

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO LUCIA ÍÑIGUEZ LANDÍN

EVALUACIÓN CLÍNICA TEMPRANA Y TRATAMIENTO COMBINADO CON  
CICLOFOSFAMIDA Y PREDNISONA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS  
SISTÉMICA

Tesis presentada en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autora: Susel Elisabet Remedios Batista

La Habana

2023

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO LUCIA ÍÑIGUEZ LANDÍN

EVALUACIÓN CLÍNICA TEMPRANA Y TRATAMIENTO COMBINADO CON  
CICLOFOSFAMIDA Y PREDNISONA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS  
SISTÉMICA

Tesis presentada en opción del grado científico de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: Dr. Susel Elisabet Remedios Batista

Tutores: Dr.C. Alfredo Hernández Martínez

Profesor Titular, Especialista de II grado en Reumatología

Dr.C. Kárel Durán Marrero

Profesor Titular, Especialista de II grado en Dermatología

La Habana

2023

## **AGRADECIMIENTOS**

*A los pacientes y sus familiares, por confiar en la ciencia.*

*A los reumatólogos que colaboraron en el estudio y en mi formación académica.*

*Al maestro de generaciones de investigadores, Dr. C. José Fernández Brito, y al profesor José Lahera, por el interés demostrado en esta investigación.*

*A mis tutores Dr. C. Alfredo Hernández Martínez y la Dra .C. Kárel Durán Marrero, por su fidelidad, dedicarme extensas jornadas de trabajo al asesoramiento científico, así como contribuir a que la memoria escrita fuera más soluble para todos.*

*A la especialista en bioestadísticas, Dra. Raisa Rivas Carralero por el aporte a este trabajo con sus conocimientos.*

*Al profesor Dr. C. Rafael Trinchet Soler y su esposa Fefi por la confianza en la culminación de esta obra, sus orientaciones precisas, desde los primeros pasos en Holguín.*

*Al asesor Dr. C. Eduardo Fermín Hernández, por concederme la oportunidad de defender esta investigación en el Consejo Científico de la Institución que representa.*

*A los profesores: Dr.C. Dolores Cantera Ocegüera, especialista en Pediatría y Reumatología, Dr.C. Nuvia Pérez Cruz especialista en Farmacología y al Lic. Manuel de Jesús Antón Lolo, por sus acertadas colaboraciones desde la ciencia.*

*A la Dra. Lourdes Rodríguez Ramírez, especialista en Anatomía Patológica, quien procesó las biopsias de cada paciente.*

*A los compañeros del Laboratorio de Inmunología de la UCM de Holguín, a los médicos especialistas en Cardiología, Neumología, Medicina Interna e Imagenología que colaboraron con los estudios realizados, así como a los*

*licenciados del Departamento de Pruebas Funcionales Respiratorias, del Hospital General Provincial Ernesto Che Guevara de la Serna, de Las Tunas.*

*Al equipo de Nefrología del Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo del municipio Banes, por su colaboración en el seguimiento del tratamiento médico en los pacientes esclerodérmicos.*

*A todas las enfermeras que a lo largo de 24 meses cumplieron con cada pauta de tratamiento médico en los pacientes afectados.*

*A todos mis familiares, especialmente a mis primos Irmitya, Indira, Alejandro, Rosy y mi tía Yina; además de una lista interminable de amistades y compañeros de trabajo por la solidaridad demostrada, cuidarme la retaguardia, derribar barreras, vencer distancias, y darme abrigo cada vez que lo necesité.*

*A todos los que en estos años colmaron de obstáculos el camino para hacerme más fuerte y perseverante.*

*Gracias*

## **DEDICATORIA**

*A la memoria de mi padre amado que guía mis pasos.*

*A mi madre por su ejemplo y comprensión.*

*A mi hermano Vladimir, por estar orgulloso de mí.*

*A Pablo mi hermano mayor, porque siempre he sido prioridad en su vida.*

*A mis sobrinos Susana y Vladyn por ser fuente de inspiración.*

*A Raciél por no permitir que abandonara el camino.*

*A los profesores Pablo Bahr, Dr. Marcial López y a la Dra. Sara Benítez Tarragó  
en homenaje póstumo.*

## **PENSAMIENTO**

*El ser humano necesita aferrarse a una esperanza, buscar en la propia ciencia  
una oportunidad de supervivencia.*

*Fidel Castro Ruz*

*Respuesta al mensaje de la juventud comunista, 23 de junio de 2007*

## **SÍNTESIS**

**Introducción:** La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune cuyo tratamiento es esencialmente sintomático, esto hace necesarias una clasificación temprana y un tratamiento precoz que mejore pronóstico y supervivencia.

**Objetivos:** Determinar el efecto de una evaluación clínica temprana y de un tratamiento combinado de ciclofosfamida y prednisona en la evolución y supervivencia de pacientes con esclerosis sistémica. **Material y Método:** Estudio

descriptivo, de utilización de medicamentos, tipo consecuencias prácticas, en tres etapas: 1) Caracterización de los pacientes mediante clinimetría y complementarios, 2) Aplicación de ciclofosfamida y prednisona a dosis bajas, con evaluación posterior mediante clinimetría y complementarios, 3) Evaluación de supervivencia y variables predictoras de muerte. Grupo de estudio: 44 pacientes.

**Resultados:** Medias de edad 51 años y duración de la enfermedad 9,1; predominaron sexo femenino, color de piel blanca, subtipo difuso, etapa clínica III, afectaciones osteomioarticular y microvascular, grado de severidad intenso en sistemas digestivo y respiratorio, causa de muerte enfermedad renal, respuesta significativa a dosis de ciclofosfamida y prednisona. **Conclusiones:** La clasificación temprana por etapas clínicas posibilita una terapéutica precoz. Hubo mejoría clínica y pocos efectos adversos tras tratamiento. La supervivencia fue superior en pacientes tratados desde etapas tempranas. Predominó mayor daño renal, cardiorrespiratorio e infecciones graves en fallecidos.

<b>ÍNDICE</b>	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
Antecedentes.	1
Justificación de la investigación.	5
Planteamiento del problema científico.	6
Objetivo General.	7
Objetivos Específicos.	7
Novedad científica.	8
Aporte teórico.	8
Significación práctica.	9
Estructura de la tesis.	9
Limitaciones.	10
<b>CAPITULO I. MARCO TEÓRICO</b>	<b>11</b>
1.1. Aspectos etiopatogénicos.	11
1.2. Expresión clínica y criterios diagnósticos.	13
1.3. Clinimetría.	17
1.4. Aspectos novedosos sobre terapéutica.	18
1.5. Apuntes sobre estudios de utilización de medicamentos.	23
1.6. Aspectos sobre supervivencia.	25
<b>CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>26</b>
2.1. Técnicas y procedimientos.	26
2.1.1 Primer momento investigativo: Caracterización clínica de pacientes con esclerosis sistémica mediante clinimetría y exámenes	



complementarios.	27
2.1.2. Calificación según clinimetría.	27
2.1.3. Caracterización de pacientes por etapas clínicas.	28
2.1.4. Procesamiento de la información.	29
2.2. Segundo momento investigativo. Primera etapa: Aplicación de ciclofosfamida y prednisona a dosis bajas, con evaluación posterior mediante clinimetría y exámenes complementarios.	32
2.2.1. Tipo de estudio y pacientes.	32
2.2.2. Procesamiento de la información.	35
2.2.3. Validación de expertos.	36
2.3. Segundo momento investigativo. Segunda etapa: Evaluación de la supervivencia y variables predictoras de muerte.	36
2.3.1. Procesamiento de la información.	37
2.3.2. Aspectos éticos.	37
<b>CAPÍTULO III. RESULTADOS. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN</b>	38
3.1. Primer momento investigativo: Caracterización clínica de pacientes con esclerosis sistémica mediante clinimetría y exámenes complementarios.	38
3.2. Segundo momento investigativo. Primera etapa: Aplicación de ciclofosfamida y prednisona a dosis bajas, con evaluación posterior mediante clinimetría y exámenes complementarios.	59
3.3. Segundo momento investigativo. Segunda etapa: Evaluación de la supervivencia y variables predictoras de muerte.	78

<b>CONCLUSIONES</b>	99
<b>RECOMENDACIONES</b>	100
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	
<b>BIBLIOGRAFÍAS CONSULTADAS</b>	

## **GLOSARIO**

- Ácido desoxirribonucleico: ADN
- Alto: a
- Antagonista del factor de necrosis tumoral: anti-TNF
- Anticuerpos anticentrómero: ACA
- Anticuerpos antinucleares: ANA
- Anticuerpo anti-ribonucleoproteína: RNP
- Anticuerpos anti systemic sclerosis: SS
- Anticuerpo anti- topoisomerasa: anti-Scl-70
- Antígenos leucocitarios humano: HLA
- Bajo: b
- Capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono: DLCO
- Capacidad funcional: CF
- Capacidad vital forzada: CVF
- Ciclofosfamida: CYC
- Coeficiente de argumentación: Ka
- Coeficiente de conocimiento: Kc
- Colegio Americano de Reumatología: ACR, por sus siglas en inglés
- Competencia: K
- Complejo mayor de histocompatibilidad: CMH
- Consorcio para el estudio clínico de esclerodermia: SCTC, por sus siglas en inglés
- Criterios de afectación sistémica: CAS
- Electrocardiograma: EKG

- Encuesta-invalidez índice: HAQ-DI
- Enfermedad intersticial pulmonar: EIP
- Esclerosis sistémica: ES
- European League Against Rheumatism: EULAR
- Error típico: ET
- Exponencial beta:  $e^b$
- Desviación estándar: DE
- Factor reumatoideo: FR
- Fenómeno de Raynaud: F.Ry
- Grupo de ensayo e investigación en esclerodermia de EULAR: EUSTAR por sus siglas en inglés
- Hazard ratio: HR
- Hemoglobina: Hb
- Hipertensión arterial: HTA
- Hipertensión arterial pulmonar: HTAP
- Hosmer y Lemeshow: HL
- Índice de actividad: IA
- Índice de daño sistémico: IDi
- Índice de desarrollo integral: IDI
- Índice de privación relativa: IPR ( $I_{ij}$ )
- Índice de privación relativa promedio:  $I_{ip}$
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina: IECA
- Inmunocomplejos circulantes: ICC
- Interleucina 6: IL-6

- Intervalo de confianza: IC
- Kaplan-Meier: KM
- Liga Panamericana de Asociación de Reumatología: PANLAR, por sus siglas en inglés
- Micofenolato de mofetil: MFM
- Monóxido de carbono: CO
- Riesgo relativo: RR
- Prueba funcional respiratoria: PFR
- Radiografía: Rx
- Reflujo gastroesofágico: RGE
- Sistema osteomioarticular: SOMA
- Test de Rodnan Modificado: TRM
- Transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica: TGO, TGP
- Úlceras digitales: UD
- Velocidad de eritrosedimentación globular: VSG
- Very early diagnosis of systemic Sclerosis: VEDOSS
- Volumen espiratorio forzado en un minuto:  $VEF_1$

## **INTRODUCCIÓN**

### **Antecedentes.**

El Ministerio de Salud en Cuba en sus prioridades, y en vinculación estrecha con las políticas del Estado ofrece especial atención a las enfermedades crónicas no transmisibles, que pueden llevar a la muerte en determinado tiempo y necesitan control médico periódico con tratamiento durante toda la vida. <sup>1</sup>

La esclerosis sistémica (ES), es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo de etiología desconocida. En Estados Unidos de América, se publica una incidencia entre dos y 10 casos nuevos por millón de habitantes al año. El sexo femenino predomina, con una relación de cinco a nueve mujeres por cada hombre y la edad media de comienzo es alrededor de los 40 años. La prevalencia se estima en 240 casos por millón de habitantes con una supervivencia de 81 % a los siete años del diagnóstico, para el subtipo clínico difuso. <sup>2 - 7</sup>

En Europa, se alcanza de 130 a 160 pacientes por millón de habitantes, en todos los grupos étnicos y raciales. En España se diagnostican 277 pacientes por millón de habitantes al año. La forma familiar es rara y no hay evidencia conclusiva de que la enfermedad sea hereditaria. <sup>5-8</sup>

En Cuba el comportamiento de los enfermos es variable, existe diversidad en el espectro clínico de la enfermedad en diferentes regiones. En Pinar del Río y La Habana se describe una supervivencia entre 10 y 12 años mientras que en Santiago de Cuba entre siete y 10, demostrados por estudios epidemiológicos. <sup>9-11</sup>

En Holguín no se constatan antecedentes del estudio de esta enfermedad. En el año 2011 se inician las primeras descripciones en el territorio, a propósito de la

presente línea de investigación. Se determina que se diagnostican de cuatro a seis casos nuevos por año, en una población de 1 039 525 habitantes.<sup>10</sup>

La interrelación entre las alteraciones microvasculares, las anomalías inmunitarias y los trastornos en la síntesis de colágeno, en las que se fundamenta la patogenia, explican la heterogeneidad de la expresividad clínica, así como lo impredecible de su curso evolutivo.<sup>12,13</sup>

La evaluación clínica de la enfermedad difiere por grupos de investigadores y asociaciones médicas dedicadas al tema. Los instrumentos de evaluación validados, que conforman la clinimetría, para los estudios de los pacientes a nivel global aún carecen de sensibilidad y especificidad.<sup>14-29</sup>

Manifestaciones clínicas de la enfermedad como: la crisis renal esclerodérmica, la hipertensión arterial pulmonar, la ulceración digital el reflujo gastroesofágico, ahora son tratables, sin embargo la carga de complicaciones no letales asociadas a la ES, convierten a esta enfermedad en un desafío mayor para la ciencia.<sup>21-27</sup>

La definición de las características clínicas de los pacientes que padecen esta enfermedad, los mejores enfoques terapéuticos tras los avances en la comprensión de su patogenia, se identifican como futuras áreas de desarrollo para investigaciones acerca de la ES.<sup>28-30</sup>

La clinimetría actual, no evalúa un índice de daño, como en otras enfermedades sistémicas del tejido conectivo. Se convoca a la comunidad científica a contrastar los estudios de estas variables, en diferentes latitudes.<sup>29,30</sup>

En el campo de la Reumatología, en 2001 surge la iniciativa *Very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOOS)*, que contempla el F.Ry, la capilaroscopia

positiva, y los anticuerpos *anti-systemic sclerosis* (SS) específicos, como forma de diagnóstico precoz.<sup>4, 8, 30-32</sup>

Una mejor comprensión de la enfermedad, una evaluación clínica mejorada, que incluye una clasificación temprana con seguimiento sistemático, permite en muchas series de pacientes una superior evolución y supervivencia.<sup>33-36</sup>

Los actuales criterios del *American College of Rheumatology* (ACR), en consenso con la *European League Against Rheumatism* (EULAR), establecen en 2013 una clasificación que incluyen de manera más correcta, a mayor número de pacientes con la enfermedad.<sup>37</sup>

Surgen tratamientos de complicaciones específicas y una base de evidencias crecientes que respaldan el uso de inmunosupresores para el tratamiento de la expresión clínica precoz de la enfermedad, como las manifestaciones en la piel, la microvasculatura y el sistema respiratorio.<sup>30-36</sup>

En España, Japón, Italia y Francia, se reportan estudios con resultados de la ciclofosfamida (CYC) a dosis de 1 gramo por vía parenteral, como agente antifibrótico, con mejoría clínica, y de las alteraciones endoscópicas en el sistema digestivo y de los trastornos osteomioarticulares, mientras se mantiene estable la función de órganos como pulmón, corazón y riñón.<sup>13-16</sup>

En Las Américas, publicaciones recientes de Argentina y República Dominicana avalan similares resultados para otros órganos y sistemas.<sup>17,18</sup>

En Cuba, Pérez Campo y colaboradores,<sup>19</sup> en el Hospital Hermanos Ameijeiras, publicaron un ensayo clínico donde se utilizó CYC en la enfermedad intersticial pulmonar (EIP) en la ES, con buenos resultados.



En la reversión de la fibrosis existe un fracaso en los tratamientos inmunosupresores. No obstante, estos medicamentos son los más utilizados, con su espectro de eventos adversos. Actualmente se analizan, con un enfoque significativo, las terapias celulares específicas o moleculares hacia determinados blancos, lo que se ha denominado medicina personalizada o de precisión.<sup>20-22</sup>

Es imprescindible la evaluación de la mejor alternativa terapéutica en los primeros tres años de la enfermedad, donde la mayoría de los reportes científicos aseveran que no está totalmente establecido el componente fibrótico tan difícil, y muchas veces imposible de revertir. El diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, son los elementos de motivación permanente para este estudio.<sup>4, 23-25</sup>

El tratamiento de la enfermedad está poco sistematizado, se ensayan diversas terapéuticas con niveles de evidencias variables. Las guías internacionales constituyen una fuerte orientación para la práctica clínica, pero deben ajustarse a las realidades locales.<sup>13-18</sup>

El tratamiento actual para la ES, es esencialmente sintomático: se emplean los inhibidores de la bomba de protones si existe reflujo gastroesofágico (RGE), los calcioantagonistas si aparece fenómeno de Raynaud (F.Ry).<sup>16 - 22</sup>

Las prostaciclina y bosentan en el caso de úlceras digitales (UD). Las prostaciclina con antagonistas de la endotelina o inhibidores de la 5' fosfodiesterasa, en los casos de hipertensión arterial pulmonar (HTAP).<sup>16 - 22</sup>

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs), se utilizan en la crisis renal y los inmunosupresores en los casos de fibrosis pulmonar.<sup>16 - 22</sup>

Por tal motivo, en la presente investigación se respeta y aplica el tratamiento farmacológico previsto para la afectación de órganos y sistemas, a pesar del

esquema inmunosupresor. Este se sugiere desde etapas tempranas porque cuando la expresividad clínica tiene lugar, ya es tardío e irreversible el daño vascular. Es necesario vincular del tratamiento médico al acontecer etiopatogénico de la ES, que permita lograr mejores resultados.<sup>22-26</sup>

Los grupos de investigadores afrontan estudios multicéntricos a base de pequeñas series de pacientes en diversas latitudes, o pruebas pilotos, con la finalidad de establecer referentes, después del análisis de la información obtenida. De esta forma orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.<sup>22, 25, 30</sup>

Del conocimiento empírico hay que señalar, que existe un **problema práctico**: el tratamiento médico habitual de la ES, es esencialmente sintomático, pero las manifestaciones clínicas de la enfermedad aparecen de forma tardía, cuando ya es irreversible el daño vascular y orgánico.

Por tanto es necesaria la clasificación temprana de la enfermedad e instauración de una terapia farmacológica precoz, antes que ocurran los cambios fibróticos viscerales, lo cual mejoraría el pronóstico de estos pacientes y su sobrevida.

El uso combinado de CYC y esteroides a diferentes dosis, se reporta como beneficioso en varios estudios, mientras que otros le han conferido una relación beneficio riesgo desfavorable.<sup>19-22</sup>

En Cuba existe el antecedente de un ensayo clínico, donde se empleó esta combinación para tratar la neumonía intersticial pulmonar en el curso de la ES, con resultados favorables, especialmente en las formas activas de la enfermedad. Se hace necesario desarrollar más investigaciones para determinar el papel específico de estos fármacos en la terapéutica de la ES.<sup>19</sup>

### **Justificación de la investigación.**

- Las expectativas y calidad de vida de los enfermos con ES son escasas.
- Debe estudiarse las condiciones clínicas o alteraciones en los exámenes complementarios que puedan ser consideradas como variables predictoras de muerte.
- Se requiere buscar nuevas alternativas de tratamiento para los pacientes, que hasta ahora no se han materializado, con pocos progresos en el enfrentamiento a la enfermedad.
- Se necesita de una evaluación temprana y una clasificación por etapas clínicas según daño orgánico.
- La instauración de un tratamiento inmunosupresor precoz a partir de una evaluación clínica temprana, puede ser una alternativa ante los desfavorables resultados obtenidos, cuando solo se emplean en etapas avanzadas, anticipar la inmunosupresión tiene efecto en la mejor calidad de vida de los pacientes.
- De igual manera es posible que al retrasar la evolución a formas graves de la enfermedad la mortalidad disminuya.
- Los efectos adversos del tratamiento están presentes, pero los beneficios descritos son superiores y el consentimiento informado permite la elección del paciente.

### **Problema Científico:**

¿Cómo mejorar la evolución clínica y la supervivencia de los pacientes con esclerosis sistémica?

**Objetivo general.**

Describir el efecto de una evaluación clínica temprana, un tratamiento combinado de ciclofosfamida y prednisona en la evolución y supervivencia de pacientes con esclerosis sistémica.

**Objetivos específicos.**

- Caracterizar a los pacientes con esclerosis sistémica según clinimetría y exámenes complementarios.
- Evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con ciclofosfamida y prednisona en relación a la evolución clínica de los pacientes.
- Determinar la supervivencia y las variables predictoras de muerte en los pacientes con esclerosis sistémica.

**La novedad científica:** se sintetiza en una propuesta para la evaluación temprana de los enfermos, por etapas clínicas, accesible en el contexto nacional actual, donde no siempre es posible precisar con certeza la fase pre-esclerodérmica de la enfermedad y la aplicación de una terapéutica precoz. El tratamiento médico inmunosupresor de primera línea, con la combinación de ciclofosfamida y prednisona a bajas dosis, cambia la concepción del uso de la inmunosupresión en los pacientes afectados, que hasta el momento actual precisa de corroborar daño de órganos internos para ser utilizado, para entonces la respuesta se torna inefectiva por la irreversibilidad del proceso patológico que acontece desde el punto de vista sistémico.

**Aporte teórico:** en esencia está dado en la clasificación clínica por etapas en relación con el compromiso orgánico, que aporta un índice de daño para la

evaluación de los pacientes de menor a mayor severidad, esto facilita el uso de la propuesta terapéutica de manera temprana, que mejora el resultado en la evolución de los pacientes y la sobrevida. Una concepción teórica que difiere de las existentes, al estar basada precisamente en la clasificación clínica, que fundamenta la evolución de tendencias del tratamiento médico y permite hacer una propuesta asequible, que demuestra beneficios en la práctica médica, a través de esta investigación, y se unifican diferentes criterios científicos con una base teórica.

También es trascendente el análisis crítico y la diferenciación evolutiva de las etapas por las que transita el tratamiento de esta enfermedad, a través de una secuencia histórico-lógica, lo cual hace incuestionable la necesidad de un nuevo enfoque clínico terapéutico.

Al tratarse de una investigación tipo consecuencias prácticas de uso de medicamentos con elementos de farmacovigilancia, en este caso se prioriza la inmunosupresión utilizada, se evidencia el riesgo beneficio de la aplicación de los fármacos empleados, pondera una mayor seguridad y efectividad en el uso de los mismos.

**Significación práctica:** la identificación de aspectos diagnósticos tempranos y de tratamiento en esta enfermedad insuficientemente explorada y poco conocida, así como su pronóstico, derivan en una mayor efectividad y seguridad en la conducta terapéutica hacia los enfermos.

El beneficio esperado, de la presente investigación, se evidencia a través de diferentes impactos:

Científico: pone a disposición de los médicos reumatólogos y otras especialidades, un tratamiento médico precoz basado en una clasificación clínica asequible, con los recursos disponibles, existentes en el país. Promueve una alternativa al brindar atención a un problema de la ciencia por resolver.

Social: aumenta la expectativa de vida y mejora la calidad, al tener el paciente más años de vida social. Desde el punto de vista humanista, tiene gran significación al darle otra respuesta a los pacientes con esta enfermedad.

Económico: está dado de manera directa, por la disminución del consumo de recursos por conceptos de consultas médicas, ingresos hospitalarios, reactivos, insumos, entre otros. El uso de medicamentos disponibles en el contexto actual, que por las dosis a emplear y la frecuencia del tratamiento sugiere un uso racional. De manera indirecta, por las pérdidas individuales, familiares y de la comunidad relacionadas con el sujeto enfermo, con afectación de la remuneración salarial de su ambiente laboral, por tanto se convierte en un paciente con múltiples discapacidades y en una carga para familiares o cuidadores.

Lo expuesto es una contribución a visibilizar la lucha por mejorar la calidad de vida y potenciar la permanente interacción social del paciente en el mayor tiempo posible, tras un diagnóstico que puede llegar con años de retraso.

La **estructura de la tesis** está concebida de la siguiente forma: síntesis de la investigación, introducción, tres capítulos, que incluyen marco teórico, el material método, análisis y discusión de los resultados, en dos momentos investigativos.

En el primer momento se realiza la caracterización clínica de los pacientes afectados. El segundo momento con dos etapas, una dedicada a la aplicación del

tratamiento médico y la evolución de los pacientes con el mismo y una segunda etapa que evalúa la supervivencia y variables predictoras de muerte, las conclusiones, recomendaciones, bibliografías citadas, de referencias y anexos.

El cuerpo de la tesis se organiza en tres capítulos. El capítulo I, versa sobre el estado del arte, aborda aspectos etiopatogénicos y clínicos, la evolución de criterios diagnósticos, los instrumentos de medición validados para el estudio de la enfermedad, las principales novedades sobre la terapéutica, así como apuntes sobre los estudios de consecuencias prácticas de uso de medicamentos, que constituyen la fundamentación teórica de la obra.

En el capítulo II, se describe el material y método, en los dos momentos investigativos fundamentales que comprende el estudio. En el capítulo III, se reflejan los resultados con análisis y discusión de la investigación a través de tablas y figuras.

**Limitaciones de la presente investigación:** declarar las mismas proporcionan mayor rigor en el proceso investigativo. Las más relacionadas con el problema planteado son las siguientes:

- ✓ Geográfica o de contexto: se circunscribe a los resultados que se alcanzan en la Provincia Holguín.
- ✓ De recursos: se realiza con los recursos del territorio, como medios diagnósticos y fármacos según la disponibilidad.

Los resultados parciales del informe que se presenta, se mostraron en eventos territoriales, publicaciones nacionales e internacionales, algunos de los cuales se presentan en el anexo 1.

## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO**



## **CAPÍTULO I. MARCO TEÓRICO**

### **1.1. Aspectos etiopatogénicos.**

La etiopatogenia de la ES puede ser variable en cada individuo y los sucesos complejos que ocurren en las fases iniciales de la enfermedad se producen por varios factores. Pero es evidente que la vasculopatía, el elemento inmunológico y el fibrótico son los eventos fundamentales.<sup>3-6,12</sup>

Entre los posibles agentes causales se invocan factores genéticos que contribuyen a su desarrollo. Entre ellos, la elevada prevalencia de ciertos alelos de antígenos leucocitarios humanos (*HLA*) y del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en los pacientes de grupos étnicos distintos, así como diferentes subtipos clínicos de la enfermedad o variedad de autoanticuerpos.<sup>3-6,12</sup>

Las modificaciones celulares y moleculares, al menos en fibroblastos, las células endoteliales, las células del sistema inmunológico, principalmente linfocitos T y B están íntimamente implicadas en el desarrollo de las manifestaciones clínicas y patológicas de la enfermedad.<sup>3,4</sup>

Las alteraciones de la inmunidad humoral, como la presencia de anticuerpos específicos, es una de las características más comunes de la ES. Los anticuerpos anti-topoisomerasa I (anti-Scl-70), se encuentran casi exclusivamente en el suero de 30 a 40 % de los pacientes con la forma difusa de la enfermedad.<sup>12</sup>

Los anticuerpos anticentrómero (ACA) están presente entre 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 anti-ribonucleoproteína (ARN) polimerasas I y III.<sup>12</sup>

La inflamación tisular 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 la rapidez en su progresión.<sup>3-5,12</sup>

Las células mononucleares presente en los infiltrados, son predominantemente linfocitos TCD4+ y expresan el antígeno DR de clase II del CMH, que es un indicador de activación inmunológica.<sup>4, 5,12</sup> Las células activadas producen citocinas y factores de crecimiento proinflamatorios, profibrosis. Elementos que inician y perpetúan el proceso de fibrosis, que causan las lesiones endoteliales y vasculares.<sup>4, 5, 12</sup>

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.<sup>5</sup>

Algunos estudios demuestran 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.<sup>4, 5,12</sup>

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.<sup>4-6, 12</sup>

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. Estas células alogénicas se injertan y permanecen en la circulación y los 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.<sup>4, 5, 12,13, 33, 34</sup>

El complejo mecanismo patogénico propicia que los factores ambientales y genéticos interactúen entre sí. Este se fundamenta en la existencia de mecanismos epigenéticos; es decir, que no implican alteraciones en la secuencia del ADN, sino que incluyen cambios en su expresión y de varios micro-ARN. Los datos recientes sugieren que estos últimos son elementos claves en la patogénesis de la enfermedad.<sup>12, 33,34</sup>

## **1.2. Expresión clínica y criterios diagnósticos.**

Las formas de presentación de la ES son diversas. El comienzo puede ser insidioso, con dolor generalizado, rigidez, fatigabilidad, pérdida de peso. Sin embargo, la historia clínica más frecuente es la de una enferma que presenta F.Ry de pocos meses de evolución a muchos años. Además nota un progresivo endurecimiento de la piel, que puede ser generalizado o limitado a las zonas distales del cuerpo.<sup>2- 5, 14, 26, 34</sup>

El F.Ry es la primera manifestación en casi 90 % de los enfermos, hasta el punto que su ausencia introduce dudas en el diagnóstico.<sup>2-5</sup> 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.<sup>4, 5, 35</sup>

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- 6

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, la cual es un parámetro útil para establecer el pronóstico, a la vez que permite distinguir dos formas clínicas de la enfermedad:

a) Forma limitada: la induración cutánea afecta a las manos, la cara, los pies, el cuello y las zonas distales a codos y rodillas. Esta progresa casi de manera imperceptible a lo largo de los años y tiene un mejor pronóstico. Constituye de 60 a 80 % de los pacientes afectados. <sup>4-6</sup>

b) Forma difusa: el compromiso de la piel se extiende por el tronco, progresa rápidamente y el pronóstico es desfavorable. <sup>4-6</sup>

El dolor osteomioarticular es frecuente y difícil de mejorar. La artropatía, en general no suele ser erosiva, aunque es característica la resorción de los extremos de las falanges distales. <sup>4, 5, 7, 15,16, 19</sup>

De las afecciones viscerales, la más frecuente es posiblemente la digestiva. La porción esofágica es la más afectada, aunque pueden observarse alteraciones en cualquier porción del tubo digestivo. <sup>36</sup>

La afectación pulmonar es la segunda en orden de frecuencia y desde hace unos años, es considerada por muchos autores la principal causa de muerte. <sup>4, 5, 7, 27, 28</sup>

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 una remisión espontánea aparente, pero en estrecha relación al estado de senescencia inflamatoria.<sup>20-28,30</sup>

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, la evaluación de la afectación de órganos internos y el diseño de una terapéutica adecuada.<sup>20-28,30</sup>

Los criterios diagnósticos para la enfermedad, del *ACR* (anexo 2), se habían mantenido invariables desde 1980, con sensibilidad de 0,75 y especificidad de 0,72. Estos se revisaron 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.<sup>3</sup>

En el 2001, LeRoy y Megdsgger,<sup>3</sup> establecen los criterios para la fase pre-esclerodérmica; que incluye el Raynaud, las alteraciones capilaroscópicas (que contempla a los megacapilares y pérdida de capilares) y anticuerpos específicos. Hasta los criterios aceptados para la ES del *ACR / EULAR* de 2013. Estos últimos logran clasificar un mayor número de pacientes de la forma limitada y *sine* esclerodermia, además de incluir a las formas clínicas iniciales.<sup>2-8,10, 31,37</sup>

La mayor sensibilidad fue de 0,91 y especificidad 0,92 que los adoptados y revisados en 1980. Los nuevos criterios incluyen a los cambios en la piel, la fibrosis pulmonar, las telangiectasias, UD, F.Ry y autoanticuerpos relacionados, en un intento de colaboración internacional de poder identificar la enfermedad en sus primeros estadios. En el orden inmunológico se abordan los elementos diagnósticos asociados a la positividad de los ANA y ACA.<sup>12, 32, 37</sup>

Los criterios de clasificación de Van den Hoogen de junio de 2013,<sup>37</sup> 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.

El engrosamiento de la piel de los dedos de ambas manos, proximal a las articulaciones metacarpofalángicas, se considera criterio suficiente (con puntuación máxima de nueve). A pesar, que no sean constatados otros criterios clínicos para la enfermedad, esto puede no ser concluyente para la clasificación de los pacientes en los diferentes subtipos clínicos. No obstante, su aplicación en los diferentes estudios corroborará su sensibilidad y especificidad.<sup>37</sup>

El diagnóstico de ES temprana se establece con criterios mayores como el F.Ry, presencia de anticuerpos anti SS específicos y las alteraciones capilaroscópicas. Además de los criterios menores, como la calcificación, la tumefacción digital, las UD, la destrucción del esfínter esofágico, las telangiectasias y la imagen en vidrio esmerilado en la tomografía axial computarizada (TAC), a cumplir tres mayores, o dos menores y uno mayor.<sup>31,37</sup>

Estos criterios están sometidos a evaluación y modificación, según la información que se recoja, en su aplicación en diferentes estudios, en curso.<sup>37</sup>

El objetivo es aproximar criterios que faciliten lo más temprano posible el diagnóstico de pacientes afectados.<sup>37</sup>

La realidad cubana actual, en el plano de la investigación científica, no demerita las investigaciones nacionales en esta temática, sino que obliga a los investigadores a realizar estudios con un alto rigor metodológico, que permita que sus resultados se acepten y difundan en la comunidad científica nacional e internacional.<sup>38</sup>

### 1.3. Clinimetría.

Los instrumentos utilizados para la evaluación de esta enfermedad ya validados, en consenso de expertos de la Liga Europea y Americana, constituyen la guía para el desarrollo de las investigaciones que existen a nivel internacional. Pueden dividirse en tres grupos: <sup>29</sup>

a) Los que evalúan solo el grado de la afectación cutánea: Test de Rodnan Modificado (TRM); b) los que exploran la extensión y severidad de las alteraciones de los diferentes órganos y sistemas: Criterios de afectación sistémica (CAS), y el índice de actividad (IA); c) los cuestionarios que evalúan la capacidad funcional: *Cochin Hand Function Scale (CHFS)* y el de afección de la cara y la boca, *Mouth Handicap in Systemic Sclerosis (MHSS)*.

El TRM: es un instrumento que consta de diferentes dominios a los cuales se les asigna una puntuación, con la finalidad de evaluar el grosor de la piel y el grado de afección cutánea, (ver anexo 3).

Se trata de una escala validada, reproducible y sensible a cambios. Sin embargo, es subjetiva e insuficiente en las formas tardías donde la piel se atrofia y se adhiere al plano subcutáneo. Esta escala es imperfecta, pero constituye el criterio de valoración principal de la mayoría de los ensayos terapéuticos.

El de capacidad funcional (CF): el cuestionario *CHFS*, (ver anexo 4).

Los CAS: incluyen seis sistemas (la piel, el sistema osteomioarticular (SOMA), digestivo, respiratorio, cardiovascular, el renal y otros aspectos como la presencia de síndrome de Sjogren, Raynaud, UD, y úlceras de piel, (ver anexo 5).

El IA: se aplica el de grupo de expertos (*League EUSTAR*) del año 2002, con una escala desarrollada que incluye 10 aspectos de la enfermedad, con el nombre de

score de índice de actividad, (ver anexo 6). Este índice mide la actividad global de la enfermedad.

#### **1.4. Aspectos novedosos sobre terapéutica.**

La ES se considera como la enfermedad del tejido conectivo de peor pronóstico. El tratamiento farmacológico actual está dirigido a interferir los principales mecanismos etiopatogénicos (autoinmunidad, vasculopatía y fibrosis). El objetivo es lograr remisión o evitar su progresión, así como el tratamiento a los diferentes síntomas de la enfermedad.<sup>13, 27, 29</sup>

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 inmunológico y el fibrótico, pero este último adquiere, preponderancia y autonomía.<sup>4, 5, 12</sup>

La terapia inmunosupresora se utiliza comúnmente para controlar la fase inflamatoria en los pacientes en estadio temprano o con enfermedad progresiva. La CYC, azatioprina, el 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.<sup>19-25, 27, 39</sup>

El uso de la ciclosporina, el tacrolimus, la relaxina, las bajas dosis de dpenicilamina, la gamma globulina endovenosa, el MFM, los bloqueadores de los canales del calcio, el losartan, prazocin, los IECA, los análogos de la prostaciclina (iloprost, trepostinil), la N acetil cisteína, bosentán, ambrisentan, entre otros, se reportan en pequeñas series de casos y sin mucho éxito, sobre todo para mantener el efecto a largo plazo.<sup>39-44</sup>



El etanercept, sustancia biológica antagonista del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), ha sido ensayado en un pequeño grupo de pacientes por vía subcutánea. Se reporta mejoría considerable a nivel del SOMA y la disminución del puntaje en el índice de TRM y efectos beneficiosos sobre las UD.<sup>45</sup>

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), y procinéticos (metoclopramida, domperidona).<sup>46 - 48</sup>

La estenosis esofágica puede requerir dilataciones periódicas y el RGE una gastroplastia. Es útil la administración de antibióticos en el caso del síndrome de absorción deficiente, asociada a sobrecrecimiento bacteriano (empíricamente se emplean quinolonas, amoxicilina más ácido clavulánico).<sup>46, 49, 50</sup>

El imatinib es objeto de varios ensayos clínicos en la fibrosis cutánea y pulmonar, generalmente con resultados poco satisfactorios, debido a su elevada toxicidad.<sup>16, 40</sup> Dado que el nintedanib (cápsulas de 150 mg) muestra beneficios de estabilización y supervivencia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, se sugiere que puede producir beneficio en la EIP. En abril de 2020, se publica su aprobación para pacientes con ES.<sup>42</sup>

El sildenafil es un inhibidor de la 5' fosfodiesterasa. Hay datos que sugieren que con dosis oral de 50 miligramos cada 12 horas produce una importante reducción en la frecuencia de los episodios de F.Ry, un aumento del flujo capilar y curación de úlceras severas refractarias en los pulpejos de los dedos.<sup>51</sup>

El bosentán es un antagonista dual del receptor de la endotelina. Está oficialmente indicado en la HTAP secundaria a ES, sin EIP significativa.<sup>52,53</sup>

En casos de crisis renal aguda, el tratamiento con un IECA (captopril, enalapril) puede ayudar a prolongar notablemente la supervivencia. Las evidencias

sugieren, que 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.<sup>54, 55</sup>

Si no se consigue la normalización de la tensión arterial, es útil agregar otro fármaco antihipertensivo. Por ejemplo un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA II: losartan) o un antagonista del calcio o incluso requerir tratamiento sustitutivo de la función renal con diálisis o trasplante renal.<sup>54,55</sup>

En el caso específico de la CYC, se muestra experiencia en su uso desde el año 1997. Las publicaciones reportan su aplicación en diferentes esquemas, dosis y vías de administración. Inicialmente fue ensayada en la EIP, también en la crisis renal esclerodérmica. La observación de los pacientes tratados evidencia mejoría clínica en otros órganos y sistemas como la piel, el SOMA, microvascular, digestivo y cardiovascular.<sup>10, 39,40, 56, 57</sup>

Es importante reconocer la diversidad de los resultados con el tratamiento de CYC, relacionado con: limitaciones en 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, la vía de administración del fármaco, la edad del paciente y las comorbilidades.<sup>19 -21, 52,57</sup>

Se comprueba, que no ofrece iguales ventajas cuando se emplea sola la CYC, que asociada a esteroides, estos últimos utilizados a dosis 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.<sup>43</sup>

Un ensayo clínico multicéntrico a doble ciego con placebo controlado, concluye que la administración de CYC endovenosa con esteroide oral durante seis meses, seguida de azatioprina oral durante un año, en pacientes con fibrosis pulmonar, estabilizó la función respiratoria.<sup>58</sup>

Las dosis de CYC utilizadas varían de un estudio a otro, así como los esquemas de tratamientos, Herrick AL y colaboradores (2017),<sup>59</sup> utilizan una dosis por vía endovenosa de  $500 \text{ mg/m}^2$  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 metotrexato o azatioprina.

Como alternativa a la administración endovenosa, se puede emplear la vía oral, en dosificación continua a 2 mg/kg/día durante un año. Se reevalúa de buena la respuesta al final del tratamiento, según autores españoles integrantes del Consenso General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, (2017).<sup>16</sup>

Otros esquemas se utilizaron antes, como el que contempla la posología inicial en infusiones endovenosas mensuales a  $600 \text{ mg/m}^2$  de superficie corporal, durante seis meses, según Tochimoto A y colaboradores, (2011).<sup>60</sup> Si la respuesta era clínicamente favorable con mejoría de las pruebas de la función pulmonar y de las pruebas de imagen, la frecuencia se reduce a cada dos meses durante otro medio año, luego cada tres y finalmente cada seis meses.

En La Habana se realiza 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 administra CYC en pulsos endovenosos a razón de 0,75 mg a  $1 \text{ g} \times \text{m}^2$  de superficie corporal (dosis máxima 1 gramo) mensual, durante seis meses y bimensual los seis meses restantes, más prednisona a  $1 \text{ mg} \times \text{kg} \times \text{día}$

durante 4 semanas y después se disminuyó la dosis a razón de 5 miligramos cada dos semanas hasta llegar a 10 miligramos.<sup>19</sup>

En el grupo B: se administra CYC a igual dosis de la misma forma que el primer grupo, unida a prednisona por vía oral a 10 miligramos por día. La investigación arroja que ambos grupos de pacientes tratados se favorecen, con un perfil de seguridad bueno para la afectación pulmonar, cutánea y el índice de actividad.<sup>19</sup>

Derivado de resultados de estudios procedentes de ensayos clínicos, el uso de CYC fue considerado por *EULAR*, en el congreso de Barcelona de 2009, para el tratamiento de EIP. Se recomienda que los pacientes afectados se traten desde estadios tempranos para lograr una mejor respuesta, se excluye el tratamiento con Dpenicilamina desde esa fecha.<sup>2</sup>

La asociación con esteroide se sugiere a dosis menor de 20 mg, en caso de factores de riesgo para desarrollar crisis renal aguda, por debajo de 10 mg diarios. Entre 1998 y 2008 la mayoría de los estudios publicados tuvieron como centro determinar la mejor dosificación de los esteroides. Se establece que dosis por encima de 15 y 20 miligramos por un periodo de uno a seis meses se relacionan con incremento de la crisis renal, mientras que bajas dosis no se asocian con mayor actividad para este sistema.<sup>4,5, 13, 15, 17</sup>

Estudios controlados con placebo, a doble ciego demuestran efectos favorables sobre la actividad cutánea y pulmonar. Su principal indicación es la alveolitis, también se usa en las vasculitis, y gangrenas distales rápidamente progresivas en pulsos de 500 miligramos a 1 gramo, seguidos de la administración por vía oral de 100 miligramos por día.<sup>21, 23, 60,61</sup>

Sigue en curso un estudio de ensayo clínico multicéntrico de 24 pacientes tratados con inebilizumab (MEDI-551) y cuatro controles de la misma serie. Es un

anticuerpo monoclonal, el anti CD-19, inicialmente utilizado para tratar neoplasias malignas de linfocitos B.<sup>62</sup>

Otros anticuerpos monoclonales se ponen a consideración para interferir en células blancas o tejidos dianas, en pequeños estudios. Con el tratamiento anti-TNF en pacientes con esclerosis sistémica, de manera general, mejoran los síntomas osteomioarticulares y de la piel, no se evidencia mejoría para sistemas de órganos, excepto con adalimumab, que mejora el sistema respiratorio, el rituximab (anti CD-20), y el tocilizumab anti IL-6.<sup>25</sup>

Las evidencias y recomendaciones de las guías prácticas e investigaciones de varios países del mundo difieren. En el área geográfica de Las Américas, lo frecuente es encontrar a los pacientes tratados según sintomatología clínica. En Europa se aplica tratamiento inmunosupresor y antifibrótico desde etapas tempranas. Se insiste en tomar como patrón el compromiso respiratorio.<sup>36, 41</sup>

Estas pautas son un punto de partida para establecer un referente, que contemple una mejor conducción del paciente, con la evaluación clínica, las intervenciones farmacológicas de primera elección y los recursos disponibles. Esto permitirá alcanzar la supervivencia que hoy se registra a escala internacional para pacientes con la enfermedad.<sup>63,64</sup>

### **1.5. Apuntes sobre estudios de utilización de medicamentos.**

Los estudios de consecuencias prácticas de utilización de medicamentos, son los que se realizan cuando la indicación farmacológica tiene importancia sanitaria. En este caso por ser una enfermedad autoinmune grave, poco conocida, que demanda de asistencia o de costo elevado en su diagnóstico y tratamiento farmacológico, la indicación es vital y de impacto potencial en las expectativas, actitudes y calidad de vida de los pacientes.<sup>65</sup>

Es evidente que el objetivo básico de los estudios de utilización de los medicamentos (EUM) es conocer su interacción con el proceso global de la atención a la salud en que las enfermedades son diagnosticadas, seleccionadas para ser tratadas y modificadas en su curso natural; la comercialización, distribución, prescripción y uso de medicamentos en la sociedad, pero en especial sobre las consecuencias médicas, sociales y económicas resultantes.<sup>65,66</sup>

La utilidad terapéutica de un fármaco depende principalmente de su capacidad para producir los efectos deseados con un mínimo de efectos indeseables tolerados por el paciente. La farmacoterapia debe estar basada sobre la correlación de las acciones y efectos de los fármacos con los aspectos fisiológicos, bioquímicos, microbiológicos, inmunológicos y evolutivos de la enfermedad.<sup>66, 67</sup>

La subutilización del medicamento prescrito priva al paciente de los beneficios terapéuticos y la sobreutilización de este, aumenta el riesgo de reacciones adversas. Por lo tanto se evidencia que los EUM contribuyen al uso racional de los medicamentos.<sup>65-67</sup>

Por otra parte la farmacovigilancia es una actividad destinada a identificar, cuantificar y prevenir los riesgos asociados a medicamentos ya comercializados, cuyo objetivo principal es evaluar el empleo de los mismos y garantizar su uso seguro. Determinar si un fármaco aporta al paciente un mayor beneficio que las reacciones adversas que puede producir es vital, a pesar que no se puede garantizar de manera absoluta, tras un uso inadecuado o no, la descripción de toda reacción que causa en una persona concreta.<sup>67</sup>

## **1.6. Aspectos sobre supervivencia.**

La mortalidad se publica, dos veces más alta en las mujeres. Las causas de muerte en los últimos 30 años han cambiado; el compromiso renal, el cardíaco y el pulmonar son las principales, en la forma temprana difusa, y la HTAP, en la limitada tardía. Además, la enfermedad pulmonar ha remplazado al compromiso renal como la principal causa de muerte.<sup>2-5,35-38,68</sup>

Se observa que en la forma difusa, la presencia de anticuerpos anti-topoisomerasa I y los antinucleolares, los trastornos en la CVF, su disminución mayor de 10 % por año, son señales de mal pronóstico para compromiso pulmonar terminal, por tanto, los pacientes se pueden beneficiar de tratamiento temprano con inmunosupresores.<sup>2-5,16, 32, 68</sup>

Estudios que datan de fechas recientes, plantean una mejoría en la supervivencia general, gracias a una mejor clasificación de la enfermedad y evaluación de su pronóstico, al empleo de técnicas diagnósticas y de seguimiento con tecnología de punta, a la aparición de nuevos tratamientos que actúan sobre órganos específicos y a la atención de la enfermedad de manera multidisciplinaria.<sup>64</sup>

El marco conceptual suscrito a la presente investigación ha sido abordado. Los principales aspectos vasculares, inmunológicos y fibróticos en que se sustenta la etiopatogenia de la ES. Los instrumentos que se utilizan para la evaluación de esta enfermedad, con validez internacional, a pesar de sus limitaciones. El actual enfoque clínico y los aspectos más novedosos sobre la terapéutica que contempla la inmunosupresión temprana y con mirada al futuro a la medicina personalizada. La seguridad que ofrecen los estudios de uso de medicamentos. Además los avances en la supervivencia de los pacientes en observaciones recientes.

## **CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO**



## **CAPÍTULO II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **2.1. Técnicas y procedimientos.**

Estudio epidemiológico descriptivo realizado en el Hospital Clínico-Quirúrgico “Lucía Íñiguez Landín” de Holguín, durante el período enero de 2011 a agosto de 2020; se desarrolló en dos momentos investigativos, el segundo momento se dividió en dos etapas

#### **2.1.1. Primer momento: Caracterización clínica de pacientes con esclerosis sistémica mediante clinimetría y exámenes complementarios.**

Duración: enero 2011 a enero 2014. Estudio descriptivo de corte transversal, donde se evaluaron 44 pacientes mayores de 18 años de edad, atendidos en el Servicio de Reumatología, diagnosticados con ES, según criterios de clasificación diagnóstica del *ACR*, (anexo 2).

Los pacientes se atendieron en consulta con una frecuencia mensual, los datos se tomaron de sus historias clínicas, así como del llenado de los instrumentos de evaluación, en entrevista directa con cada paciente.

Para la evaluación clínica del daño orgánico se utilizaron, además de la anamnesis, el examen físico y los exámenes complementarios; los siguientes instrumentos (ver anexos de 3 al 6).<sup>29</sup>

- Test de Rodnan Modificado (TRM), para evaluar el engrosamiento cutáneo.
- Cuestionario de Capacidad funcional (CF), para evaluar la capacidad de independencia de actividades de la vida diaria.
- Criterios de afectación sistémica (CAS), para evaluar el grado de afección sistémica.
- El Índice de actividad (IA) para evaluar el grado de actividad.

- Índice de desarrollo integral (IDI), para establecer las etapas clínicas relacionadas con el compromiso orgánico específico.<sup>69, 70</sup>

### **2.1.2. Calificación según clinimetría.**

Los instrumentos aplicados contienen más de 60 variables, con sus respectivos subacápites. Incluyen todo lo concerniente a los criterios de diagnóstico clínico, de laboratorio clínico e inmunología, otros medios auxiliares, así como de anatomía patológica.<sup>29</sup>

El TRM, para evaluar el engrosamiento cutáneo, contiene una escala de cuatro grados: cero, para piel normal; uno, piel engrosada; dos, engrosamiento de la piel que no permite pinchar o pellizcar y tres, engrosamiento de la piel que no permite moverla, (ver anexo 3).

Esta calificación se realiza por zonas anatómicas distribuidas en: centrales (cara, superficie anterior del tórax y abdomen); zonas bilaterales (dedos, dorso de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas, dorso de los pies), la puntuación máxima es de 51 unidades.<sup>5, 29</sup>

El cuestionario de CF, para evaluar la capacidad de independencia de actividades de la vida diaria, con una nota de cero a tres por cada interrogante (11), máxima de 33, donde mayor calificación significa mayor incapacidad, (ver anexo 4). Cada pregunta se califica en una escala de 0-3, donde: 0, capaz de realizar la actividad de manera normal; 1, puede realizarse la actividad con alguna dificultad; 2, solo puede realizarse la actividad con dificultad; 3, imposible de lograrlo.<sup>5, 29</sup>

Los CAS, que contiene siete dominios según aparato o sistema afectado. El grado de afección sistémica se obtiene al sumar los puntos que alcanzan los sistemas dañados, de cero a tres; y máximo de 21 puntos.<sup>5, 29</sup>

Se reconocen dos categorías; enfermedad intensa si el paciente tiene una puntuación de seis o más y enfermedad leve, para aquellos con cinco o menos, (ver anexo 5).

El IA, contiene 10 aspectos de la enfermedad, por cada uno de ellos la puntuación es de cero a tres, la calificación contempla cada criterio. Si la sumatoria es uno se interpreta como actividad mínima; de dos a 20, actividad moderada; mayor de 20, actividad intensa, se considera 30 la actividad máxima (ver anexo 6).

### **2.1.3. Caracterización de pacientes por etapas clínicas.**

Para realizar la caracterización por etapas clínicas, se analizaron las variables, contenidas en la planilla de recolección de la información que se elaboró a los efectos de esta investigación, (anexo 7), que a su vez están operacionalizadas, según anexo 8, las que constituyen las principales variables de medición de respuesta.

Se aplicaron los instrumentos de evaluación validados, que integran la clinimetría para la evaluación de los pacientes enfermos. Se conocieron las características clínicas, los resultados de complementarios y otros medios diagnósticos desde el inicio de la enfermedad, (ver índices de medición e instrumentos de evaluación, anexos de 3 a 6).

Para establecer las etapas clínicas relacionadas con el compromiso orgánico específico, se utilizó el índice de desarrollo integral (IDI), (anexo 9). Esta herramienta es un indicador que se obtiene mediante un procesamiento estadístico, que define cuánto le falta a una variable para alcanzar su estado mínimo u óptimo. Este indicador se puede aplicar a cualquier estudio, en las diferentes ramas del saber, siempre que se adapten las variables a los dominios que contiene el índice.<sup>69, 70</sup>

En específico en la esfera de la salud pública se ha utilizado para la estratificación de riesgos, establecer estadios clínicos de enfermedades, así como para el estudio integral de poblaciones de diferentes comunidades.<sup>69,70</sup> Para la aplicación del índice de desarrollo integral se estudiaron todos los pacientes. Este índice incluyó los dominios y variables del instrumento criterios de afectación sistémica, (anexo 5).

#### **2.1.4. Procesamiento de la información.**

Se elaboró una base de datos para resumir y analizar la información de las variables seleccionadas. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 20, para conocer las características sociodemográficas de los pacientes, los elementos clínicos y de laboratorio al diagnóstico, el tiempo de evolución de la enfermedad, el compromiso orgánico según sistema afectado, la capacidad funcional, severidad y el índice de actividad.

Se emplearon métodos del nivel teórico, los que se complementaron entre sí; como el análisis lógico-histórico para la determinación de los antecedentes históricos. El análisis y la síntesis, la inducción-deducción para la fundamentación teórica de la investigación.

El análisis estadístico univariado consistió en, evaluar la existencia de asociación entre cada una de las variables, que según cálculo de razones, tenían un predominio en la presencia del compromiso orgánico.

Se confeccionaron tablas de contingencia y se calculó promedios, medias, porcentajes y desviación estándar (DE), frecuencias absolutas y porcentos.

Los componentes del índice de desarrollo integral, se describen a continuación.

El índice de privación relativa (IPR) ( $I_{ij}$ ) para la afectación orgánica específica, toma valores entre cero y uno, se considera este último el que expresa el máximo

grado de afectación alcanzado en cada paciente, por tanto, en la medida que el resultado se aproxime a cero, menor es el grado de afectación y en la medida que se acerque a uno, mayor afectación orgánica tiene, (anexo 9).

Para calcular este índice, se inició con la construcción de un IPR, para cada una de las variables que integraron la dimensión que se estudió, de la forma siguiente:

Índice de privación relativa para la afectación órgano específica:  $I_{ij}$

$$I_{ij} = \frac{(x_{ij} - \min x_{ij})}{(\max x_{ij} - \min x_{ij})}$$

Donde:  $i$  = representa el número de paciente 1, 2...,  $n$ .

$j$  = indica el órgano afectado y toma valores desde 1, 2...,  $k$ .

$X_{ij}$  = valor obtenido para cada órgano según la aplicación del instrumento utilizado en el estudio, denominado criterios de afectación sistémica.

máx.  $X_{ij}$  = valor máximo obtenido por la variable  $j$  en el conjunto de órganos afectados en cada paciente.

mín.  $X_{ij}$  = valor mínimo obtenido por la variable  $j$  en el conjunto de órganos afectados en cada paciente.

Se analizó el IPR, que expresa una relación entre la privación que tiene el paciente para la variable afectación órgano específica, al tener en cuenta el cálculo de la misma por cada órgano, en relación al valor óptimo (mínimo valor) de la misma, en la escala de la afectación sistémica y la privación máxima posible que se da en ese paciente para esa variable, de acuerdo a la escala de cero a tres.<sup>69,70</sup>

Lo interesante de esta técnica, es que permitió medir lo que le faltó en términos de cada variable a cada paciente, para llegar a obtener el mejor valor alcanzado en su escala, que es el mínimo, o sea, mientras más cerca de cero, mejor está.<sup>66</sup>

Una vez obtenido el IPR ( $I_{ij}$ ) para cada paciente en cada órgano, se calculó el índice de privación relativa promedio de afectación orgánica específica ( $I_{ip}$ ), o sea no es más que el promedio del grado de afectación orgánica por cada paciente:

$$I_{ip} = \frac{\sum_{i=1}^j I_{ij}}{k}$$

Donde: k= es el número de índices de privación relativa en cada órgano para cada paciente. El índice de privación relativa promedio ( $I_{ip}$ ) tomó valores entre cero y uno, esto indicó al igual que el índice de privación relativa, que no hay privación relativa promedio para ese órgano (no afectación) en ese paciente si tomó el valor cero, y tiene la máxima afectación si tomó el valor uno.

Este indicador resumió la privación relativa del conjunto de órganos afectados para cada paciente. Brindó una medida adecuada de cuanto le falta a cada uno para llegar a tener la situación orgánica óptima y permitió ordenarlas de acuerdo a la magnitud de la privación relativa que corresponde con la afectación orgánica.

Resultó de interés también conocer cuál fue el índice de daño sistémico ( $ID_i$ ) por cada paciente, una vez obtenido el promedio de la afectación por cada órgano que se evaluó, se calculó, cuyos valores se encontraron entre cero y uno. Esto dio la magnitud del daño, al tiempo que facilitó el ordenamiento de los órganos afectados de acuerdo a ello, que se definió como: índice de daño sistémico por cada paciente:  $ID_i = 1 - I_{ip}$ .

Para finalizar el procesamiento estadístico, se realizó el cálculo de los percentiles. Se ubicaron los valores obtenidos de menor a mayor en el rango entre cero y uno, luego se dividió entre cuatro, (anexo 9, cuadros 1 y 2).

Los valores que más se aproximaron a cero, fueron los más desfavorables, esto clínicamente se relacionó con la afectación de los órganos más susceptibles a provocar la muerte en breve plazo como corazón y riñón, (etapas III y IV).

Los valores más próximos a uno, son los más favorables y más susceptibles a tratamiento médico durante un tiempo más prolongado, salvo complicaciones agudas, (etapas I y II).

Percentiles:  $\leq P_1$ , IDI de 0,49-1;  $> P_{39}$  a  $P_{48}$ , IDI de 0,39-0,48;  $> P_{30}$  a  $P_{38}$ , IDI de 0,30-0,38;  $> P$  un intervalo de IDI de 0 - 0,29.

El segundo momento investigativo, se dividió en primera y segunda etapas:

## **2.2. Segundo momento. Primera etapa: Aplicación de ciclofosfamida y prednisona a dosis bajas con evaluación posterior mediante clinimetría y exámenes complementarios.**

### **2.2.1. Tipo de estudio y pacientes.**

Estudio de utilización de medicamentos de tipo consecuencias prácticas, con elementos de farmacovigilancia. Duración: marzo de 2013 a marzo de 2016 (3 años). Previa firma de consentimiento informado de paciente y un familiar, (anexo 10).

Se evaluó la evolución de la sintomatología clínica: la piel a través del test de Rodnan modificado, capacidad funcional, los criterios de afectación sistémica según severidad, y la actividad sistémica de un tratamiento farmacológico a base de una combinación de ciclofosfamida por vía endovenosa (EV) y prednisona oral a bajas dosis, en 30 pacientes con diagnóstico de ES, (ver anexo 12). Estos aspectos evaluaron parte de la efectividad del tratamiento médico.

Se analizaron también los efectos adversos provocados por estos fármacos, lo que garantizó la evaluación de la seguridad. Esta propuesta de tratamiento fue validada por el Método Delphi, (ver anexo 11).

- Se excluyeron 14 pacientes del grupo de estudio inicial, dos con el subtipo clínico Síndrome de CREST y 12 fallecidos. Los 30 pacientes se dividieron en dos grupos, según los resultados de la inclusión de los pacientes por etapas clínicas, por las diferencias en la afectación de órganos y sistemas:

- A: 15 pacientes en etapas clínicas I y II
- B: 15 pacientes en etapas clínicas III y IV

A ambos grupos se les aplicó el mismo tratamiento: (anexo 12)

➤ Durante los primeros 12 meses:

1. Dextrosa al 5 %: 200 ml (o cloruro de sodio al 0,9 % en caso de Diabetes Mellitus), durante 30 minutos, más un ampolla de ondansetron de 8 mg para la prevención de las náuseas y vómitos.
2. Ciclofosfamida: a razón de 0,5 - 0,75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, diluido en 200 mililitros de dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 %, con una duración de 2 horas, con una frecuencia mensual durante los primeros 6 meses, y cada 2 meses en los 6 meses restantes.
3. Dextrosa al 5 % (o cloruro de sodio al 0,9 % en caso de Diabetes Mellitus), 300 mililitros EV, durante 30 minutos o más según las condiciones del paciente para asimilar fluidos.
4. Prednisona de 5 miligramos: a una dosis de 20 miligramos diarios dividido en dos dosis, en el horario de seis de la mañana y seis de la tarde, durante cuatro semanas, luego se disminuyó a 10 miligramos diarios dividido en dos dosis, es



decir a la semana siete del tratamiento el paciente alcanzó una dosis de 10 miligramos diarios hasta completar el primer año del tratamiento.

➤ Durante los últimos 12 meses:

1. Ciclofosfamida: a razón de 0,5 - 0,75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, diluido en 200 mililitros de dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 %, con una duración de 2 horas, cada dos meses.

2. Prednisona de 5 miligramos: a una dosis diaria de 5 miligramos en horario de la 6 am.

A estos pacientes se les realizó recuento hemático periférico (hemograma con diferencial) y estudios de transaminasas, a los 15 días de administrada la ciclofosfamida. Si el conteo de leucocitos fue inferior a  $5 \times 10^9 \text{ mm}^3$  y/o perfil hepático con valores de transaminasas dos veces por encima de su valor de referencia, se administró el medicamento con ajuste de la dosis a razón de 0,25 a 0,30 mg/m<sup>2</sup>.

Para la selección de pacientes en esta etapa se utilizaron los siguientes criterios:

➤ Criterios de Inclusión:

✓ Pacientes con esclerosis sistémica subtipo clínico difusa, síndrome de superposición y sin esclerosis de piel.

➤ Criterios de exclusión:

✓ Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según volumen espiratorio forzado en un minuto y capacidad vital forzada (VEF1/CVF) >70 % de lo pronosticado.

✓ Pacientes con trastornos que afectan la función pulmonar como: infarto del miocardio agudo, insuficiencia cardíaca, enfermedad valvular severa, enfisema, hipertensión arterial pulmonar.

- ✓ Neoplasias.
- ✓ Pacientes con contraindicaciones para el uso de ciclofosfamida.
- Criterios de salida:
  - ✓ Suspensión voluntaria del tratamiento.
  - ✓ Leucopenia persistente por debajo de  $3 \times 10^9 \text{ mm}^3$ , infecciones severas.
  - ✓ Reacciones adversas severas al tratamiento, que persisten por más de cinco días, a pesar de las medidas para minimizarlas.

Los resultados obtenidos de la evaluación de cada instrumento aplicado, se compararon para determinar las variables más significativas en la evolución de los pacientes a través del tiempo, o sea al inicio, a los seis meses y a los 12 meses de recibir el tratamiento médico. Las variables se describen en la operacionalización, según anexo 8.

### **2.2.2. Procesamiento de la información.**

Se obtuvieron los resultados del procesamiento de los criterios de expertos, (anexo 11 C, cuadros 1, 2, 3). Hasta que se obtuvo los límites para la evaluación de las tres categorías.

Se finalizó con el cálculo del coeficiente de validación de Aiken, que permitió cuantificar la relevancia de las preguntas del método aplicado, en cuanto a congruencia y claridad, en la validez del constructo, (anexo 11 C, cuadros 5 y 6).

Los resultados de los procesamientos de las encuestas según, la competencia de los expertos y la adecuación, se muestran en anexo 11, cuadros 6 y 7.

Se realizó pareamiento, donde el mismo grupo de pacientes (30) constituyó su propio par, a los seis y 12 meses de tratamiento. Los cuales fueron divididos en dos grupos, el A (etapas clínicas I y II) y el Grupo B (etapas clínicas III y IV). Esto

permitió abordar las variables más influyentes en la evolución clínica de la serie en el curso del tratamiento médico.

Para conocer el comportamiento de las variables cualitativas analizadas, pero que su procesamiento fue cuantitativo, según resultados numéricos de los instrumentos de evaluación aplicados, se utilizó las frecuencias absolutas y el análisis porcentual.

### **2.2.3. Validación de expertos.**

Se aplicó la propuesta de tratamiento médico, una vez validada mediante el método Delphi, según criterios de expertos. El criterio de selección de los expertos se basó en el principio de voluntariedad para participar, así como que fueran especialistas en Reumatología con más de diez años de experiencia en la práctica médica y alcanzaran el nivel de competencia requerido, (ver procesamiento y cuadros del método Delphi, **anexo 11 de A a C**)

La distribución de cuestionarios para evaluar la competencia fue a 32 posibles expertos, de los que se recibió retroalimentación de 23, de ellos clasificaron 15.

A todos los expertos se les envió la encuesta para determinar el coeficiente de competencia (K), (anexo 11 A).

Una vez que se confirmó el grado de competencia, se envió la encuesta a expertos para someter a consideración los criterios acerca de la evaluación clínica y propuesta de tratamiento médico para pacientes con ES, desde etapas clínicas iniciales, (anexo 11 B).

### **2.3. Segundo momento. Segunda etapa: Evaluación de la supervivencia y variables predictoras de muerte.**

Se evaluó, la supervivencia general del grupo estudio (44), el efecto de la intervención terapéutica sobre la supervivencia de los pacientes, las causas

clínicas de la muerte, el tiempo de evolución tras tratamiento y las variables predictoras de muerte. Duración: marzo de 2015 a agosto de 2020.

La supervivencia de los pacientes tratados (30), también contribuyó a la evaluación de la efectividad del tratamiento médico que se aplicó.

### **2.3.1. Procesamiento de la información.**

Se determinaron las tasas de supervivencia acumulada de todos los pacientes representados en una curva de Kaplan- Meier. Este método es especialmente útil para estudios que utilizan un número menor o mayor de 30 pacientes. El evento, en este caso, fue la muerte. También determinó la relación de variables clínicas, hallazgos en exámenes de laboratorio y en otros medios auxiliares de diagnóstico sobre la supervivencia. Se estableció un IC = 95 %, y se calculó el riesgo relativo (RR).

De este análisis se seleccionaron las variables clínicas, de acuerdo a los resultados que se alcanzaron, la revisión de la literatura y la opinión del investigador, para la aplicación del modelo multivariante de la regresión logística de Cox, modelo predictivo, para datos de tiempo de espera hasta el evento de la muerte, y el cálculo de *hazard ratio* ( $e^b = HR$ ). Se aplicó la prueba de bondad de ajuste para la regresión logística de Cox, de *Hosmer y Lemeshow (HL)*.

### **2.3.2. Aspectos éticos.**

Esta investigación fue concebida según, los criterios de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial enmendada en Fortaleza, Brasil en 2013, así como los principios éticos para la investigación médica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud, vigentes. Los enfermos conocieron los momentos investigativos que abarcaría, con sus etapas y los criterios de

inclusión, además de los riesgos y beneficios de la terapéutica a utilizar. Se contó con el consentimiento de cada uno de los pacientes incorporados y un familiar, firmados, (anexo 10).

Se han resumido los métodos utilizados para la recolección de la información, determinación y procesamiento de las variables en los dos momentos que comprendió la investigación y sus etapas. El primer momento descriptivo transversal que permitió la caracterización de los enfermos con ES, para establecer una evaluación y clasificación clínica temprana. El segundo momento un estudio descriptivo del tipo de evaluación de consecuencias prácticas del uso de medicamentos con elementos de farmacovigilancia, que se sustentó con la evolución clínica tras tratamiento de los pacientes y el análisis de la supervivencia.

## **CAPÍTULO III. RESULTADOS. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN**

### CAPÍTULO III. RESULTADOS. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Primer momento investigativo: Caracterización de pacientes con esclerosis sistémica mediante clinimetría y exámenes complementarios.

A continuación en **tabla 1**, se exponen las características generales de los pacientes que integraron el grupo de estudio.

**Tabla 1. Caracterización de los pacientes con esclerosis sistémica. Enero 2011 a enero 2014 (n = 44)**

<b>Edad en años</b>	<b>(media DE)</b>	<b>51,4 (± 13,5)</b>
<b>Sexo</b>		
<b>Femenino</b>	Nº (%)	38 (86,3)
<b>Masculino</b>	Nº (%)	6 (13,7)
<b>Color de la piel</b>		
Blancos	Nº (%)	32 (72,7)
Negros	Nº (%)	4 (9)
Mestizos	Nº (%)	8 (18)
<b>Duración de la enfermedad en años</b>	<b>(media DE)</b>	<b>9,1 (± 6,5)</b>
<b>Afectación sistémica</b>		
Pacientes afectación osteomioarticular	Nº (%)	44 (100)
Pacientes afectación microvascular	Nº (%)	44 (100)
Pacientes afectación de piel	Nº (%)	42 (95,4)
Pacientes afectación sistema digestivo	Nº (%)	35 (79,5)
Pacientes afectación sistema respiratorio	Nº (%)	31 (70,4)
Pacientes afectación sistema cardiovascular	Nº (%)	16 (36,3)
Pacientes afectación sistema renal	Nº (%)	7 (15,9)
<b>Subtipos clínicos de la enfermedad</b>		
Sistémica difusa	Nº (%)	36 (81,8)
*Sistémica limitada	Nº (%)	*4 (9)
Síndrome de superposición	Nº (%)	2 (4,5)
Sin esclerodermia	Nº (%)	2 (4,5)

\*de 4 pacientes, 3 masculinos

La edad media fue de 51,4 y una DE, de  $\pm 13,5$  años, desde la aparición de los primeros síntomas. La duración de la enfermedad según el cálculo de la media en años, fue de 9,1 con una DE, de  $\pm 6,5$  años. Los estudios realizados en Cuba demostraron resultados coincidentes.<sup>9,11</sup>

Todos los pacientes del estudio presentaron algún daño orgánico. Para los sistemas microvascular y SOMA la afectación fue de 100 %, le siguió la piel con 95,4 %. Los sistemas de órganos internos que más se involucraron fueron el digestivo en 79,5 %, y luego el respiratorio. El sistema cardiovascular y renal, se presentaron con el menor predominio.

El subtipo clínico que predominó fue la forma difusa en 81,8 %; le siguió la forma limitada, mientras que el síndrome de superposición y *sine* esclerodermia fueron dos pacientes para cada subtipo.

En la descripción de la literatura siempre ha predominado la enfermedad, en el sexo femenino. Ling y Johnston en Irlanda del Norte, encontraron 39 mujeres de 47 pacientes. Se evidenció la predilección de la enfermedad por mujeres, pocos años después del parto, asociado al desorden inmunológico, consecuencia de los cambios hormonales y en la microvasculatura que han ocurrido durante la gestación.<sup>46</sup>

En la presente investigación de seis pacientes masculinos, tres clasificaron en la forma sistémica limitada. Este subtipo ha sido descrito con elementos clínicos de menor severidad, pero según evolucionan en el tiempo, se ha observado compromiso en órganos vitales, con más frecuencia en pulmón.<sup>10-17</sup>

A pesar de la menor incidencia de la enfermedad para el sexo masculino su comportamiento clínico ha sido descrito como más intenso y de forma más



acelerada, resultados que se han relacionado, por otros autores, con la epigenética de la enfermedad.<sup>4, 5, 33,34</sup>

La mayoría de los autores, han coincidido en la edad de inicio más frecuente entre la cuarta y quinta décadas de la vida, cuando generalmente concluyó la actividad reproductiva, otros autores encontraron pacientes en pleno período fértil.<sup>9-13</sup>

Estudios previos, han reflejado planteamientos divergentes en cuanto a la asociación de la enfermedad con la etnia, que ha variado entre regiones del planeta, y se ha vinculado a otros factores como, el nivel socioeconómico, condiciones en la aparición de la enfermedad, períodos de actividad, así como ocurrencia de complicaciones.<sup>4, 5, 33,46</sup>

Revielle y colaboradores,<sup>71</sup> enmarcaron diferencias sociodemográficas, clínicas y serológicas entre hispanos y afroamericanos negros, predominaron en estos últimos por predisposición genética, según el MHC clase II, la detección de anticuerpos anti-ribonucleoproteína (anti-RNP) y presentaron autoanticuerpos, en mayor proporción que otros grupos.

En dicho estudio los elementos potencialmente genéticos de la raza negra fueron significativos, desarrollaron la enfermedad con mayor severidad. No obstante, en el área geográfica de La Américas, no se constataron recientes publicaciones sobre el comportamiento étnico de la ES.<sup>71</sup>

En esta investigación, no se encontró asociación entre el color de la piel y la intensidad del compromiso orgánico, o con la evolución de la enfermedad menos favorable. Se identificó solo el color de la piel, no se realizaron estudios antropométricos, y no se han registrado para la enfermedad en el país. Este aspecto se ha de considerar para futuras investigaciones.

En La Habana, Reyes Llerena y colaboradores,<sup>11</sup> demostraron resultados coincidentes. Se revisó el estudio de Rodríguez Hernández y colaboradores,<sup>9</sup> en Pinar del Río, que demostró mayor morbilidad y severidad en los pacientes asentados en Minas de Matahambre, lo que se relacionó con la exposición al sílice.

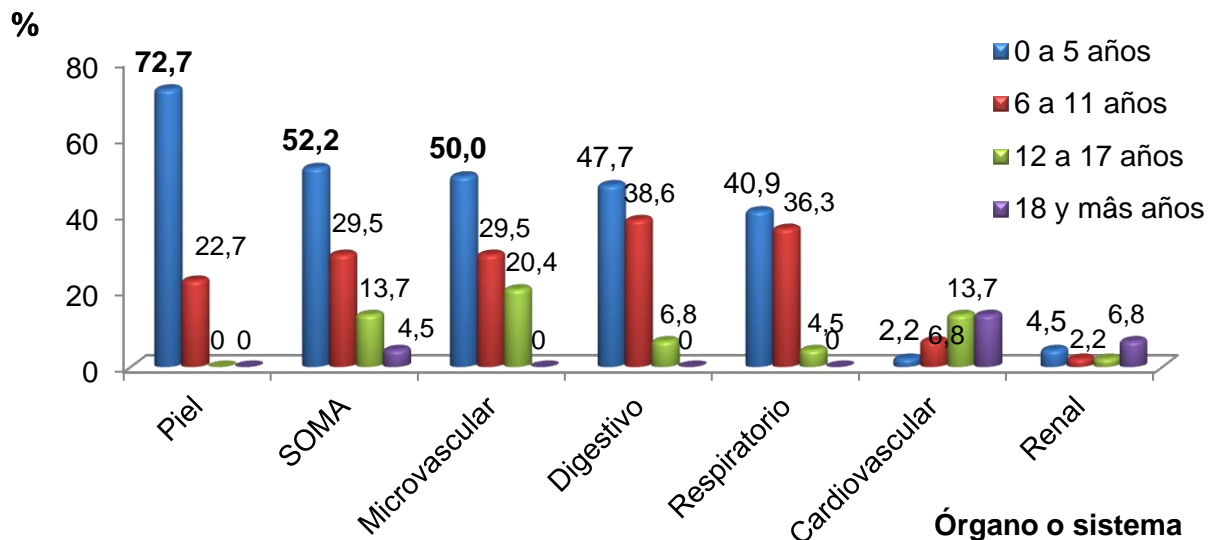
Estudios del área geográfica de Las América plantearon que de 90 a 95 % de los enfermos tuvieron manifestaciones en piel y un cinco por ciento se reservó para la forma *sine* esclerosis, en todo el proceso evolutivo de la enfermedad. Los pacientes que mostraron escaso compromiso de la piel durante años ofrecieron dificultades para el diagnóstico temprano.<sup>72 - 75</sup>

En algunos estudios epidemiológicos realizados en Cuba, se ha descrito entre 97 y 100 % de los enfermos con afectación de la piel, sin relación con el tiempo de evolución.<sup>9-11</sup> Los síntomas iniciales, a veces, han sido inespecíficos y apenas perceptibles. Se ha visto regresión parcial tardía de los cambios de la piel y aparición de telangiectasias y calcinosis de partes blandas, que fueron más frecuentes en la forma limitada de la enfermedad, (Síndrome de *CREST*).<sup>3-8,10-12, 17</sup>

Se han de considerar con especial cuidado los criterios del *ACR* para el diagnóstico de la enfermedad, que ha conferido a la piel el criterio mayor, estos criterios lograron uniformidad universal para la inclusión de los pacientes con ES, pero fueron ineficaces para la detección de formas poco evolucionadas, o con afectación cutánea limitada, por tanto, su principal valor ha sido su aplicación con fines investigativos y epidemiológicos.<sup>2-5</sup>

En la **figura 1**, se representa, los sistemas y órganos afectados, según el tiempo de evolución de la enfermedad. Los más comprometidos en los pacientes, en el

tiempo menor de cinco años fueron: la piel, el SOMA y el microvascular; luego se ubicó el sistema digestivo y el respiratorio. En la medida que transcurrió el tiempo de evolución, se extendió el compromiso a órganos internos.



**Figura 1. Tiempo de evolución y compromiso orgánico de pacientes con esclerosis sistémica (n=44)**

Se reveló en la figura, que los sistemas menos comprometidos fueron el cardiovascular, que alcanzó mayor número de pacientes entre 12 y 17 años, el sistema renal en el rango de 18 años y más, pero llamó la atención que estuvieron afectados en rangos de tiempo menores, aunque en porcentajes inferiores, a los que ya fueron descritos.

La afectación de la piel en el paciente esclerodérmico, se ha descrito con varios patrones de presentación; la esclerosis cutánea limitada, en su patrón clínico, no se detectó más allá de los codos, las rodillas y la cara, mientras que la cutánea difusa prevaleció en los muslos, los brazos y el tronco. La rapidez de la evolución y el peor pronóstico como consecuencia del engrosamiento generalizado de la piel, ha sido para la forma difusa.<sup>4, 5,7, 11</sup>

El SOMA, es uno de los sistemas que de manera inicial se ha afectado con compromiso de pequeñas articulaciones de las manos, los dedos finos y fríos al tacto, con marcada rigidez a los movimientos, con cambios en la coloración por F.Ry acompañante, otras articulaciones con sinovitis y limitación de la movilidad, con diferencias de las artritis de otras enfermedades del colágeno.

Van den Hoogen y colaboradores,<sup>37</sup> encontraron hasta 90 % de afectación con predominio de dolor, limitación de la movilidad articular, con poliartralgias y poliartritis también en períodos de actividad inflamatoria de la enfermedad.

El estudio de referencia que se realizó en La Habana por Reyes Llerena y colaboradores,<sup>11</sup> demostró la afectación osteomioarticular en 47 % de los pacientes.

La microvasculatura, se ha descrito como el sustrato etiopatogénico de la enfermedad y su afectación ha transcurrido de forma silente, se encontró que ha sido el endotelio vascular el tejido diana. El F.Ry ha sido la manifestación más frecuente de la patología vascular subyacente. Se observó su presencia durante la evolución de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, en los estudios que fueron publicados.<sup>4, 5,12, 14, 77,78</sup>

La expresión más grave del F.Ry ha constituido las UD; con afectación de casi la mitad de los pacientes y fueron descritas en las primeras etapas de la enfermedad. La infección que se ha sobreañadido con elevada frecuencia, ha progresado a gangrena, osteomielitis con amputación en algunos casos.<sup>75-78</sup>

En los pacientes de la presente investigación, se comprobó en el sistema digestivo, dominio cuyos criterios de afectación incluyeron el RGE desde etapas diagnóstica como manifestación clínica, también elementos en la radiología y

endoscopia, y la presencia de disfagia. Se demostró que la afección digestiva superior estuvo presente, desde la etapa inicial, alcanzó 47,7 %.

El sistema respiratorio, fue proporcional a la afectación del sistema digestivo con relación al tiempo de evolución, el mayor número de pacientes se afectó en los primeros cinco años, para ambos sistemas.

Estos resultados coincidieron con estudios internacionales que demostraron la frecuencia de la afectación digestiva y respiratoria, desde etapas tempranas, la cardiovascular en 40 % para el subtipo clínico sistémica limitada y 60 % para la difusa, a los 10 años del diagnóstico, en el área geográfica de Las Américas.<sup>11,</sup>

<sup>71,75</sup> El compromiso renal se describió como menos frecuente, pero como complicación grave más en el subtipo clínico difuso.<sup>13-17,19</sup>

El tiempo de evolución de la enfermedad fue una de las variables que de forma independiente, se asoció con el incremento del compromiso orgánico. El mayor tiempo de evolución favoreció el daño de órganos dianas.

El tiempo de evolución, para muchos autores ha sido elemental; en el progreso clínico de los pacientes, para otros no constituyó lo primario, fueron publicados estudios donde en poco tiempo de evolución muchos enfermos desarrollaron las formas más severas de la enfermedad.<sup>15, 16</sup>

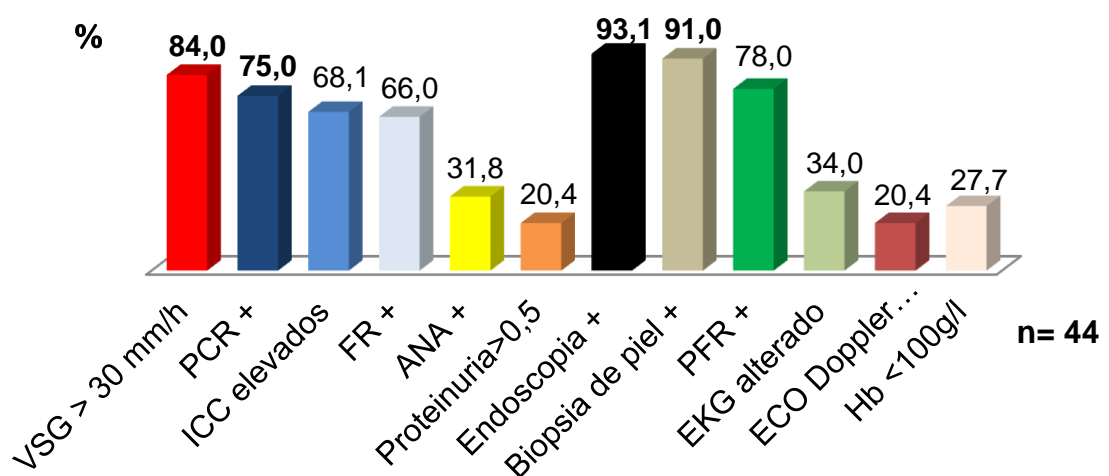
Investigadores han detectado diferentes porcentos de afectación por órganos y sistemas, según tiempo de evolución, pero prevaleció el criterio, que alrededor de los 10 años del diagnóstico más de 69 % de los pacientes presentaron compromiso multisistémico.<sup>4,5, 11, 13, 16</sup>

Otras de las variables independientes que se estudiaron fueron las alteraciones que se encontraron en los exámenes complementarios, los de laboratorio clínico

y otros medios auxiliares de diagnóstico en los enfermos, los que se representan en la **figura 2**.

La VSG > de 30 mm/h, la proteína C reactiva positiva, el aumento de los ICC, y el FR positivo, fueron los hallazgos más frecuentes, en los complementarios de la serie de pacientes estudiados, desde el diagnóstico de la enfermedad.

El estudio endoscópico para el sistema digestivo se relacionó con RGE y disfagia, en 93,1 % de pacientes afectados.



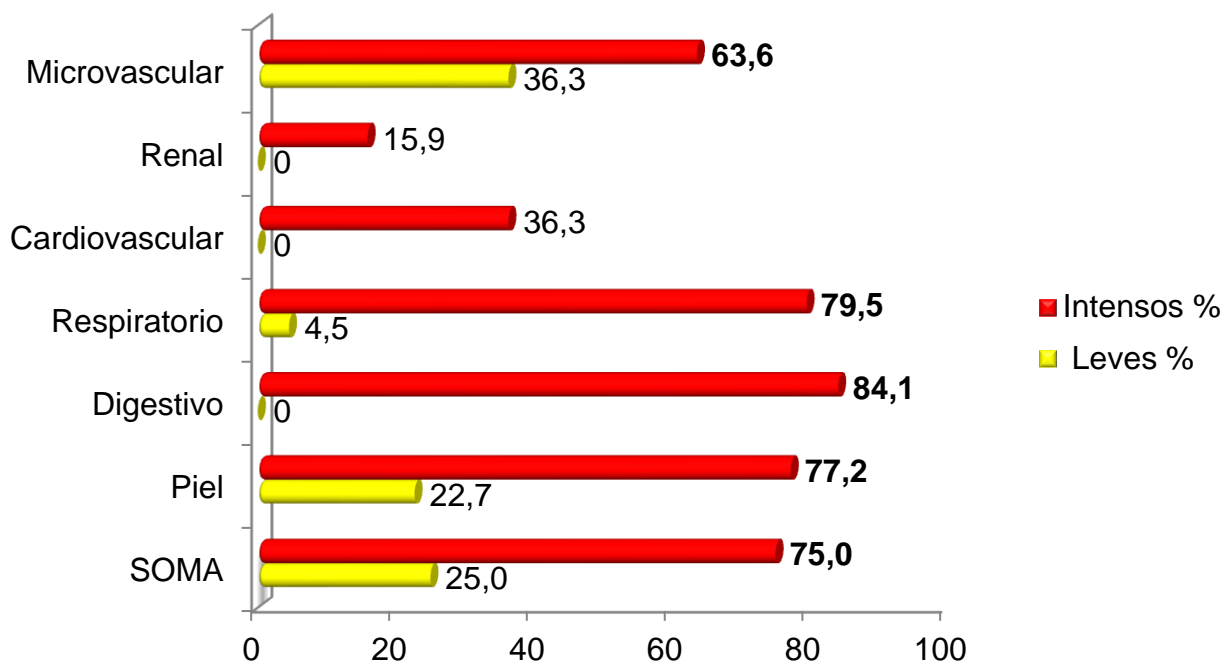
**Figura 2. Distribución de pacientes con esclerosis sistémica según resultados de exámenes complementarios**

La biopsia de piel fue positiva en 91 % de los pacientes, con cambios histológicos específicos de la enfermedad, reflejó la afectación que desde el punto de vista físico presentaron, como el engrosamiento cutáneo de manos, el tronco y la cara, y en otros no existió expresión clínica evidente. En las PFR el 78,0 % de positividad correspondió con la insuficiencia respiratoria restrictiva.

Otras investigaciones han sido coincidentes con estos resultados, sobre todo las alteraciones de los complementarios durante el inicio de la enfermedad y sus períodos de actividad, como reactantes de fase aguda. Lo anterior ha justificado

el uso de corticosteroides e inmunosupresores, medicamentos que fueron aplicados durante la actividad inflamatoria sistémica.<sup>28, 32, 36, 43, 79,80</sup>

Los resultados relacionados con el instrumento de evaluación CAS, que calificó el grado de severidad, en enfermos leves o intensos, se muestran en la **figura 3**.



**Figura 3. Comportamiento de los pacientes según criterios de afectación sistémica y severidad (n=44)**

Resultó predominante el compromiso orgánico y la severidad, en el sistema digestivo. Según los criterios para este dominio se presentó RGE, disfagia, cambios radiológicos y endoscópicos desde etapas iniciales de la enfermedad, (84,1 %).

En el sistema respiratorio se constató: alteraciones de las PFR y en el Rx de tórax en 79,5 % de los enfermos, según información que aportó el instrumento de evaluación, (anexo 5).

La piel de acuerdo a la intensidad de 77,2 %, mostró esclerosis de las manos, el tronco y la cara. Se constató la afectación intensa del SOMA con artritis, (75,0

%); y el sistema microvascular presentó F.Ry, y úlceras en 63,6 % de los pacientes de la serie de estudio. Estas alteraciones se constataron, según criterios que se han descrito por cada órgano o sistema, es decir por cada dominio, (anexo 5).

Los dominios piel, SOMA y microvascular, seguidos del sistema digestivo fueron los más afectados inicialmente, según el tiempo de evolución, que fueron abordados en figura 1. Sin embargo, con respecto al grado de severidad en los pacientes, predominó la afectación de los sistemas digestivo y respiratorio.

En varios de los estudios, el sistema digestivo y el respiratorio clasificaron como los que más se comprometieron en el mal pronóstico de los pacientes, desde etapas tempranas.<sup>19, 47-50, 57,61</sup> En la casuística de Holguín, se comprobó la afectación esofágica superior, que muchos pacientes relacionaron con afecciones locales del sistema digestivo y permanecieron con tratamientos inespecíficos, durante un espacio de tiempo considerable.

Autores de investigaciones que se han publicado, establecieron la relación entre la progresión de la enfermedad y el incremento de la presión entre las secciones anatómicas del esófago. Se evidenció la disminución en la peristalsis de los dos tercios inferiores, luego la dilatación de esta porción con pérdida del tono del esfínter esofágico inferior.<sup>31,46- 48,50</sup>

El llamado síndrome de Barret, se ha descrito como una de las más severas complicaciones del RGE que incrementó el riesgo de aparición de adenocarcinoma, aunque el índice que se demostró fue bajo en la enfermedad.  
<sup>31, 46, 47,48</sup>

En estudios de alto impacto, que exploraron el sistema digestivo, en la forma severa se confirmó la existencia de mala absorción intestinal, episodios



repetidos de pseudo obstrucción intestinal, además de trastornos que requirieron hiperalimentación parenteral. <sup>11, 47</sup>

En estudio, realizado en Cuba en cuanto al compromiso de órganos internos se encontró participación digestiva en 56.2 % de la serie, de la que 85 % desarrolló disfagia. El 29.3 % de los pacientes, presentaron trastornos intestinales, con cuadros diarreicos y suboclusión intestinal. <sup>11</sup>

El sistema respiratorio apareció relacionado con la EIP. Se ha presentado como neumonitis intersticial usual y específica. Además de la HTAP de 15 a 40 %, según estudios que reportó *PANLAR*. <sup>4</sup> Ha predominado la fibrosis severa con disminución de la capacidad vital menor de 55 % y la consecuente HTAP las que se consideraron marcadores de gravedad. <sup>56, 84,85</sup>

La HTAP, se ha descrito de forma primaria sin compromiso parenquimatoso pulmonar, por una vasculopatía precapilar, o como forma secundaria a la fibrosis que ha sido determinada por la hipoxia crónica. En algunos pacientes, la evolución benigna reflejó la lenta progresión de la patología vascular propia de la enfermedad. <sup>4, 5, 7, 10,11, 64,70, 87-92</sup>

El estudio de referencia reportó que el aparato respiratorio estuvo afectado en 26.4 % de los pacientes. En este grupo de pacientes el 87.5 % estuvieron asociadas a manifestaciones osteomioarticulares y del sistema digestivo. <sup>11</sup>

En la presente investigación se constató compromiso orgánico en el 100 % de los pacientes, similar a lo que reportaron otros autores. La diferencia en esta investigación fue la piel, que se encontró menos afectada, según severidad, que otros órganos internos como sistema digestivo y respiratorio, y con respecto a otros estudios, donde se han descrito mayor severidad, entre 97 y 100 %, según subtipos clínicos. <sup>72-75</sup>

Lo anterior se interpretó como un elemento clínico que se asoció a la detección temprana de la enfermedad, otros factores que no fueron estudiados, han sido descritos en la literatura, como los genéticos, hormonales, medioambientales, así como marcadores inmunológicos que han expresado menor severidad.<sup>72-75,79</sup>

Se obtuvo en la biopsia, 91 % de positividad de cambios histológicos compatibles con la enfermedad, que fueron desde los hallazgos más leves, sin traducción física a nivel de la piel, a los más intensos, como fibrosis y atrofia. Otros estudios fueron coincidentes, pero evidenciaron más transformación de la piel hacia la esclerosis.<sup>11, 17,19</sup>

Se han realizado definiciones, acerca de cuándo considerar una afectación severa para la piel en pacientes con ES. En el caso de las lesiones se determinó, una puntuación de TRM mayor de 40 y algunos autores la reportaron como mayor de 15.<sup>10, 11</sup>

El SOMA, con síntomas y otros signos presentes al examen físico, entre ellos los que conforman los criterios en el instrumento de evaluación, como artralgias, artritis, deformidades y miositis, estuvieron presentes en 75 % de la serie. Excepto las artralgias que han sido las de menor severidad, el resto de los criterios que lo integran, clasificó como de severidad para los pacientes.<sup>11, 73-75,85</sup>

En etapas iniciales, se evidenció el compromiso de la microvasculatura, se expresó en el elemento clínico F.Ry, pero la severidad, se ha descrito cuando se han mostrado las UD, y consecuencias asociadas como las infecciones, y necrosis distal. En este caso en la etapa de caracterización de los pacientes alcanzó, 69,6 % de severidad en relación con las UD.

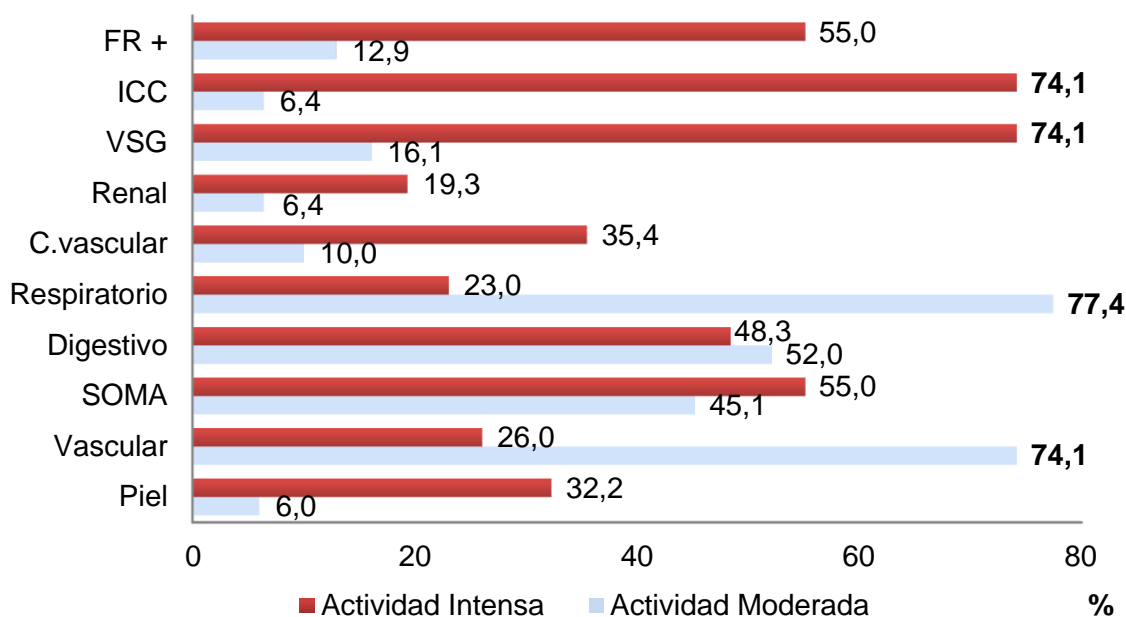
La microvasculatura ha constituido el sustrato etiopatogénico del daño orgánico y multisistémico, se encontró afectación inicial en los capilares, y luego el resto

de los vasos de todos los sistemas de órganos, aspecto que fue punto de coincidencia con otros autores. Se ha explicado por la forma natural de evolución de la enfermedad, donde la repercusión del daño del endotelio vascular y la severidad depende del tamaño del vaso comprometido, en la medida que avanza el proceso, se va en incremento desde pequeños capilares, hasta arteriolas y otros vasos de mediano calibre.<sup>4,48, 49, 76-79</sup>

En esta investigación, se registró una afectación severa, para los pacientes en el sistema cardiovascular de 36,6 %. En la literatura se ha descrito para este sistema elementos clínicos de severidad, como la miocarditis, pericarditis y las arritmias. Se ha informado el incremento de su afectación, sobre los 10 años de evolución de la enfermedad, lo que se ha relacionado con factor de mal pronóstico y riesgo de muerte para estos pacientes.<sup>85-90</sup>

La intensidad para el sistema renal estuvo marcada en 15,9 % en este grupo de estudio. La afectación severa a nivel de riñón, se ha descrito con la aparición de crisis renal con hipertensión arterial (HTA), de muy difícil control y fallo renal agudo.<sup>11, 80-83</sup>

Se evaluó el resultado del IA, para pacientes con ES, **figura 4**. Predominó la actividad moderada, fue más frecuente la afectación del sistema respiratorio en 77,4 % y el microvascular en 74,1 %, de los pacientes. En la actividad intensa alcanzaron mayor valor los parámetros sobre hallazgos en los exámenes complementarios como, la VSG > 30 mm/h y elevación de ICC (74,1 %), se correspondieron con síntomas y signos del SOMA (55,0 %) y del sistema digestivo (48,3 %), los que mostraron mayor afectación en los períodos de actividad sistémica.



**Figura 4. Distribución de pacientes con esclerosis sistémica según índice de actividad (n= 44)**

La actividad de la enfermedad se ha asociado con alteraciones orgánicas funcionales eventuales, susceptibles a cambios favorables en el estado de salud del paciente, o por el contrario con grado de irreversibilidad y secuelas que llevaron a la muerte.<sup>35, 36,43</sup>

Estudios han demostrado, que los niveles elevados de los marcadores de la inflamación como proteína C reactiva, VSG, e IL6, en pacientes con ES, dependieron de la actividad de la enfermedad. Estos tres marcadores de inflamación se detectaron aumentados en pacientes que han pasado por actividad clínica, pero no han sido muy útiles para detección de actividad precoz.<sup>34-35, 37,43</sup>

En un estudio que se realizó en Cuba, los resultados se correspondieron con la presente investigación.<sup>11</sup>

La **tabla 2**, informa sobre las causas de muerte con relación al tiempo de evolución. La más frecuente fue la enfermedad renal con 45,4 %, (cinco pacientes), dos en un tiempo menor a cinco años y tres, entre cinco y 10 años. En los que predominó la insuficiencia renal aguda por nefropatía (18,1 %) y la crisis renal esclerodérmica (27,3 %), en un paciente se asoció con infección del tracto genitourinario.

Las infecciones como estados graves, cuyos focos primarios fueron el sistema respiratorio y el tracto genitourinario, se evidenciaron en cuatro pacientes que representó 36,3 % de los fallecidos. Las respiratorias; ocurrieron dos de ellas en un tiempo menor a cinco años y una entre cinco y 10. Mientras que la infección del tracto genitourinario ocurrió entre cinco y 10 años, esta se relacionó a un paciente con daño renal.

**Tabla 2. Causas de muerte y tiempo de evolución en pacientes con esclerosis sistémica. (n=44)**

Causas de muerte		Nº	%	Tiempo evolución en años		
				<5	5 a 10	11 a 15
<b>Enfermedad Renal</b>	Nefropatía	2	18,1	1	1	-
	Crisis renal	3	27,3	1	2	-
	<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>45,4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>-</b>
<b>Enfermedad Respiratoria</b>	Enfermedad Pulmonar Intersticial	3	27,3	2	1	-
<b>Infecciones</b>	Respiratorias	3	27,3	2	1	-
	Tracto Genitourinario	1	9,0	-	1	-
	<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>36,3</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>-</b>
	Cardiovasculares	<b>2</b>	<b>18,1</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>2</b>
	<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>2</b>

El informe de necropsia de seis pacientes concluyó, que los tres pacientes fallecidos por infecciones del sistema respiratorio, tuvieron EIP, y dos de ellos afectación cardiovascular, consecuencia de la enfermedad, esta última se presentó en el rango entre 11 y 15 años. Coexistieron algunas de las principales causas de muerte en un mismo paciente.

Se confirmó, en la presente investigación que la enfermedad renal fue, en los pacientes del territorio holguinero, la causa más frecuente de muerte, lo que no coincidió con la descripción actual a nivel internacional.<sup>81-83, 90</sup> Se interpretó con este resultado, que en la serie se careció de control de los factores de riesgo que precipitan daño para este sistema, así como la necesidad de un tratamiento médico inmunosupresor precoz.

Diversos estudios han destacado que las principales causas de muerte que se han asociado con la enfermedad, en la actualidad, son las respiratorias, entre ellas la HTAP, la fibrosis pulmonar, luego las causas cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca y las arritmias.<sup>59, 63,68, 71-73, 78, 81, 86-92</sup>

Los pacientes con alteraciones en exámenes complementarios que documentaron el deterioro de la función renal, necesitaron evaluación periódica, ya que ha estado presente también la crisis renal normotensa en 10 % de los casos, consecuencia a dosis elevadas de esteroides y microangiopatía trombótica.<sup>4, 5, 15, 16, 36</sup>

La incorporación de los IECA para el tratamiento de la HTA, incluso antes del diagnóstico de ES, como el antecedente patológico personal más frecuente que presentaron los pacientes, (**ver tabla 3, anexo 13**), y durante la propia enfermedad, contribuyó a que el compromiso renal no fuera mayor, a pesar que

no se ha conferido a este grupo farmacológico beneficios preventivos para el daño renal, antes de haber sido diagnosticada la enfermedad.<sup>82, 83</sup>

Se evidenció en la literatura que la supervivencia, después de la era de los IECA, aumentó de 15 a 76 %. El mejor pronóstico para las afecciones renales, en los últimos años se relacionó al uso de estos fármacos, así como a que se han ajustado a dosis moderadamente bajas de la prednisona, en el tratamiento de la enfermedad.<sup>50, 51, 64, 68, 75,81-83</sup>

Las causas que se evidenciaron en cuanto a la letalidad coincidieron en la literatura con el compromiso del sistema renal, el menos frecuentemente dañado pero el más letal a los efectos de la severidad del daño orgánico.<sup>13, 16,68, 82-85</sup>

Reyes Llerena y colaboradores,<sup>11</sup> demostraron que 17.6 % de los pacientes tuvieron afectación renal y de ellos, dos presentaron: proteinuria, retención de azoados con niveles de creatininas elevados, crisis hipertensivas y un paciente fue nefrectomizado.

Los síntomas cardiovasculares, en estudios realizados, se han descrito como inespecíficos, frecuentemente asintomáticos y subclínicos y su diagnóstico ha sido tardío. Los pacientes con crisis renal o HTAP, han presentado compromiso miocárdico secundario a estos fenómenos. El daño respiratorio y cardiovascular ha sido difícil separarlo uno del otro, probablemente han coincidido componentes de ambos en los enfermos.<sup>85-93-97</sup>

La búsqueda de signos de severidad, ha sido periódica en el seguimiento de los pacientes, porque se ha encontrado asociación entre severidad, compromiso orgánico y mayor mortalidad.<sup>68, 75, 85,94</sup>

Se constató en revisiones científicas, que se han implementado conductas para la prevención de la progresión del compromiso orgánico en los enfermos con ES,

desde etapas tempranas. La evaluación sistémica del paciente y el tiempo de evolución desde la aparición de los primeros síntomas, han resultado imprescindibles.<sup>90-93</sup>

Algunos autores han clasificado algunas causas de muerte como no directamente relacionadas con la enfermedad, entre ellas, las infecciones, neoplasias y otras alteraciones cardiovasculares.<sup>91,99</sup>

El compromiso de órganos internos, y los anticuerpos anti-topoisomerasa I, fueron descritas como factores determinantes en la mortalidad. El daño renal, el cardiovascular y el respiratorio muchas veces han confluído.<sup>59, 81-97</sup>

Con relación a las causas renales fueron referidas las más comunes; la crisis renal esclerodérmica, la insuficiencia renal crónica, las enfermedades inflamatorias como las glomerulonefritis, las vasculitis y la nefritis intersticial, según estudios realizados.<sup>73, 75,81-85</sup>

Una vez obtenidos los datos del comportamiento clínico y la intensidad de los síntomas y signos que estuvieron presentes en cada paciente, se seleccionaron las características más frecuentes y de mayor valor, para la conformación de las etapas clínicas de la enfermedad, de menor a mayor severidad, según procesamiento estadístico que se realizó, a través del IDI.

La **tabla 4** refleja estos resultados: en la etapa clínica I, con un percentil entre 0,49 a 1 de IDI; clasificaron 10 pacientes para 22,7 %, con los criterios de afectación de sistema microvascular (con solo F.Ry), el SOMA y cambios en la piel.

En la etapa clínica II, fueron 11 pacientes para 25,0 %, los que cumplieron los criterios de afectación del sistema digestivo, el respiratorio, más el microvascular



con menor o mayor compromiso en su expresión clínica, con un percentil de IDI de 0,39 a 0,48.

Para la etapa clínica III; 14 pacientes para 31,8 %, donde predominó la afectación del sistema cardiovascular, se ubicaron en el percentil de 0,30 a 0,38 de IDI.

En la etapa clínica IV; nueve pacientes para 20,4 %, en los que se afectó el sistema renal, con o sin agravamiento del microvascular, como úlceras isquémicas, automutilaciones o amputaciones, fueron situados en el percentil de 0 a 0,29; según IDI. La etapa clínica siguiente no excluyó las alteraciones orgánicas de la etapa que la precedió.

**Tabla 4. Relación compromiso orgánico etapa clínica en pacientes con esclerosis sistémica (n = 44)**

Sistema	Criterio	Etapa clínica	Nº	%	*IDI
<b>Microvascular</b>	Raynaud	E-I	10	22,7	0,49 - 1
	Edema				
<b>Piel</b>	Engrosamiento cutáneo de manos, tronco, cara				
<b>SOMA</b>	Artralgias, artritis, deformidad				
	Miositis	E-II	11	25,0	0,39 - 0,48
<b>Digestivo</b>	RGE y/o disfagia				
	Cambios radiológicos y endoscópicos				
<b>Respiratorio</b>	Trastornos de difusión del CO en PFR	E-III	14	31,8	0,30 - 0,38
<b>Cardiovascular</b>	Cambios EKG y/o ECO Doppler				
<b>Renal</b>	Proteinuria y/o conteo de Addis alterados	E-IV	9	20,4	0 - 0,29
	Creatininas ascendentes				

\*Clasificación según Índice de Desarrollo Integral

Los resultados que se alcanzaron en esta etapa de la investigación, contribuyeron a definir, con la aplicación del método estadístico IDI y cálculo del IPR para el daño orgánico específico, de una relación entre daño orgánico y etapas clínicas (I, II, III, IV).

El propósito fue la de agrupar a los pacientes en el curso evolutivo de la enfermedad y la actualidad del momento investigativo, pero desde etapas tempranas, se consideró el daño orgánico como principal aspecto en la clasificación clínica del enfermo. Las limitaciones nacionales objetivas, para la realización de anticuerpos específicos, ha obstaculizado la aplicación de los criterios establecidos para la fase pre-esclerodérmica a los pacientes, que se describieron por LeRoy y Megdsger desde 2001.<sup>3, 38</sup>

Las etapas clínicas fueron importantes para el seguimiento de los pacientes, ya que minimizó los posibles sesgos en la evaluación, al diferenciar el compromiso de daño orgánico de los enfermos, en cada medición. De esta manera se expuso la correspondencia entre compromiso orgánico y etapas clínicas que se establecieron, uno de los aportes de la presente investigación.

Esta evaluación determinó la característica clínica, que constituyó síntoma, signo, o hallazgo de prueba complementaria, en cada paciente. Lo anterior favoreció que en situación de accesibilidad a los recursos y corto periodo de tiempo, el profesional de asistencia estableciera un patrón de clasificación clínica del paciente.

Lepri y colaboradores de *EUSTAR*,<sup>31</sup> han referido que pacientes que cumplen criterios diagnósticos para ser incluidos en la fase pre-esclerodérmica, también presentaron desde etapas tempranas manifestaciones digestivas. En una serie

de 49 pacientes, en Uruguay, se determinó de manera precoz compromiso a nivel de piel, SOMA, sistema microvascular, y respiratorio.<sup>27</sup>

Se ha intentado garantizar la aplicabilidad de un índice de evaluación clínica, según afectación orgánica sobre los pacientes con ES, así como una conducta de tratamiento, en el presente estudio.

### **3.2. Segundo momento investigativo, primera etapa: Aplicación de ciclofosfamida y prednisona a dosis bajas, con evaluación mediante clinimetría y exámenes complementarios.**

A continuación se ha expuesto la evaluación de las diferentes variables clínicas en el curso de la aplicación del tratamiento médico, con evolución de los pacientes al inicio del tratamiento, a los seis y 12 meses. La evolución de la piel con el tratamiento médico que se aplicó para los pacientes del Grupo A etapas clínicas I, II se observa en la **tabla 5**.

**Tabla 5. Distribución de pacientes de Grupo A (I, II) según test de Rodnan modificado con el tratamiento médico. Marzo 2013 a marzo 2016**

Grupo A ** (n=15)	Etapa clinica I			Etapa clínica II			
	* (n=9)			* (n=6)			
	Puntaje	Inicio	6 meses	12 meses	Inicio	6 meses	12 meses
	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)
0	1 (11,1)	0 (0,0)	4 (44,4)	0 (0,0)	2 (33,3)	2 (33,3)	
1	1 (11,1)	4 (44,4)	2 (22,2)	1 (16,7)	2 (33,3)	2 (33,3)	
2	5 (55,5)	3 (33,3)	1 (11,1)	3 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
3	2 (22,2)	2 (22,2)	2 (22,2)	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (33,3)	
Total*	9 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	
Total **		60,0%			40,0%		

\*% calculado respecto a la etapa. \*\*% con respecto al Grupo

Para el Grupo A, etapa clínica I se constató, mejoría evidente en las frecuencias absolutas y análisis porcentual desde los seis meses en adelante. Predominó la disminución del puntaje del TRM, al mayor número de pacientes haber

alcanzado evaluaciones de dos puntos (33,3 %) en la condición de la piel engrosada que no permitió pinchar o pellizcar y de un punto (44,4%) solo piel engrosada. A los 12 meses, se confirmó la evaluación de 44,4 % para los puntajes de cero (piel normal) y uno 22,2 % (piel engrosada), es decir se comprobó la mejoría en el decursar de la aplicación del tratamiento médico.

Para la etapa clínica II, se alcanzó mejoría en 33,3 %, en los puntajes entre cero (piel normal) y uno (piel engrosada), tanto a los seis como 12 meses.

En ambas etapas se mantuvo en dos pacientes 22,2 % de grado de severidad para el puntaje tres (piel que no permite moverla), lo que demostró para estos dos casos la irreversibilidad del daño que había acontecido hasta ese momento. Se alcanzó mejorar en las etapas más tempranas, cuando la expresividad de la piel no fue tan llamativa desde el punto de vista macroscópico.

En la **tabla 6**, se evaluó los resultados en el Grupo B, en la etapa clínica III, se obtuvo mejoría a partir de los seis meses para el puntaje dos y uno (37,5 %), para piel engrosada que no permitió pinchar o pellizcar, de un puntaje inicial de 75,0 % de la piel que no permitió moverla, tanto por el propio paciente como por el examinador. Esta mejoría se mantuvo estable a los 12 meses, donde hubo calificación de uno en 50,0 %, pero nunca llegó a la calificación cero de piel normal, además persistió una calificación de tres, para la piel que no permitió moverla en 25 %.

En la etapa clínica IV, predominó la piel engrosada que no permitió moverla desde la primera evaluación (71,4 %), la mejoría no fue posible hacia las calificaciones de menor compromiso de la piel, a pesar del tratamiento médico.

Estos resultados estuvieron relacionados con las características de irreversibilidad del daño de la piel en etapas clínicas tardías donde no mejoró su

estado. Investigadores adjuntos a la Sociedad Argentina de Dermatología desde 2015 por consenso, aplicaron en su protocolo terapéutico para pacientes con ES y manifestaciones en la piel, CYC por vía oral y EV en las formas más severas de la enfermedad.<sup>17</sup>

**Tabla 6. Distribución de pacientes de Grupo B (III, IV) según test de Rodnan modificado con el tratamiento médico**

Grupo B ** (n=15)	Etapa clínica III * (n=8)			Etapa clínica IV * (n=7)			
	Puntaje	Inicio	6 meses	12 meses	Inicio	6 meses	12 meses
		Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)
0	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
1	0 (0,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	0 (0,0)	1 (14,2)	1 (14,2)	
2	2 (25,0)	3 (37,5)	2 (25,0)	2 (28,5)	1 (14,2)	1 (14,2)	
3	6 (75,0)	2 (25,0)	2 (25,0)	5 (71,4)	5 (71,4)	5 (71,4)	
Total*	8 (100)	8 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)	7 (100)	
Total **		53,3%			46,7%		

\*% calculado respecto a la etapa. \*\*% con respecto al Grupo

Arenas M. y colaboradores,<sup>69</sup> plantearon que, “la piel es un testigo silencioso de la esclerosis sistémica”, donde demostraron la afectación de la misma, sin la observación de signos físicos notables, y solo se evidenció su compromiso por examen de anatomía patológica.<sup>74</sup>

Se ha descrito en la literatura la demostración de la mejoría de la piel durante el tratamiento con CYC en pulsos a una dosis de 600 mg/m<sup>2</sup> y 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante 18 y 24 meses respectivamente, ambos esquemas fueron aplicados en pacientes con EIP en el curso de la enfermedad, sus autores

ofrecieron los resultados que observaron en la piel con cambios que evidenciaron una mejor consistencia.<sup>58, 93,95-98</sup>

Los anticálcicos como el diltiazem, han mostrado un beneficio a largo plazo sobre la evolución de la calcinosis, a nivel de la piel y otras localizaciones. El losartan, antagonista del receptor tipo I para la angiotensina II, con similares resultados. Estos medicamentos fueron ensayados con efectos superiores a los apreciados con el uso de nifedipino.<sup>36, 75, 80,85</sup> En la presente investigación, los pacientes tuvieron disponibilidad de nifedipino.

Sobre la CF, según la calificación del instrumento que la evalúa, se demostró mejoría a partir de los seis meses para ambos grupos A y B, en todas las etapas clínicas. Las etapas clínicas II (Grupo A) y IV (Grupo B), mostraron mayor afectación funcional, (tabla 7 y 8).

**Tabla 7. Distribución de pacientes según cuestionario de capacidad funcional Grupo A (I, II) con el tratamiento médico**

Grupo A ** (n=15)	Etapa clínica I * (n=9)			Etapa clínica II * (n=6)			
	Puntaje	Inicio	6 meses	12 meses	Inicio	6 meses	12 meses
		Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)	Nº.(%)
0	0 (0,0)	7 (77,7)	7 (77,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (16,6)	
1	7 (77,7)	0 (0,0)	1 (11,1)	2 (33,3)	3 (50,0)	3 (50,0)	
2	1 (11,1)	1 (11,1)	0 (0,0)	3 (50,0)	2 (33,3)	1 (16,6)	
3	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (11,1)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)	
Total*	9 (100)	9 (100)	9 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	
Total**	60,0%			40,0%			

\*% calculado respecto a la etapa. \*\*% con respecto al Grupo

En el Grupo A, etapa clínica I, predominó a los seis y 12 meses 77,7 % de puntaje cero, es decir sujeto capaz de realizar la actividad de manera normal

para una capacidad funcional que conservó valores óptimos, con respecto al inicial que fue uno de 77,7 % capaz de realizar la actividad con alguna dificultad, donde ya presentó limitaciones. Para la etapa clínica II, el 50,0 % de calificación para el valor uno, es decir realizó la actividad con alguna dificultad, esto evidenció las características de mayor limitación para la etapa II, con relación a la I.

Los resultados en el Grupo B, (**tabla 8**), para la etapa clínica III, 50,0 % de limitación funcional para realización de actividades con dificultad en todo momento, desde el inicio de la evaluación, tras tratamiento médico, tanto a los seis como a los 12 meses, mejoraron a un 50,0 % las capacidades a la realización de actividades con ninguna dificultad. En la etapa IV, fue menos notable la mejoría, permaneció 42,8 % en calificaciones que correspondió a realizar las actividades con dificultad, aunque en menor porcentaje que en la evaluación inicial, así como alcanzaron 28,5 % con mínimas limitaciones.

**Tabla 8. Distribución de pacientes según cuestionario de capacidad funcional Grupo B (III, IV) con el tratamiento médico**

<b>**Grupo B (n=15)</b>	<b>*Etapa clínica III (n=8)</b>			<b>*Etapa clínica IV (n=7)</b>		
	<b>Puntaje</b>	<b>Inicio</b>	<b>6 meses</b>	<b>Inicio</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>
		<b>Nº.(%)</b>	<b>Nº.(%)</b>	<b>Nº.(%)</b>	<b>Nº.(%)</b>	<b>Nº.(%)</b>
<b>0</b>		0 (0,0)	0 (0,0)	4 (50,0)	0 (0,0)	2 (28,6)
<b>1</b>		3 (37,5)	4 (50,0)	2 (25,0)	3 (42,8)	2 (28,5)
<b>2</b>		4 (50,0)	3 (37,5)	1 (12,5)	2 (28,5)	1 (14,3)
<b>3</b>		1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (28,5)	2 (28,6)
<b>Total*</b>		8 (100)	8 (100)	8 (100)	7 (100)	7 (100)
<b>Total**</b>			53,3%		46,7%	

\*% calculado respecto a la etapa. \*\*% con respecto al Grupo

Se demostró que los pacientes de este grupo, a pesar que también mejoraron la capacidad funcional, presentaron mayores limitaciones en el desempeño de las actividades que realizaron, según instrumento de evaluación, lo que se debió a las secuelas osteomioarticulares y de la piel que persistieron en estas etapas más avanzadas de la enfermedad.

La evaluación de la CF ha obedecido a la evolución de cada sistema comprometido, pero el fundamental fue el osteomioarticular, además de la piel, y se ha considerado directamente proporcional a la severidad y progresión al daño irreversible con la consecuente limitación, o pérdida de las funciones.<sup>27, 99</sup>

Este grado de afectación contribuyó a la discapacidad, deterioro de la calidad de vida, así como disminución del rendimiento laboral cotidiano, susceptible a ser mejorado, o exhibir secuelas secundarias al compromiso de órganos de afectación temprana como la piel, en múltiples investigaciones.<sup>2- 5, 15, 16</sup>

Según estudios publicados, la CF ha constituido un indicador de respuesta para la evaluación de la efectividad de las diferentes terapéuticas.<sup>7, 27</sup> En Cuba, investigadores del Centro de Referencia de Enfermedades Reumáticas, publicaron en una data de 95 pacientes, que la evaluación de la capacidad funcional para realizar las actividades de la vida diaria se afectó en 26 pacientes. Fue significativa la asociación de la afectación de la función física y la capacidad funcional autopercibida atribuida a la enfermedad.<sup>13</sup>

La evaluación de los CAS, en los pacientes del Grupo A (etapas clínicas I y II), según **tabla 9**, reflejó lo siguiente. En el Grupo A, etapa clínica I, resultó la mejoría de los pacientes para todos los dominios, más relevante a los 12 meses, que alcanzó para la piel y el SOMA 33,3 % respectivamente, mientras que para el sistema microvascular fue de 55,5 %, lo que demostró la mejor



respuesta del componente vascular que del fibrótico, a nivel de la piel y el SOMA, con la combinación de los fármacos que se utilizaron.

En la etapa clínica II, mejoró a los seis meses el SOMA, que disminuyó su presencia a 83,3 %, sin mejoría para la piel, fue un porcentaje superior a los 12 meses, culminó la piel en 50,0 %, el SOMA y el microvascular (66,6%).

**Tabla 9. Criterios de la afectación sistémica de pacientes con esclerosis sistémica Grupo A (I, II) con el tratamiento médico (n= 15)**

Tiempo		Inicio		6 meses		12 meses	
Etapa Clínica	Criterio	I=9	II=6	I=9	II=6	I=9	II=6
		Nº. %	Nº. %	Nº. %	Nº. %	Nº. %	Nº. %
Piel	Esclerosis cutánea	6 (66,6)	4 (66,6)	6 (66,6)	4 (66,6)	3 (33,3)	3 (50,0)
SOMA	Artralgias o Artritis	8 (100)	6 (100)	6 (66,6)	5 (83,3)	3 (33,3)	4 (66,6)
Micro vascular	F. Ry	5 (55,5)	6 (100)	7 (77,7)	4 (66,6)	5 (55,5)	4 (66,6)

En el Grupo B, (etapas III; IV); (**tabla 10**), de etapas clínicas más avanzadas, se comprometieron mayor número de dominios, es decir mayor afectación orgánica, así como se elevaron los porcentos de afectación. En la etapa III, para la piel de 75,0 % inicial de afectación, mejoró a los seis meses, disminuyó la cifra a 37,5 % y al año se mantuvo, también mejoró el SOMA, pero los órganos internos mostraron solo una estabilidad en su evolución sin signos de agravamiento, similar a la etapa clínica IV.

**Tabla 10. Afectación sistémica según criterios para pacientes de Grupo B (III, IV) con el tratamiento médico (n=15)**

Grupo B	Tiempo	Inicio		6 meses		12 meses	
Etapa	Clínica	III=8	IV=7	III=8	IV=7	III=8	IV=7
Sistema	Criterio	Nº. %	Nº. %	Nº. %	Nº. %	Nº. %	Nº. %
<b>Piel</b>	Esclerosis cutánea	6 (75,0)	5 (71,4)	3 (37,5)	5 (71,4)	3 (37,5)	5 (71,4)
<b>SOMA</b>	Artralgias	5	7	3	6	2	4
	Artritis	(62,5)	(100)	(37,5)	(85,7)	(25,0)	(57,1)
<b>Micro vascular</b>	F. Ry						
	UD	8	7	8	6	8	7
	Úlceras de piel	(100)	(100)	(100)	(75,0)	(100)	(100)
<b>Digestivo</b>	Disfagia						
	Reflujo gastroesofágico	8 (100)	6 (85,7)	5 (62,5)	7 (100)	8 (100)	5 (71,4)
	Cambios radiológicos endoscópicos						
<b>Respiratorio</b>	Cambios radiológicos	8 (100)	7 (100)	6 (75,0)	5 (71,4)	5 (62,5)	5 (71,4)
	Trastornos de difusión del CO por PFR						
<b>Cardiovascular</b>	Cambios en ECG	8 (100)	7 (100)	3 (37,5)	2 (28,5)	2 (25,0)	2 (28,5)
	Cambios en Eco Doppler						
<b>Renal</b>	Depuración creatinina < 60 ml/min (FG < 60%)	2 (25,0)	7 (100)	2 (25,0)	4 (57,1)	1 (12,5)	3 (42,8)
	proteinuria o ambos						

Existieron periodos intermedios, a los seis meses de mejor calificación durante el tratamiento con la combinación de CYC y prednisona a bajas dosis, en relación a la evaluación inicial. No obstante la evolución fue inestable, y de mayor afectación sistémica a pesar de la mejoría que se constató.

En la **tabla 11**, se describe el comportamiento de los pacientes según criterios de afectación sistémica, que se obtuvo al evaluar la puntuación individual de cada dominio.

**Tabla 11. Criterios de la afectación sistémica de pacientes según severidad Grupo A (I, II) y Grupo B (III, IV) con el tratamiento médico (n= 30)**

Grupo n= 30	Etapa clínica	Inicio		6 meses		12 meses	
		Intenso	Leve	Intenso	Leve	Intenso	Leve
		Nº. (%)	Nº. (%)	Nº. (%)	Nº. (%)	Nº. (%)	Nº. (%)
<b>A= 15</b>	<b>I = 9</b>	5 (55,5)	4 (44,4)	4 (44,4)	5 (55,5)	2 (22,2)	7 (77,7)
	<b>II= 6</b>	4 (66,6)	2 (33,3)	3 (50,0)	3 (50,0)	2 (22,2)	4 (44,4)
	<b>Total</b>	9 (60,0)	6 (40,0)	7 (46,6)	8 (53,3)	4 (26,6)	11(73,3)
<b>B= 15</b>	<b>III= 8</b>	8 (100)	0 (0,0)	5 (62,5)	3 (37,5)	6 (75,0)	2 (25,0)
	<b>IV= 7</b>	7 (100)	0 (0,0)	7 (100)	0 (0,0)	6 (85,7)	1 (14,2)
	<b>Total</b>	15 (100)	0 (0,0)	12(80,0)	3 (20,0)	12 (80,0)	3 (20,0)

Se observó la afectación sistémica en relación a la severidad, que calificó a los pacientes en leves o intensos. En el Grupo A, fue evidente en ambas etapas clínicas I y II, la evolución hacia la disminución de la intensidad, que inició en la etapa I, en 55,5 % y culminó a los 12 meses en 22,2 %, se incrementó la afectación leve a 77,7 %, es decir mejor evolución de las variables clínicas.

La etapa II, inició con una intensidad de 66,6 %, una calificación evolutiva intermedia a los seis meses de 50,0 % de leve, y culminó con predominio de enfermos leves en 44,4 %, de manera global el Grupo A, alcanzó la categoría de afectación orgánica leve en 73,3 %.

El Grupo B, no se comportó con características similares, la etapa III, inició con 100% de pacientes con afectación orgánica intensa, que fue hacia la mejoría

tras tratamiento médico, a los seis meses disminuyó la intensidad a 62,5 %, y culminó con 75,0 % de intensos y 25,0 % de enfermos leves a los 12 meses. Mientras que la etapa IV, conservó la afectación más intensa, en todas las evaluaciones, alcanzó a los 12 meses 14,2 % de enfermos leves.

Se demostró lo imprescindible del tratamiento médico precoz, el Grupo B de etapas clínicas más avanzadas, no consiguió una mejoría convincente por la severidad del compromiso orgánico.

La afectación más extensa de los pacientes con esta enfermedad coincidió con manifestaciones más severas de órganos internos, mal pronóstico y aumento de la discapacidad, con predominio para el subtipo clínico difuso, en varias de las revisiones de la literatura.<sup>19, 52, 75, 91,99</sup>

Se demostró la escasa traducción clínica de los cambios que acontecieron en la piel de los pacientes en etapas clínicas iniciales I y II (Grupo A), para algunos casos y en otros confirmó la irreversibilidad del proceso.

Se observó mejoría en etapas clínicas III y IV (Grupo B), con mayor afectación orgánica, donde los signos físicos para la piel fueron más visibles y no solamente sustentados en su histología, como casi siempre ha sucedido en etapas más tempranas de la enfermedad.<sup>74</sup>

El instrumento de evaluación denominado CAS, aportó una valoración inicial que evidenció cómo se involucraron los diferentes órganos en el espectro clínico de la enfermedad. También plasmó la posibilidad del daño irreversible del proceso, si no mejoraron las puntuaciones en cada una de las mediciones, cuando la afectación orgánica fue irreparable.<sup>84, 85,90</sup>

En Italia, Calguneri y colaboradores,<sup>20</sup> declararon la experiencia en pacientes con ES y una duración de la enfermedad menor de 24 meses, fueron tratados

con pulsos endovenosos de CYC a razón de 500 a 600 miligramos por metro cuadrado de superficie corporal por pulso, más 10 miligramos de prednisona, con buena respuesta.

Este esquema que utilizaron, favoreció mejores resultados en el TRM, en la encuesta-invalidez Índice (*HAQ-DI*), en la capacidad vital forzada (CVF), y capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono, (*DLCO*).<sup>20</sup>

Se demostró la efectividad de la CYC que mejoró los trastornos osteomioarticulares, como inflamación articular, contracturas de grandes articulaciones, debilidad muscular, abertura oral, flexo-extensión de manos y cierre de los puños.<sup>19, 27,28</sup>

Las biopsias confirmaron la disminución de la fibrosis dérmica en períodos de uso de la CYC de seis meses a dos años, a diferentes dosis, combinadas con dosis de 10 a 15 miligramos diarios de prednisona. El pulmón, el corazón, y la función del riñón, en general, permanecieron estables clínicamente.<sup>9, 16, 19, 24,26-28</sup>

En el sistema digestivo se reportaron casos de ectasia vascular antral, con notable mejoría clínica y endoscópica con la CYC en pulsos, se disminuyeron las transfusiones sanguíneas y la frecuencia del tratamiento endoscópico de ablación con láser, según Schulz y colaboradores.<sup>22</sup>

Walker y colaboradores,<sup>84</sup> en Canadá, contaron en su protocolo terapéutico como inmunosupresor de primera línea al metotrexato por los efectos beneficiosos demostrados sobre la piel y el SOMA. Después de publicada la experiencia de *EUSTAR* sobre el uso de CYC y MFM, estos últimos fármacos fueron incorporados como de elección.

La terapéutica se ha orientado a mejorar los fenómenos vasculares, en este caso el Raynaud, con bloqueadores de los canales del calcio como el nifedipino,

además ayudó a la prevención del daño del endotelio, pues favoreció la disminución de la concentración sérica de moléculas de adhesión endotelial (VCAM) y de residuos del estrés oxidativo, elementos de especial interés en la actividad inflamatoria.<sup>11</sup>

Con la aplicación del tratamiento inmunosupresor, así como otros medicamentos, que ya fueron registrado, con los que se ha tratado la aparición de síntomas y signos específicos por órganos y sistemas, no fue posible la definición de la acción individual de cada fármaco sobre la mejoría clínica o no, del paciente, para ello era imprescindible el estudio de las dosis utilizadas así como la comprobación de la adhesión al tratamiento médico. En el caso específico del tratamiento inmunosupresor, fue aplicado de manera controlada en las sesiones de trabajo con cada paciente.

Autores de *PANLAR*, han publicado hasta dosis superiores a 15 miligramos como sensiblemente perjudiciales, dicho uso no ha superado, como en otras conectivopatías los posibles beneficios. De ahí, que se ha hecho necesario el empleo de un fármaco inductor.<sup>4</sup>

El uso de dosis moderadamente altas de esteroides, como el caso específico de manifestaciones hematológicas y cardiovasculares con riesgo para la vida, han suscitado un minucioso estudio, porque altas dosis de este grupo farmacológico han sido perjudiciales para los pacientes esclerodérmicos.<sup>86, 87, 89, 106-110</sup>

En la **tabla 12** se refleja, los resultados de la evolución del IA de los pacientes tratados. Para la actividad moderada en el Grupo A (etapas I y II) mejoró en los pacientes: la piel, según el TRM> 20, a los 12 meses (33,3 %). Para el F.Ry, a los seis y 12 meses (33,3 %); así como mejoraron a los seis y 12 meses las

PFR (40,0 % y 13,3 %). En todos los casos disminuyó el porcentaje de afectación.

**Tabla 12. Distribución de pacientes según índice de actividad sistémica Grupo A (I y II) con el tratamiento médico (n= 15)**

<b>Actividad</b>		<b>Moderada</b>					
<b>Tiempo</b>		<b>Inicio</b>		<b>6 meses</b>		<b>12 meses</b>	
<b>Parámetro</b>		<b>Nº.</b>	<b>%</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>
Test Rodnan mayor de 20		8	53,3	5	33,3	<b>5</b>	33,3
Raynaud, necrosis digital		8	53,3	<b>5</b>	33,3	<b>5</b>	33,3
Prueba funcional respiratoria		7	46,6	6	40,0	<b>2</b>	13,3
<b>Actividad</b>		<b>Intensa</b>					
Artritis, miositis, deformidad		8	53,3	4	26,6	<b>0</b>	0,0
RGE, hipomotilidad		4	26,6	4	26,6	5	33,3
Sedimentación globular		11	73,3	11	73,3	<b>6</b>	40,0
Inmunocomplejos elevados		10	66,6	7	46,6	<b>2</b>	13,3
Factor reumatoide positivo		10	66,6	3	20,0	<b>1</b>	6,6

En la **tabla 13**, para los pacientes del Grupo B (etapas III y IV), se observó mejoría de menos parámetros clínicos en relación al Grupo A.

**Tabla 13. Distribución de pacientes con esclerosis sistémica según índice de actividad Grupo B (III y IV) con el tratamiento médico (n = 15)**

<b>Actividad</b>		<b>Moderada</b>					
<b>Tiempo</b>		<b>Inicio</b>		<b>6 meses</b>		<b>12 meses</b>	
<b>Parámetro</b>		<b>Nº.</b>	<b>%</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>
Prueba funcional respiratoria		8	53,3	8	53,3	5	<b>33,3</b>
Cambios EKG/Eco Doppler		5	33,3	2	13,3	2	<b>13,3</b>
<b>Actividad</b>		<b>Intensa</b>					
Test de Rodnan mayor de 20		12	80,0	9	60,0	7	<b>46,6</b>
RGE /hipomotilidad		7	46,6	6	40,0	6	<b>40,0</b>
Inmunocomplejos elevados		10	66,6	9	60,0	5	<b>33,3</b>
Factor reumatoide positivo		9	60,0	7	46,6	3	<b>20,0</b>

Para la actividad moderada: mejoró a los 12 meses las PFR (53,3 %). Las alteraciones en el EKG y el Eco Doppler alcanzaron en los pacientes una mejoría estable hasta 13,3 %. En la actividad intensa: mejoró la piel con TRM > 20, a los seis meses 60,0 % y a los 12 meses 46,6 %. El sistema digestivo a través del RGE e hipomotilidad, a los seis y 12 meses, con mejoría discreta de 40,0 %, con respecto a la evaluación inicial (46,6 %), disminuyó la frecuencia del FR positivo, considerablemente de 60,0 % inicial a 40,0 % a los seis meses y a los 12 meses, a 20,0 %.

Se alcanzó mejoría en etapas clínicas tempranas (I, II) más que en las tardías (III, IV), a pesar que en etapas tardías hubo más elementos clínicos a mejorar, por la mayor expresividad de la enfermedad. Las etapas I y II (Grupo A) mostraron mejor reversibilidad y menor IA, de ahí la evolución más favorable con la terapéutica que se aplicó. En las etapas III y IV (Grupo B) la actividad fue inestable, con períodos de exacerbaciones sistémicas, pero con parámetros reversibles, que no provocaron gravedad o muerte.

Los estados críticos de la enfermedad se han demostrado a través de este índice. Se ha descrito en la literatura el incremento de los parámetros clínicos y humorales, con signos de gravedad, en periodos de actividad, donde han ocurrido consecuencias fatales para el paciente o muerte.<sup>7, 29, 68, 73,75, 85, 91,99</sup>

Ferdowsi y colaboradores,<sup>30</sup> en Australia, evidenciaron la utilidad de la aplicación de este instrumento de evaluación para el seguimiento de los pacientes una vez tratados, sin embargo el que emplearon en su investigación no fue posible reproducir en pacientes americanos.

En la literatura se conoció que estas alteraciones que se han asociado a enfermedad activa justifican el uso de tratamientos más intensos, entre ellos



esteroides e inmunosupresores, por la presencia de actividad inflamatoria sistémica.<sup>19, 24, 26-28</sup>

Un estudio comparó, pacientes que se trataron con CYC y MFM durante 24 meses. Se informó más eventos adversos con CYC sin fallecidos, pero solo se analizaron las ventajas para la EIP y en una serie pequeña de 17 mujeres. Los estudios de pacientes tratados con MFM, son imprecisos, los mejores resultados son para el sistema respiratorio y renal.<sup>43</sup>

Otro estudio de mayor magnitud se realizó con muestras de pacientes, de 51 centros de investigación, no mostró diferencias significativas entre la respuesta terapéutica a la CYC y MFM, pero el diseño metodológico fue controvertido.<sup>59</sup>

La azatioprina se recomendó como tratamiento de mantenimiento después del uso de la CYC.<sup>11, 49,69</sup> El bosentán y el ambrisentan, se utilizaron en pequeñas series de casos, y sin mucho éxito sobre todo para mantener el efecto a largo plazo.<sup>27,29, 31,36</sup>

El sildenafil, se ha utilizado en pacientes con HTAP, donde mejoró la disnea, la evolución de parámetros microvasculares, con baja toxicidad hepática, en resultados parciales.<sup>13,15, 16, 18,51</sup>

Diferentes investigadores, han aplicado terapéuticas de trasplante de médula ósea autólogo, donde se ha comprobado que la CYC a dosis altas, mejoró y estabilizó parámetros de la función pulmonar, cardiovascular y también se favoreció la piel.<sup>103-104, 106-111</sup> Los autores que defendieron esta conducta dieron continuidad al tratamiento con CYC, entre seis y 12 meses después del trasplante, sin toxicidad por el uso del medicamento.<sup>106-111</sup>

Parque y colaboradores,<sup>109</sup> en estudio que realizaron en 2021, demostraron que antes de 2007 recibieron inmunosupresores solo 24 % de pacientes con ES

temprana. Se incrementó a 74 % en el subtipo difuso y a 50 % en el limitado, entre 2011 a 2013. Fueron prescritos metotrexato, MFM, y CYC, independientemente al resultado del test de Rodnan modificado, se tuvo en cuenta el valor de los autoanticuerpos.

En la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos de América se aprobó en fecha reciente, para aquellos pacientes con afección pulmonar, el uso de nintedanib y tocilizumab, este último fármaco biológico cuya principal función es bloquear a la IL- 6.<sup>105</sup> Estos fármacos se han utilizado, con mejores resultados sin prescindir del medicamento inmunosupresor, pero en este caso, se han ajustado a menor dosis.<sup>42</sup>

En la estrategia de inmunosupresión con CYC, ha existido una estrecha línea divisoria entre los efectos beneficiosos y el riesgo potencial de presentar efectos adversos. Estos se han evitado o minimizado con ciertas medidas durante su uso, lo que aconteció con este tema se expone en la **tabla 14**.

Las manifestaciones digestivas, de forma general, predominaron desde el inicio de la aplicación del tratamiento, en 70,0 % de los 30 pacientes que recibieron los pulsos de CYC, entre ellas las náuseas, en todos los pacientes (70,0 %), vómitos (40,0 %) y diarreas (30,0 %). Le sucedieron las infecciones con 48,3 %, entre ellas las oportunistas en la piel (36,3 %) las respiratorias altas (30,0 %) y bajas (6,6 %), que algunas estuvieron asociadas a disminución del conteo de los leucocitos en 25,8 %. Estos efectos adversos disminuyeron en la medida que se avanzó en el tratamiento.

Estas manifestaciones digestivas fueron tomadas en cuenta, ya que los pacientes durante la etapa de evaluación clínica ya habían utilizado prednisona o pednisolona a diferentes dosis, entre 10 y 20 miligramos diarios, como se había

indicado antes de haber comenzado con la terapéutica que se aplicó, según criterios de inclusión para ese momento investigativo, sin que se detectaran manifestaciones clínicas molestas para el paciente, relacionados con este sistema, además los efectos adversos se enmarcaron en los pacientes, de cinco a seis horas después de la administración endovenosa, de la dosis de CYC.

**Tabla 14. Efectos adversos del tratamiento inmunosupresor en pacientes con esclerosis sistémica (n = 30)**

Efectos	adversos	Inicio		6 meses		12 meses	
		Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%
Digestivas	Náuseas	21	70,0	16	53,3	16	53,3
	Vómitos	12	40,0	9	30,0	10	33,3
	Diarreas	9	30,0	6	20,0	4	13,3
Infecciones	Piel	11	36,3	10	33,3	8	26,6
	IRA	9	30,0	5	16,6	6	20,0
	Neumonías	2	6,6	-	-	-	-
Hematológicas	Leucopenia	8	25,8	8	25,8	4	12,9
Genitourinarias	Hematuria	4	12,9	6	19,3	2	6,4

Los estudios de consecuencias prácticas de uso de medicamentos con elementos de farmacovigilancia, en su concepción han sido una prioridad la detección y prevención de los problemas o daños de las reacciones adversas que ocasionan al paciente el consumo de medicamentos.<sup>66</sup> Se tuvo en cuenta si las reacciones que se presentaron habían sido descritas para el medicamento, la intensidad de la presentación y si precisó modificaciones terapéuticas u otras medidas.

La detección de las mismas, no solo formó parte de la investigación, sino que garantizó el seguimiento controlado, tanto de la administración del inmunosupresor, como el estudio y prevención de los efectos adversos conocidos para el fármaco. Se trabajó en la identificación de señales de alerta

para la cuantificación de la reacción, así como la adopción de medidas para minimizar las molestias al paciente y el sostén del tratamiento médico en el tiempo que se pautó.

Otras investigaciones han descrito que este tratamiento ha favorecido más a los pacientes, con su administración, antes del compromiso orgánico y funcional. La necesidad de la inmunosupresión a largo plazo se sugirió para mantener la respuesta favorable inicial. <sup>85,109-111</sup>

El mecanismo de acción que se ha descrito para la CYC, no distingue las células alteradas de las normales, con la inducción de inmunosupresión. Para la ES, se demostró su poder inmunosupresor, así como efectos antiinflamatorio y antifibrótico importantes. <sup>15, 16, 33-37,39, 42, 43, 71, 106-111</sup>

En la serie de estudio, se comprobó, (**tabla 14**), que a los seis meses de la aplicación terapéutica, el número de infecciones se encontró por encima de la cifra del bajo conteo global de leucocitos, de igual manera a los 12 meses, pero nunca por encima de 37 %, no obstante a la mejoría que existió en ambas variables, en la medida que se avanzó en el tratamiento. Esto respondió a la combinación de ambos fármacos, CYC y prednisona a bajas dosis, la aplicación del tratamiento de manera ambulatoria, es decir sin internamiento hospitalario, con excepción de un caso, lo que evitó las infecciones cruzadas, así como la adecuación de las dosis según individualidad de cada paciente.

Se ha enunciado, en otros estudios, que la toxicidad del medicamento, dependió en gran medida, de la dosis utilizada, la dosis acumulada, el tiempo de uso, la vía de administración y de la edad del paciente. <sup>48, 73, 75,81-85</sup>

Las infecciones se han presentado casi siempre asociadas al conteo de leucocitos menor de 3000/mm<sup>3</sup>. En el momento de la infección el recuento puede ser normal, muchas veces se registró el proceso durante la asociación a prednisona a dosis mayor de 20 miligramos, en estudios que se han realizado.  
93, 109-113

Cavallasca y colaboradores,<sup>112</sup> en un estudio demostraron que el seguimiento estricto, la utilización de corticoides en la menor dosis posible y el tratamiento enérgico de los procesos infecciosos, permitieron un perfil de seguridad aceptable en pacientes que fueron tratados con este fármaco. Se enfatizó que el uso de CYC en las enfermedades reumáticas ofreció mejores resultados que efectos colaterales y muerte.

Las consecuencias más temidas, en cuanto a efectos adversos del uso de este inmunosupresor, como las neoplasias o la muerte, fueron infrecuentes en la literatura que se consultó. Ha existido riesgo incrementado a padecer de neoplasias por el sustrato patogénico de la enfermedad misma, más que por la inmunosupresión con fármacos. Las neoplasias que más se asociaron estuvieron favorecidas por la fibrosis, en este caso de mama y pulmón.<sup>18-22, 27, 33,106-110</sup>

La relación temporal entre la ES y el diagnóstico de neoplasias ha sugerido bases genéticas similares, una posible causa compartida o un síndrome paraneoplásico. Se han descrito casos aislados por la citotoxicidad de la CYC, en un tiempo aproximado entre siete y 11 años después de haber utilizado el medicamento, preferiblemente por vía oral, y una dosis acumulada entre 50 y 150 gramos.<sup>4, 5, 25, 95-97, 103,104, 106-110,114</sup>

Se han desconocido los efectos de la CYC sobre el compromiso de órganos y las comorbilidades consecuencias de la enfermedad. Investigadores como Roofeh y colaboradores,<sup>105</sup> realizaron estudios controlados para la demostración de su verdadera eficacia a largo plazo, así como el modo más beneficioso para su aplicación.

La combinación de CYC y prednisona, independiente a los esquemas para su aplicación práctica, han demostrado mayores beneficios que eventos adversos.

106-110

El tratamiento médico que se aplicó a los pacientes con ES, en la presente investigación fue bien tolerado. Los resultados han sugerido que la combinación con esteroides a dosis bajas fue segura, efectiva y estabilizó la función orgánica, la información que se recopiló sobre la evolución de las variables clínicas que se evaluaron en el curso de la aplicación de los fármacos, así lo demostraron.

### **3.3. Segundo momento investigativo, segunda etapa: Evaluación de la supervivencia y variables predictoras de muerte.**

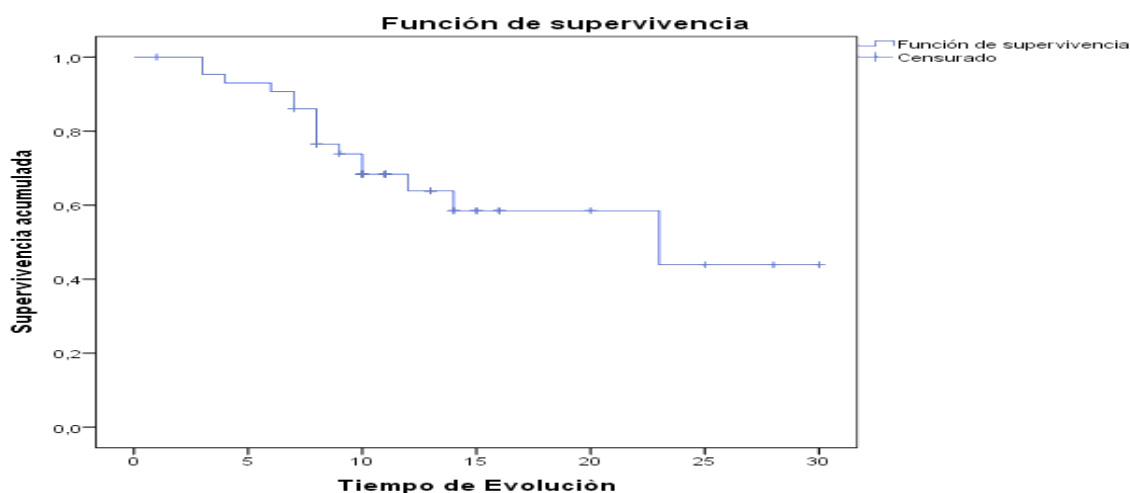
En total fueron 17 fallecidos, de los 44 pacientes hasta el año 2020. De ellos ocho fallecieron entre 2011 y 2013, tres en 2014; dos en 2015 (uno con ES limitada y una de la etapa clínica I, excluida según criterio de salida).

De las pacientes que completaron el tratamiento médico fallecieron tres, una de la etapa clínica IV, (2016), dos de la etapa clínica III, (2017). En 2019 falleció un paciente con ES limitada, con EIP, que no recibió tratamiento médico, según criterios de exclusión.

A continuación se representó en una curva de KM, la supervivencia acumulada de la serie de casos estudiados hasta 2020, es decir, vivos y fallecidos, tratados

y no tratados. Esto caracterizó a todos los pacientes con ES, (44 enfermos) de la Provincia Holguín.

La supervivencia acumulada a los 5, 10 y 15 años, fue de 93,0 %; 73,8 %, y 58,5 % respectivamente, mientras que para 20 años y más disminuyó a 43,9 %, (ver figura 5).



**Figura 5. Curva de supervivencia acumulada de la serie de pacientes con esclerosis sistémica hasta agosto de 2020 (n = 44)**

Se consideró que este resultado se favoreció por la supervivencia que aportaron los pacientes que fueron incluidos en la propuesta de tratamiento médico ya que los excluidos resultaron fallecidos, los cuales presentaron elementos clínicos de enfermedad sistémica complicada.

Se observó que la evolución clínica de los pacientes no tratados hacia la enfermedad con signos de gravedad, incrementó los resultados de mortalidad de la serie, no compatibles con los actuales estándares de vida que se han registrado a nivel internacional.

El rango de la supervivencia fue de 16,3 a 23,8 años con un estimado de 20 años, que se tomó como el tiempo de supervivencia más largo, según procesamiento estadístico que se realizó, (ver anexo 14, **tabla 15**).

La supervivencia estimó el tiempo transcurrido hasta un suceso o evento concreto. En esta investigación la función de supervivencia que se obtuvo registró el tiempo que aconteció hasta el evento de la muerte.

Oliveró Soldevila,<sup>68</sup> en una tesis que publicó en Barcelona, no reciente pero muy interesante, sobre supervivencia y factores pronósticos en 317 pacientes, afirmó la falta de definiciones estandarizadas sobre las afecciones orgánicas y las evaluaciones de los pacientes. También expuso las 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”, como elementos que fueron responsables de un mayor riesgo de mortalidad.<sup>68</sup>

En su investigación alcanzó una supervivencia para el subtipo difuso a los 10, 15 y 20 años de 93 %, 87 %, y 78 % respectivamente. Argumentó que la supervivencia, según las series publicadas, mostró una variabilidad extraordinaria. Algunas razones fueron citadas, como causales de introducir sesgos, entre ellas, “la no representatividad de las series en estudio, las diferentes definiciones del periodo de supervivencia al trabajar la variable, en ocasiones desde la fecha de los primeros síntomas y en otros desde la fecha del diagnóstico”.<sup>68</sup>

Otros aspectos que citó fueron los distintos criterios de inclusión utilizados por los investigadores, así como la diferente proporción de los pacientes con ES difusa y limitada.<sup>68</sup>



La **tabla 16**, informa las causas clínicas de muerte, en toda la serie predominaron las que se relacionaron directamente con la enfermedad. En este caso, la insuficiencia renal aguda por nefropatía y crisis renal esclerodérmica, con 35,2 %, en un tiempo de 7,7 años. Para el sistema respiratorio con valor de 29,4 %, la EIP, en un período de 9,2 años. Se registraron las causas clínicas de muerte que fueron expuestas en el documento oficial de defunción.

Entre las causas que estuvieron no relacionadas directamente con la enfermedad se incluyeron las infecciones graves, que coincidieron con otras causas directas ya relacionadas, que cobró la vida de seis pacientes para 35,2 %, pero con diferencia temporal por presentarse aproximadamente a los 11,3 años.

**Tabla 16. Causas de muerte y tiempo de evolución de los pacientes con esclerosis sistémica (n = 44)**

Causas	Nº.	%	Tratados		media en años
			Nº.	*%	
Relacionadas directamente					
Enfermedad renal	6	35,2	1	3,3	7,7
Enfermedad pulmonar intersticial	5	29,4	1	3,3	9,2
Enfermedad cardiovascular	4	23,5	2	6,6	12,3
No directamente relacionadas					
Infecciones graves	6	35,2	2	6,6	11,3

\*% calculado en relación a 30 pacientes tratados

De los pacientes que recibieron el tratamiento médico completo, fallecieron tres del sexo femenino, dos con daño cardiovascular que coexistió con bronconeumonía bacteriana, además en una de ellas EPI, y una paciente con crisis renal esclerodérmica.

Un aspecto importante fue que la crisis renal esclerodérmica en la fase temprana no presentó síntomas y signos clínicos reconocidos y sorprendió la agudeza del cuadro clínico. Por esta razón se recomendó la realización de una exploración clínica, que se dirigió a este sistema a todo paciente que se diagnosticó.

Entre las causas de muerte, según Morisroe y colaboradores,<sup>64</sup> en Australia, el 64 %, se relacionó directamente con la enfermedad, el 36 % no relacionadas directamente y 16 % se reservó para las causas desconocidas.

En el sistema respiratorio, la fibrosis severa con disminución de la capacidad vital menor de 55 % y la consecuente HTAP, han aportado el mayor número de fallecidos.<sup>56, 85- 92</sup>

La mortalidad de los pacientes con ES, de 25 a 30 %, se ha reconocido por otras causas no directamente relacionadas con la enfermedad.<sup>22, 64, 91,99</sup> Ha sido el caso de las infecciones, que se han descrito como preponderantes. Se explicó por las propias alteraciones inmunológicas de la enfermedad, que fueron agravadas por la severa vasculopatía, que limitó y alteró el riego vascular, provocó hipoxia tisular, la inflamación y la fibrosis.<sup>112-113</sup>

El tratamiento con corticosteroides e inmunosupresores potentes, es otro factor que incrementó el riesgo de presentación de cualquier tipo de infección por la inmunodepresión que han generado. Se ha sumado el deterioro de la función renal y el compromiso de otros sistemas durante la actividad *per se* de la enfermedad.<sup>24-26, 56, 95-99,111-113</sup>

Estas condiciones se involucraron en la aparición de infecciones, sin embargo, las más graves que causaron la muerte, fueron en un período de 11,3 años. Estos estados en pacientes con ES, han cursado de forma acelerada en el

momento de su presentación, en breve tiempo han ocasionado la muerte, sin haber tenido lugar la expresividad clínica suficiente de un proceso infeccioso severo, por las causas de autoinmunidad que se citaron.

Según estudios recientes, los conceptos para la defunción en relación con la sepsis y sus diferentes estados sufrieron algunas variaciones, las que han tenido adeptos y detractores. Los criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica sin falla orgánica, actualmente se ha considerado como cuadros infecciosos no complicados. <sup>111</sup>

La sepsis potencialmente mortal, se ha evidenciado si el sistema inmunológico ha provocado una respuesta exagerada a la infección. Mientras que en el estado de shock séptico ha prevalecido una caída brusca de la tensión arterial, anomalías metabólicas, específicamente el aumento del lactato con riesgo de progresión a insuficiencia orgánica lo suficientemente profunda como para provocar la muerte. <sup>111</sup>

La muerte de pacientes con ES, se ha relacionado en más de 50 %, con la existencia de fibrosis pulmonar, la HTAP y afectación cardiovascular. Otras causas de muerte que se citaron en la literatura fueron, las infecciones, las neoplasias y complicaciones cardiovasculares que no estuvieron directamente relacionadas con la propia enfermedad. <sup>111-113</sup>

En la **tabla 17**, se observó la supervivencia según la distribución de los pacientes del grupo A tratados (etapas clínicas I y II), que fue de 100 % con respecto al número de pacientes de su etapa clínica y de 30,0 % en relación al total de pacientes tratados. Mientras que en el grupo B en la etapa III, dos fallecidos con 75,0 % de supervivencia, con relación a su etapa clínica y 20,0 %

con respecto al total, y en la IV, uno para 85,7 % de supervivencia, para su etapa, y 20,0 % del total. De forma global se obtuvo 90,0 % de supervivencia en los pacientes que cumplieron el esquema de tratamiento completo, en la evaluación que se realizó cuatro años pos tratamiento médico.

Estos datos, se reflejaron la importancia de la actuación farmacológica temprana en el paciente esclerodérmico sistémico. El tratamiento inmunosupresor precoz, favoreció el menor número de complicaciones propias de la evolución de la enfermedad, así como influyó en los años de supervivencia, que presentó la serie que se trató.

**Tabla 17. Supervivencia de pacientes por grupos A y B, cuatro años pos tratamiento médico (n = 30)**

Grupos	Etapas clínicas	Total N°.	Fallecidos N°.	Vivos	
				N°. %*	%**
A	I	9	0	9 (100)	30,0
	II	6	0	6 (100)	20,0
B	III	8	2	6 (75,0)	20,0
	IV	7	1	6 (85,7)	20,0
Total	4	30	3	27	90,0

\*% calculado en relación a cada etapa clínica

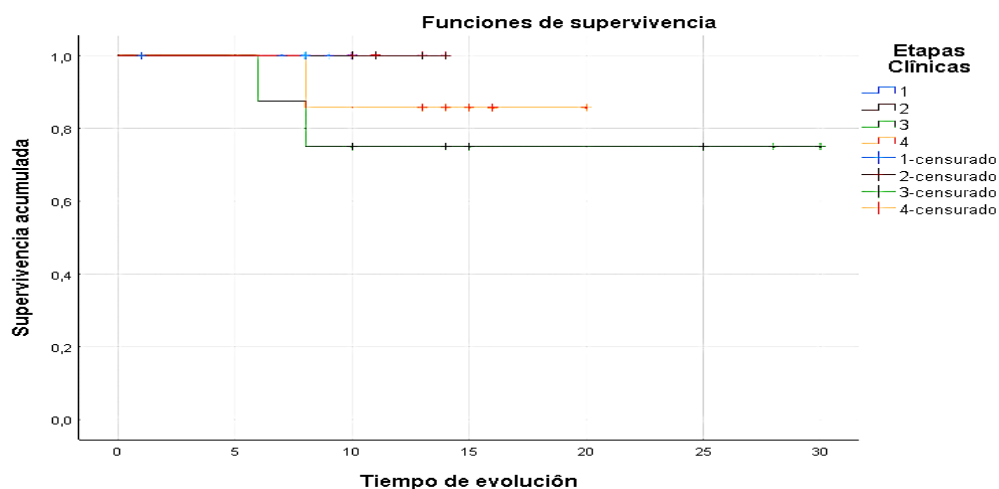
\*\*% calculado en relación a los 30 pacientes

Autores ya citados han insistido en la premisa, de diagnóstico y manejo terapéutico temprano para enfrentar el reto asistencial y de supervivencia de los pacientes con esta enfermedad. <sup>46-48, 58,60, 92-99</sup>

La **figura 6**, representó la curva de supervivencia acumulada de KM por cada grupo de pacientes, (Grupos A y B), según etapas clínicas de la I a la IV. En el Grupo A, etapas clínicas I y II, se demostró superposición de ambas curvas sin fallecidos, es decir 100 % de supervivencia, en un tiempo de evolución entre 10 y 15 años.

En el Grupo B, etapa clínica III, con afectación del sistema cardiovascular, fallecieron dos pacientes pos tratamiento médico, (de ocho pacientes en esta etapa). En un tiempo de evolución a partir de los seis años disminuyó la probabilidad de sobrevida a 87,5 % y a los ocho años a 75 % para esta etapa clínica, a pesar del tratamiento. Los pacientes tratados que sobrevivieron, podrían alcanzar un tiempo de evolución entre 25 y 30 años, a pesar que la proporción de vivos fue menor en esta etapa.

En la etapa clínica IV, con daño para el sistema renal, falleció una paciente pos tratamiento médico, (de siete pacientes). En un tiempo de evolución de ocho años descendió la probabilidad de sobrevida a 85,0 %, a pesar de la terapéutica. Los pacientes tratados que sobrevivieron podrían alcanzar un tiempo de evolución entre 15 y 20 años, según análisis estadístico.



**Figura 6. Supervivencia acumulada y tiempo de evolución según etapas clínicas, cuatro años pos tratamiento médico, agosto 2020 (n= 30)**

Los cambios cutáneos se han descrito como los más visibles pero el compromiso vascular y el visceral son los que han determinado el pronóstico. El compromiso de órganos dianas, como pulmón, corazón y riñón llevaron el mayor peso de las complicaciones de los pacientes que fallecieron.

En la literatura que se consultó, se ha identificado que los pacientes de peor pronóstico guardaron relación con la severidad de la afectación de órganos internos comprometidos. Los mejores resultados generales, en la evolución de los pacientes se han reflejado con los diferentes tratamientos de inmunosupresores, como metotrexato, CYC y MFM, aplicados en los estadios iniciales de la enfermedad.<sup>22-24, 31-34, 73, 75, 84, 85,105-110</sup>

En casos graves de UD o manifestaciones vasculopáticas isquémicas que afectaron la viabilidad del tejido, se ha visto el curso inexorable de la enfermedad hacia la muerte.<sup>99,118-124</sup> Estas han obedecido al daño de la microvasculatura, que en mayor o menor severidad se presentó desde etapas clínicas tempranas. De la presente clasificación desde las etapas I y II, pero persistió en la cuatro etapas clínicas que se establecieron, con incremento en la severidad.

El F. Ry constituyó un problema serio de la enfermedad que ha requerido un tratamiento agresivo. Para fines prácticos algunos investigadores lo han clasificado en leve (con síntomas, sin úlceras), moderado (con úlceras pero sin pérdida digital ni gangrena) y grave (con pérdida digital y gangrena). Esto ha sido identificado antes del compromiso orgánico, en las primeras etapas clínicas, por tanto fue un signo que precisó tratamiento inmediato y control, para el logro de la mayor sobrevida.<sup>76-79</sup>

Para la afectación del sistema digestivo si bien la conducta ha sido de soporte, para varios autores, la detección precoz de RGE y su tratamiento oportuno evitaron problemas como la alveolitis por reflujo y la estenosis del esófago, que se han descrito como las manifestaciones clínicas más frecuentes.<sup>48,49, 53,85,85</sup>

El compromiso respiratorio con EIP, neumonitis, fibrosis pulmonar se ha diagnosticado en los primeros tres años de evolución de la enfermedad y la mayor pérdida de volumen pulmonar se manifestó en los primeros dos años, incluso en aquellos pacientes que son asintomáticos, según publicaciones.<sup>93, 95-97, 99,116</sup>

La progresión a la HTAP, asociado a daño cardiovascular disminuyó notablemente la supervivencia, en la literatura actual se registró como primera causa de muerte.<sup>114 -118</sup>

Las manifestaciones renales, han progresado más rápidamente hacia la muerte. Se ha desarrollado una nefropatía grave por hiperplasia de la capa íntima de las arterias del riñón, y colapso de la función de este órgano vital. Este cuadro precedió a la HTA acelerada o maligna de comienzo brusco, en la mayoría de las descripciones y ha sido causa de una insuficiencia renal rápidamente progresiva e irreversible, que ha sido fatal en poco tiempo.<sup>16, 18, 82, 83,94</sup>

La nefropatía de la ES, se ha reportado como más frecuente en la forma difusa y se caracterizó por alteración de la función renal e HTA. A diferencia del compromiso renal de otras enfermedades autoinmunes sistémicas del tejido conectivo, no se ha calificado como puramente inflamatorio, sino producido por el daño de vasos medianos y pequeños, propio de la enfermedad, que ha conllevado a isquemia e hipoxia glomerular progresiva.<sup>81-85</sup>

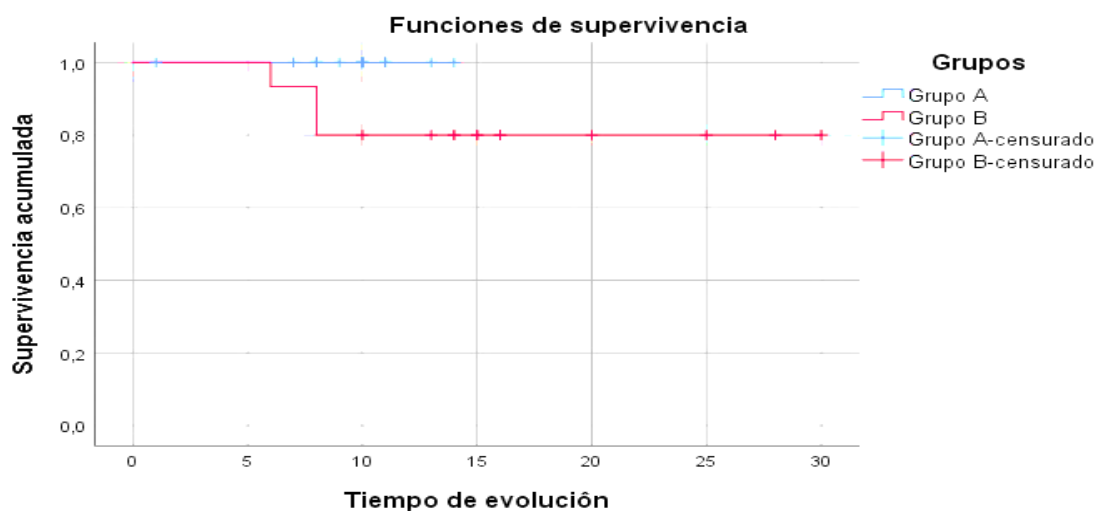
La presentación más característica ha sido la crisis renal esclerodérmica y ha ocurrido en cerca de 10 % del total de los pacientes, con franco predominio en la forma sistémica difusa en 25 %.<sup>82-83</sup>

Los factores de riesgo que se han descrito como precipitantes de una crisis renal fueron: la ES difusa temprana, progresión rápida del engrosamiento cutáneo, el

tiempo de evolución de la enfermedad menor de cuatro años, y sobretudo durante el primer año, contracturas de grandes articulaciones, anticuerpos anti RNP III, anemia reciente, afección cardíaca, empleo de altas dosis de esteroides y terapia hormonal de remplazo.<sup>82-85, 94, 99,115</sup>

Estos elementos de juicio, según daño de órganos y sistemas, de manera precoz o más tardío, se han considerado en la presente investigación como estrechamente relacionados con la supervivencia de los paciente por cada una de las etapas clínicas, se justificó con lo descrito en varias publicaciones<sup>7, 91, 99,115-117</sup>

En la **figura 7**, se presentó la comparación global entre ambos grupos A y B en una curva de KM, donde se observó que el Grupo A (etapas clínicas I y II), tuvo una supervivencia acumulada de 100 % a los 13 años. La inscripción de la curva demostró la mayor cantidad de pacientes vivos (15), con el tratamiento médico.



**Figura 7. Supervivencia acumulada y tiempo de evolución Grupos A (n=15) y B (n=15), cuatro años pos tratamiento médico, agosto 2020**

En el Grupo B (etapas clínicas III y IV), se observó una supervivencia acumulada a partir de los ocho años de 80,0 %, con un número menor de pacientes vivos



(12) y tres fallecidos. Pero con un mayor tiempo de supervivencia de hasta 30 años. En este grupo el descenso de la supervivencia se constató después de los seis años de padecer la enfermedad, a pesar del tratamiento médico (93,0 %), constituyeron las etapas clínicas más avanzadas.

En las etapas clínicas tempranas (Grupo A, etapas I y II), se alcanzó un tiempo de evolución de 15 años, sin daño severo de órganos vitales. En las etapas clínicas avanzadas (Grupo B, etapas III y IV), a pesar del daño orgánico establecido se evidenció una supervivencia entre 20 y 27 años. Se demostró que existió relación entre el tratamiento médico y la mejor supervivencia de los pacientes que completaron el esquema de tratamiento médico.

Según lo que se ha descrito en la literatura, muchos enfermos se han comportado refractarios ante terapéuticas inmunosupresoras durante la actividad del sistema respiratorio, si predominó la fibrosis pulmonar, con caída mayor de 10 % de la CVF, a pesar de un registro de basal por encima de 70 %, o mayor de 15 % de la *DLCO*. También si la EIP se ha extendido a más de 20 % del área pulmonar, comprobado por TAC de alta resolución.<sup>50, 51, 95, 99,116-120</sup>

Algunas investigaciones han mostrado modestos resultados con la CYC, estos se debieron, según autores, a los cambios irreversibles en el sistema respiratorio de una CVF con una reducción por debajo de 50 %. Los efectos terapéuticos, que se han registrado con CYC, en una enfermedad con fibrosis pulmonar avanzada han sido irrelevantes.<sup>22-25,92-97</sup>

La presente investigación sugirió su empleo lo más temprano posible, siempre que no existieron situaciones que contraindicaron su aplicación.

Estudios de revisión sistemática, han encontrado una elevada mortalidad en pacientes con la enfermedad, los cuales han documentado como principales

causas a las complicaciones cardiorrespiratorias. Actualmente la fibrosis pulmonar se identificó como la causa directa más frecuente de la muerte. La HTAP ha sido una consecuencia de este proceso. La literatura ha abordado que la introducción de terapias concretas para los vasos pulmonares, era de beneficio para los pacientes si su instauración se ha llevado a cabo desde etapas clínicas iniciales.<sup>21-29, 89-94</sup>

Las alteraciones del sistema digestivo en los pacientes con ES, se ha asociado a pobre calidad de vida, peor pronóstico y reducción de la supervivencia. Se ha estimado que el 12.6 % de la tasa de mortalidad, en pacientes con la enfermedad, se ha atribuido a causas relacionadas con este sistema.<sup>7, 22, 30, 57, 73, 75, 85,91</sup>

La presencia de afectación cardiovascular se ha subestimado por su naturaleza subclínica. Todas las estructuras del sistema cardiocirculatorio han sido afectadas, el derrame pericárdico, las temidas arritmias, los defectos en el sistema de conducción, y fenómenos isquémicos, se han descrito.<sup>16, 19,85-91</sup>

A la fibrosis miocárdica por lo general, le ha seguido el deterioro de la microcirculación y la correspondiente repercusión o viceversa, sin embargo, se ha evidenciado clínicamente de 20 a 25 % de los casos, el resto solo fue detectado a través de estudios de imágenes, cateterismo cardíaco y en el peor de los casos en las necropsias.<sup>4, 5, 12, 16, 19, 57,89-92</sup>

Ha sido importante el reconocimiento de las manifestaciones clínicas iniciales y complicaciones. Su diagnóstico y la prescripción de un tratamiento de manera temprana constituyeron factores que determinaron la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. El conocimiento sobre las manifestaciones clínicas, resultó fundamental para las acciones necesarias que se tomaron.

La **tabla 18**, refleja la asociación de un conjunto de variables clínicas con la supervivencia. Todas las variables clínicas que se evaluaron guardaron relación significativa con la muerte pues alcanzaron un riesgo relativo elevado, con  $RR > 1$ . En este caso se destacaron F.Ry ( $RR = 14,3$ ), esclerosis de la piel ( $RR = 10,0$ ), y UD ( $RR = 8,7$ ); pero en sentido general todas alcanzaron una influencia sobre la supervivencia con valores relevantes. No obstante las variables F.Ry, esclerosis de piel y deformidad, fueron desestimadas, al estar presente en todos los casos censurados, al igual que en los fallecidos, independiente al valor alcanzado de  $\chi^2$  estadígrafo para evaluar variables cualitativas; además el valor de la significación de p, contribuyó a la interpretación de los resultados al incrementar el valor de las variables clínicas, UD ( $\chi^2 = 14,4$  y  $p = 0,000$ ) y la disnea ( $\chi^2 = 11,1$  y  $p = 0,001$ ).

**Tabla 18. Variables clínicas y supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica (n = 44)**

Variable	Fallecidos*		Vivos **		RR	IC=95%	$\chi^2$	p
	Nº.	%	Nº.	%				
Fenómeno de Raynaud	16	94,1	27	100	14,3	11,1-17,4	***	***
Esclerosis de piel	16	94,1	26	96,2	10,0	***	1,04	0,307
Úlceras digitales	11	64,7	4	14,8	8,7	7,3-10,0	14,4	<b>0,000</b>
Vasculitis	15	88,2	8	29,6	10,2	7,2-13,3	3,01	0,081
Artritis	16	94,1	27	100	14,2	11,0-17,3	0,027	0,868
Deformidad	17	100	23	85,1	10,0	***	0,944	0,331
Disfagia	16	94,1	25	92,5	13,5	10,6-16,4	0,219	0,597
Disnea	15	88,2	2	7,4	10,0	7,6-12,3	11,1	<b>0,001</b>

\* % calculado en base del total de pacientes fallecidos: 17

\*\* %calculado en base del total de pacientes vivos: 27

\*\*\*casos desestimados

$p \leq 0,05$

Estos resultados corroboraron el pronóstico sombrío de la enfermedad que desde sus etapas iniciales se ha considerado como grave, ya que los elementos clínicos entrañaron severidad, desde el diagnóstico de la enfermedad, sobretodo en aquellos pacientes que ya presentaron daño en órganos vitales, como las etapas clínicas de la III y IV.

La isquemia digital prolongada como expresión del F.Ry persistente ha sido el factor de riesgo más importante para la aparición de UD, que en este caso resultó un riesgo incrementado de muerte. <sup>29, 40,76-79,118-124</sup>

Las UD se han relacionado con afectación orgánica sistémica, disminución de la calidad de vida de los pacientes, y mal pronóstico de la enfermedad. De ahí la necesidad de la identificación de los factores de riesgo que precedieron a su desarrollo, así como la instauración de tratamientos adecuados. <sup>51,52,118-124</sup>

La esclerosis de la piel ha sido vista por muchos autores como la expresión externa de lo que ha ocurrido en el paciente desde el punto de vista orgánico, y han relacionado su grado de severidad y extensión, a excepción del subtipo clínico *sine* esclerosis, con el mayor compromiso de función de órganos que se involucraron en el fallo multisistémico, que ha tenido lugar en muchos esclerodérmicos, y que han provocado la muerte. <sup>72-75,79-81, 98,99</sup>

Los estudios han descrito la mortalidad aumentada, en pacientes con compromiso de órganos como pulmón, corazón y riñón. La disnea ha sido de causa respiratoria, por hipoxemia e hipercapnia, por edema intersticial, neumopatía intersticial e HTAP, infecciones, alteraciones en el intercambio de gases, rigidez de la pared torácica, entre otras. <sup>81-99,116-125</sup>

La correlación entre los hallazgos de exámenes de laboratorio y la supervivencia, se ha expuesto en la **tabla 19**.

La Hb menor a 100 g/l con RR =10,1; ( $\chi^2 = 7,0$  y  $p = 0,008$ ); la VSG > 30 mm/h con RR= 11,5 y ( $\chi^2 = 3,9$  y  $p = 0,046$ ); así como el conteo de Addis alterado con RR =10,0 y ( $\chi^2 = 3,84$  y  $p = 0,050$ ); fueron los hallazgos asociados a menor supervivencia. A pesar que se registró un RR>1, en todas las variables, pero en su análisis no contribuyeron de igual manera en la correlación que se analizó. La evaluación de estos exámenes se convirtió en una herramienta de alerta para la atención a pacientes con esta enfermedad, y no deben ser subestimados en caso de una aparente tranquilidad clínica, el proceso etiopatogénico ha avanzado en el organismo de manera silente, la expresión de síntomas y signos ha ocurrido de manera tardía, se hace necesario la sistematicidad en el seguimiento de estas variables en los pacientes. <sup>7, 11, 21,43, 52, 73, 75, 84-87</sup>

**Tabla 19. Correlación de hallazgos en exámenes de laboratorio y supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica (n= 44)**

Complementarios	Fallecidos*		Vivos**		RR	IC=95%	$\chi^2$	p
	Nº.	%	Nº.	%				
Hemoglobina menor a 100 g/l	12	70,5	4	14,8	10,1	7,8-12,5	7,0	<b>0,008</b>
Leucopenia	3	17,6	6	22,2	17,0	9,9-24,1	0,51	0,473
Sedimentación globular > 30	15	88,2	22	81,4	11,5	8,7-14,2	3,99	<b>0,046</b>
Proteinuria mayor de 0,5 g	8	47,0	1	3,7	11,2	7,8-14,5	2,62	0,105
Addis alterado	11	64,7	6	22,2	10,0	8,8-11,2	3,84	<b>0,050</b>
Proteína C reactiva positiva	14	82,3	19	70,3	13,8	10,6-17,0	0,00	0,994
Inmunocomplejos elevados	12	70,5	18	66,6	13,0	9,2-16,7	0,74	0,396
Factor reumatoide positivo	10	58,8	24	88,8	15,5	11,4-19,5	1,06	0,302
Anticuerpos antinucleares	11	64,7	6	22,2	11,0	8,0-14,0	2,17	0,141

\*%calculado en base del total de pacientes fallecidos: 17

\*\*% calculado en base del total de pacientes vivos: 27

p≤ 0,05

Los valores elevados de la VSG (mayor de 30 mm/h), las cifras de Hb disminuidas y presencia de proteinuria, han sido asociados a supervivencia más escasa, en otros estudios.<sup>4, 74, 91</sup>

La VSG > 30 mm/h, es un elemento que ha persistido elevado en las enfermedades reumáticas, se le ha conferido un valor fundamental, como prueba inespecífica más utilizada en la práctica clínica para valorar la existencia de inflamación, así como la respuesta a las terapéuticas aplicadas, a pesar que existen diversas situaciones que cursan sin inflamación que elevan este parámetro, pero se ha utilizado en dependencia del contexto clínico del paciente. El conteo de Addis, es un examen que ha permitido determinar los elementos formes que existen en la orina, que está orientado a la valoración del estado renal, imprescindible en pacientes con ES, por el grado de letalidad que ha prevalecido en la afectación de este sistema. Otros autores ya lo han citado, como variable predictora de mortalidad temprana, cuando este ha mostrado alteraciones, entre otros complementarios para este sistema.<sup>83, 91, 94, 99</sup>

La proteinuria no necesariamente relacionada al rango nefrótico, con cifras inferiores a 3 gramos por litro, de manera sostenida, también ensombrecieron el pronóstico de pacientes, estudiados en otras series.<sup>74, 81-84</sup>

Los ANA, se han referido en múltiples estudios como marcadores de gravedad, predictores de mortalidad, así como específicos para determinados subtipos clínicos de la enfermedad. Como prueba de laboratorio, ha demostrado elevada sensibilidad pero baja especificidad, en algunos reportes.<sup>84-87</sup>

Se ha publicado la relación con formas clínicas menos severas como la ES limitada y la presencia de ACA, y anticuerpos anti Scl-70 con formas extendidas de la enfermedad y menor supervivencia.<sup>84-87, 91, 99, 115-125</sup>

En la **tabla 20**, se muestra la relación de los resultados de otros medios de diagnósticos y la supervivencia. La positividad que alcanzaron los resultados de las arritmias en el EKG, así como las alteraciones en el ECO Doppler se correspondieron con la influencia de la afectación del sistema cardiovascular, en relación a la muerte, a pesar del RR elevado que mostraron otras variables, no alcanzaron un incremento en el grado de significación estadística, el caso específico de las alteraciones en la endoscopia, fue desestimado por ser un hallazgo en todos los pacientes de la serie.

**Tabla 20. Correlación de hallazgos en otros medios diagnósticos y supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica (n= 44)**

Medios Diagnósticos	Criterios	Fallecidos*		Vivos**		RR	IC= 95%	$\chi^2$	p
		Nº.	%	Nº.	%				
Biopsia de piel	Edema Fibrosis Atrofia	16	94,1	21	77,7	13,3	10,2-16,5	0,949	0,330
Endoscopia	RGE Hipomotilidad	17	100	25	95,5	10,0	***	0,057	0,713
Rx. de Tórax	Edema intersticial Fibrosis	15	88,2	16	59,2	13,0	9,8-16,2	1,319	0,251
PFR	Trastornos difusión de CO	16	94,1	20	74,0	13,0	9,9-16,1	1,620	0,203
EKG arritmias	Taquicardia sinusal (9) Paroxística SP (4) Bloqueo AV- I grado (2)	14	76,4	1	3,70	10,0	7,8-12,3	7,832	<b>0,005</b>
Alteraciones en Eco Doppler	HVI (12) Septum engrosado (15) Fibrosis (11)	14	82,3	4	14,8	9,1	7,9-11,6	13,77	<b>0,001</b>

\*% calculado en base del total de pacientes fallecidos: 17

\*\*% calculado en base del total de pacientes vivos: 27

\*\*\*casos desestimados

p≤ 0,05

Los pacientes con arritmias en el EKG y las alteraciones en el Eco Doppler se asociaron a menor supervivencia. Los tipos de arritmias predominantes fueron la taquicardia sinusal, paroxística supraventriculares, y en dos pacientes bloqueo AV de primer grado. En el Eco Doppler, se evidenció hipertrofia ventricular izquierda, engrosamiento del septum, y elementos de fibrosis miocárdica, en los pacientes fallecidos por causa cardiovascular y respiratoria.

La afección cardíaca ha sido muy frecuente en la ES, y su prevalencia ha alcanzado 100 % en función de la técnica utilizada para el diagnóstico. En reportes científicos, en un tercio de los casos se asoció a peor evolución y pronóstico.<sup>86-89</sup>

López Mantecón y colaboradores,<sup>117</sup> en estudio realizado observaron las alteraciones en el EKG, de los pacientes según las formas clínicas de la enfermedad con alteraciones del ritmo cardíaco e hipertrofia ventricular.

En el análisis multivariado de la regresión logística de Cox, (**tabla 21**), previa prueba de bondad de ajuste de HL, se determinó las variables predictoras de muerte.

**Tabla 21. Análisis multivariado de variables predictoras de mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica (n = 44)**

Variable	B	ET	e <sup>b</sup>	X (IC=95%)	p
Úlceras Digitales	1,944	0,714	<b>6,988</b>	1,432 (1,724-28,329)	<b>0,002</b>
Hb <100 g/l	1,283	0,540	<b>3,609</b>	1,432 (1,252-10,400)	<b>0,017</b>
EKG Arritmias	2,867	1,451	<b>9,542</b>	1,081 (1,024-30,127)	<b>0,048</b>
Alteraciones en Eco Doppler	1,961	0,646	<b>7,106</b>	1,541 (2,004-25,197)	<b>0,034</b>

ET (Error típico). e<sup>b</sup> (exponencial beta = HR).  
x= media. IC (intervalo de confianza). Prueba de HL p =0,638



Los pacientes que presentaron: las arritmias en el EKG, con HR= 9,542, luego las alteraciones en el Eco Doppler, con HR= 7,106; UD con un HR= 6,988, las cifras de Hb por debajo de 100 gramos por litro, HR= 3,609; fueron las variables predictoras de muerte, (ver anexo 15, **figura 8**).

Los predictores de mortalidad han establecido un pronóstico para los pacientes afectados, se abordó a partir de las características de toda la serie. Los investigadores han establecido en sus observaciones, que la anticipación al proceso irreversible debe ser antes de los tres primeros años. <sup>115-124</sup>

Las UD, han traducido vasculopatía digital, y una complicación por isquemia tisular crónica. Ingegnoli y colaboradores, <sup>14</sup> establecieron un modelo de pronóstico basado en la capilaroscopia y el F.Ry. Se ha demostrado que haber alcanzado la severidad de las UD disminuyó considerablemente la supervivencia. <sup>118-122</sup>

Las cifras de Hb por debajo de 100 g/l, se han relacionado con: saturación de oxígeno disminuida en la EPI, con deficiencia de hierro y sobrevida disminuida, y se ha evaluado como un biomarcador de utilidad en la HTAP, incluso en pacientes con ES y cifras por debajo de 12,5 g/ dl. <sup>85,91-93, 115, 118,120</sup>

Se han definido parámetros predictivos, como la edad mayor de 65 años, CVF< 50 %, arritmias en el EKG, ausencia de ACA, la HTAP, cifras de VSG acelerada, la anemia, proteinuria, creatinina en franco ascenso, FG por debajo de 60 %, y elevación de la interleucina 6 (IL-6). <sup>6, 8, 16, 118 -120-122</sup>

Las arritmias han constituido el seis por ciento de las causas de mortalidad en la base de datos europea, del Grupo de Ensayos e Investigación en Esclerodermia de EULAR (EUSTAR), dato citado por Ozen y colaboradores. <sup>86</sup>

Las alteraciones en el Eco Doppler como la disfunción ventricular sistólica y diastólica por compromiso miocárdico, la HTAP, así como la pericarditis clínica, han sido descritas entre 10 a 15 % de los casos con ES. Los resultados en series de necropsias se han corroborado entre 35 y 75 %. <sup>6, 8, 16, 118 -120</sup>

Se han definido parámetros predictivos, como la edad mayor de 65 años, CVF< 50 %, arritmias en el EKG, ausencia de ACA, la HTAP, cifras de VSG acelerada, la anemia, proteinuria, creatinina en franco ascenso, FG por debajo de 60 %, y elevación de la interleucina 6 (IL-6). <sup>115, 117, 120</sup>

Las alteraciones en el Rx de tórax, con elementos de fibrosis pulmonar, fue una variable insuficiente como predictora de mortalidad precoz, de aparición tardía para este efecto. Según estudios fue desplazada por la TAC de alta resolución.

<sup>115, 116</sup> El índice de masa corporal disminuido y estudios genéticos con predominio de HLA DRB<sub>1</sub>\*0802 y el DQA<sub>1</sub> \*0501, han sido abordados como indicadores pronósticos por otros autores. <sup>118-121</sup>

En la **figura 9**, anexo 16, se resumió los momentos de la presente investigación, así como los principales resultados, para la mejor comprensión.

## **CONCLUSIONES**

- La caracterización de los pacientes permitió la clasificación temprana por etapas clínicas (I, II, III y IV) de menor a mayor severidad y un tratamiento médico precoz.
- Hubo mejoría clínica y pocos efectos adversos desde el inicio del tratamiento combinado con ciclofosfamida y prednisona a bajas dosis.
- La supervivencia fue superior en pacientes tratados desde etapas tempranas y como principales causas de muerte se constataron mayor daño renal, cardiorrespiratorio e infecciones graves.

## **RECOMENDACIONES**

- Valorar la aplicación, en otros escenarios, del tratamiento médico que se utilizó en este grupo de enfermos con esclerosis sistémica, desde etapas clínicas iniciales.
- Determinar el impacto de la aplicación de la evaluación clínica y propuesta de tratamiento médico en la calidad de vida de este grupo de estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baraquiso HR, Gómez RC, Ramos BD, Hernández RT, Bernal PS, Gutiérrez FH, et al. Programa para el perfeccionamiento continuo de la calidad de los servicios hospitalarios. En: Dirección de Hospitales: Vol.1. Ed. Ministerio de Salud Pública. Cuba. 2010. p. 187-236
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 EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Megdsgger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J. Rheumatol [Internet]. 1988 Feb [Citado 2019 abr 30]; 15(2): 202–205. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nih.gov.PMID:3361530>
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. Bobeica C, Niculet E, Craescu M, Parapiru EL, Musat CL, Dinu C, Chiscop I, et al. CREST Syndrome in systemic sclerosis-Is dystrophic calcinosis a key elements to a positive diagnosis? J Inflamm Res [Internet]. 2022 Jun 9 [Citado 2023 abr 30]; 15:3387-3394. Disponible en: <http://10.214/JIR.S361667.PMID:35706527;PMCID:PMC9191197>

7. Elhai M, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Esclerodermia sistémica. EMC - Aparato locomotor [Internet]. 2015 [Citado 2018 abr 30]; 48(3): p. 1-15. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1286935X15728820>
8. Valentine 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. Curr Rheumatol Rev [Internet]. 2014 [Citado 2015 abr 21]; 10(1): 38-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=valentini>
9. Rodríguez JF, Iglesias JL, Dueñas MC, Díaz MA, Díez M. Esclerosis Sistémica: Aspectos epidemiológicos clínicos en la provincia de Pinar del Río. Rev. Cub. Reumatol [internet]. 2000 [Citado 2017 mar 23]; 2(1):19-26. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php /reumatología/article/view/>
10. Remedios SE, Montada E, Rivas R. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. Rev. Cub. Reumatol [Internet]. 2018 [Citado 2019 abr 30]; 20(1): [aprox 14] Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php /reumatología/article/view/>
11. Reyes GA, Guibert ZM, López G, Hernández C, Álvarez R, Martínez JP, et al. Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba [internet]. 2014 [Citado 2017 mar 23]; 16(1): 346-55. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/ índice.php/reumatología/article/view/>
12. Jerjen R, Nikpour M, ieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults PartI: Clinical features and pathogenesis. J Am Acad Dermatol [internet]. 2022 Nov [Citado 2023 mar 23]; 87(5):937-954. Disponible en: <http://10.1016/j.jaad.2021.10.065.Epub2022feb4.PMID:35131402>

13. Mederos A, López A, Pozo S, Rodríguez D, Casadesús A, Guibert Z. Capacidad funcional y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con esclerosis sistémica. Rev. Cub. Reumatol [Internet]. 2022 [Citado 2023 jul 2]; 24(3) Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/>
14. Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G, Orenti A, Boracchi P, Allanore Y, et 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. 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: <https://www.go.nature.com/lchkcA>
16. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Esclerosis Sistémica (Esclerodermia). España: Ed CGCOF [Internet]. 2017 [Citado 2020 abr 30]; 10(59):1-22. Disponible en: <http://www.farmaceuticos.com/pam/revision/esclerosis-sistemica-esclerdermia>
17. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre esclerodermia actualización [Internet]. 2015 [Citado 2019 abr 30]. Disponible en: <http://www.sad.org.ar/wpcontent/uploads/2016/04/ConsensoEsclerodermia>
18. Sociedad dominicana de Reumatología. Guía de diagnóstico y tratamiento de la esclerosis sistémica del adulto [Internet]. 2020 [Citado 2023 abr 21]. Disponible en: <http://www.sodoreu.org/guía-de-diagnostico-y-tratamiento-de-esclerodermia.2020/>

19. 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 2018 mar 2019]; 8 (2):58-62. Disponible en: <http://www.elsevier.es/en/linksolver/pdf/pii/s1699>
20. 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* [Internet]. 2003 [Citado 2018 jul 23]; 22(4): [aprox 1]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-003-0733-2>
21. Bruni C, Tashkin DP, Steen V, Allanore Y, Distler O, Grotss M, et al. Intravenous versus oral cyclophosphamide for lung and / or skin fibrosis in systemic sclerosis: an indirect comparison from EUSTAR and randomized controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2020 [Citado 2023 jul 23]; 38 Suppl 125 (3): 161-168. Disponible en: <https://www.clinexprheumatol.org/article.asp?a=15633>
22. Matsumoto Y, Hayashi H, Tahara K, Yasuda T, Tsubouchi S, Yamamoto Y, Mizuuchi T, et al. Intravenous cyclophosphamide for gastric antral vascular ectasia associated with systemic sclerosis refractory endoscopic treatment. A case report and review of the pertinent literature. *Intern Med* [Internet]. 2019 Jan 1 [Citado 2023 jun 23]; 58(1):135-39. Disponible en: <https://10.21697/internalmedicine.1431-18.Epub2018aug10.PMID:30101944;PPMCID:PMC6367100>
23. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Mattucci-Cerinic M, Alegre Sancho JJ, et al. Outcomes of Patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practices a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2019 [Citado 2021 jul 25]; 78(7): 979-987. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30967395/>



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 2018 mar 23]; 72(7):1217-20. Disponible en:

<http://10.1136/annrheumdis-2012-202657.Epub2012Dec19.PMID:2325392>

25. Jordan S, Distler JH, Maurer B. EUSTAR Rituximab study group. 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 2018 mar 23]; 74 (6):1188-94. Disponible en:

<https://10.1136/annrheumdis-2013-204522.Epub2014Jan17.PMID:2442885>

26. Lendoño Mora JL, Leal Vargas DD, Quintana López G. Valor pronóstico de la capilaroscopia en el compromiso de órganos e identificación de subtipos clínicos de la sclerosis sistémica una revisión sistemática de la literatura. *Rev. Colomb Reumatol* [Internet]. 2020 [Citado 2021 mar 23]; 27 (1): 10-25. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232020000500010&script=Ing=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232020000500010&script=Ing=en)

27. Graña D, Vargas A, Bérez 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 [Citado 2019 abr 30]; 1: 15-22. Disponible en:

<http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v3n1/2393-6797-rumi-3-01-15.pdf>

28. Perelas A, Silver RM, Arrossi AB, Highland KB. Systemic Sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Mar [Citado

2021 jul 23]; 8 (3):304-320. Disponible en: [http://10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1.Epub2020Feb27.PMID:32113575](http://10.1016/S2213-2600(19)30480-1.Epub2020Feb27.PMID:32113575)

29. 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: <http://10.1136/ard.2007.073957.PMID:17693603;PMCID1955166>

30. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, the Scleroderma clinical trial. Consortium Damage Index wording group. The Australian Scleroderma Interest Group, Canadian Scleroderma Research Group, et al. Development and validation of the Scleroderma clinical trials consortium damage index (SCTC-DI) a novel instrument to quantify organ damage in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic diseases* [Internet]. 2019 [Citado 2021 jul 23]; 78:807-816. Disponible en: [https://10.1136/annrhumdis-2013-214764.epub2019mar30.Erratumin:AnnRheumDis.2019Aug;78\(8\):e88.PMID:30928903](https://10.1136/annrhumdis-2013-214764.epub2019mar30.Erratumin:AnnRheumDis.2019Aug;78(8):e88.PMID:30928903)

31. Lepri G, Guiducci S, Bellando S, Giani L, Bruni C, Blagojevic J, 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://10.1136/annrhumdis-2013-203889>

32. Melchor S, Joven BE, Andreu JL, Loza E, García 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/>

33. Cómitre Mariano B, Martínez Garcia M, Garcia- Galvez B, Paternina Die M, Desco M, Carmona S, et al. Fetomaternal microchimerism: memories from prednancy. iScience [Internet]. 2021 Dec 29 [Citado 2023 abr 30]; 25(1):103664. Disponible en:  
<https://10.16/j.icsi.2021.103664.pmid:35072002;PMCID:PMC8762399>

34. Torres DE, Fierro AM, Chávez MG, Ycaza MG. Esclerosis Sistémica. Reci Amuc [Internet]. 2023 Enr [Citado 2023 abr 30]; 7(1): 483-492. Disponible en:  
[https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.\(1\).enero.2023.483-492](https://doi.org/10.26820/reciamuc/7.(1).enero.2023.483-492)

35. Haque A, Hughes M. Raynauds phenomenon. Clin Med (Lond) [Internet]. 2020 Nov [Citado 2023 abr 30]; 20(6):580-587. Disponible en:  
<https://10.7861/clinned.2020-0754.pmid:33199324;PMCID:PMC7687329>

36. Jhonson SR, Devekandan K. Guidelines and recommendations towards evidence-based management of systemic sclerosis. Curr treat optins in Rheum [Internet]. 2019 [Citado 2020 abr 25]; 5; 115-126. Disponible en:  
<https://www.//doi.org/10.1007/s40674.019-00120-2>

37. 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 2018 abr 25]; 65(11):2737-2747. Disponible en: <http://10.1136/annrheumdis-2013-204424.PMID:24092682>

38. Hernández H. ¿Son las arritmias un predictor de mortalidad en pacientes holguineros con esclerosis sistémica? Rev. Cub. Reumatol [Internet]. 2017 [Citado 2018 oct 22]; 19(3): [aprox 1]. Disponible en: <https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatología/rt/captureCite/563/html>
39. Zabardina I. ¿Qué opina sobre la Ciclofosfamida? Rev. El mundo.es [Internet]. 2017 [Citado 2017 jul 23]; 7(4): p.1-4. Disponible en: <http://www.elmundo.es/elmundosalud/neurociencia-index/.html>
40. 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 2018 may 21]; 48(1): 49-52. Disponible en: <https://10.1093/rheumatology/ken369.Epub2008Sep24.PMID:18815156>
41. Sircar G, Goswami RP, Sircar D, Ghosh A, Ghosh P. Rheumatology (Oxford) Intravenous Cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial [Internet]. Dec 2018 [Citado 2021 jul 23]; 57(12): 2106-2113. Disponible en: <https://10.1093/rheumatolog/key213.PMID:300532112>
42. Hoffman -Vold AM, Distler O, Kwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al. Safety and efficacy of nintedanib in patients with systemic sclerosis – associated interstitial lung disease treated with Mycophenolate: a subgroup analysis of the SENCIS trial. Lancet Respir Med [Internet]. Jan 1 2021 [Citado 2021 jul 23]; 9(1), 96-106. Disponible en: <https://10.1136/annrheumdis-2020-217455.epub2020Sep28.PMID:32988845;PMCID:PMC7815627>

43. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, 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/PMC47469583/>
44. 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 [Citado 2019 jul 30]; 63(1):105–6. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN>
45. 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 2018 abr 29]; 34 (7):1636-37. Disponible en: <https://PMID:17611970>
46. 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://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11154166/>
47. Volkmann ER, Tashkin DP, Leng M, Kim GHJ, Goldin J, Roth MD. Association of symptoms of gastroesophageal reflux, esophageal dilation and progression of systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2023 [Citado 2023 jul 30]; 75(8): 1690-1697. Disponible en: <http://doi.org/10.1002/acr.25070.Epub2023Feb7.PMID:36504432;PMCID:PMC10258217>

48. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2019 Nov [Citado 2023 jul 30]; 31 (6):561-568. Disponible en: <https://doi.org/10.97/bor.0000000000000645.PMID:31389815;PMCID:PMC10266535>
49. Santosa A, Tan CS, Teng GG, Fong W, Lim A, Law WG, 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 2017 jun 20]; 45(6): [aprox 1]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>
50. Kuchipudi N, Kishore S, Kuo CL, Lakshminayanan S, Mandhadi R. Esophageal dysmotility and lungs disease in patients with systemic sclerosis: Is there a possible association or correlation? A retrospective chart review. *Rheumatol Int* [Internet]. 2021 Nov [Citado 2023 jul 23];, 41(11): 1965-1970. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04880-w.Epub2021May25.PMID:34032895>
51. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, et al. Efficacy of sildenafil on ischemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2016 [Citado 2018 abr 29]; 75:1009–1015. Disponible en: <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/73/7/1340.full.pdf>
52. Hachulla E, Bagou G, Ganancia O, Lefort H, Leroy C. Esclerodermia sistémica [Internet]. Francia: Centros de Referencias de Enfermedades Raras; 2017 [Citado 2019 abr 25]. Disponible en: [http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/Esclerodermia\\_ES\\_es\\_EMG\\_ORPHA801.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/Esclerodermia_ES_es_EMG_ORPHA801.pdf)

53. Arunsurat I, Mahakkanukrauh A, Foocharoen C, Suwannaroj S, Nanagara R. Scleroderma research group. Outcome of pulse oral cyclophosphamide therapy in scleroderma interstitial lung disease. Clin Rheumatol [Internet]. 2021 Jan [Citado 2022 jun 29]; 40 (1): 205-211. Disponible en: <https://10.1007/s10067-020-0527-x>. Epub 2020 Jun 9; PMID: 32519048
54. Scheen M, Dominati A, Oliver N, Nasr S, De Seigneux S, Mekinian A, Issa N, et al. Renal involvement in systemic sclerosis. Autoimmun Rev. [Internet]. 2023 Jun [Citado 2023 abr 29]; 22 (6):103330. Disponible en: <https://10.1016/j.autrev.2023.103330>. Epub 2023 Apr 7. PMID: 37031831
55. Martínez JM, Gaebelt HP, Sánchez Pernaute O, Kellmeyer A, Romero J, Farré J, et al. Scleroderma renal crisis: a reversible cause of left ventricular dysfunction. Reumatol Clin [Internet]. 2020 Sep -Oct [Citado 2020 dic 12]; 359- 361. Disponible en: <http://10.1016/j.reuma.2018.03.008>
56. Goldin JG, Kim GHJ, Tseng CH, Volkmann E, Furst D, Clements P, Brown M, et al. Longitudinal changes in quantitative interstitial lung disease on computed tomography after immunosuppression in the scleroderma lung study II. Ann Am Thorac Soc [Internet]. 2018 Nov [Citado 2020 dic 12]; 15(11):1286-1295. Disponible en: <https://10.1513/AnnalsATS.201802079OCC>. PMID: 30265153; PMCID: PMC6322015
57. Rahaghi FF, Hasu VM, Kaner RJ, Mayes MD, Rosas IO, Saggarr R, Steen VD, et al. Expert Consensus on the management of systemic sclerosis- associated interstitial lung disease. Respir Res [Internet]. 2023 Jan 9 [Citado 2023 jul 30]; 24(1):6. Disponible en: <https://10.1186/s12931-02-02292-3>. PMID: 36624431; PMCID: PMC9830797

58. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh N, et al. A multicenter prospective randomized double blind placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous ciclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in Scleroderma. London. Arthritis & Rheum. [Internet]. 2006 [Citado 2017 sep 23]; 54 (12): 3962-3970. Disponible en: <https://10.1002/art.22204.PMID:17133610>
59. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS) Ann Rheum Dis [Internet]. 2017 [Citado 2019 abr 12]; 76:1207–1218. Disponible en: <http://10.1136/annrheumdis-2016-210503.epub2017Feb10.PMID:28188239;PMCID:PMC5530354>
60. Suga K, Yamashita H, Takahashi Y, Katagiri D, Hinoshita F, Kaneko H. Therapeutic efficacy of combined glucocorticoid, intravenous cyclophosphamide, and double- filtration plasmapheresis for skin sclerosis in diffuse systemic sclerosis. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020 Mar [Citado 2021 ago 24]; 99(10):e19301. Disponible en: <https://10.1097/MD.00000000000019301.PMID:32150064;PMCID:PMC7478820>
61. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Reuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable Progressive fibrosing interstitial lung disease: a double – blind, randomised, placebo- Controlled phase 2 trial. Lancet Respir Med [Internet]. 2020 Feb [Citado 2021 ago 24]; 8(2): 147-157. Disponible en: <http://www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10.11647rccm.202202-0399ST>
62. Schiopu E, Chatterjee S, Hsu V, Flor A, Cimbor D, Patra K, Yao W, et al. Safety and tolerability of an anti-CD 19 monoclonal antibody, MEDI.551, in



subjects with systemic sclerosis: phase I, randomised, placebo-controlled, escalating single-dose study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2016 [Citado 2021 jun 25]; 18(1):131. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13075-016-1021-2>

63. Ferrer M, Saiz A, Fernández R, Sanmartín M, Cuadra LM, Díez MM. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la esclerosis sistémica *Rev Sanit de Inv* [Internet]. 2021 nov 18 [Citado 2022 jun 25]; 2(11): [p-14]. Disponible en: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/abordaje-diagnostico-y-terapeutico-de-la-esclerosis-sistémica>

64. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, Prior D, Sahhar J, Ngian GS, 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 2018 jun 23]; 19:122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>

65. Cisneros Y, Milián P, Quiroz M. Los estudios de utilización de medicamentos como contenido de la superación profesional de los médicos. *Medisur* [Internet]. 2014 [Citado 2023 jun 23]; 12(1): [aprox 6 p]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2629>

66. Castillo L, Ortiz Y, Saumell L, Grant KC, Gondres Y. Estudio de utilización de fármacos antipsicóticos en el hospital psiquiátrico Manuel Pitti Fajardo de Manzanillo. *Multimed* [Internet]. 2022 Oct [Citado 2023 Jun 29]; 26(5): e2156. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182022000500006&lng=es.Epub28-Sept-2022](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182022000500006&lng=es.Epub28-Sept-2022)

67. Romero K, Berrones MB. Estudio de prescripción-indicación en pacientes con antimicrobianos de amplio espectro en medicina interna de un hospital del

Ecuador. Rev Cienc Salud [Internet]. 2019 [Citado 2023 jun 29]; 17(1):53-69.

Disponible en: <http://dx.doi.org/revistas.urosaric.edu.co/revsalud/a.7613>

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

69. Valcárcel B. Análisis multivariante. Aplicación al ámbito sanitario. Madrid: Díaz de Santos; 1992.

70. Corral Martín A, Pría Barros MC. Diseño de un índice de condiciones de vida y clasificación del territorio nacional. Rev Cub de Med Gen Integr [Internet]. 2015 Sep [Citado 2021 febr 23]; 31(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252015000300007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252015000300007&lng=es)

71. Revielle JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, et al. Systemic Sclerosis in 3 U.S. Ethnic groups: Serologic and immunologic determinants. Semin Arthritis Rheum [Internet]. 2001 [Citado 2016 feb 21]; 30(5):332-446. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11303306/>

72. Arenas MC, Olaya AP. La piel: un testigo silencioso en la esclerosis sistémica. Rev. de la Asociación Colomb de Dermatología y Cirugía Dermatológica [Internet]. 2016 Oct [Citado 2019 abr 30]; 24(4):279–89. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=lth&AN>

73. Hernández J, Jordán S, Dobrota R, Ludici M, Hasler P, Ribi C, et al. The burden of systemic sclerosis in Switzerland-theSwiss systemic sclerosis EUSTAR cohort. SMW [Internet]. 2021 [Citado 2023 abr 25]; 151(2728): 205-28: Disponible en: <https://doi.org/10.4414/smw.2021.20528>

74. Showalter K, Gordon JK. Skin histology in systemic sclerosis: a relevant clinical biomarker. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2020 Nov 26 [Citado 2021 sep 12]; 23 (1): 3. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00970-z>. PMID:33244633
75. Volkmann ER, Andreason K, Smith V. Systemic sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2023 Jan 28 [Citado 2023 Abr 25]; 401(10373):304-318. Disponible en: [https://10.1016/S0140-6736\(22\)01692-0](https://10.1016/S0140-6736(22)01692-0)
76. Vanhaecke AY, Cutolo M, Distler O, Riccieri V, Allanore Y, Denton CP, Hachulla E, et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/ progresión? *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2022 nov 2 [Citado 2023 abr 30]; 61(11):4384-4396. Disponible en: <https://10.1093/rheumatology/keac079>. PMID:35176132; PMCID:PMC9629390
77. Smith V, Mihai C, Dobrota R, Gheorghiu AM, Cutolo M, Distler O. The emerging application of semi-quantitative and quantitative capillaroscopy in systemic sclerosis. *Microvasc Res* [Internet]. 2018 jul [Citado 2019 abr 30]; 118:113-120. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>
78. Cutolo M, Trombetta AC, Melsens K, Pizzorni C, Sulli A, Ruaro B, et al. Automated Assessment of Absolute Nailfold Capillary Number on Videocapillaroscopic Images: Proof of Principle and Validation in Systemic Sclerosis. *Microvasc Res* [Internet]. 2018 May [Citado 2019 jun 30]; 25 (4): e12447. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>
79. Dinsdale G, Peytrignet S, Moore T, Berks M, Roberts C, Manning J, et al. The assessment of nailfold capillaries: comparison of dermoscopy and nailfold

videocapillaroscopic. Microvasc Res [Internet]. 2018 [Citado 2019 abr 25].

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid>

80. Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. Semin Arthritis Rheuma [Internet]. de la literatura. Rev. Colomb. Reumatol [Internet]. 2020 Dec [Citado 2021 abr 30]; 27(1): 111-125. Disponible en:

[http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-81232020000500111&lng=en.EpubAug2023](http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-81232020000500111&lng=en.EpubAug2023)

81. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal disease and systemic sclerosis: an update on Scleroderma renal crisis. Clin Rev Allergy Immunol [Internet]. 2023 Jun [Citado 2023 jun 30]; 64 (3): 378-391. Disponible en: <https://10.1007/s121016-022-08945-x.Epub2022Jun1.PMDI:35648373;PMCID;PMC10167155>

82. Pedraza A, Costeghira T, Bouza G. Crisis renal esclerodérmica a propósito de un caso. Rev. Colomb Nefrol [Internet]. 2021 [Citado 2022 abr 30]; 8(2). Disponible en: <http://www.doi.org/10.22265/acnef.8.2.516>

83. Ileopoulos G, Daoussis D. Renal dysfunction in systemic sclerosis beyond scleroderma renal crisis. Rheumatol Int [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 abr 30]; 41(7):1203-1208. Disponible en: <https://10.1007/s00296-021-04855-x.Epub2021apr12.PMID:33844037>

84. 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 2018 mar 23]. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/>

85. Di Battista M, Barssotti S, Orlandi M, Lepri G, Codullo V, Della Rossa A, et al. One year 2021: Systemic sclerosis. Clin Exp Rheumatol [Internet]. 2021 Jul- Aug [Citado 2022 mar 23]; 39 Suppl 131(4): 3-12. Disponible en: <https://10.55563/clinexprheumatol/izadb8.Epub2021>
86. Ozen G, Inanc N, Unal AU, Korkmaz F, Sunbul M, Ozmen M, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: not Less frequent than rheumatoid arthritis and not detected with cardiovascular risk Indices. Arthritis Care Res [Internet]. 2016 Oct [Citado 2018 mar 23]; 68(10):1538-46. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26866424/>
87. Ross L, Costello B, Brown Z, Hansen D, Lindqvist A, Stevens W, et al. Myocardial fibrosis and arrhythmic burden in systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2022 nov 2 [Citado 2023 mar 23]; 61(11):4497-4502. Disponible en: <https://10.1093/rheumatology/keac065.PMID35136975;PMCID:PMC9629381>
88. Martínez JM, Gaebelt HP, Sánchez Pernaute O, Kellmeyer A, Romero J, Farré J, et al. Scleroderma renal crisis: a reversible cause of left ventricular dysfunction. Rheumatol Clin [Internet]. 2018 [Citado 2019 sep 12]; p-1699-258. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2018.03.008.Epub2018May3.PMID:29729875>
89. Mukherjee M, Mercurio V, Hsu S, Mayer SA, Mathai SC, Hummers ala, Kass DA, et al. Assessment of right ventricle reserve utilizing exercise provocation in systemic sclerosis. Int J Cardiovasc Imaging [Internet]. 2021 Jul [Citado 2022 sep 12]; 37(7):2137-2147. Disponible en: <https://10.1007/s10554-021-02237-9.Epub2021Apr16.PMID:33860914;PMCID:PMC8292174>
90. Zairi I, Mzoughi K, Jnifene Z, Kamoun S, Jabeur M, Ben Moussa F, Kraei S. Speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis. A useful method for

detección de miocardial involvement. Ann Cardiol Angeiol (París) [Internet]. 2019 Oct [Citado 2020 sep 12]; 68(4): 226-231. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.08.027.Epub2018Oct2.PMID:30290913>

91. Jaafar S, Lescoat A, Huang S, Gordon J, Hinchcliff M, Shah AA, et al. Clinical characteristics, visceral involvement, and mortality in at – risk or early diffuse systemic sclerosis a longitudinal analysis of an observational prospective multicenter US cohort. Arthritis Res Ther [Internet]. 2021 jun 14 [Citado 2021 ago 12]; 23 (1): 170. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/10.1186/s13075-021-02548-1-PMID:34127049;PMCID:PMC8201684>

92. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AAR, Condiffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. Eur Respir Rev [Internet]. 2021 Aug 17 [Citado 2022 ago 12]; 30(161): 210053. Disponible en: <https://10.11837/16000617.0053-2021.PMDI:34407977;PMCID:PMC9517999>

93. Hoffman -Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brumborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with sclerosis associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. Ann Rheum Dis [Internet]. 2021 Feb [Citado 2021 jul 23]; 80(2): 219 -227. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217455.Epub2020Sep28.PMID:32988445>

94. Medina FY, Medina D. Alteraciones renales en la esclerodermia. Rev. Colomb Reumatol [Internet]. 2020 [Citado 2021 jun 25]; 27(1): 55-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.recreu.2020.03.005>

95. Chalico J. Nuevos fármacos aprobados para neumopatía intersticial pulmonar en pacientes con sclerosis sistémica. Med scape [Internet]. 20 de abril 2021

[Citado 2021 jul 22]; Disponible en:

<https://www.español.medscape.com/verarticulo/5906890>

96. Barnes H, Holland AE, Westall GP, Goh NS, Glaspole IN. Cyclophosphamide for connective tissue disease-associated interstitial lung disease. Cochrane Database syst Rev [Internet]. 2018 Jan 3 [Citado 2021 jul 22]; 1(1): Disponible en: <https://10.1002/14651858.CD10908.pub2>

97. Narita Y, Funatogawa T, MiiK, Adachi H, Tamura A, Yamakido S. Use of biologics for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: information from japanese hospital claims database. Mod Rheumatol [Internet]. 2023 abr 13 [Citado 2023 jun 12]; 33(3):525-532. Disponible en: <http://10.93/mr/roac055.PMID:35652700>

98. Herrick A, Peytrignet S, Lunt M, Pan X, Hesselstrand R, Mouthon L, et al. Patterns and predictors of skin score change in early diffuse systemic sclerosis from the European Scleroderma Observational Study. Ann Rheum Dis [Internet]. 2018 [Citado 2019 sep 12]; 0:1-8. Disponible en: <http://10.1136/annrheumdis-2017-211912.Epub2018Jan6.PMID:29306872;PMCID:PMC5890636>.

99. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, Shera ST, Derk CT. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. Rheumatol int [Internet]. 2018 Oct [Citado 2020 jun 25]; 38(10): 1847-1858. Disponible en: <http://www.doi:10.1007/s00296-017-3826-y.Epub2017nov7.PMID:29116439>

100. Remedios SE, Rivas R, Montada E, del Campo E, Torres 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/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962018000300002](http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962018000300002)

101. García M, Suárez M. El método Delphi para la consulta de expertos en la investigación científica. La Habana. Cuba [Internet]. 2012 [Citado 2018 mar 25]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21430556007>

102. Aplicación del método Delphi en el diseño de una investigación cuantitativa sobre el fenómeno FABLAB. Cantabria. España. EMPIRIA. Revista De Metodología de Ciencias Sociales [Internet]. 2018 [Citado 2022 abr 25]; 40, 129-166. Disponible en: <http://doi.org/10.5944/empiria.402018.22014>

103. Oliveira MC, Elías JB, Morales DA, Simoes DP, Rodríguez M, Ribeiro A. A review of hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: Multiple sclerosis, systemic sclerosis, and Crohn disease. Position paper of the Brazilian society of bone Marrow transplantation. [Internet]. 29 apr 2020 [Citado 2021 abril 25]; 43(1): 65-86. Disponible en: <http://10.1016/j.htct.2020.03.002.Epub2020Apr29.PMID:32418777;PMCID:PMC7910166>.

104. Bruera S, Sidanmat H, Molony DA, Mayes MD, Suarez - Almazor ME, Krause K, López- Olivo MA. Stem cell transplantation for systemic sclerosis. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2022 [Citado 2023 may 25], Issue 7. Art.No.: CD011819. Disponible en: <https://10.1002/14651858.CD011819.pub2>

105. Roofeh D, Lin CJF, Hyum G, Furts DE, Denton CP, Huang S, et al. Tocilizumab prevents progression of early systemic sclerosis associated interstitial lung disease. Arthritis Rheumatol [Internet]. 3 feb 2021 [Citado 2022 abr 29]; 73(7):1301-1310: Disponible en: <https://10.1002/art.41668.Epub2021May25.PMID:33538094;PMCID:PMC8238790>



106. Martin MD. Manuales MSD [Internet]. Ed. Rush University Medical Center; dic. 2018 [Internet]. Trasplante de células madre. Manuales MSD Última revisión completa; [Citado 2020 Mayo 25]; [Aprox 18p.]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/profesional/authors/herti-martin>
107. Del Papa N, Pignataro F, Zaccara C, Maglioni W, Minniti A. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Treatment of Systemic Sclerosis Front. Immunol [Internet]. 2018 oct 16 [Citado 2020 may 25]; 9:2390. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/30386340/>
108. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes - Elstein L, Mcsweeney PA, Pinckney A, Mayes MD et al. Mieloablative autologous stem- cell transplantation for severe scleroderma. N Engl. J Med [Internet]. 2018 [Citado 2020 may 25]; 378: 35-47. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1703327>
109. Parque R, Nevskaya T, Baron M, Pope JE. Immunossupression use in early systemic sclerosis may be increasing over time. J Scleroderma Relat Desord. [Internet]. 2022 [Citado 2023 may 25]; 7(1):33-41. Disponible en: <https://10.1177/23971983211000971PMID35386940PMCI:DPMC8922673>
110. ABC Salud. El trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas ofrece mayores beneficios a largo plazo que el tratamiento con inmunosupresores en la esclerodermia grave [Internet]. Madrid: Enfermedades Autoinmunes; 2018 [Citado 2020 mar 25]. Disponible en: <https://www.abc.es/salud/enfermedades/abci-trasplante-celulas-madre-aumenta>
111. Singer M, Deustschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, et al. Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis3) JAMA [Internet]. 2016 Feb 23 [Citado 2019 jun 25]; 315(8):801-10.

Disponible

en:

<https://10.1001/jama.2016.0287.PMID:26903338;PMCID:PMC4968574>

112. Cavallasca JA, Costa C A, del Rosario Maliandi C, Contini M, Fernández de Carrera L, Musuruana E, et al. Infecciones graves en pacientes con enfermedades autoinmunes tratados con ciclofosfamida. Reumatología Clínica Argentina [Internet]. 2015 [Citado 2019 abr 25]; 11 (4), p 221-223. 3 p. Disponible en:

<http://10.1016/j.reuma.2014.09.003.Epub2014Nov11.PMDI:25455720>

113. Barahona JE, De La Hoz A, López MJ, Garzón J, Allanore Y, Quintana G. Infecciones y esclerosis sistémica: un desafío emergente. Rev. Colomb Reumatol [Internet]. 2020 [Citado 2022 abr 2]; 27(S1):62-84. Disponible en:

<http://doi.org/10.1016/j.rcreue.2019.12.004>

114. Montoya N, Díaz CJ. Angiosarcoma cutáneo asociado a esclerosis sistémica. Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol [Internet]. 2019 ago 9 [Citado 2023 jul 11]; 24 (2): 122-6. Disponible en:

<https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma>

115. Callejas-Moraga EL, Guillen del Castillo A, Perurena J, Sanz MT, Follosa V, Lorite K, et al. Anti RNPC3 antibody predicts poor prognosis in patients with interstitial lung disease associated to systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2021 marz 20 [Citada 2021 jun 25] Disponible en:

<http://10.1093/rheumatology/keab279.PMID:33742673>

116. Capote A, Estevez- Del Toro M, Cedeño N, Casas Figueredo N, Arguelles- A, Puente R. Caracterización de la enfermedad pulmonar intersticial en pacientes con esclerosis sistémica. Rev. Cub Med [Internet]. 2023 [Citada 2023 jul 5]; 62(2) Disponible en: <https://www.revmedicina.ld.cu/index.php/med/article/view/3004>

117. López A, Casadesús A, Toledo A, Pozo S, Mederos A, Chuairey-Llerena C. Manifestaciones clínicas electro y telecardiográficas en una serie de pacientes

con esclerosis sistémica. Rev Cub Reumatol [Internet]. 2022 [Citado 2022 jul 10]; 24(1) Disponible en:

<https://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/998>

118. Shera ST, Kelly A, Baker JF, Derk CT. Predictors of inpatient mortality in patients with systemic sclerosis: a case control study. Clin Rheumatol [Internet]. 2016 [Citado 2019 abr 30]; 35:1631–1635. Disponible en: <https://10.1007/s10067-016-3245-6.Epub2016>

119. Valentini G, Vettori S. Early Systemic Sclerosis: short- term disease evolution and factor predicting the development of new manifestations of organ involvement. Arthritis Research & Therapy [Internet]. 2012 [Citado 2018 jun 23]; 14: R118. Disponible en: <http://arthritis-research.com/content/14/4/R188>

120. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, Douschan P, Foris V, Sassmann T, Moazedl-Fuerst FC, et al. Exercise pulmonary resistances predict long term survival in systemic sclerosis. Chest [Internet]. 2021 Feb [Citado 2021 jun 25]; 159(2): 781-790. Disponible en:

<https://10.1016/.chest.2020.08.2110.Epub2020Sep12.PMID:32931822>

121. Quintana G, Barahona JE, Allanore Y. Úlceras digitales en la esclerosis sistémica. Rev. Colomb Reumatol [Internet]. 2020 [Citado 2021 jun 25]; 27(1): 36-43. Disponible en:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=scl\\_arttext&pid=S0121-81232020000500026&Ing=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=scl_arttext&pid=S0121-81232020000500026&Ing=en)

122. Noviani M, Saffari SE, Tan JL, Yip JW, Teng GG, Law WG, et al. Mortality and hospitalization outcomes of interstitial lung disease and pulmonary hypertension in the Singapore systemic sclerosis cohort. Seminars. Arthritis and

Rheumatism [Internet]. Jun 2020 [Citado 2021 jun 25]; 50(3): 473-479 Disponible en: <https://www.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.11.005>

123. Mihai C, Landewé R, Van der Heyde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum Dis [Internet]. 2016 [Citado 2020 abr 30]; 75(4):681-686. Disponible en: <http://10.1136/annrheumdis-2014-205897.Epub2015Feb16.PMID:25688073>

124. Cruz G, Salcedo M, Toledo A, Campirán J, Jiménez J, Zepeda L, et al. Úlceras digitales en esclerosis sistémica progresiva: un reto diagnóstico y terapéutico. El Residente [Internet]. 2019 [Citado 2019 enr 26]; 14(3):73- 86: Disponible en: <http://www.medigraphic.com/elresidente>

125. Velier M, Daumas A, Simoncini S, Arcani R, Magalon J, Benyamine A, et al. Combining systemic therapies for the treatment of systemic sclerosis. Bone Marrow Transplant [Internet]. 2022 Jan [Citado 2023 may 25]; 57(1): 17-22. Disponible en: <https://10.1038/s41409-021-01492-7.Epub2021Oct18.PMID:34663928>

## **BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA**

- Remedios 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
- López LM. Características clínicas epidemiológicas de la esclerosis sistémica progresiva. Pinar del Rio. [Tesis de grado]: Policlínica Docente Hermanos Cruz. Pinar del Rio Cuba; 1993
- Jiménez F. Evaluación del comportamiento clínico epidemiológico de la esclerosis sistémica progresiva en Ciudad Habana. Rev. Cubana de Reumatología. 2001; 3 (2):70-77
- Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Mattucci-Cerinic M, Allanore Y, et.al; Group EUSTAR. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis. Data base J. Rheumatol [Internet]. 2010 [Citado 2015 abr 25]; 37(7):1488-501. Disponible en: <http://10.3899/jrheum.091165.Epub2010jun15.PMID:20551097>
- Anaya JM, Shoenfeld Y, Correa PA, García-Carrasco M, Cervera R, Allende C, et al. Autoinmunidad y Enfermedad Autoinmune. El Mosaico de la autoinmunidad. Endotelio: órgano blanco en las enfermedades autoinmunes sistémicas. Medellín: Nomos; 2005; 2(11): p.147 -54

## **ANEXOS**

## **ANEXOS**

### **Anexo 1**

#### **▪ Producción Científica sobre el tema doctoral**

2011. Jornada Científica Provincial Hospital Clínico Lucia Iñiguez Holguín. Esclerodermia Sistémica Limitada: Síndrome de CREST. Presentación de caso.

2012. Jornada Científica Provincial Hospital Clínico Lucia Iñiguez Holguín. Esclerosis Sistémica Progresiva en pacientes considerados de mal pronóstico Renal, previamente tratados con Dpenicilamina. (2000-10)

2013. HCQ Lucia Iñiguez Landín Jornada Territorial de Reumatología. Ciclofosfamida en el tratamiento de la Esclerosis Sistémica.

2013. Mortalidad y principales causas de muerte en pacientes afectados por Esclerosis Sistémica en la Provincia de Santiago de Cuba. (Tema libre. Congreso Cubano de Reumatología)

2014. Jornada Científica Provincial Hospital Clínico Lucia Iñiguez Holguín. Caracterización Clínica Epidemiológica de la Esclerosis Sistémica en la Provincia de Holguín.

2015. Caracterización clínico epidemiológica y estadios clínicos en pacientes con Esclerosis Sistémica en la provincia de Holguín enero 2013- 2015. (Cartel Congreso Cubano de Reumatología)

2016. Evolución clínica de pacientes tratados con ciclofosfamida y bajas dosis de esteroides en el municipio Banes. (Jornada Provincial de Ciencia y Técnica Holguín)

2017. Concurso. Premio Anual de Salud Provincial Holguín. Conducta terapéutica para pacientes con esclerosis sistémica en Holguín.

2018. Jornada Territorial Holguín. Validación de expertos para conducta terapéutica en pacientes con esclerosis sistémica. Tema Libre

2021. Convención Cimeq 2021. Relación etiopatogénica esclerosis sistémica covid 19. (Simposio Covid 19)

2022. XI Congreso Cubano de Dermatología. Manifestaciones cutáneas en la esclerosis sistémica.

2023. Convención Cimeq 2023. Manifestaciones cutáneas en la esclerosis sistémica.

2023. Evento territorial en Holguín por el día mundial de las Enfermedades raras. Esclerosis Sistémica: reto diagnóstico y terapéutico.

▪ **Publicaciones relacionadas con el tema doctoral**

1. 2014. Mecanismos etiopatogénicos en la Esclerosis Sistémica. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. (Original). ISSN: 1817-5996. Rev. Cub. Reumatol. 2014;16 (3)

2. 2015. Publicación en CCM. Holguín. Ciclofosfamida en el tratamiento de la Esclerosis Sistémica Difusa. (Original) ISSN 1560-4381 CCM 2015; 19 (4)

3. 2016. Publicación en CCM. Holguín. Mecanismos etiopatogénicos en la Esclerosis Sistémica. (Original). ISSN 1560-4381. CCM 2016; 20 (1)

4. 2017. Publicación en CCM. Holguín. Esclerosis Sistémica. Impacto social de una conducta terapéutica diferente. (Original). ISSN 1560-4381.CCM 2017;21(1)

5. 2017. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica en la Provincia de Holguín. (Original). ISSN: 1817-5996. Rev. Cub. Reumatol. 2017;19 (2)



6. 2017. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Predictores de mortalidad en la esclerosis sistémica (Original). ISSN: 1817-5996. Rev. Cub. Reumatol. 2017;19 (3)
7. 2018. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín (Original). ISSN: 1817-5996. Rev. Cub. Reumatol. 2018; 20(1)
8. 2018. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Estadios clínicos en pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. (Original). ISSN: 1817-5996. Rev. Cub. 2018; 20(2)
9. 2018. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Validación de los expertos acerca de la conducta terapéutica a seguir con los pacientes con esclerosis sistémica (Original). ISSN: 1817-5996. Rev. Cub. Reumatol. 2018; 20(3)
10. 2019. Libro impreso publicado por la editorial Academia Científica Española con el título. Ciencia Tecnología y sociedad: impacto social de la conducta terapéutica para pacientes con esclerosis sistémica.
11. 2020. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Síndrome de CREST asociado a shock séptico por osteomielitis hematógena aguda. (Original). ISSN: 1817-5996. Cub. Reumatol. 2020; 22(1)
12. 2020. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Esclerosis sistémica y neoplasias, a propósito de un estudio en la provincia de Holguín. (Original). ISSN: 1817-5996. Cub. Reumatol. 2020; 22(2)
13. 2021. Publicación en Rev. Cub. Reumatolog. Evolución del índice de actividad en pacientes con esclerosis sistémica tratados con ciclofosfamida y prednisona. 2021; 23(1)

14. 2021. Publicación en Rev. Cub. Invest. Medicoquir. Esclerosis sistémica: Aspectos etiopatogénicos, clínicos, terapéuticos y de supervivencia. (Revisión bibliográfica). ISSN: 1995-9427. 2021; 13 (2)

15. 2022. Publicación en Rev. Cub. Invest. Medicoquir. Evolución clínica de la capacidad funcional en pacientes con esclerosis sistémica tratados con ciclofosfamida y bajas dosis de esteroides. (Original). ISSN: 1995-9427. 2022; 14 (1)

## **Anexo 2**

### **Criterios clínicos para esclerosis sistémica según ACR**

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.

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 3**

#### **Test de Rodnan modificado para evaluar el engrosamiento cutáneo**

Escala de engrosamiento: 4 grados

- Grado 0: piel normal
- Grado 1: piel engrosada
- Grado 2: engrosamiento de la piel que no permite pinchar o pellizcar
- Grado 3: engrosamiento de la piel que no permite moverla

Áreas anatómicas: 17

- Zonas centrales: cara, superficie anterior del tórax y abdomen
- Zonas bilaterales: dedos, dorso de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas, dorso de los pies

Puntuación máxima: 51 unidades

## **Anexo 4**

### **Capacidad funcional**

#### Cuestionario funcional

¿Puede usted?...

- ¿Levantar y vaciar agua (alrededor de litro y medio) de una cubeta?
- ¿Desenroscar una tapa de botella que ya ha sido abierta?
- ¿Tomar del monedero una moneda pequeña con el pulgar y el índice?
- ¿Agarrar un lápiz y escribir su nombre?
- ¿Agarrar un lápiz y escribir la mitad de una hoja tamaño carta?
- ¿Abrochar y desabrochar los botones de una camisa?
- ¿Meter su camisa o blusa debajo del cinturón?
- ¿Peinar su pelo de la nuca?
- ¿Lavar el cabello de la región posterior de su cabeza o nuca?
- ¿Levantarse del inodoro sin utilizar sus manos?
- ¿Subir veinte escalones sin utilizar un pasamano?

Cada pregunta se califica en una escala de 0-3:

0: Capaz de realizar la actividad de manera normal.

1: Puede realizarse la actividad con alguna dificultad.

2: Solo puede realizarse la actividad con dificultad.

3: Imposible de lograrlo.

## Anexo 5

### Criterios de la afectación sistémica en pacientes con esclerosis sistémica

Sistema afectado	Criterios	Puntuación otorgada
<b>Piel</b>	Esclerosis	
	Cara	
	Manos	
	Tronco	
<b>SOMA</b>	Artralgias y/o artritis	
	Deformidad	
	Debilidad muscular. Miositis	
<b>Digestivo</b>	Disfagia	
	Reflujo gastroesofágico	
	Cambios radiológicos y/o endoscópicos	
<b>Respiratorio</b>	Cambios radiológicos. Trastornos difusión del CO por PFR	
<b>Cardiovascular</b>	Cambios en el ECG	
	Cambios en ecocardiograma	
	Doppler	
<b>Renal</b>	Depuración creatinina < 60 ml/min (FG < 60%), proteinuria o ambos	
<b>Otros</b>	Síndrome Sjogren, Raynaud, úlceras digitales, úlceras de piel.	

Calificación de 0 a 3 puntos; y máximo de 21 puntos.

Se reconocen dos categorías:

- ✓ enfermedad intensa si el paciente tiene una puntuación de seis o más
- ✓ enfermedad leve: para aquellos con cinco o menos

## Anexo 6

### Índice de actividad en pacientes con esclerosis sistémica

Aspectos	Criterio	Actividad	
		Moderada	Intensa
<b>Piel</b>	TRM>20		
<b>Vascular</b>	Raynaud/ Necrosis digital		
<b>SOMA</b>	Artritis/Miositis/Deformidad		
<b>Digestivo</b>	RGE / Hipomotilidad esofágica		
<b>Respiratorio</b>	PFR/Ligera=1, Moderada=2, Severa=3		
<b>Cardiovascular</b>	Cambios EKG/Eco Doppler		
<b>Renal</b>	Proteinuria/Creatinina		
<b>Laboratorio</b>	VSG>30		
<b>Inmunológicos</b>	ICC ↑		
	FR +		

Cada aspecto se califica de 0 a 3 puntos. Si la sumatoria es.

1: actividad mínima

2 a 20: actividad moderada

> 20: actividad intensa

30: la actividad máxima

## Anexo 7

### Planilla de recolección de datos

Nº de orden: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_  
Nombre: \_\_\_\_\_  
Edad \_\_\_\_\_ Ocupación \_\_\_\_\_ Procedencia: \_\_\_\_\_  
Sexo \_\_\_\_\_ Escolaridad \_\_\_\_\_ Color de la piel \_\_\_\_\_  
A.P.F de enfermedad reumática \_\_\_\_\_  
A.P.P \_\_\_\_\_

#### INICIO

a) Síntomas articulares	Fecha	Localización	Duración
-------------------------	-------	--------------	----------

#### b) Síntomas extra articulares

- 1) Raynaud
- 2) Cambios en la piel
- 3) Disfagia
- 4) Miositis
- 5) Fiebre
- 6) Pérdida de peso
- 7) Otros

#### I. Manifestaciones órgano específicas

a) Piel faneras	Fecha	Localización	Duración
-----------------	-------	--------------	----------

Edema  
Endurecimiento  
Atrofia  
Nódulos subcutáneos  
Hipo/hiperpigmentación  
Telangiectasias  
Calcificaciones  
Úlceras  
Otras

#### b) SOMA

Rigidez matinal  
Artritis  
Derrame sinovial  
Deformidad  
Debilidad muscular  
Atrofia muscular  
Otras

#### c) Digestivo

Disfagia a líquidos  
Disfagia a sólidos  
Dolor retroesternal  
Sensación de quemazón



Regurgitaciones  
Constipación  
Diarreas  
Dolor abdominal  
Visceromegalia  
Otros

**d) Respiratorio**

Disnea  
Tos  
Dolor torácico  
Otros

**e) Cardiovascular**

HTA  
Arritmias  
Disnea  
Dolor torácico  
Otros

**f) Renal**

Orinas escasas  
Orinas turbias  
Síntomas urinarios  
bajos  
Hematuria  
Otros

**g) Neurológicos**

Cefalea  
Parestesias  
Déficit sensitivo  
Déficit motor  
Dificultad para la  
marcha  
Otros

**II. Laboratorio clínico**

Hemograma completo  
Plaquetas  
Lámina Periférica  
P de Coombs  
Serología  
TGO y TGP  
Cuagulograma mínimo  
Cituria  
Creatinina  
Conteo de Addis  
Proteinuria de 24 horas  
Otros

**a) Inmunológicos**

PCR  
ICC  
FR

Células LE

ANA

EFP

Otros

**b) Imagenológicos**

Rx de Tórax

Rx de esófago, estómago y duodeno

Endoscopia

Fluoroscopia

Otros

c) Pruebas Funcionales Respiratorias

d) TAC

e) EKG

f) Ecocardiografía Doppler

g) Biopsia de piel

h) Ultrasonido

abdominal

**IV) Reacciones adversas registradas**

Digestivas

Leucopenia

Infecciones

Hematuria

Neoplasias

Otras

**VI) Causas de muerte**

A-

B-

C-

**Duración de la enfermedad en años**

**Necropsia ( resultados)**

**Conclusiones**

## Anexo 8

### Operacionalización de variables

Nº.	Nombre	Tipo	Escala	Descripción	Indicador
<b>Demográficas</b>					
1	Edad	Cuantitativa continua	Número entero	Según edad cumplida en años	Medidas de tendencia central (media)
2	Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	1. Femenino 2. Masculino	Según sexo biológico	Frecuencias absolutas y relativas
3	Color de la piel	Cualitativa nominal politómica	1. Blanca 2. Negra 3. Mestiza	De acuerdo al color de la piel	Frecuencias absolutas y relativas
<b>Antecedentes</b>					
4	Antecedentes patológicos personales	Cualitativa nominal politómica	1. Enfermedades autoinmunes 2. Hipertensión arterial 3. Cardiopatía isquémica 4. Insuficiencia cardíaca 5. Diabetes Mellitus 6. Asma bronquial 7. Enfermedad pulmonar	De acuerdo al antecedente de otras enfermedades del tejido conectivo y síndromes afines reflejados en la historia clínica	Frecuencias absolutas y relativas
<b>Caracterización clínica y por clinimetría</b>					
5	Síntomas y signos articulares	Cualitativa nominal politómica	1. Tumefacción 2. Limitación de la movilidad 3. Deformidad 4. Otras	De acuerdo a lo encontrado en el examen físico y reflejado en la historia clínica	Frecuencias absolutas y relativas Medidas de tendencia central (media)
6	Manifestaciones en órganos (específica por sistemas)	Cualitativa nominal politómica	1. Piel y faneras: edema indoloro, cambios físicos de la piel, alteraciones en la consistencia y cambios de coloración, otros. 2. Soma: artralgias, artritis, deformidad, debilidad, muscular, miositis, otros. 3. Aparato digestivo:	De acuerdo a lo encontrado en el examen físico y complementarios y reflejado en la historia clínica	Frecuencias absolutas y relativas Medidas de tendencia central (media) Riesgo relativo

			<p>disfagia, dolor, sensación de quemazón, constipación, otros</p> <p>4. Aparato respiratorio: disnea, tos crónica, dolor torácico, otros.</p> <p>5. Aparato cardiovascular: hipertensión arterial, arritmia, disnea, Raynaud, otros.</p> <p>6. Aparato renal: oliguria, orinas turbias, síntomas urinarios bajos, hematuria, otros</p> <p>7. Neurológico: cefalea, déficit sensitivo, déficit motor, otros</p>		
7	Subtipo clínico de la enfermedad	Cualitativa nominal politómica	<p>1. Forma limitada</p> <p>2. Forma generalizada o difusa</p> <p>3. Esclerodermia sin cambios en la piel</p> <p>4. Síndrome de superposición</p> <p>5. Síndrome de alto riesgo de desarrollo de esclerosis sistémica</p>	<p>Según criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología (ver Anexo 2)</p> <p>5. Criterios para ES, más 1 o 2 criterios para otra enfermedad del colágeno</p> <p>6. F.Ry, capilaroscopia positiva, ANA positivo</p>	Frecuencias absolutas y relativas
8	Tiempo de evolución desde el diagnóstico	Cuantitativa continua	Número entero	Según años transcurridos desde el diagnóstico de la enfermedad	Frecuencias absolutas y relativas
9	Grado de engrosamiento cutáneo	Cualitativa nominal politómica	<p>0. Normal</p> <p>1. Piel engrosada</p> <p>2. Engrosamiento de piel que no permite pinchar o pellizcar</p> <p>3. Engrosamiento de</p>	Según puntuación obtenida en Test de Rodnan Modificado (ver anexo 3)	Frecuencias absolutas y relativas

			piel que no permite moverla		
10	Capacidad Funcional	Cualitativa ordinal	0. Capaz de realizar la actividad de manera normal 1. Puede realizarse la actividad con alguna dificultad 2. Solo puede realizarse la actividad con dificultad. 3. Imposible de lograrlo	Según puntuación obtenida en Cuestionario de Capacidad Funcional (ver anexo 4)	Frecuencias absolutas y relativas
11	Grado de Afectación sistémica	Cualitativa ordinal	1. Intensa: 6 puntos y más 2. Leve: 5 puntos y menos	Según puntuación obtenida en Cuestionario Criterios de afectación sistémica (ver anexo 5)	Frecuencias absolutas y relativas
12	Índice de actividad	Cualitativa ordinal	1. Mínima: 1 punto 2. Moderada: de 2 a 20 puntos 3. Intensa: mayor de 20 puntos 4. Actividad máxima: 30 puntos	De acuerdo a la sumatoria de la puntuación obtenida en Cuestionario Índice de actividad (ver Anexo 6) (EULAR 2002)	Frecuencias absolutas y relativas
13	Etapas clínicas	Cualitativa ordinal	1. Etapa I: 0.49-1 2. Etapa II: 0,39 a 0,48 3. Etapa III: 0,30 a 0,38 4. Etapa IV: 0 a 0,29	De acuerdo al resultado del procesamiento estadístico del Índice de Desarrollo Integral (ver anexo 9)	Frecuencias absolutas y relativas
<b>Exámenes complementarios</b>					
14	Exámenes complementarios	Cualitativa nominal politómica	1. Hemoglobina 2. Leucograma con diferencial 3. Plaquetas 4. Sedimentación globular 5. Exámenes inmunológicos: Proteína C Reactiva Factor reumatoide Inmunocomplejos	De acuerdo a los valores obtenidos en los exámenes complementarios y reflejados en la historia clínica	Frecuencias absolutas y relativas Medidas de tendencia central (media) riesgo relativo

			<p>circulantes</p> <p>ANA</p> <p>6. Pruebas funcionales respiratorias</p> <p>7. Electrocardiograma</p> <p>8. Eco Doppler</p> <p>9. Biopsia de piel</p> <p>10. Otros</p>		
<b>Farmacológicas</b>					
15	Fármacos utilizados	Cualitativa nominal politómica	<p>1. Ciclofosfamida (bulbos de 1 gramo) por vía endovenosa</p> <p>2. Prednisona (tabletas de 5 mg) por vía oral</p> <p>3. Dextrosa al 5% en venoclisis</p> <p>4. Cloruro de sodio al 0,9% en venoclisis</p> <p>5. Ondansetron (tabletas de 8 mg)</p>	De acuerdo a los fármacos administrados como parte de la investigación y que fueron validados por criterios de expertos	Frecuencias absolutas y relativas
16	Efectos adversos	Cualitativa nominal politómica	<p>1. Respiratorios</p> <p>2. Digestivos</p> <p>3. Cardiovasculares</p> <p>4. Hematológicos</p> <p>5. Infecciosos</p> <p>6. Otros</p>	De acuerdo a los efectos adversos observados, ocurridos tras el tratamiento y reflejados en la historia clínica	Frecuencias absolutas y relativas
<b>Otras</b>					
17	Complicaciones	Cualitativa nominal politómica	<p>1. Renales</p> <p>2. Cardiovasculares</p> <p>3. Respiratorias</p> <p>4. Infecciosas</p> <p>5. Otras</p>	De acuerdo a manifestaciones clínicas que aparecen durante el curso de la investigación y que no estaban presentes al comienzo del mismo	Frecuencias absolutas y relativas
18	Causas de muerte	Cualitativa nominal politómica	<p>1. Renales</p> <p>2. Cardiovasculares</p> <p>3. Respiratorias</p> <p>4. Infecciosas</p> <p>5. Otras</p>	De acuerdo a la causa de muerte registrada en la historia clínica	<p>Frecuencias absolutas y relativas</p> <p>Medidas de tendencia central (media)</p>

**\*\*APP. ECNT:** hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica, insuficiencia vascular, EPOC, asma bronquial, nefropatías, insuficiencia renal crónica de cualquier etiología, anemia con cifras de hemoglobina por debajo de 100 g/l. Hiperuricemia con valores de ácido úrico por encima de 400 mmol/l.

Enfermedades autoinmunes: síndrome de superposición, síndrome de Sjogren, síndrome Antifosfolípidos, vasculitis, anemia hemolítica autoinmune, tiroiditis.

**\*\*\*Exámenes complementarios de Laboratorio Clínico. (Valores de referencias)**

<b>Complementario</b>	<b>V. Normal</b>	<b>Valores Normales</b>			
Hemoglobina (g/L)	Mujeres: 140 ± 20 Varones: 160 ± 20 14-16 g/dL				
Expresión en g/dl					
Diferencial	x10 <sup>9</sup> /L	%	Promedio	Mínimo	Máximo
Leucocitos		-	7.5	4.5	11.5
Segmentados		55-70	4.8	2.5	7.5
Eosinófilos		1-4	0.28	0.05	0.50
Linfocitos		17-45	3	1.3	4.0
Basófilos		0.2-1.2	0.08	0.01	0.150
Monocitos		2-8	0.5	0.15	0.9
VSG	Varones: 1-13 mm/h Mujeres: 1-20 mm/h				
Plaquetas		-	350	150	450
Coombs	Positivo o negativo				
TGO	UI	40			
TGP	UI	40			
<b>Estudios inmunológicos</b>					
ANA	Positivo o negativo con patrón				
FR	Positivo o negativo				
Células LE 1,2,3	Positivo o negativo				
ICC	Mayor de 0,07				
Serología	No reactiva, débil reactiva, reactiva				

Electroforesis de Proteínas	$\alpha_1$ : 1.6-3.4 g/L, $\alpha_2$ : 4.5-2.5g/L, $\beta$ : 5.3-10g/L, $\gamma$ : 9.1-17g/L
Pruebas renales	
Creatinina	90-130 $\mu$ mol/l
Cituria	Positivo o negativo
Conteo de Addis	Positivo o negativo
Proteinuria 24 horas	Positivo o negativo
Triglicéridos	0,34-1,70 mmol/l
Colesterol	3,87-6,50 mmol/l
Ácido úrico	H: 237-417 mmol/l M: 178-327mmol/l



## Anexo 9

### Índice de Desarrollo Integral para etapas clínicas de la enfermedad según daño orgánico.

➤ Paso 1. Índice de privación relativa (IPR), que no es más que la afectación por cada órgano o sistema.

$$I_{ij} = \frac{(x_{ij} - \min x_{ij})}{(\max x_{ij} - \min x_{ij})}$$

➤ Paso 2. Índice de afectación relativa promedio.

$$I_{ip} = \frac{\sum_{i=1}^j I_{ij}}{k}$$

➤ Paso 3. Índice de daño sistémico.

$$ID_i = 1 - I_{ip}$$

Valor de las notas alcanzadas por órganos y sistemas, según instrumento CAS y su equivalencia a la nota según herramienta aplicada Índice de Desarrollo Integral

- 0 = 0
- 1 = 0,33
- 2 = 0,67
- 3 = 1

➤ Dominios que se evalúan.

1. Piel
2. SOMA
3. Sistema Digestivo
4. Sistema Respiratorio
5. Sistema Cardiovascular
6. Sistema Renal
7. Otros (incluye el sistema microvascular)

**Cuadro 1. Registro de cada paciente según dominios del instrumento  
Criterios de Afectación Sistémica**

Nº.	1	2	3	4	5	6	7	Σ	Promedio	Valor percentil
1	1	1	0,67	0,67	0	0,33	0,67	4,34	0,62	0,38
2	1	0,67	1	1	0	0	0,67	4,34	0,62	0,38
3	1	1	0,67	0,67	0,33	0	1	4,67	0,66	0,34
4	1	1	0,67	0,67	0,33	0	0,67	4,34	0,62	0,38
5	1	1	1	1	0	0	0,67	4,67	0,66	0,34
6	1	1	1	1	0,33	0	0,67	5	0,71	0,29
7	0,67	0,67	0,67	0,67	0	0	0,33	3,01	0,43	0,57
8	1	1	1	0,67	0,33	0	1	5	0,71	0,29
9	1	1	1	1	0,33	0,33	0,67	5,33	0,76	0,24
10	1	1	0,67	0,67	0,33	0	1	4,67	0,66	0,34
11	0,67	1	1	0,67	0	0	0,67	4,01	0,57	0,43
12	1	1	0,67	1	0,33	0,33	1	5,33	0,76	0,24
13	0,67	0,67	1	0,67	0	0	0,33	3,34	0,47	0,53
14	0,67	1	1	0,33	0,33	0,67	0,67	4,67	0,66	0,34
15	0,67	1	1	0,33	0,33	0,67	0,67	4,67	0,66	0,34
16	0,67	1	1	0,67	0,33	0,33	0,67	4,34	0,62	0,38
17	1	1	0,33	0,33	0	0	0,33	2,99	0,42	0,58
18	1	1	0	0,33	0	0	1	3,33	0,47	0,53
19	1	1	1	0,67	0	0	0,67	4,34	0,62	0,38
20	0,67	0,67	0	0	0	0	0,33	1,67	0,23	0,77
21	1	1	0,67	0	0	0	0,33	3	0,42	0,58
22	0,67	1	0,33	0	0	0	0,33	2,33	0,33	0,67
23	1	1	1	0,67	0,33	0	0,33	4,33	0,61	0,39
24	0,67	0,67	0,33	0	0	0	0,67	2,34	0,33	0,67
25	1	1	1	0,67	0,33	0	0,67	4,67	0,66	0,34
26	1	1	0,67	0,67	0	0	1	4,34	0,62	0,38
27	1	1	1	1	0,33	0	1	5,33	0,76	0,24
28	1	1	1	0,67	0	0	0,33	4	0,57	0,43
29	0,67	0,67	0,67	0,67	0	0	0,67	3,35	0,47	0,53
30	1	1	1	1	0,67	0,33	1	6	0,85	0,15
31	1	1	1	1	0,67	0	0,67	5,34	0,76	0,24
32	1	1	0,67	0,67	0	0	0,67	4,01	0,57	0,43
33	1	1	1	1	1	0	0,67	4,67	0,66	0,34
34	1	1	0,67	0,33	0	0	0,67	3,67	0,52	0,48
35	1	1	0,33	0,33	0	0	0,33	2,99	0,42	0,58
36	1	0,33	0,33	0,33	0,33	0	1	3,32	0,47	0,53
37	1	1	0,33	0,33	0	0	0,67	3,33	0,47	0,53
38	1	1	0,67	0,67	0,33	0	0,67	4,34	0,62	0,38
39	0,67	1	1	0,33	0	0	0,67	3,67	0,52	0,48
40	1	1	1	1	0	0,33	0,67	5	0,71	0,29
41	1	1	1	0,67	0,67	0	1	5,34	0,76	0,24
42	0,33	1	0,67	0,67	0,33	0	0,67	3,67	0,52	0,48
43	0,67	0,67	0,67	0,33	0,67	0	0,67	3,68	0,52	0,48
44	0,67	1	0,67	0,67	1	0	0,33	4,34	0,62	0,38

**Cuadro 2. Relación ordinal de pacientes según valor del percentil de mayor a menor y etapas clínicas**

Nº.	Valor de percentil	Intervalo de percentil	Etapas clínicas	Total
1	0,15	0 - 0,29	IV	9
2	0,24			
3	0,24			
4	0,24			
5	0,24			
6	0,24			
7	0,29			
8	0,29			
9	0,29			
10	0,34	0,30 - 0,38	III	14
11	0,34			
12	0,34			
13	0,34			
14	0,34			
15	0,34			
16	0,34			
17	0,38			
18	0,38			
19	0,38			
20	0,38			
21	0,38			
22	0,38			
23	0,38			
24	0,39	0,39 - 0,48	II	11
25	0,39			
26	0,39			
27	0,43			
28	0,43			
29	0,43			
30	0,43			
31	0,48			
32	0,48			
33	0,48			
34	0,48			
35	0,53	0,49 - 1	I	10
36	0,53			
37	0,53			
38	0,53			
39	0,53			
40	0,57			
41	0,57			
42	0,58			
43	0,58			
44	0,67			

## **Anexo 10**

### **Hoja de consentimiento informado**

**Institución: Hospital Clínico Quirúrgico Lucia Iñíguez Landín, Holguín.**

Se me ha informado que los datos de mi historia clínica y los resultados de mis estudios, solo serán conocidos por los investigadores y no serán revelados a ninguna persona sin mi autorización, ni serán usados en otras investigaciones no relacionadas con esta. Conozco también que mi participación contribuirá al mejor estudio y conocimiento sobre la esclerosis sistémica, la aceptación o no del tratamiento que se propone, a pesar que existen otras terapéuticas, y la que se aplica en este protocolo no exenta de reacciones adversas, no me exime de la atención, control y seguimiento de la enfermedad, así como de los resultados de esta investigación que serán utilizados para el bien de nuestra sociedad y que puedo abandonar el estudio cuando lo desee.

Resalto lo antes planteado en este documento, que aclarada todas mis dudas, expreso mi disposición a participar en esta investigación, ofrecer todos los datos que se me soliciten, permitir el examen físico y si es necesario se me realicen extracciones de muestras de sangre para complementarios y otros estudios que contempla la investigación.

Para que así conste, firmo el presente documento.

Nombre y apellidos del paciente: \_\_\_\_\_ Firma:  
\_\_\_\_\_

Nombre y apellidos de otros familiares: \_\_\_\_\_ Firma:  
\_\_\_\_\_

Nombre y apellido del médico: Dra. Susel Remedios Batista Firma: \_\_\_\_\_

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

2.- Realice autovaloración del grado de influencia que cada una de las fuentes que le presentamos a continuación ha tenido en su conocimiento y criterio sobre la temática Esclerosis sistémica. Propuesta de evaluación clínica y tratamiento. Para ello marque con una cruz (X), según corresponda, en **A** (alto), **M** (medio) o **B** (bajo).

Fuentes de argumentación.	Grado de influencia de cada una de las fuentes.		
	<b>A</b> (alto)	<b>M</b> (medio)	<b>B</b> (bajo)
Análisis teóricos realizados por usted			
Su experiencia obtenida			
Trabajo de autores nacionales			
Trabajo de autores extranjeros			
Su propio conocimiento del estado del problema en el extranjero			
Su intuición			

Muchas gracias

## **Método Delphi**

### **B) Encuesta a expertos para consideración de criterios sobre propuesta de evaluación clínica y tratamiento médico de pacientes con esclerosis sistémica.**

Encuesta a expertos para someter a su consideración los criterios acerca de la propuesta de evaluación clínica del daño orgánico y tratamiento en pacientes con esclerosis sistémica.

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Institución a la que pertenece: \_\_\_\_\_

Cargo actual: \_\_\_\_\_

Como parte del tema de tesis de Doctorado en Ciencias Médicas se elabora una propuesta de evaluación clínica y tratamiento médico para favorecer la atención a pacientes con esclerosis sistémica desde etapas iniciales, tiene como premisa la evolución desfavorable de los mismos, así como la ausencia de terapias eficaces a largo plazo, que trae como consecuencia complicaciones y muerte en un período de evolución variable pero relativamente breve.

Se anexa a esta encuesta dicha propuesta, la cual deseo usted consulte.

Indicaciones:

A continuación, se presenta la escala propuesta para su evaluación.

MR: Muy relevante. BR: Bastante relevante. R: Relevante.

PR: Poco relevante NR: No relevante.

Le agradecemos anticipadamente el esfuerzo que sabemos hará para responder con la mayor fidelidad posible, a su manera de pensar la presente encuesta.

Nº.	ASPECTOS	MR	BR	R	PR	NR
1	Contiene las etapas y pasos que debe poseer					
2	Existe coherencia y seguimiento lógico en las etapas y pasos					
3	Hay claridad en el contenido de cada elemento de la conducta terapéutica					
4	Hay correspondencia entre las etapas y pasos del procedimiento, sus objetivos y sus características					
5	El uso de ciclofosfamida como inmunosupresor de primera línea, aporta más beneficios que riesgos en pacientes con ES					
6	Las etapas clínicas propuestas permite una mejor selección de pacientes en la aplicación del tratamiento					
7	Se midieron los aspectos necesarios para evaluar la respuesta terapéutica					
8	Considera adecuado el proceso de atención médica concebido					
9	Considera correctas las acciones propuestas que deben ser ejecutadas en el nivel secundario de atención					
10	Los indicadores seleccionados permiten evaluar la efectividad de la propuesta de tratamiento para cada sistema					

Marque con una cruz (X) en la celda que se corresponda con el grado de relevancia que usted otorga a cada uno de los aspectos siguientes.

Otras sugerencias que usted desee hacer sobre la propuesta de tratamiento a pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica desde estadios iniciales: tiene en cuenta el compromiso órgano específico del paciente y el empleo de ciclofosfamida como inmunosupresor de primera línea, y dosis de prednisona de hasta 20 miligramos por día.

▪ Escriba a continuación qué elementos del tratamiento: etapas o pasos considera que deben ser incluidos o eliminados en esta propuesta:



Elementos que se proponen ser incluidos	Elementos que se proponen ser eliminados
Etapas o pasos que se proponen ser incluidos	Etapas o pasos que se proponen ser eliminados

Señale a continuación, si considera alguna de las etapas o pasos de la propuesta que deben ser cambiados:

El elemento aparece como:	El elemento debe ser cambiado por:
La etapa o el paso aparece como:	La etapa o el paso debe ser cambiado por:

Otra sugerencia que usted desee hacer sobre la propuesta, que se pone a su consideración.

Muchas gracias.

### C) Método Delphi (Procesamiento estadístico)

El coeficiente de competencia (**K**) se calcula por la siguiente expresión:

$$K = 1/2 (K_c + K_a)$$

Donde:

**K<sub>c</sub>**: Es el coeficiente de conocimiento o información que tiene el experto acerca del problema calculado sobre la base de la valoración del propio experto en una escala de cero a 10 y multiplicado por 0,1 (dividido por 10) de modo que: Evaluación cero indica absoluto desconocimiento de la problemática que se evalúa y 10 indica pleno conocimiento. Entre estas evaluaciones límites (extremas) hay nueve intermedias. El experto marca una cruz en la casilla que estime pertinente.

**K<sub>a</sub>**: es el coeficiente de argumentación o fundamentación de los criterios del experto, determinado como resultado de la suma de los puntos alcanzados a partir de una tabla patrón.

**Cuadro 1. Escala de valores para calcular el coeficiente de argumentación (tabla patrón)**

Fuentes de argumentación	Grado de influencia de cada una de las fuentes en sus criterios		
	Alto (a)	Medio (m)	Bajo (b)
1. Análisis Teóricos Realizados	0,3	0,2	0,1
2. Experiencia obtenida	0,5	0,4	0,2
3. Trabajos de autores nacionales.	0,05	0,05	0,05
4. Trabajos de autores Extranjeros.	0,05	0,05	0,05
5. Conocimiento del estado actual del problema en el extranjero	0,05	0,05	0,05
6. Intuición	0,05	0,05	0,05
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>0,5</b>

Al experto se le presenta esta tabla sin cifras orientándoles que marque con una (x) sobre cuál de las fuentes ha influido más en su conocimiento de acuerdo con los niveles alto (a), medio (m) y bajo (b).

Posteriormente se utilizan los valores que aparecen en la tabla patrón y se determina el valor de Ka para cada aspecto. De tal modo que si Ka = 1: influencia alta de todas las fuentes, Ka = 0,8: influencia media y Ka = 0,5: influencia baja.

➤ **Experto 1.**

$$K_{a(1)} = 0,3 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,9$$

$$K_{c(1)} = 8(0,1) = 8/10 = 0,8$$

$$K_{(1)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,8 + 0,9) = 0,4 = \mathbf{0,85}$$

➤ **Experto 2.**

$$K_{a(2)} = 0,3 + 0,5 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 1$$

$$K_{c(2)} = 8(0,1) = 8/10 = 0,8$$

$$K_{(2)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,8 + 1) = 0,4 + 0,5 = \mathbf{0,9}$$

➤ **Experto 3.**

$$K_{a(3)} = 0,2 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,8$$

$$K_{c(3)} = 7(0,1) = 7/10 = 0,7$$

$$K_{(3)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,7 + 0,8) = 0,35 + 0,4 = \mathbf{0,75}$$

➤ **Experto 4.**

$$K_{a(4)} = 0,3 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,9$$

$$K_{c(4)} = 7(0,1) = 7/10 = 0,7$$

$$K_{(4)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,7 + 0,9) = 0,35 + 0,45 = \mathbf{0,8}$$

➤ **Experto 5.**

$$K_{a(5)} = 0,3 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,9$$

$$K_{c(5)} = 8(0,1) = 8/10 = 0,8$$

$$K_{(5)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,8 + 0,9) = 0,4 + 0,45 = \mathbf{0,85}$$

➤ **Experto 6.**

$$K_{a(6)} = 0,1 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,7$$

$$K_{c(6)} = 6 (0,1) = 6/10 = 0,6$$

$$K_{(6)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,6 + 0,7) = \mathbf{0,65}$$

➤ **Experto 7.**

$$K_{a(7)} = 0,4 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 1$$

$$K_{c(7)} = 9 (0,1) = 9/10 = 0,9$$

$$K_{(7)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,9 + 1) = 0,45 + 0,5 = \mathbf{0,95}$$

➤ **Experto 8.**

$$K_{a(8)} = 0,4 + 0,2 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,8$$

$$K_{c(8)} = 7(0,1) = 7/10 = 0,7$$

$$K_{(8)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,7 + 0,8) = 0,35 + 0,4 = \mathbf{0,75}$$

➤ **Experto 9.**

$$K_{a(9)} = 0,3 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,9$$

$$K_{c(9)} = 6 (0,1) = 6/10 = 0,6$$

$$K_{(9)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,6 + 0,9) = 0,3 + 0,45 = \mathbf{0,75}$$

➤ **Experto 10.**

$$K_{a(10)} = 0,4 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 1$$

$$K_{c(10)} = 9 (0,1) = 9/10 = 0,9$$

$$K_{(10)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,9 + 1) = 0,45 + 0,5 = \mathbf{0,95}$$

➤ **Experto 11.**

$$K_{a(11)} = 0,1 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,7$$

$$K_{c(11)} = 8 (0,1) = 8/10 = 0,8$$

$$K_{(11)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,8 + 0,7) = 0,4 + 0,35 = \mathbf{0,9}$$

➤ **Experto 12.**

$$K_a_{(12)} = 0,3 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,9$$

$$K_c_{(12)} = 8 (0,1) = 8/10 = 0,8$$

$$K_{(12)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,8+0,9) = 0,4 + 0,45 = \mathbf{0,85}$$

➤ **Experto 13.**

$$K_a_{(13)} = 0,4 + 0,4 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 1$$

$$K_c_{(13)} = 9 (0,1) = 9/10 = 0,9$$

$$K_{(13)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,9 + 1) = 0,45 + 0,5 = \mathbf{0,95}$$

➤ **Experto 14.**

$$K_a_{(14)} = 0,1 + 0,5 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 0,8$$

$$K_c_{(14)} = 7 (0,1) = 7/10 = 0,7$$

$$K_{(14)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,7 + 0,8) = 0,35 + 0,4 = \mathbf{0,75}$$

➤ **Experto 15.**

$$K_a_{(15)} = 0,3 + 0,5 + 0,05 + 0,05 + 0,05 + 0,05 = 1$$

$$K_c_{(15)} = 9 (0,1) = 9/10 = 0,9$$

$$K_{(15)} = \frac{1}{2} (K_c + K_a) = 0,5 (0,9 + 1) = 0,45 + 0,5 = \mathbf{0,95}$$

Expertos nacionales: 12; extranjeros: tres. Especialistas de primer grado: ocho; de segundo grado: siete. Años de experiencia: de 10 a 15: tres, de 16 a 20: dos, de 21 a 25 años: nueve, más de 25 años: uno.

**Cuadro 2. Frecuencia acumulada por preguntas y categorías**

<b>Preguntas</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>
1	8	8	10	15
2	0	15	15	15
3	1	14	15	15
4	8	10	15	15
5	5	7	15	15
6	12	15	15	15
7	2	5	10	15
8	9	9	6	15
9	2	12	15	15
10	0	15	15	15

**Cuadro 3. Frecuencia relativa acumulativa por preguntas y categorías**

<b>Preguntas</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>
1	0,533	0,533	0,466	0,999
2	0,000	1,000	1,000	1,000
3	0,666	0,799	0,866	0,866
4	0,333	0,666	0,999	0,999
5	0,333	0,466	0,999	0,999
6	0,800	1,000	1,000	1,000
7	0,133	0,333	0,333	0,333
8	0,150	0,150	0,555	0,555
9	0,133	0,799	0,999	0,999
10	0,000	1,000	1,000	1,000

**Cuadro 4. Determinación de puntos de cortes**

<b>Preguntas</b>	<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>Suma</b>	<b>Promedio</b>	<b>N-P</b>
1	0,07	0,07	-0,07	0,07	0,02	0,9
2	0,00	3,49	3,49	7,00	2,33	1,43
3	0,47	0,8	1,24	2,51	1,68	0,78
4	-0,48	0,47	1,95	1,94	0,64	-0,26
5	-0,48	-0,07	1,95	1,4	0,1	-0,9
6	0,9	3,49	3,49	7,9	5,6	4,7
7	-1,25	-0,48	-0,48	-2,21	-0,89	-1,8
8	-0,72	-0,72	0,27	-1,2	-1,35	-1,25
9	-1,25	0,8	1,95	1,5	0,2	-0,7
10	0,00	3,49	3,49	7,00	2,33	1,43
<b>Suma</b>	-1,49	11,34	17,28	<b>25,91</b>		
<b>Puntos de cortes</b>	<b>-0,14</b>	<b>1,13</b>	<b>1,8</b>	<b>2,5</b>		

C1. Relevante (R)

C2. Bastante Relevante (BR)

C3. Muy Relevante (MR)

Puntos de cortes. Se obtienen de dividir la suma de los valores correspondientes a cada columna, entre el número de pasos.

Donde: N, es el resultado de dividir el total de sumas entre el producto del número de categorías (3), por el número de pasos (10).

$$N = 25,91 / 3 \times 10$$

$$N = 25,91 / 30 = 0,86 = 0,9$$

P, es el valor promedio.

N-P, es el valor promedio que otorgan los expertos consultados a cada pregunta.

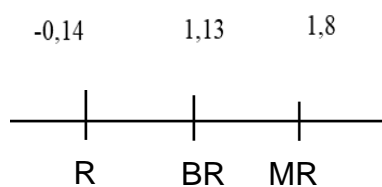


Figura 1. Representación gráfica de puntos de cortes

**Para calcular la validez del instrumento se aplicó el coeficiente de validación de V. de Aiken**

$$V = \frac{S}{(n(c-1))}$$

Donde:

V, es el coeficiente de validación

S, sumatoria de las notas por cada pregunta

n, números de expertos

c, número de valores, en este caso es igual a 3



Según los valores alcanzados se considera: 0,5 valor bajo; 0,8 valor medio y 1 valor alto.

**Cuadro 5. Resultados por preguntas del método Delphi**

Preguntas	Expertos	V. de Aiken
1	8	0,88
2	15	0,92
3	13	0,91
4	8	0,90
5	8	0,92
6	12	0,80
7	10	0,95
8	9	0,90
9	10	0,91
10	15	0,80

**Cuadro 6. Validez del cuestionario de preguntas del método Delphi**

Aspecto	V. de Aiken	Intervalos de confianzas de 95 %	
		Mínimo	Máximo
Congruencia	0,90	0,58	0,99
Claridad	0,85	0,58	0,99

**Cuadro 7. Resultados de la evaluación de la competencia de expertos en método Delphi. Enero a marzo de 2013**

E	P	Pregunta 2						Coeficientes			V
	1	1	2	3	4	5	6	Kc	Ka	K	
1	3	A	m	a	a	m	m	0,8	0,9	0,85	alto
2	9	A	a	a	a	a	a	0,8	1,0	0,90	alto
3	7	M	m	m	m	m	m	0,7	0,8	0,75	medio
4	7	M	a	m	m	m	m	0,7	0,9	0,80	medio
5	8	A	a	m	m	m	m	0,8	0,9	0,85	alto
6	4	M	m	m	m	m	m	0,6	0,7	0,65	medio
7	9	A	a	a	a	a	a	0,9	1,0	0,95	alto
8	3	A	m	b	m	m	m	0,8	0,7	0,75	medio
9	6	A	m	m	m	m	m	0,6	0,9	0,75	medio
10	9	A	a	a	a	a	a	0,9	1,0	0,95	alto
11	8	A	b	a	a	a	a	0,8	0,7	0,75	medio
12	8	M	a	a	a	a	a	0,8	0,9	0,85	alto
13	9	A	a	a	a	a	a	0,9	1,0	0,95	alto
14	7	M	m	m	m	m	m	0,7	0,8	0,75	medio
15	9	A	a	a	a	a	a	0,9	1,0	0,95	alto

E: Expertos. Kc: Coeficiente de conocimiento Ka: Coeficiente de argumentación  
K: Competencia a (alto), m (medio), b (bajo). V: Valoración.

**Cuadro 8. Resultados de la adecuación de los expertos a la metodología de la propuesta de evaluación clínica y tratamiento médico de los pacientes**

Aspecto	Relevante		Bastante Relevante		Muy Relevante		Total
	Nº.	%	Nº.	%	Nº.	%	
1	8	53,3	0	0,0	7	46,6	15
2	0	0,0	15	100	0	0,0	15
3	1	6,6	13	86,6	1	6,6	15
4	8	53,3	2	13,3	5	33,3	15
5	5	33,3	2	13,3	8	53,3	15
6	12	80,0	3	20,0	0	0,0	15
7	2	13,3	3	20,0	10	66,6	15
8	9	15,0	0	0,0	6	40,0	15
9	2	13,3	10	66,6	3	20,0	15
10	0	0,0	15	100	0	0,0	15
Total	47	31,3	63	42,0	40	26,6	150

Nota aclaratoria: \* por ciento calculado en base al total marginal de la fila

## **Anexo 12**

### **Propuesta de evaluación clínica y tratamiento médico para pacientes con esclerosis sistémica**

#### **Evaluación clínica.**

Etapa clínica I: afectación de sistema osteomioarticular, microvascular y piel, incluye los sistemas de mayor prevalencia inicial, con menor daño sistémico irreversible, susceptible a tratamiento médico por período más prolongado de tiempo y mejor respuesta a las opciones terapéuticas. Pacientes que se ubican en los percentiles de 0,49 a 1, según método estadístico aplicado.

Etapa clínica II: predominio de afectación de sistema digestivo y respiratorio, son proporcionales en cuanto a su aparición en afectación en el tiempo, susceptibles a tratamiento médico por esquemas protocolizados con mejor respuesta, mayor supervivencia a pesar de la irreversibilidad. Pacientes que se ubican de 0,39 a 0,48 según método estadístico aplicado.

Etapa clínica III: afectación para el sistema cardiovascular, sistema de diagnóstico tardío, síntomas inespecíficos, asintomáticos o subclínicos, su comportamiento agudo puede causar la muerte independientemente del tiempo de evolución, susceptible a tratamiento médico con progresión ascendente de daño orgánico y ocasionalmente irreductibilidad del proceso. Pacientes que se ubican en los percentiles 0,30 a 0,38.

Etapa clínica IV: afectación predominante para el sistema renal, potencialmente letal, independientemente del tiempo de evolución, las terapéuticas convencionales para este sistema no resuelven la situación de empeoramiento progresivo. Pacientes que se ubican en los percentiles 0 a 0,29; según método estadístico aplicado.

## ➤ Piel

Elementos clínicos para la piel presentes.

Test de Rodnan Modificado

Método para evaluar el engrosamiento cutáneo (Rodnan Modificado)

Escala 4 grados

Grado 0 = piel normal

Grado 1 = piel engrosada

Grado 2 = engrosamiento de la piel que no permite pinchar o pellizcar

Grado 3 =engrosamiento de la piel que no permite moverla

Áreas Anatómicas: 17

Zonas centrales: cara, superficie anterior del tórax y abdomen

Zonas bilaterales: dedos, dorsos de las manos, antebrazos, brazos, muslos, piernas, dorsos de los pies.

Puntuación máxima: 51 unidades.

Biopsia de piel. Descripción histológica con elementos diagnósticos para la enfermedad.

## ➤ SOMA

Elementos clínicos para este sistema. Artralgias y/o artritis, miositis, deformidades.

Elementos radiológicos. Aumento de partes blandas, osteoporosis yuxta-articular, pérdida de interlínea articular, erosiones, calcificaciones yuxta-articular o de partes blandas, reabsorciones óseas.

## ➤ Microvasculatura

Elementos clínicos: Raynaud, úlceras digitales y zonas distales de las extremidades.

### ➤ Sistema digestivo

Elementos clínicos. Regurgitaciones de contenido gástrico, pirosis, disfagia, alteraciones del hábito intestinal.

Elementos diagnósticos. Rx de esófago, estómago y duodeno contrastado. Retardo en el vaciamiento gástrico, alteraciones en la permeabilidad esofágica o estrechamiento esofágico.

Endoscopia. Reflujo gastroesofágico de diferentes grados de severidad, esófago de Barret, procesos inflamatorios de la mucosa esófago gástrica, gastroparesias.

### ➤ Sistema respiratorio

Índice de disnea.

Esquema para evaluar la disnea

0 = ninguna

1= disnea de esfuerzo después de dos tramos de escalera

2= disnea de esfuerzo después de un tramo de escalera

3 = disnea de esfuerzo con menos de un tramo de escalera o en el llano a su propio paso.

4 = disnea de reposo.

Rx de tórax AP: fibrosis pulmonar basal bilateral una vez establecida, derrame pleural.

Prueba funcional respiratoria (PFR) con un equipo (Ergocid- plus) se realizó una espirometría con inspiración y espiración forzada que nos permitió medir el volumen inspiratorio y espiratorio. Demuestra una limitación restrictiva y la prueba de difusión de CO aparece precozmente alterada y el estudio de gases en sangre muestra hipoxia con  $PCO_2$  normal; ambos sirven para el seguimiento de la

enfermedad y no de evaluación de gravedad, ya que las reducciones del 50 % o más de la transferencia gaseosa es índice de mal pronóstico.

Patrón restrictivo cuando hay una caída de la capacidad vital forzada (FVC) menor o igual a 80 %.

Intensidad:

- Ligero (79 - 65 %)
- Moderado (64 - 49 %)
- Severo (48 - 35 %)
- Muy severo (< de 34 %)

La tomografía computarizada (TC) de pulmón, método Imagenológico pulmonar de mayor sensibilidad y especificidad, logra demostrar fibrosis pulmonar hasta en el 90 % de los pacientes.

Las típicas imágenes de opacidad pulmonar en vidrio esmerilado aparecen en ambas bases pulmonares, también, opacidades lineales, reticulares, imágenes en panal de abeja, subpleurales o difusas, micronódulos, bronquiectasias cilíndricas y bandas parenquimatosas. Se realizó con un tomógrafo multicortes de 40 canales con reconstrucción multiplanal (MPR), cortes de 0,1 milímetros. Cada corte-*HRCT* fue valorado a cinco niveles: origen de los grandes vasos, a mitad del arco aórtico, carina principal, confluencia venosa pulmonar y un centímetro por encima del domo superior del diafragma.

La neumopatía intersticial se demuestra por la presencia de dos patrones de aspecto anormal en la (TC). Un patrón con aspecto de vidrio esmerilado definido por una densidad confusa aumentada del parénquima pulmonar, que constituye un patrón reticular fino de opacidades curvilíneas que determinan espacios radio transparentes entre uno y dos milímetros de diámetro.

En presencia de opacidades ligeras en vidrio esmerilado en la zona subpleural basal posterior, un limitado número de cortes en posición prono, fueron adicionados para excluir la posibilidad de efectos de gravitación que causan una aumentada densidad parenquimatosa.

Un segundo patrón con aspecto de panal de abejas es reticular mediano, definido como líneas subpleurales, septales engrosadas o bordes subpleurales parenquimatosos, los espacios aéreos tienen un diámetro entre tres y 10 milímetros. Se obtuvo una valoración semicuantitativa del deterioro radiológico pulmonar por medio del índice de Warrick.

Las lecturas y la evaluación semicuantitativa sobre la base de la puntuación visual de Warrick.<sup>16</sup>, fueron efectuadas por dos radiólogos. Cualquier diferencia en la interpretación fue resuelta por consenso. Las lesiones elementales fueron consideradas en la puntuación desde uno hasta cinco, de acuerdo con la gravedad fueron:

1. Las opacidades en vidrio esmerilado
2. Las irregularidades en los bordes pleurales.
3. Las líneas septales por engrosamiento de los tabiques interlobulares y las líneas subpleurales (engrosamiento lineal a 1 centímetro de la pleura).
4. En panal de abejas.
5. Áreas quísticas subpleurales de pared engrosada.

Además, la puntuación de Warrick asigna desde uno hasta tres de acuerdo con el número de segmentos afectados por cada tipo de lesión: una puntuación de uno, indica que la lesión está presente en uno a tres segmentos, una puntuación de dos, que esta se encuentra presente en cuatro a nueve segmentos y una puntuación de tres, que esta se encuentra presente en más de nueve segmentos.

Las puntuaciones para la gravedad y el grado de la lesión son adicionadas para proporcionar una puntuación-TC total que oscila entre cero y 30.

#### ➤ Sistema cardiovascular

Elementos clínicos. Disnea, taquicardia, cambios en cifras de TA, cianosis, edemas en zonas distales /o diferentes localizaciones.

Elementos diagnósticos auxiliares. Rx de tórax AP: fibrosis pulmonar basal bilateral una vez establecida, medición del área cardíaca, serositis.

EKG: inicialmente puede ser normal, luego cambios en dependencia del daño que provoque, sea isquémico, por derrame pericárdico o fibrosis miocárdica, con trastornos electrofisiológicos como arritmias y bloqueos de diferentes grados.

Ecocardiografía Doppler: permite estimar indirectamente la presión de la arteria pulmonar en reposo y ejercicio; además, permite excluir la enfermedad tromboembólica, medir la respuesta a determinados medicamentos vasodilatadores y aporta valiosa información de pronóstico, además de constatar derrame pericárdico, trastornos como disfunción ventricular sistólica y diastólica por compromiso miocárdico.

#### ➤ Sistema Renal

Elementos clínicos: orinas turbias, escasas, dificultad para orinar, hematuria macroscópica, edemas, hipertensión arterial.

Elementos diagnósticos auxiliares. Conteo de Addis de orina de dos horas, proteinuria de 24 horas, creatininas.

Otros estudios: hemograma completo, plaquetas, velocidad de sedimentación globular, glicemia, TGO, TGP, serología (VDRL), proteína C reactiva. Anticuerpos antinucleares, ICC, factor reumatoideo.



Se realiza recuento hemático periférico (hemograma con diferencial) a los 30 días de administrada cada pulso de CYC, con ajuste de la dosis si el conteo de leucocitos  $< 5 \times 10^9 \text{ mm}^3$ .

Evaluación final. Una vez terminado el tratamiento, se realiza un examen clínico completo, incluye la medición del índice de disnea, el índice de grosor cutáneo capacidad funcional y grado de afectación sistémica, los exámenes hematológicos, radiografía de esófago con contraste, endoscopia, radiografía de tórax, prueba funcional respiratoria, tomografía computarizada, EKG, ecocardiografía Doppler y estudios de la función renal.

### **Propuesta de tratamiento médico.**

Primera etapa de tratamiento: Comprende 12 meses de tratamiento médico. La CYC se administrará por vía endovenosa, primero se administrará 200 mililitros de dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 %, en caso de diabetes mellitus, en 30 minutos, y un ampolla de ondansetron de ocho miligramos para la prevención de las náuseas y vómitos.

El bulbo de 1 gramo de CYC, diluido en 30 mililitros de dextrosa al 5 %, y luego se administrará la dosis correspondiente a cada paciente, (de  $0,5 \text{ mg} \times \text{m}^2$  de superficie corporal a  $0,75 \text{ mg} \times \text{m}^2$  sin pasar de 1 gramo) en 200 mililitros de dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 %, con una duración de dos horas.

Por último se administrará 300 mililitros de dextrosa al 5 % o cloruro de sodio al 0,9 %, endovenoso, con una duración de 30 minutos.

La frecuencia de la CYC será mensual durante seis meses, y cada dos meses en los seis meses restantes.

La dosis de prednisona (tabletas de 5 miligramos) o prednisolona de 20 miligramos, será a 20 miligramos diarios durante cuatro semanas. La dosis inicial

será dos tabletas de 5 miligramos (prednisona) o media tableta de 20 miligramos de prednisolona dos veces al día, en horarios de 6.00 am y 6.00 pm, no se administrará en dosis única. Luego se comienza a disminuir 5 miligramos semanales hasta llegar a 10 miligramos diarios.

Segunda etapa de tratamiento: Comprende 12 meses de tratamiento médico. Se administrará la CYC en las mismas condiciones que la anterior etapa, pero cada dos meses.

La prednisona se administrará a una dosis diaria de 5 miligramos en horario de la mañana 6am.

Se realiza recuento hemático periférico (hemograma con diferencial) y transaminasas (TGO y TGP), a los 15 días de administrada la CYC, con ajuste de la dosis si el conteo de leucocitos sea inferior a  $5 \times 10^9 \text{ mm}^3$  y transaminasas con cifras de dos veces por encima del valor normal.

Ajuste de dosis. Se calculará dosis de CYC a razón de 0,25 mg/  $\text{m}^2$  a 0,30 mg/  $\text{m}^2$  de superficie corporal, sin pasar de 1 gramo la dosis total, en cada bolo.

El resto de los medicamentos utilizados se incluyen en la conducta terapéutica en dependencia del sistema afectado.

#### **Otros fármacos en dependencia de la afectación orgánica presente.**

- Afectación cutánea

Lubricantes tópicos y emolientes

Esteroides tópicos (hidrocortisona 1 %, triamcinolona 0,1 %)

Vitamina E (tabletas de 100 mg): una tableta diaria

- Sistema osteomioarticular

Artralgias, mialgias, tendinitis:

Antiinflamatorios no esteroideos (Aines):

Ibuprofeno (400 mg): 1200 a 2400 miligramos en 24 horas cada seis u ocho horas), o Indometacina (tabletas 25 mg): hasta 200 miligramos diario cada seis u ocho horas.

Corticoides: prednisona (tabletas 5 miligramos) o prednisolona (20 mg): 5 a 10 miligramos diarios si no hay mejoría con aines.

- Miositis

Corticoides: prednisona de 10 a 20 miligramos diarios

- Sistema digestivo

RGE, con esofagitis y/o disfagia:

Tratamiento preventivo

Evitar comidas antes de acostarse

Elevar la cabecera de la cama

Ingerir la comida en pequeñas cantidades y frecuentes

Evitar ropas ajustadas

Suspender tabaco, chocolate y grasas

Tratamiento medicamentoso

Omeprazol (cápsulas de 20 miligramos): 20 a 40 miligramos diarios más metoclopramida (tabletas de 10 miligramos): una tableta 30 minutos antes del desayuno, almuerzo, cena y al acostarse o domperidona (tabletas de 10 miligramos) o cimetidina (tabletas de 200 miligramos): una tableta en desayuno, almuerzo, cena y al acostarse más metoclopramida (tabletas de 10 miligramos), una tableta, 30 minutos antes del desayuno, almuerzo, cena y al acostarse más hidróxido de aluminio una tableta después de desayuno, almuerzo, cena y al acostarse o ranitidina (tabletas 150 miligramos): una tableta cada 12 horas más metoclopramida (tabletas 10 miligramos), una tableta 30 minutos antes de

desayuno, almuerzo, cena y al acostarse más hidróxido de aluminio, una tableta después de desayuno, almuerzo, cena y al acostarse.

La alteración del intestino corto y largo (distensión, dolor intermitente, alternancia entre diarrea y estreñimiento, pseudo obstrucción, crecimiento bacteriano):

Evitar bloqueadores de los canales del calcio y opiáceos.

Proquinéticos: metoclopramida (a la misma dosis) o eritromicina de 250 miligramos: 250 miligramos, una hora antes de las comidas.

Antibióticos (dos semanas de cada mes en pacientes con sospecha de mala absorción o crecimiento bacteriano).

Suplementos calóricos: vitaminas, hierro

- Sistema cardiovascular

Pericarditis. Aines o corticoides a 20 miligramos por día.

Miocarditis: sospechada ante una arritmia cardíaca, episodio de insuficiencia cardíaca y comprobada por ecografía. Tratamiento con IECA; captopril de 25 miligramos hasta 150 miligramos diarios o enalapril de 20 miligramos hasta 40 miligramos diarios, más anticálcicos nifedipino hasta 60 miligramos diarios, más corticoides prednisona 20 miligramos diarios e inmunosupresores (CYC a 2 mg/kg/día).

Arritmias: antiarrítmicos; de elección el diltiazem, en tabletas de 90 o 120 miligramos, a razón de 90 miligramos hasta 240 miligramos diarios.

- Sistema renal

Tratamiento de la hipertensión arterial:

Inhibidores de la ECA: captopril 150 miligramos diarios o enalapril 40 mg/día o anticálcicos: nifedipino hasta 60 mg/día o metildopa: hasta 1 200 mg/día.

Tratamiento de la crisis renal: paciente con presión diastólica de 110 mm Hg ó más con al menos dos de los siguientes síntomas: anemia hemolítica o función renal rápidamente cambiante:

Hospitalización

Captopril (tabletas de 25 miligramos), una tableta cada una hora hasta que la tensión arterial se controle (dosis máxima 450 miligramos diarios).

- Fenómeno de Raynaud

Proteger del frío los dedos de las manos y pies

Evitar el tabaquismo

Evitar el estrés

Aspirina: 81 mg diarios

Nifedipino (tabletas de 10 miligramos): 30 a 60 miligramos diarios o amlodipino (tabletas de 5 miligramos): hasta 10 miligramos diarios.

Diltiazem (tabletas de 90 y 120 miligramos) de 90 miligramos hasta 240 miligramos diarios.

Otras variantes:

Pentoxifilina (tabletas de 400 miligramos) una tableta cada ocho horas.

Anticoagulación con heparina: fraxiparina (0,3 o 0,6 ml), una jeringa de 0,6 ml subcutánea diaria durante 21 días o 0,3 ml cada 12 horas.

Oxigenación hiperbárica, al menos 10 sesiones.

En pacientes en estadios tardíos de isquemia y con una enfermedad estructural severa sin capacidad de vasodilatación, la indicación es la amputación.

## Anexo 13

**Tabla 3. Distribución de pacientes según antecedentes patológicos personales más frecuentes**

<b>APP</b>	<b>Nº.</b>	<b>%</b>
HTA	28	63,6
Cardiopatía isquémica	17	38,6
Anemia	12	27,2
Enfermedades Respiratorias	11	25,0
Diabetes Mellitus Tipo II	6	13,6

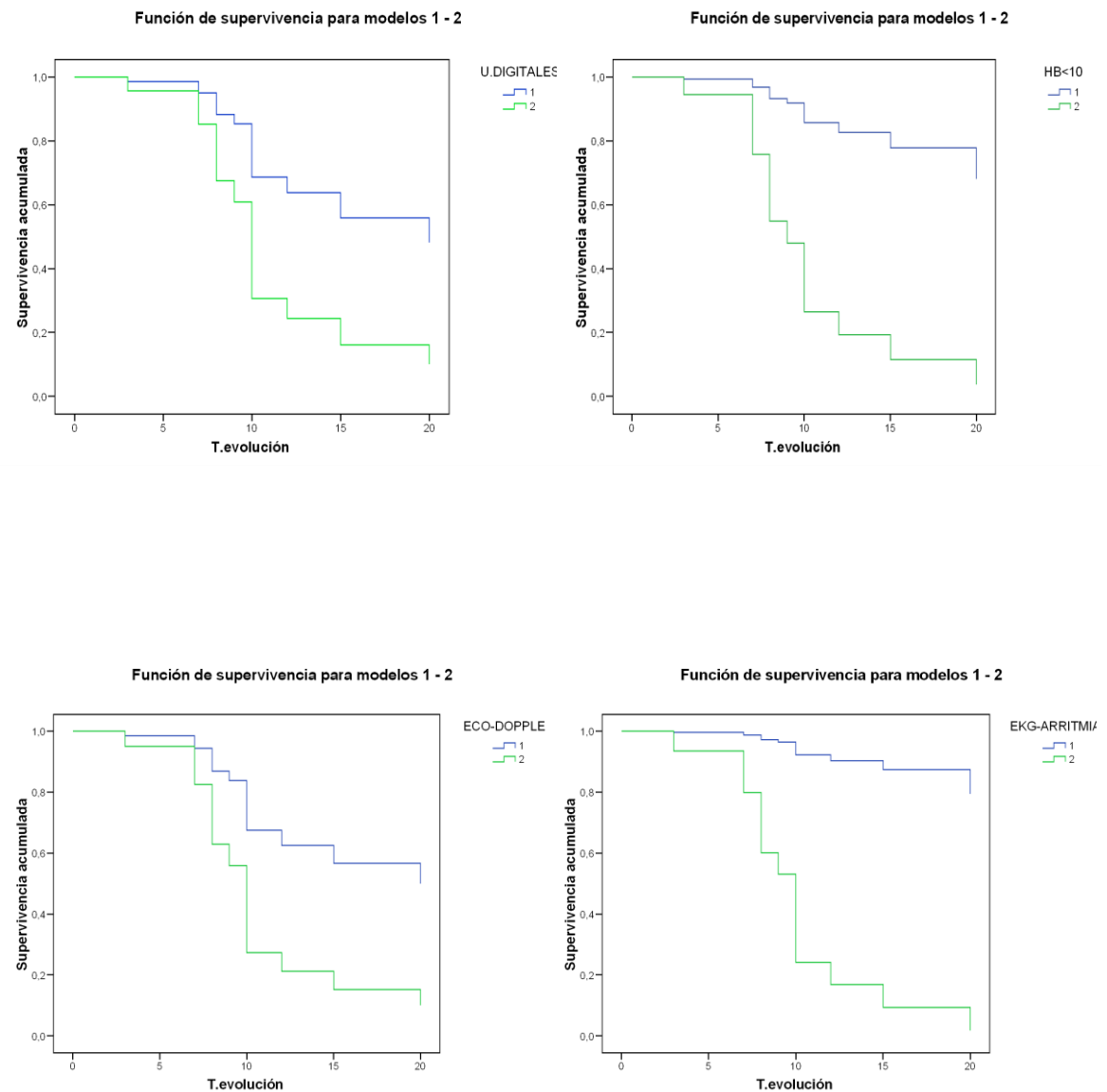
## Anexo 14

**Tabla 15. Procesamiento estadístico de la supervivencia de la serie de pacientes con esclerosis sistémica. Marzo 2015 a agosto 2020**

Resumen de procesamiento de casos			
N° total	N° de eventos	Censurado	
		N°	Porcentaje
44	17	27	61,3%
		Media	IC = 95 %
		Límite inferior	Límite inferior
20,065	1,920	16,302	23,828

La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado

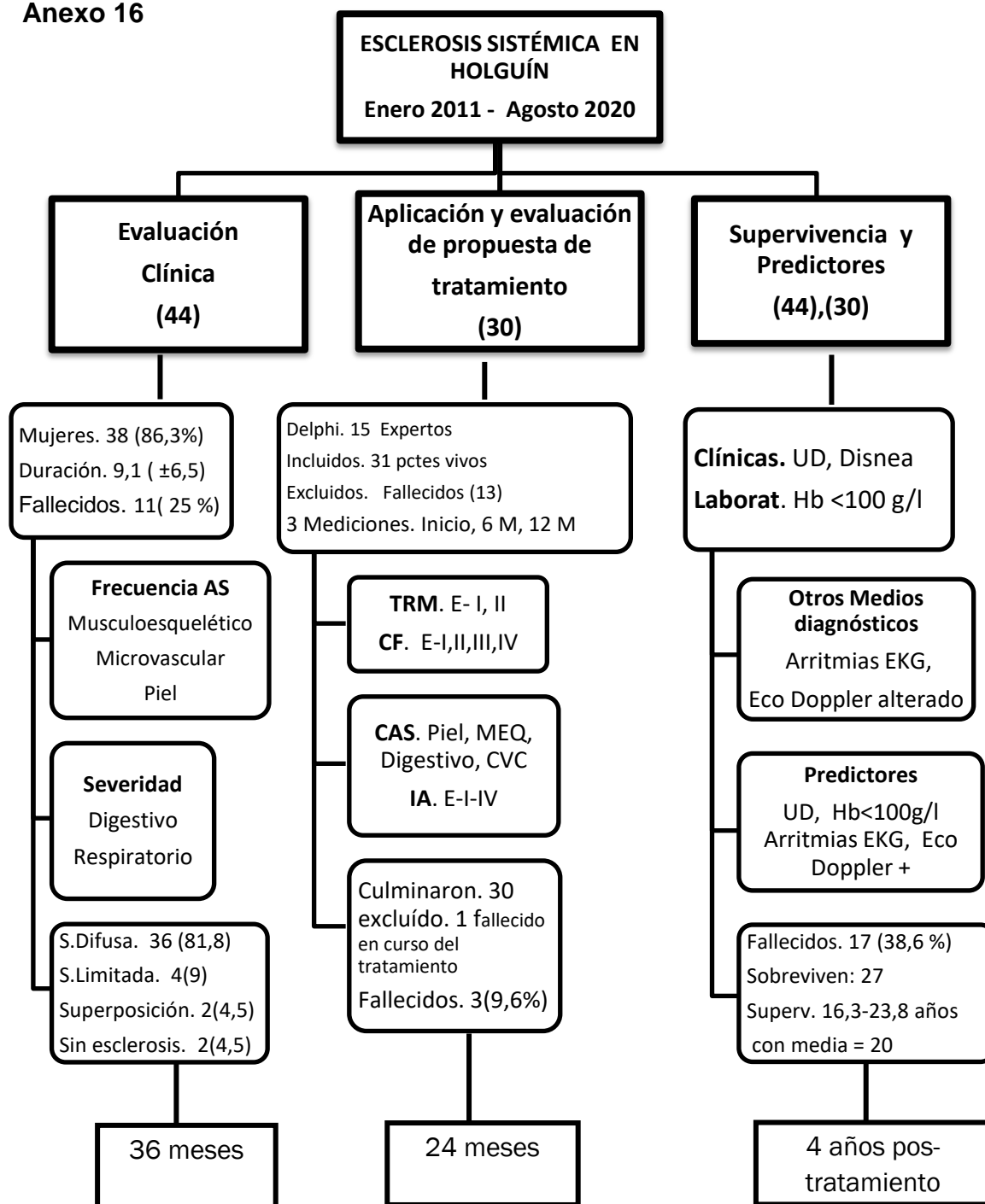
## Anexo 15



**Figura 8. Funciones de supervivencia de variables predictoras de muerte en pacientes con esclerosis sistémica (n= 44)**



## Anexo 16



**Figura 9. Momentos investigativos. Esclerosis sistémica en Holguín**

AS (afectación sistémica); TRM (Test de Rodnan Modificado); E (etapas clínicas); CF (capacidad funcional); CAS (criterios de afectación sistémica); IA (índice de actividad); UD (úlceras digitales).