

Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología
Volumen 20, Número 1; 2018 ISSN: 1817-5996
www.revreumatologia.sld.cu



ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín

Clinical epidemiologic patients' characterization with systemic sclerosis in Holguín

Susel Elisabet Remedios Batista ^I, Ernesto Montada Cedeño ^{II}, Raisa Rivas Carralero ^{III}

^I Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Reumatología. Asistente. Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Banes. Holguín, Cuba.

^{II} Especialista de 1er Grado en Reumatología. Instructor. Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Iñiguez Landín. Holguín, Cuba.

^{III} Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral y Bioestadística. Asistente. Hospital Pediátrico Octavio de la Concepción. Holguín, Cuba.

RESUMEN

La esclerosis sistémica, es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo de etiología desconocida con una incidencia que oscila, según las series publicadas, entre dos y 10 nuevos casos por millón de habitantes al año. Predomina en el sexo femenino. La edad media de debut es alrededor de los 40 años. En Cuba los estudios, a base de series escasas, revelan características clínicas, epidemiológicas de la enfermedad. Referente al compromiso de órganos internos obtienen predominio de sistema digestivo y respiratorio, así como algunas revisiones del tratamiento médico. En la provincia de Holguín no se conoce el comportamiento de los pacientes enfermos. Describir las características de estos enfermos en relación con variables epidemiológicas y clínicas de interés es el objetivo de este estudio de serie de casos con universo de 44 pacientes con diagnóstico de la enfermedad. La piel, el sistema musculoesquelético y el microvascular se afectan precozmente. Se asociaron a mayor índice de actividad y severidad, criterios clínicos como la afectación de órganos internos (TGI y respiratorio), eritrosedimentación acelerada e inmunocomplejos circulantes elevados. Las principales causas de muerte fueron la enfermedad renal y las infecciones graves.

Palabras Clave: Esclerosis sistémica, prevalencia, afectación sistémica, índice de actividad.

ABSTRACT

The systemic sclerosis, it is a disease generalized of the conjunctive tissue of ethiology been ignorant of with an incidence that you oscillate, according to the series published, between two and 10 new cases by million inhabitants a year. You predominate in the female sex. The half an age of debut is around the 40 years. The studies, on the basis of scarce series, reveal clinical, epidemiologic characteristics of the disease in Cuba. They get predominance from digestive and respiratory system, as well as some revisions of the medical treatment relating to the commitment of internal organs. The sick patients' behavior is not known at Holguín's province. Describing the characteristics of these sick persons relating to epidemiologic variables and clinics of concern it is the objective of this study of series of cases with universe of 44 patients with diagnosis of the disease. The skin, the system musculoesquelético and the microvascular affect themselves precociously. They joined bigger rate of activity and severity, clinical criteria like the affectation of internal organs (GIT and respiratory), accelerated eritrosedimentation and circulating elevated inmunocomplejos. The principal fatal causes were the renal disease and the grave infections.

Keywords: Systemic sclerosis, prevalence, systemic affectation, index of activity.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (ES), es una enfermedad generalizada del tejido conjuntivo de etiología desconocida con una incidencia que oscila, según las series publicadas, entre dos y 10 nuevos casos por millón de habitantes al año. Predomina en el sexo femenino, con una relación mujer/hombre que se sitúa entre 5-9/1. La edad media de comienzo es alrededor de los 40 años.¹⁻³

Actualmente el tratamiento está centrado en el control de síntomas y signos, así como el compromiso orgánico y no precisamente en un tratamiento de fondo, como se ha utilizado en otras enfermedades reumáticas en dependencia de la presentación en cada paciente.^{1,2} En E.U. la prevalencia es de 240 casos x millón de habitantes con una supervivencia del 81 % a los 7 años. Son susceptibles todos los grupos étnicos y raciales, con mayor prevalencia entre individuos de la raza negra, y una supervivencia general de 12 años.⁷⁻¹⁴

En Cuba los estudios, a base de series escasas, revelan características clínicas, epidemiológicas de la enfermedad. Referente al compromiso de órganos internos obtienen predominio de sistema digestivo y respiratorio, así como algunas revisiones del tratamiento médico sobre el uso de medicamentos como la D-penicilamina, la ciclofosfamida y utilización de oxigenación hiperbárica. Sobre supervivencia, en Pinar del Río, y La Habana, se constató 10 años, mientras que Santiago de Cuba alcanza alrededor de siete. En el orden inmunológico se abordan elementos diagnósticos asociados a la positividad de los anticuerpos antinucleares (ANA), y anticuerpos anticentrómero. A pesar de las limitaciones que ofrecen estos estudios, no disponibles en todos los niveles de atención del país.

En la provincia de Holguín los pacientes son seguidos por varios profesionales sin tener un registro único de las características de la misma en la región, si bien es una de las enfermedades reumáticas de

las llamadas conectivopatías, de menor incidencia y considerada por muchos autores como enfermedad rara, no deja de ser un problema para el reumatólogo.

Con este estudio nos proponemos describir las características clínicas de los pacientes con ES en relación a: afectación sistémica, tiempo de evolución, severidad de las áreas dañadas, índice de actividad y tratamientos médicos utilizados. Conocer las principales causas de muerte.

MÉTODOS

El diseño fue de serie de casos con inicio en enero del 2013 a enero del 2014; utilizando como universo a 44 pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de esclerosis sistémica en la provincia de Holguín, según criterios diagnósticos establecidos por Colegio Americano de Reumatología (ACR). Se aplicaron los instrumentos de evaluación validados para la enfermedad (TRM, capacidad funcional, criterios de afectación sistémica e índice de actividad). El análisis de los resultados se efectuó con la utilización del paquete estadístico: SPSS versión 15.0 para Windows. Se expusieron las características generales de los pacientes utilizando promedios, medias, porcentajes, desviación estándar. Se confeccionaron tablas de contingencia y se utilizó la prueba T con su variante prueba exacta de Fisher, para procesar variables cualitativas. Previa a la prueba T se aplicó el Kolmogorov Smirnov técnica de ajuste de bondad, el chi cuadrado que permitió medir la significación de asociación entre dos variables cualitativas.

RESULTADOS

Fueron del sexo femenino 38 (86,3 %) y seis del sexo masculino (14 %). Se tomó en cuenta el color de la piel con predominio para los blancos 32 (72,7%), negros y mestizos, 4 (9 %) y 8 (18 %) respectivamente, (tabla 1). La tasa de prevalencia fue estimada en 4,25 x cada 100,000 habitantes por año. Las características de la serie investigada mostró que la edad media fue de 51,4 (\pm 13,5) años. La duración de la enfermedad según el cálculo de la media en años, y después de comprobar la distribución normal de esta población (KS), fue de 8,7 \pm 6,9 años.

El 100 % de los pacientes presentaron algún daño orgánico. Para sistemas microvascular y musculoesquelético la afectación fue del 100 %, seguidos de la piel 42 (95,4 %), los órganos internos más involucrados fueron digestivo 41 (93,1 %), respiratorio 36 (81,8 %), cardiovascular 16 (36,3 %) y el renal 7 (15,9 %). El subtipo clínico predominante fue la forma difusa 36 (81,8 %); la forma limitada 4 (9 %), mientras que para superposición y sin esclerodermia fue de dos cada una para 4,5 %. [[Tabla 1](#)]

Tabla 1. Características de los pacientes con esclerosis sistémica.

Edad en años *	(media DE)	51,4 (± 13,5)
Sexo Femenino	Nº (%)	38 (86,3 %)
Color de la piel		
Blancos	Nº (%)	32 (72,7 %)
Negros	Nº (%)	4 (9 %)
Mestizos	Nº (%)	8 (18 %)
Duración de la enfermedad en años *	(media DE)	8,7 (± 6,9)
Pacientes afectación musculoesquelético	Nº (%)	44 (100 %)
Pacientes afectación Sist. Microvascular	Nº (%)	44 (100 %)
Pacientes afectación Piel	Nº (%)	42 (95,4 %)
Pacientes afectación Sist. Digestivo	Nº (%)	41 (93,1 %)
Pacientes afectación Sist. Respiratorio	Nº (%)	36 (81,8 %)
Pacientes afectación Sist. C vascular	Nº (%)	16 (36,3 %)
Pacientes afectación Sist. Renal	Nº (%)	7 (15,9 %)
Subtipos Clínicos de la enfermedad		
Sistémica Difusa	Nº (%)	36 (82 %)
Sistémica Limitada	Nº (%)	4 (9 %)
Síndrome de Superposición	Nº (%)	2 (4,5 %)
Sin esclerodermia	Nº (%)	2 (4,5 %)

* Edad: KS =0,668 Z = 1,052Z

* Duración enfermedad: KS= 0,219 Z = 0,726

Con menos de cinco y diez años de evolución presentaron daño entre el 93-100 % del universo de estudio, dando la medida de lo multisistémica de esta enfermedad, tal y como se clasifica dentro de su variabilidad clínica, pero con diferencias en cuanto al grado de severidad por órganos y sistemas. [Figura 1]

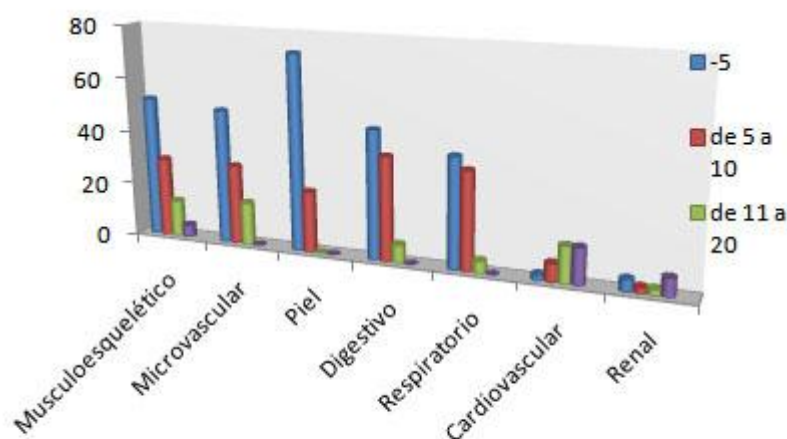


Figura 1. Tiempo de evolución y compromiso orgánico en pacientes con esclerosis sistémica.

En relación con las alteraciones de laboratorio y otros medios diagnósticos se asoció con la presencia de compromiso orgánico, como se representa en gráfico 2. La velocidad de sedimentación globular (VSG) mayor de 30 mm/h (84 %), la proteína C reactiva positiva (75 %), y el aumento de los inmunocomplejos circulantes (ICC) (68,1 %), desde estadios iniciales. Estudio endoscópico para el sistema digestivo relacionados con reflujo gastroesofágico (RGE) y disfagia, (93,1 %). La piel órgano sensiblemente afectado se asoció a cambios histológicos específicos de la enfermedad en la biopsia de piel, con el engrosamiento cutáneo de manos, tronco y cara (91 %). Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) con predominio de insuficiencia respiratoria restrictiva, para el pulmón (82 %). [Figura 2]

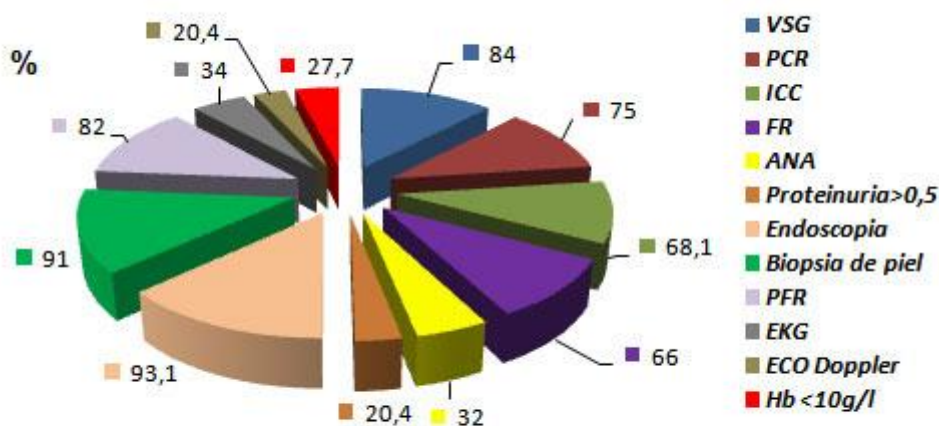


Figura 1. Alteraciones de medios diagnósticos en pacientes con esclerosis sistémica.

Los medicamentos utilizados en el tratamiento relacionados con la evolución de la enfermedad. La CYC fue el fármaco de mayor significación para la evolución favorable (p=0,000), además de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) (p=0,027) y la pentoxifilina (p= 0,030). Se

encontró asociación estadísticamente significativa con la existencia de evolución desfavorable al utilizar dosis superiores a 20 mg de prednisona por más de cuatro semanas ($p=0,040$) con riesgo de cinco veces más de tener un curso evolutivo sombrío con su empleo. El uso de Dpenicilamina ($p=0,020$), pero el riesgo relativo es menor que uno ($OR=0,13$), lo que significa que no puede ser considerado como un factor de riesgo para la evolución no favorable, mientras que la colchicina y otros medicamentos no se relacionaron con mejor evolución.

Los resultados relacionados con la asociación de los criterios de clasificación de la enfermedad y el grado de afectación sistémica (enfermos leves o intensos). En el análisis, resultó predominante la asociación del compromiso orgánico y la severidad, en el sistema digestivo la presencia de reflujo gastroesofágico, disfagia, cambios radiológicos y endoscópicos desde el inicio de la enfermedad, así como en el sistema respiratorio, aspectos positivos en la radiografía de tórax, (93,5 %), relativos a la enfermedad.

El índice de actividad para pacientes con ES predominó en los parámetros que miden medios diagnósticos, VSG > 30 mm/h e incremento de ICC (74,1 %) para ambos en la actividad intensa, en correspondencia con el sistema musculoesquelético (55 %) y digestivo (48,3 %) que mostraron mayor afectación en períodos de actividad; mientras que en la moderada fue más importante la afectación del sistema respiratorio (77,4 %) y microvascular (74,1 %). Las causas de muerte asociadas al tiempo de evolución, más frecuentes fueron la enfermedad renal 41,6 % (dentro de la cual predominó la insuficiencia renal aguda por nefropatía y la crisis renal esclerodérmica); seguida por infecciones graves (sepsis generalizada por bronconeumonías e infecciones del tracto genitourinario), en 4(33,3 %) de los fallecidos, ambas se presentaron antes de los 10 años de evolución de la enfermedad, mientras que las cardiovasculares por encima de los 10 años

DISCUSIÓN

El sistema musculoesquelético, el microvascular, la piel, y el digestivo fueron los más afectados, seguidos del aparato respiratorio y el cardiovascular, fue para el sistema renal el menor compromiso. En el estudio, las características sociodemográficas: edad, sexo, color de piel, ocupación, no mostraron asociación con la presencia de compromiso de órganos, por lo que consideramos que factores de índole medioambiental pudieran influir con más fuerza en esta afectación. En literaturas revisadas la exposición a: polvo de sílice, metales pesados, disolventes orgánicos como el cloruro de vinilo, plaguicidas, tintes de pelo, otros productos cosméticos, humos industriales procedentes del petróleo, aceite de colza muy utilizado en España y otros países europeos, y más reciente los implantes de silicona, se describen como posibles factores etiológicos importantes.^{1,13-15}

El autor considera que factores genéticos y medioambientales podrían determinar las características en la piel menos llamativas de los pacientes asentados hacia la costa norte de la región holguinera y de áreas suburbanas, a diferencia de los que habitan en los municipios hacia el sur, como Moa, Frank País y Sagua de Tánamo, que en otras zonas geográficas del país y del mundo. Fue citado el estudio en Pinar del Río que relacionó la mayor morbilidad y severidad en pacientes de Minas de Matahambre.¹⁴

La edad media de los casos fue de 51,4 ($\pm 13,5$) años y el tiempo de evolución medio de la enfermedad de 8,7 ($\pm 6,9$) años, autores coinciden que la edad de inicio más frecuente es entre la cuarta y quinta décadas de la vida. Ling y Johnston en Irlanda del Norte encontró 39 mujeres de 47 casos, en Seattle, E.U.A, se evidenció la predilección de la enfermedad por mujeres pocos años después del parto asociándose al desorden inmunológico consecuencia de los cambios hormonales y en la microvasculatura que ocurren durante la gestación.¹⁵

Una hipótesis relativamente nueva en la etiología de la ES, es la del microquimerismo. Las semejanzas en las manifestaciones clínicas, histopatologías y serológicas entre la reacción "injerto contra huésped" y la ES proveen fundamento a esta hipótesis. Estas incluyen el compromiso cutáneo, esofágico y pulmonar, así como, la producción de autoanticuerpos específicos.^{1,9,13,14,16} A pesar de estos estudios, hasta la actualidad, el papel de las células microquiméricas en la patogenia de la enfermedad no es esclarecida completamente.¹⁷⁻²⁷ Un hijo del sexo masculino pudiera inducir una respuesta auto inmune materna más eficaz, provocando la eliminación de las células fetales, por otro lado el sexo femenino por tener más semejanzas a las células maternas (ausencia de cromosoma Y) pudiera encontrar más dificultad para ser reconocidas como antígeno externo e inducir una tolerancia inmunológica, de ahí una fuerte demostración en la frecuencia en la ascendencia femenina.²⁸

La asociación del sexo femenino como predominante se corresponde con lo que se describe en cuanto al género para esta enfermedad, más frecuente en mujeres en edad fértil, o se presenta en edades comprendidas entre los 30 y 50 años en las que por lo general ha concluido la actividad reproductiva, por cuanto se describe en la literatura picos de edad en su debut.^{29-32,35}

Estudios previos han reflejado resultados divergentes en cuanto a la asociación con la etnia, variable entre regiones del planeta, muy vinculada al nivel socioeconómico, en la aparición de la enfermedad, periodos de actividad así como ocurrencia de complicaciones.^{29,30} Revielle y colaboradores enmarcan diferencias sociodemográficas, clínicas y serológicas entre hispanos, afroamericanos negros, con un predominio por predisposición genética a MHC clase II, detección de anticuerpos anti RNP y autoanticuerpos en mayor proporción que otros grupos, destacándose elementos potencialmente genéticos de la raza negra a desarrollar la enfermedad con mayor severidad. No obstante en nuestra área geográfica no existen recientes estudios que aborden el comportamiento étnico y otros aspectos particulares de la esclerosis sistémica. En este trabajo, se destaca que los de piel negra presentaron enfermedad más intensa, de los ocho mestizos tres fallecidos (8/3) y de cuatro de piel negra, tres (4/3) según la serie investigada, no significativo por existir una proporción mayor de pacientes de piel blanca en la casuística de la provincia de Holguín. En La Habana, en 34 pacientes, 26 (76.4 %) fueron del sexo femenino y 8 (23.52 %) del masculino, con 24 (70.5 %) blancos y el resto negros y mestizos (29.5 %). Promedio de edad 41.6 años DS/ 11 y tiempo promedio de evolución de la enfermedad 7,4 ± 5,3.²⁵

Las manifestaciones clínicas iniciales predominantes durante los primeros cinco años, correspondió a los cambios de piel en el 95,4 % de los casos, con dos pacientes con la forma clínica sin esclerosis de piel, pues dentro del espectro clínico de la enfermedad pueden ser diversos grados de severidad de la afectación de piel. Estudios realizados en América plantean del 90-95 % de los casos con manifestaciones en piel y un 5 % para la forma sin esclerodermia, en Cuba se ha descrito del 97-100% en provincias con estudios epidemiológicos realizados.²⁴⁻²⁶ Hay pacientes con escaso compromiso de la piel durante años y en quienes es difícil realmente hacer el diagnóstico. Otros presentan elementos suficientes que no dejan dudas, fundamentalmente de las partes distales. La forma difusa, en cambio, suele cursar rápidamente con progresión del compromiso cutáneo de distal a proximal, cara y tronco.¹³⁻¹⁸

Las manifestaciones más frecuentes en todo el proceso evolutivo corresponden a las musculoesquelético (100 %). Pero en el tiempo de cinco años se evidenció el 81,8 %. Walker, Van den Hoogen, entre otros autores han encontrado hasta un 90 % de afectación con predominio del dolor, limitación de la movilidad articular, con poliartralgias y poliartritis también en periodos de actividad de la enfermedad.¹⁵⁻¹⁸ Posteriormente cuando la sinovitis desaparece, los cambios cutáneos característicos son los responsables de las limitaciones y deformidad articular, manos en garras,

ofrecen un aspecto distintivo ante los cambios típicos de la piel que subyace al hueso mostrando dedos finos y fríos (esclerodactilia) que hacen marcadas diferencias con secuelas articulares que generan otras enfermedades del tejido conectivo.^{13-15,25}

Tomando como referencia el estudio de Reyes Llerena, obtuvo la participación musculoesquelética en 16 (47 %) con artritis de manos 9 (26.4 %); poliartralgias 7(20.1 %); retracciones articulares y resorción de falanges en 4(11.7 %).²⁵ El RGE comprobado en los pacientes desde estadios iniciales como manifestación clínica, radiológica, endoscópica, y luego la disfagia (93,3 %) convence que la afección digestiva superior está presente en la serie.

Estudios realizados en E.U., España, Francia y Alemania establecen la relación entre la progresión de la enfermedad y el incremento de la presión entre las secciones anatómicas del esófago con disminución evidente en la peristalsis de los 2/3 inferiores, asociados luego a dilatación de esta porción y pérdida del tono del esfínter esofágico inferior. Lo anterior condiciona el reflujo, la esofagitis, ulceraciones y estenosis, el llamado Síndrome de Barret, como una de las más severas complicaciones RGE que incrementa el riesgo de aparición de adenocarcinoma, aunque el índice demostrado no es elevado.^{25,27,33,34}

Como resultado de esta investigación se constató una prevalencia del compromiso orgánico en el 100 % de los pacientes, otras investigaciones en diversos países son coincidentes.^{22,27-29} Los dominios piel, musculoesquelético, y microvascular, seguidos del sistema digestivo fueron los más afectados inicialmente, según tiempo de evolución, sin embargo relacionados con el grado de severidad en pacientes más intensos predominaron el sistema digestivo y respiratorio. Estos figuran dentro de los más comprometidos en el mal pronóstico, en varios de los estudios, teniendo en cuenta que el compromiso de la microvasculatura es el sustrato etiopatogénico del daño orgánico y multisistémico.¹⁻⁵

El Fenómeno de Raynaud es la manifestación más frecuente de la patología vascular subyacente. Las úlceras digitales; la infección casi siempre acompañante puede progresar a gangrena, osteomielitis y requerir la amputación en algunos casos. También es la manifestación clínica inicial más habitual y su presencia durante la evolución de la enfermedad se puede observar en casi todos los pacientes. En la forma limitada, generalmente precede a la induración cutánea en varios años, mientras que en la difusa casi no hay diferencia temporal entre la afección cutánea y el vasospasmo.⁶⁻¹²

En otros estudios se comportó de forma similar, con la diferencia, que en este trabajo, la piel se encontraba menos intensamente afectada que otros órganos según severidad, coincidentemente se obtiene en biopsia 91 % de positividad de cambios histológicos compatibles con la enfermedad. Se considera afectación de carácter severo a nivel del riñón cuando se desarrollan crisis renales determinantes de hipertensión acelerada y fallo renal agudo. Desde el punto de vista cardiaco, la miocarditis, pericarditis y arritmias son elementos de severidad, así como a nivel pulmonar, cambios consistentes en fibrosis pulmonar severa con disminución de la capacidad vital menor de 55 %.^{22,25}

No es de manera frecuente el reporte del daño a nivel de órganos internos en una proporción elevada desde estadios iniciales, ejemplo, piel (95 %), digestivo entre 50-60 % a los diez años, respiratorio 60 % a los cinco, el cardiovascular entre el 40 % para la sistémica limitada y 60 % para la sistémica difusa, más menos a los diez, en nuestra área geográfica. La afectación digestiva fue severa, relativo a la disfagia en 5/16 (31.2 %), en la serie estudiada en La Habana.²⁵

En esta serie la afectación del dominio sistema digestivo y respiratorio han sido prácticamente proporcionales en los cinco y diez primeros años evolutivos, mientras que para el sistema

cardiovascular el incremento se asocia sobre los diez años de evolución, relacionado con factor de muy mal pronóstico con riesgo de morir para estos pacientes.^{22,24,30}

El estudio que nos sirve de referencia reporta que el aparato respiratorio estuvo afectado en 9 (26.4 %) por insuficiencia respiratoria restrictiva, determinada por estudios radiológicos y PFR. En dos pacientes hubo signos de hipertensión pulmonar evaluados por EKG, ecocardiografía, en uno de ellos, cateterismo cardíaco. En este grupo de pacientes con afectación respiratoria el 87.5 % tenían asociadas manifestaciones musculoesquelético y del TGI.²⁵

El dominio menos afectado fue el sistema renal, en el tiempo menor de cinco años, mientras que en el mayor de diez años sumó cuatro pacientes, de ellos la instauración de lesiones renales irreversibles fueron en cinco, que resultaron fallecidos. Las manifestaciones renales, cuando aparecen, son las que progresan más rápidamente; se desarrolla una nefropatía grave por hiperplasia de la capa íntima de las arterias del riñón, que puede preceder a hipertensión acelerada o maligna de comienzo brusco y es la causa de una insuficiencia renal rápidamente progresiva e irreversible, que puede resultar fatal en pocos meses.^{1,2,10,20,25}

Puede haber influido en el menor porcentaje de daño renal, el tratamiento de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad como la neumonitis intersticial difusa en el curso de la ES con CYC en diferentes esquemas terapéuticos no uniformes, en dependencia del criterio del reumatólogo de atención, disponibilidad del medicamento, aceptación de la terapéutica por el paciente, entre otros elementos, así como la incorporación de los IECA para el tratamiento de la hipertensión arterial y en la propia enfermedad como reno protector, teniendo en cuenta cierta profilaxis para este sistema.^{20,22} Se evidenció en la literatura que el compromiso renal fue la causa principal de muerte de la ES, hasta el advenimiento de los IECA. Este fue el mayor avance en esta enfermedad en los últimos 30 años, la supervivencia aumentó del 15 % al 76 %.^{10, 22}

El tiempo de evolución de la enfermedad es una de las tres variables que de forma independiente se asociaron con la presencia de más compromiso orgánico. El mayor tiempo de evolución favorece la aparición de comorbilidades por la propia enfermedad y la influencia de tratamientos utilizados. Sobre los diez años se incrementa la afectación de órganos que son de consecuencias más letal para el paciente como es el caso del sistema cardiovascular y renal.

Las causas más evidentes de la letalidad coincidentemente en las literaturas se corresponden con la toma del sistema renal, el menos dañado pero el más letal a los efectos de la severidad del daño orgánico.^{10,13-15,25} Además el uso de medicamentos que no favorecen a la ES como es el caso de los diuréticos, beta bloqueadores, entre otros, indicados en los pacientes sin tener en cuenta el proceso microvascular generalizado de la enfermedad, que no fueron evaluados por no tener manera de verificar la adherencia a los diferentes tratamientos antes de los pacientes ingresar en el estudio. Reyes Llerena y colaboradores, obtienen que seis pacientes (17.6 %) tuvieron afectación renal, y de ellos, dos presentaron: proteinuria, retención de azoados con niveles de creatininas elevados, crisis hipertensivas y un paciente fue nefrectomizado.²⁵

Los síntomas cardíacos son inespecíficos, frecuentemente asintomáticos y subclínicos, y su diagnóstico es tardío. Los pacientes con crisis renal o HTAP pueden presentar compromiso miocárdico secundario a estos fenómenos pero esta diferencia es más académica que real ya que es difícil separar una de otra y, probablemente, haya componentes de ambas en los pacientes.^{22-23,27} La HTAP se presenta en cerca del 15 % de los pacientes con esclerodermia sistémica; es más frecuente en la forma limitada que en la difusa (60 % vs. 40 %). Puede manifestarse en forma primaria sin compromiso parenquimatoso

pulmonar, por HTAP, aislada, por una vasculopatía pre capilar, o como una forma secundaria a la fibrosis pulmonar y determinada por la hipoxia crónica. En algunos pacientes, la evolución es benigna y refleja sólo la lenta progresión de la patología vascular propia de la enfermedad.^{13,14,22,23,31-33}

La nefropatía de la esclerodermia sistémica es mucho más frecuente en la forma difusa y se caracteriza por alteración de la función renal e HTA. A diferencia del compromiso renal de otras enfermedades autoinmunes difusas del tejido conectivo, no es inflamatorio, sino producido por el daño de vasos medianos y pequeños, propio de la enfermedad, que causa isquemia e hipoxia glomerular progresiva. Su presentación más característica es la crisis renal esclerodérmica y ocurre en cerca del 10 % del total de los pacientes con franco predominio en la forma sistémica difusa (25 %), y sólo en 1 % de la sistémica limitada.^{20,22,25} Otras literaturas plantean que la crisis renal esclerodérmica puede aparecer precozmente en el curso de la enfermedad; alrededor del 75 % de los casos la presentan en los primeros cuatro años de evolución; eventualmente, en pacientes con mínima esclerodermia cutánea, en el caso específico de la serie estudiada dos pacientes fallecen durante el primer año de la enfermedad por esta causa, pero se hace más evidente en pacientes con más de diez años de evolución.^{9-12,16}

Otra de las variables que de forma independiente se asoció con el compromiso orgánico, en este caso de laboratorio clínico, fue la VSG acelerada (84 %) al inicio de la enfermedad, y proteína C reactiva positiva, en segundo lugar (75 %). Este hallazgo ha sido reportado en otras investigaciones, sobre todo su asociación con el debut de la enfermedad y sus periodos de actividad como reactante de fase aguda, el dominio más coincidente con estos parámetros fue el musculoesquelético, seguido del digestivo y respiratorio.^{10,34,35}

Estas alteraciones de laboratorio han mostrado asociación con enfermedad activa, cuya presencia justificaría a su vez el uso de corticosteroides e inmunosupresores. Medicamentos que han sido asociados a la presencia de actividad inflamatoria sistémica. Investigadores han reportado relación de la actividad de la enfermedad con la presencia de alteraciones orgánicas funcionales eventuales o permanentes, las primeras pueden ser susceptibles a cambios.³³⁻³⁵

Desde el punto de vista inmunológico además se destacan inmunocomplejos circulantes positivos (68,1 %) por encima del predominio que arrojaron los ANA (32 %), así como el FR positivo (66 %), que en actividad intensa alcanzan el 74,1 %, clasificaron en periodos activos además, la positividad de PFR, también los elementos diagnósticos del sistema digestivo, y microvascular. Estudio realizado en Cuba, encontró cifras bajas de hemoglobina en 18 % de los pacientes y la VSG acelerada en el 61 % de los mismos. Se realizó la determinación del FR que fue positivo en 4 (11.6 %), ANA positivo en 9 (26 %).²⁵

La ES en su forma clínica sistémica, al igual que el resto de las enfermedades difusas autoinmunes del tejido conectivo, presenta una variedad de autoanticuerpos que tienen valor como auxiliares diagnósticos, sugieren el mayor compromiso específico de ciertos órganos internos, por ello, pueden ser indicadores pronósticos, sin embargo el uso de distintas técnicas y su falta de estandarización hacen que la interpretación sea difícil.^{5,14,15,22,25}

Los corticosteroides permanecen entre las principales opciones de tratamiento de los pacientes con ES, pero su contribución al desarrollo de daño para el sistema renal se ha considerado importante en estados de agravamiento como crisis renal esclerodérmica, que dan al traste con la vida del paciente.^{24,25,34,35} Terapéuticas convencionales para este sistema no resuelven la situación de

empeoramiento progresivo.^{22,24} PANLAR plantea hasta dosis superiores a 15 mg como sensiblemente perjudiciales, dicho uso no supera como en otras conectivopatías los posibles beneficios.¹⁴

En este trabajo predominaron alteraciones metabólicas y polineuropatías, comprobados al obtener estabilidad clínica, desaparición de síntomas y signos sugerentes al disminuir dosis esteroidea a su mínima expresión (5 mg/día). Existieron casos excepcionales por no poder usar fármacos modificadores de la enfermedad (FAMCAR) al ocasionar reacciones adversas intolerantes, así como comorbilidades como Diabetes Mellitus y crisis de artritis gotosa aguda, donde fue necesario mantener dosis de prednisona de 10-15 mg/día.

Conclusiones. La piel, el sistema musculoesquelético y el microvascular se afectan precozmente. Se asociaron a mayor índice de actividad y severidad, criterios clínicos como la afectación de órganos internos (TGI y respiratorio), eritrosedimentación acelerada e inmunocomplejos circulantes elevados. Las principales causas de muerte fueron la enfermedad renal y las infecciones graves relacionadas con un tiempo de evolución entre siete y 10 años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Simeón CP, Fonollosa V, Vilardell M. *Epidemiología y clasificación de la esclerosis sistémica (esclerodermia)*. En *Avances en esclerosis sistémica (esclerodermia)*. Barcelona: Ed. Marge Médica Books; 2009:21-40.
2. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K. et al. *BSR and BHPH guideline for the treatment of systemic sclerosis*. *Rheumatology*. 2016;55:1906-10
[doi:10.1093/rheumatology/kew224](https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew224).
3. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Pla, CarlesTolosa-Vilella, MD. *Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis. Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death*. *Medicine*. 2015;94(43):e1728
4. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R. *Prognostic model based on nail fold capillaroscopy for identifying Raynaud's phenomenon patients at high risk for the development of a scleroderma spectrum disorder*. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2174-182
5. HachullaE, Hatron PY, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P, Jaussaud R. *Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study*. *Ann Rheum Dis*. [internet]. 2015 May 20 [Citado 2014 Mayo 23]. Disponible en: https://scholar.google.com/cu/scholar?output=instlink&q=info:-grBN6FRBSoJ:scholar.google.com/&hl=es&as_sdt=0,5&scillfp=190338316444520161&oi=lle
6. Nikpour M, Baron M. *Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies*. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:131.
7. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, MichelB, Distler O. *Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice*. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54:1454-8.
8. 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 2014 Mayo 23];66:1129-31. Disponible en: www.annrheumdis.com

9. Domsic RT, Dezfulian C, Shoushtari A. Endothelial dysfunction is present only in the microvasculature and microcirculation of early diffuse systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(Suppl. 86):S154-60.

10. Soriano A, Afeltra A, Shoenfeld Y. Is atherosclerosis accelerated in systemic sclerosis? Novel insights. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26:653-7.

11. Sehra ST, Kelly A, Baker JF, Derk CT. Predictors of inpatient mortality in patients with systemic sclerosis: a case control study. *Clin Rheumatol.* 2016;35:1631-5.

12. García de la Peña Lefebvrea P. Aspectos clínicos novedosos en la esclerodermia. *Rheumatol Clin.* [Internet]. 2008 [citado 22 mayo 2015];4(1):45-9. Disponible en: <http://www.reumatologiaclinica.org/es/aspectos-clinicos-novedosos-esclerodermia/articulo/S1699258X08761400/>

13. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A, et al. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. *Rev Cubana de Reumato.* [Internet]. 2014 [citado 2016 Jun 22]16(3). Disponible en: <http://www.revcomed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2230/794>

14. Fériz A.R, Louis M.R, Espinoza R.L, Khamashta M, Cerinic M.M, Sanmartí R, et al. Enfermedades inflamatorias reumatológicas. Cap. 18. Bogotá: Ed. PANLAR; 2016. págs; 397-419.

15. De Segovia A. Tratado Hispanoamericano de Reumatología: Vol. II. Bogotá: Ed. Schering Plough; 2007

16. Rodríguez Reyna TS, Morelos Guzmán M, Hernández Reyes P. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54:647-54.

17. Pope JE, Johnson SR. New Classification Criteria for Systemic Sclerosis. [Internet]. 2015 [Citado 10/10/16];41(3):383-98. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=pope>

18. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* [Internet]. 2013 [citado 25 abr 2014];65(11):2737-47. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38098/abstract>

19. Valentini G, Marcoccia A, Cuomo G, Iudici M, Vettori S. The concept of early systemic sclerosis following 2013 ACR/EULAR criteria for the classification of systemic sclerosis. 2014 [citado 21 abril 2015];10(1):38-44. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=valentini>

20. EULAR 2017. Nuevas herramientas permiten mejorar la detección precoz de la esclerosis sistémica. *Rev. El med.interactivo. España.* [Internet]. 2017 [Citado 20 Agosto 2017]. Disponible en: <http://www.elmedicointeractivo.com/articulo/sociedades/nuevasherramientas-permiten-mejora-deteccion-precoz-esclerosis-sistemica-artritis-reumatoide/20170615153057112290.html>

21. Meune C, Avouac J, Aïssou L, Allanore Y. Systemic sclerosis-related acute myocardial infarction definition. *Am J Med.* 2014;127:e37.
22. Cantarini L, Rigante D, Vitale A, Napodano S, Sakkas LI, Bogdanos DP, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulins (IVIG) in systemic sclerosis: a challenging yet promising future. *Immunol Res.* 2015;61:326-37.
23. Martínez AH, Llerena GAR. Medición de actividad lúpica en pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico (LES). *Rev Cubana de Reumatol.* (2000);2(1).
24. Rodríguez Hernández JF, Iglesias Sánchez JL, Dueñas Miranda MC, Díaz Domínguez MA, Díez Cabrea M, Esclerosis Sistémica: Aspectos epidemiológicos clínicos en la provincia de Pinar del Río. *Rev. CubReumatol.* 2000;2(1):19-26.
25. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, López Cabreja G, Hernández Derivet C, Hernández Derivet C, Álvarez Rubén M, Martínez Larrarte JP, Álvarez Villanueva RR. Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. *Rev Cubana de Reumatol.* [Internet]. 2014 [citada 2017 Marzo 23];16(1):346-55. Disponible en: http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/366/html_1
26. Jiménez Fuste. Evaluación del comportamiento clínico epidemiológico de la Esclerosis Sistémica Progresiva en Ciudad Habana. *Rev. Cubana de Reumatol.* 2001.
27. Remedios Batista SE. Mortalidad y principales causas de muerte en pacientes afectados por Esclerosis Sistémica en la Provincia de Santiago de Cuba (1995-2001). (Tesis). Santiago de Cuba. Hospital Provincial Saturnino Lora; 2002.
28. López Mantecón AM, Hernández Cuellar MI, Prada Hernández D, Molinero Rodríguez C, Reyes Pineda Y. Esclerosis sistémica y embarazo. *Rev Cubana de Reumatol.* [Internet]. 2015 [citado 2017 Marzo 23];15(2). Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/207/261>
29. Taylor Jiménez B, Guerra Castro M, Hernández Pía N, Lima Cuellar E, Rodríguez Soria N, Álvarez Escobar MC, Oxigenación Hiperbárica: una opción terapéutica en Esclerosis Sistémica Progresiva. *Rev Cubana de Reumatol.* [Internet]. 2005 [citado 2017 Marzo 23];7(7-8):34-40. Disponible en: <http://blog.kowalczyk.info/software/sumatrapdf/>
30. Pérez Campos D, Estévez Del Toro M, Peña Casanovas A, González Rojas PP, Morales Sánchez L, Gutiérrez Rojas AR. Are high doses of prednisone necessary for treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis? *Rheumatol. Clin.* [internet] 2012 [citado 23 Marz.2014];8(2):58-62. Disponible en: [http://www.elsevier.es/en/linksolver/pdf/pii/S1699-258x\(11\)00375-5](http://www.elsevier.es/en/linksolver/pdf/pii/S1699-258x(11)00375-5)
31. Remedios Batista SE, Velázquez Grass A, Del Campo Avilés E, Torres Pérez L, FernándezPortelles A. Ciclofosfamida en el tratamiento de la esclerosis sistémica. *Correo Científico Médico.* [internet]. 2015 [citado 28 ene 2016];19(4):706-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560
32. Remedios Batista SE, Carralero Rivas R, Cedeño Montada E, Pérez Jardinez R, Alberteris Rodríguez A, Calzadilla Columbié C. Impacto social de una conducta terapéutica diferente para la esclerosis

sistémica. *Correo Científico Médico*. [internet]. 2017 [citado sep 2017];21(1):219-35. Disponible en: <http://www.revcomed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/>

33. Lepri G, Guiducci S, Bellando S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, Marco MC. Evidence for esophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:124-8.

34. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Solier L, López Mantecón A M, Delgado Ferreira I, Almendariz Díaz M, et al. Manifestaciones gastrointestinales severas en pacientes con Esclerosis Sistémica. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Cub de Reumatol*. [Internet]. 2007 [citado en agosto 2016];9(10):15. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>

35. Remedios Batista SE, Rivas Carralero R, Montada Cedeño E, del Campo Avilés E, Pérez Torres L, Caselles Fajardo HL. Supervivencia en pacientes con esclerosis sistémica en la provincia de Holguín. *Rev Cubana Reumatol*. [Internet]. 2017 [citado 22 Agosto 2017];19(2):65-72. Disponible en: <http://www.revreumatologiasld.cu/index.php/reumatologia/article/view/546>

Los autores refieren no tener conflicto de intereses.

Recibido: 12 de diciembre de 2017

Aprobado: 19 de enero de 2018

Autor para la correspondencia. Dra. Susel Elisabet Remedios Batista. Correo electrónico. suseler@infomed.sld.cu

Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Banes. Holguín, Cuba.