change in the natural history of the disease and more relevant still, the effects of new medical treatments.

**Objectives:** determining the patients' rates of survival with, identifying the cause of death, and evaluating the association of clinical, laboratory variables with survival establishing a predictive value.

**Method:** start accomplished a study of series of cases itself March of the 2015-2016, you included 44 patients. A data base utilized itself that SPSS processed according to statistical parcel 15.0 himself, it applied Liked Chi's Test itself, the significance determined in  $p= 0.05$  itself. They determined the rates of survival of the cases, represented in a curve Kaplan Meier. You utilized Cox's model for the evaluation of the influence of independent variables on the survival of this analysis, survival, Cox's logistic regression, for predictors selected the ones that were statistically significant to conform indicating correlated prognosis's themselves prognoses.

**Results:** the survival once the 5 10 and 15 years was accumulated after the diagnosis went from 95 %, 88 % and 77 % respectively. You cause them of more frequent death; renal insufficiency and infections with five patients each for a 35.7 %. Dyspnea ( $p= 0.00$ ), the leucopenia ( $p=0.00$ ) and the proteinuria 0.5 g 24 ( $p 0.02$ ) correlate to a minor survival h. The predictor of mortality revealed significant association courageously in the multivariate analysis the positive electrocardiogram, fundamentally arrhythmias ( $p= 0.03$ ).

**Findings:** the survival of the disease diminishes as you advance in the time, related with factors of bad prognosis like dyspnea, leucopenia and proteinuria, being the arrhythmias in the electrocardiogram, predictor of mortality.

**Keywords:** Systemic Sclerosis, survival, predictor of mortality.

## 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 al año. Predomina en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre que se sitúa entre 5-9/1. 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, así como lo impredecible de su curso evolutivo.<sup>1-10</sup>

Las formas de expresión clínica se agrupan en: formas difusas de la enfermedad, formas limitadas y las localizadas. La ES difusa puede dar al traste con la vida de forma fulminante, o puede cursar tórpidamente a lo largo de varios años, afectando con, frecuencia variable, los órganos y sistemas.<sup>10-15</sup> Las manifestaciones clínicas y presencia de

autoanticuerpos están entre los elementos que definen los criterios diagnósticos actuales aceptados para ES del American College of rheumatology / European league against rheumatism (ACR / EULAR). Estos cuentan con mayor sensibilidad y especificidad que los adoptados en 1980, sin embargo están sujeto a aplicación por los investigadores para probar resultados.<sup>16</sup>

En Cuba el comportamiento es variable existiendo diferencias en el espectro clínico de la enfermedad en diferentes regiones, se describe baja letalidad en Pinar del Rio, La Habana y Ciego de Ávila, demostrados por estudios epidemiológicos.<sup>16-22</sup>

Al tratar el tema de la supervivencia en pacientes con ES debemos abordar que a pesar de la mejoría comparada con otras décadas, todavía se relaciona con una considerable disminución de la supervivencia.<sup>23</sup>

**MÉTODO**

Se realizó un estudio de serie de casos en el servicio de reumatología del Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez de Holguín inicio marzo del 2015-2016, la investigación incluyó 44 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de Esclerosis Sistémica según criterios establecidos por ACR. Se aplicaron instrumentos de evaluación validados a los pacientes vivos y los fallecidos según recogida de información contenida en las historias clínicas y registro de fallecidos y protocolos de necropsias en casos específicos.

Los enfermos fueron incorporados en una base de datos en programa Excell con recogida de variables sociodemográficas, datos de síntomas y signos clínicos, órganos y sistemas afectados, criterios diagnósticos, exámenes de laboratorios e inmunología, imagenología, endoscopia gastro duodenal, ecografía cardíaca, electrocardiograma (EKG), TAC de alta resolución, PFR, y otros estudios. Se evaluó evolución clínica, y causas de muerte. Se realizó una extensa búsqueda de la literatura con el interés de establecer comparaciones que sustenten los resultados obtenidos. El análisis estadístico de las variables se realizó utilizando el estadígrafo SPSS versión 15.0 para Windows y en el procesamiento estadístico se aplicó: Chi cuadrado, curva de Kaplan Meier, y Modelo de Cox.

**RESULTADOS**

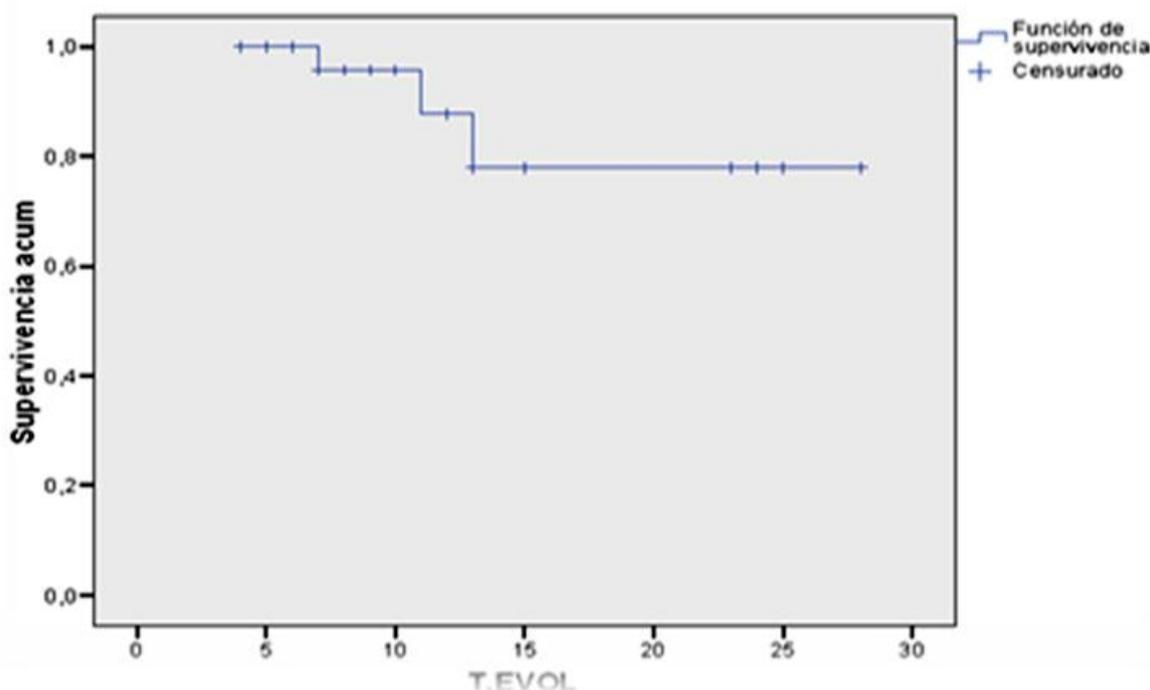
La investigación incluyó 44 pacientes, de estos 38 (86,3 %) fueron del sexo femenino y 6 (13,6 %) del sexo masculino. Fallecidos 14 pacientes, 12 mujeres (27,2%) y dos hombres

(4,5 %), con un tiempo de duración de la enfermedad hasta la muerte de 8,7 años según cálculo de la media. [Tabla 1]

**Tabla 1.** Características generales de la serie.

Características	N=44	No	%
Resultado	Vivos	30	68,1
	Fallecidos	14	31,8
Sexo	Femenino	38	86,3
	Masculino	6	13,6
Fallecidos	Mujeres	12	27,2
	Hombres	2	4,5
Edad (años)	Media	52,4	
	DE	±13,5	
Tiempo de Evolución (años)	Media	8,7	
	Rango	9,7-13,9	

La supervivencia acumulada a los 5, 10 y 15 años después del diagnóstico fue de 95 %, 88 % y 77 % respectivamente [Figura. 1]. En este aspecto pudieran influir diversos factores pero el más relevante está relacionado con el daño irreversible del proceso vascular, que acontece en mayor proporción en unos pacientes que en otros de manera no siempre demostrable.



**Figura 1.** Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica.

La tabla 2, recoge las causas de muerte del universo de estudio (n=44). Las más frecuentes, compartieron la Insuficiencia Renal y las infecciones con cinco pacientes cada una para un 35,7 % respectivamente, pero más importante para la primera por el tiempo que medió entre el diagnóstico de ES y la muerte que fue de 7,7 años contra 14,4 años; seguidamente la enfermedad cardiovascular en tres pacientes para 24,1 %, con una media en años desde el diagnóstico de 12,3 y un paciente afectado de cáncer de pulmón que constituyó el 6 % a los seis años del diagnóstico.

**Tabla 2.** Causas de muerte y media en años.

CAUSAS	No	%	X en años
Enfermedad Renal	5	35,7	7,7
Infecciones	5	35,7	14,4
C. Vascular	3	21,4	12,3
Neoplasias	1	7,1	6

Se analizó la asociación de un grupo de variables sociodemográficas en la supervivencia de los pacientes y no se encontró asociación con ninguna de ellas, tales como: la edad al presentarse la enfermedad, color de la piel, lugar de procedencia, nivel escolar, estado civil y ocupación.

Al evaluar la asociación de un conjunto de variables clínicas con la supervivencia y se evidenció que la disnea (p=0,00) está significativamente relacionada.

Las alteraciones de exámenes de laboratorio demostró que la leucopenia (p=0,00) y la proteinuria > 0,5 g/24 h (p= 0,02) se asocian a una menor supervivencia.

Otros medios diagnósticos como biopsia de piel positiva (p=0,05) y arritmias demostradas electrocardiográficamente (p=0,00) guardaron asociación estadísticamente significativa con la disminución de la supervivencia, no obstante otros elementos como Rx de Tórax, endoscopia y PFR, no influyeron estadísticamente en la supervivencia de los enfermos, no asociándose a una mayor mortalidad mostraron positividad en el 100% de los fallecidos.

En el análisis multivariado reveló asociación significativa con valor predictor de mortalidad el EKG positivo, fundamentalmente las arritmias (p=0,03); lo cual se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3.** Variables clínicas predictoras y supervivencia (Modelo de Cox).

Variable	No	%	p
Disnea	17	38,6	0,97
Proteinuria	10	22,7	0,21
EKG	16	36,3	0,03

**DISCUSIÓN**

La mortalidad en la cohorte estudiada es similar a las reportadas en diversas investigaciones las cuales varían a los 5 años entre 60 – 80 %, y 10 años el 70 % aproximadamente. En la variedad difusa, en su presentación grave, la tasa de mortalidad a los cinco años es del 25 % al 30 %, cuando se encuentra en las fases iniciales de la enfermedad un alto puntaje cutáneo, compromiso temprano cardiovascular o renal, la mortalidad a los 5 años puede llegar al 50 %.<sup>10,11,19-22</sup>

Estudios recientes detallan que los cambios en órganos y sistemas causan mortalidad en diferentes etapas de la evolución más sobre los 15 años, ubicando a las causas pulmonares en primer lugar desplazando a la crisis renal esclerodérmica que anteriormente fue causa principal de mortalidad antes del uso de los IECA.<sup>22,23-26</sup>

La afectación renal se caracteriza por dos patrones esenciales, la Crisis Renal más frecuente durante el primer año de la enfermedad de manera abrupta que a pesar de la mejoría en la ocurrencia de este evento la supervivencia sigue siendo pobre alrededor del 59 % a los cinco años y el patrón que responde al deterioro progresivo y a veces silente de la función renal, aún más frecuente en la serie estudiada.<sup>20,22,30-37</sup>

Especial mención en la literatura más reciente el abordaje del sistema gastrointestinal asociado a una pobre calidad de vida, peor pronóstico y reducción de la supervivencia estimándose que el 12,6 % de la tasa de mortalidad puede atribuirse a este sistema.<sup>22,23,32,35</sup>

Las infecciones ocupan el segundo lugar favorecidas por las propias alteraciones inmunológicas de la enfermedad agravadas por la severa vasculopatía existente que limita, altera el riego vascular induciendo hipoxia tisular, promoviendo la inflamación y fibrosis, además de la terapia con corticosteroides e inmunosupresores es otro factor que incrementa el riesgo de presentar cualquier tipo de infección, sumado el deterioro de la función renal y compromiso de otros sistemas durante la actividad de la enfermedad, también se involucran en la aparición de infecciones, sin embargo

estas ocasionaron muerte en un periodo de 14 años.<sup>11-14, 20, 22,27-32</sup>

La presencia de afectación cardiaca se subestima debido a su naturaleza oculta, todas las estructuras de este sistema pueden estar afectadas, derrames pericárdicos, arritmias, defectos en el sistema de conducción, entre otros se pueden presentar, por lo general a la fibrosis miocárdica le sigue el deterioro de la microcirculación y la correspondiente repercusión, sin embargo la evidencia clínica se recoge entre el 20-25 % de los casos, el resto solo se detecta a través de estudios, fundamentalmente de imágenes.<sup>22-25-30</sup>

Es difícil conocer la verdadera prevalencia de cardiopatía pulmonar por dos razones, en primer lugar, no todos los casos de neumopatía crónica desarrollan cardiopatía pulmonar, en segundo lugar, existe una relativa insensibilidad de la exploración física y de exámenes de laboratorio para diagnosticar hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar. No obstante, avances recientes en el Doppler/ecocardiografía bidimensional y en los marcadores biológicos como el péptido natriurético (BNP) han facilitado la detección de la cardiopatía pulmonar.<sup>22,27-30</sup>

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación frecuente y una de las principales causas de muerte que se plantean en la actualidad, la introducción de terapias concretas para los vasos pulmonares puede beneficiar si se comienza precozmente.<sup>22,25,27-30</sup>

Sobre la aparición de un caso de cáncer de pulmón, es difícil predecir la posibilidad de causa efecto con relación al tratamiento inmunosupresor utilizado. Poder identificar en los pacientes factores de riesgo que predisponen a diferentes tipos de cáncer, no sería complejo más cuando la propia ES etiopatogénicamente provoca cambios en aparatos y sistemas favorecedores, como es el caso del sistema gastrointestinal en toda su extensión, pulmón, piel, sistema hematopoyético, entre otros.<sup>18,20-23,32</sup>

No obstante, en relación con la definición de la causa de muerte debemos señalar que en varios casos se torna difícil de precisar aunque se disponga del estudio anatomopatológico, pues es una afección compleja donde pueden enmascarse diversos procesos, además muchos enfermos en etapas finales de la enfermedad presentan complicaciones sistémicas que unidas a las infecciones hacen difícil definir una causa directa de muerte.

Múltiples estudios han reportado mortalidad aumentada en pacientes con compromiso de órganos como pulmón corazón y riñón. La disnea que puede ser de causa respiratoria por

hipoxemia e hipercapnia por edema intersticial, neumopatía vascular, hipertensión pulmonar, infecciones, anomalías en el intercambio de gases, rigidez de la pared torácica, pueden ser algunos de los factores que predisponen a la connotación de este síntoma y signo, que acompaña a los enfermos.<sup>25,27,29,32,33,35,37</sup>

Estudios en poblaciones de hispanos y afroamericanos demostraron que es más frecuente el comportamiento difuso de la piel cambios en la pigmentación en hispanos mientras que en afroamericanos son más evidentes las úlceras digitales, la hipertensión pulmonar y la fibrosis desde estadios iniciales, con disminución de la capacidad vital forzada (CVF), y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DELCO), elementos que se relacionan con menor supervivencia.<sup>15,16,18,19,32</sup>

Valores de laboratorio tan elevados como la VSG, anemia, proteinuria, han sido asociados a supervivencia más escasa.<sup>10,22,31,35,37</sup> Otros medios diagnósticos como EKG demostrando arritmias, el Rx de Tórax que traduce imágenes sugestivas de fibrosis, la presencia de una función pulmonar anormal es reportada entre el 45 % -100 %, mediante las Pruebas Funcionales Respiratorias con un patrón restrictivo severo se asocia a disnea, anticuerpo Anti SCL-70 y desarrollo de fibrosis pulmonar.<sup>16,19,20-33</sup>

En este trabajo no influyeron en una menor supervivencia, la positividad en el 100 % de los fallecidos del Rx de tórax, la endoscopia, y las PFR.

Finalmente al establecer el análisis multivariado de la Regresión de Cox, teniendo en cuenta aquellas variables que resultaron más significativas asociadas a la supervivencia, solo se demostró valor predictivo para la positividad del EKG fundamentalmente las arritmias, al fijar el intervalo de confianza en un 95 % con significación para  $p \leq 0,05$ .

En este sentido investigadores han tratado de establecer parámetros predictivos tanto demográficos como clínicos, vaticinando la edad mayor de 65 años, FVC < 50 %, arritmias en el EKG, ausencia de ACA, hipertensión pulmonar, Rx de tórax con elementos diagnósticos para fibrosis pulmonar, así como índice de masa corporal disminuida, estudios genéticos han divulgado el predominio del HLA DRB1\*0802 y el DQA1\*0501.<sup>20,30-35</sup>

El autor de esta investigación considera que esto depende de factores etiopatogénicos que hacen que la enfermedad acontezca en menor o mayor grado de severidad y las múltiples respuestas a estas agresiones del individuo susceptible, además al practicarle los procesamientos

estadísticos diseñados para estos eventos en muestras menos amplias existen dificultades para demostrar la significación de variables que pueden ser consideradas muy importantes a tener en cuenta en la evaluación posterior de la enfermedad en cada paciente.

## CONCLUSIONES

La supervivencia de la enfermedad disminuye a medida que avanza en el tiempo, relacionada con factores de mal pronóstico como la disnea, leucopenia y proteinuria, siendo las arritmias en el EKG, predictor de mortalidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. *Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia)*. En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia)*. Barcelona: Ed. Marge Médica Books; 2009:21-40.
2. Fonollosa V, Simeón CP, Vilardell M. *La vasculopatía esclerodérmica: de la lesión vascular a la fibrosis*. En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia)*. Barcelona: Ed. Marge Médica Books; 2009:55-70
3. Cutolo M, Grassi W, Matucci-Cerinic M. *Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy*. *Arthritis Rheum*. 2003;48(3):23-30.
4. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R, Lubatti C, Meani L, Zahalkova L, et al. *Prognostic model based on nail fold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder*. *Arthritis Rheum*. 2008;58(2):174-82.
5. Koenig M, Joyal F, Fritzler J. et al. *Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*. 2008; 58:3.902-912.
6. Steen VD. *The many faces of scleroderma*. *Rheum Dis Clin N Am*. 2008;34:115.
7. Krieg T, Takehara K. *Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis*. *Rheumatology*. 2009;48(sup 3): iii14-18.
8. Fonollosa V, Simeón CP, Vilardell M. *Fenómeno de Raynaud en la esclerodermia: algo más que un vasospasmo*. *Med Clin*. 2008;9:24-7.
9. Hachulla E, Clerson P, Launay D, et al. *Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study*. *J. Rheumatol*. 2007;34(2):423-30.
10. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. *Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis*. *Rheumatology*. 2009;48(sup 3): iii19-24.
11. Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bové-Boa-da A, Ramos-Casals M. *Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad vascular periférica en la esclerosis sistémica (esclerodermia)*. En *Avances esclerosis sistémica (esclerodermia)*. Barcelona: Ed. Marge Médica Books. 2009;87-102.
12. Forbes A, Marie I. *Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis*. *Rheumatology*. 2009;48(sup 3): iii36-39.
13. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. *pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complicating of systemic sclerosis*. *Rheumatology*. 2009;48(sup 3): iii25 -31
14. Callejas Rubio JL, Moreno Escobar E, Martín de la Fuente, Ortego Centeno N. *Hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica (esclerodermia)*. En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia)*. Barcelona: Ed. Marge Médica Books; 2009:117-36
15. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ. *Enfermedad pulmonar intersticial en la esclerosis sistémica (esclerodermia)*. En *Avances es esclerosis sistémica (esclerodermia)*. Barcelona: Ed. Marge Médica Books; 2009:137-58.
16. Llerena Reyes G, Guibert Toledano M, López Cabreja G. et al. *Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba*. [Internet]. 2014 [cited 2016 March 23].

- Disponible en:  
[http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/revreumatologia/article/view/366/html\\_1](http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/revreumatologia/article/view/366/html_1)
17. Remedios Batista SE. Mortalidad y principales causas de muerte en pacientes afectados por Esclerosis Sistémica en la Provincia de Santiago de Cuba (1995-2001). (Tesis). Santiago de Cuba. Hospital Provincial Saturnino Lora; 2002.
  18. Martínez AH, Llerena GAR. Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico (LES). *Rev Cubana de Reumatol.* 2000;2(1).
  19. Molinero Rodríguez C, Prada Hernández D, López Aguilera IR, Gómez Morejón JA. Impacto laboral por enfermedades reumáticas en el municipio 10 de octubre. *Rev Cubana de Reumatol* [Internet]. 2003 [citado 2017 feb 12];3(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/revreumatologia/article/view/156>
  20. Pérez Campos D, Estevez 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? *Rheumat .Clin.*[Internet]. 2012 Mar-Apr; [cited 2016 March 23]8(2):58-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?>
  21. López Mantecón AM, Hernández Cuellar MI, Prada Hernández DM, Molinero Rodríguez C, Reyes Pineda Y. Esclerosis sistémica y embarazo. *Revista Cubana de Reumatol* [rInternet]. 2013 [citado 2017 Ene 12];15(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/revreumatologia/article/view/207>
  22. Alarcón de Segovia. *Tratado Hispanoamericano de Reumatología. Vol. II. Cap. 73 ed. en español, Bogotá: Ed. Nomos SA; 2006: 887-909.*
  23. Fériz AR, Louis MR, Espinoza RL, Khamashta M, Cerinic MM, Sanmartí R, et al. *Enfermedades inflamatorias reumatológicas. Cap. 18, ed. PANLAR. 2016:397-419.*
  24. 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 Research & Therapy* [Internet]. 2012.[cited 2016 March 23] 14(4):118. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/14/4/R188>.
  25. 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 Mar 29.[Cited 2016 March 23]. Disponible en:<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>
  26. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Settas L, KitasGD. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension: unique characteristics and future treatment targets, *Curr Pharm Des.*[Internet].2012 Apr 1. [Cited 2016 March 23];18(11):1457-64. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
  27. Chan PT, Mok CC. Pauci -immune crescentic glomerulonephritis in limited cutaneous systemic sclerosis. [Internet]. 2012 Aug; 31. [Cited 2016 Mar 23](8):1273-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-012-2010-8>.
  28. Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, Strange C, Tashkin DP, et al. Scleroderma Lung Study. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med.* 2011;124(5):459-67.
  29. Ling TC, Jhonston BT. Esofageal investigations in connective tissue disease: which tests are most appropriate. *North Island.*Jan. 2001:33-6.
  30. Revielle JD, Fischbach M, Mc. Nearney T. Systemic Sclerosis in 3 U.S. Ethnic groups: Serologic, and immunoeneologic determinants. *Semin Arthritis rheum.* 2001;30(5):332-446.
  31. Madelon C Vonk, Frank H J van den Hoogen, Piet L C M van Riel, Gabriele Valentini. What does the clinician need to improve patient care in systemic sclerosis? Validated clinimetric criteria, useful in the early phase of

- systemic arelacking. Ann Rheum Dis [Internet]. 2007.[Cited 2016 March 23] 66:1129-31. Disponible en: [www.annrheumdis.com](http://www.annrheumdis.com)*
32. Domsic F, Rodríguez-Reyna T, Kuwuana M, Noreen Lucas M, Thomas A, et al. Anti-U11/U12 RNP Antibodies in Systemic Sclerosis: A New Serologic Marker Associated With Pulmonary Fibrosis. *Arthritis & Rheumat* 2009;61(7):958-65.
33. Valentini G, Romano MF, Naclerio C, Bisogni R, Lamberti A, Turco MC, et al. Increased expression of CD40 ligand in activated CD4+ T lymphocytes of systemic sclerosis patients. *J Autoimmun*. 2000 Aug;15(1):61-6.
34. Nelson JL. *Microchimerism and scleroderma. Program in Human Immunogenetics, Fred Hutchinson Cancer Research Center, and Rheumatology, Seattle. 1999:15-21.*
35. Herrick AL, Van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. *P Modified- release Sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in the limited cutaneous Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum. 2011;63(3):775-82.*
36. Sakurai K, Otsuka A, Miyachi Y, Kabashima K. Fixed drug eruption induced by Cyclophosphamide, *Eur J Dermatol.* [Serial on internet]. 2012 May-Jun; 22 [Cited 2016 March 23] (3):401-2. Disponible en: <http://www.jle.com/medline.md?>
37. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, Celikl. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. [Internet]. 2003 Oct; [Cited 2016 March 23] 22(4-5):289-94. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-003-0733-2>

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido. 12 de junio de 2017

Aprobado: 20 de julio de 2017

Autor para la correspondencia: Dra. Susel Elisabet Remedios Batista. E-mail: [suseler@infomed.hlg.sld.cu](mailto:suseler@infomed.hlg.sld.cu)  
Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font. Banes. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín, Cuba.