

## **Evolución del índice de actividad en pacientes con esclerosis sistémica tratados con ciclofosfamida y prednisona**

Evolution of the index of activity in patients with systemic sclerosis treated with cyclophosphamide and prednisone

Susel Elisabet Remedios Batista<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6702-3421>

Alfredo Antonio Hernández Martínez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7666-9056>

Neuris Bairan Torno<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7362-2984>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Hospital Clínico Quirúrgico Carlos Font Pupo. Banes, Holguín, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ), Servicio de Reumatología. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [suseler@infomed.sld.cu](mailto:suseler@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo donde ocurre inicialmente la vasculopatía y persiste durante toda la enfermedad. El índice de actividad revela un periodo crítico de la enfermedad.

**Objetivo:** Evaluar la evolución clínica del índice de actividad de pacientes con esclerosis sistémica para determinar si el esquema terapéutico aplicado disminuye los síntomas de actividad sistémica.

**Métodos:** Estudio cuasi experimental terapéutico de 31 pacientes atendidos en el Hospital Lucía Ñínguez Landín de Holguín que se dividieron en dos grupos según las etapas clínicas obtenidas del índice de desarrollo integral desde marzo del 2013 hasta marzo del 2016: el grupo A (etapas clínicas I y II) con 16 pacientes y el grupo B (etapas clínicas III y IV) con 15 pacientes. La evolución se evaluó según variables del instrumento al inicio, a los 6 y 12 meses de aplicado el esquema terapéutico. Se utilizó la prueba T o la prueba exacta de Fisher cuando los valores eran igual a 3 o menores. El cálculo de la media, análisis porcentual y la prueba de Wilcoxon se usaron para conocer la relación de variables en el tiempo.

**Resultados:** El esquema terapéutico aplicado, previa validación, mejoró el índice de actividad de los pacientes de ambos grupos A y B (en etapas clínicas tempranas y tardías). Al evaluar el índice de actividad, en esta serie predominó la actividad moderada, tanto a los 6 como a los 12 meses durante el tratamiento médico. En ambos grupos la mejoría del índice de actividad fue significativa, tanto para la actividad moderada como para la intensa, más notable a partir de los 12 meses con  $p \leq 0,05$  para el grupo A. Hubo baja susceptibilidad para la mejoría de los sistemas gastrointestinal y respiratorio, en el transcurso de la evaluación de este índice.

**Conclusiones:** Se alcanzó mejoría en el índice de actividad de pacientes con esclerosis sistémica, con el esquema terapéutico aplicado, con estabilidad clínica y humoral desde las etapas iniciales de la enfermedad.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica; terapéutica; índice de actividad.

## ABSTRACT

**Introduction:** The systemic sclerosis is an autoimmune disease of the connective tissue where the vasculopathy happens initially and persist during all the disease. The immune component starts since the inflammatory process triggers off but he diminishes until you dwell on the evolutionary course and it is substituted for fibrosis, this ends pathogenic acquires great significance in the process. The index of activity reveals a critical period of the disease.

**Objective:** Evaluating patients' clinical evolution of the index of activity with systemic sclerosis with the applied therapeutics.

**Methods:** The study was quasi-experiences (or secondary prevention). In order to determine if the therapeutic applied scheme decreases symptomatology of its systemic activity. You started in March of the 2013 to March of the 2016, with duration of 24 months. They were 31 patients that split into two groups according to the clinical stages obtained of Comprehensive Development Index. In the group to (clinical stages I and II) 16 patients and in the group B (clinical stages III and IV) 15 patients. The evolution evaluated according to variables of the instrument of evaluation the start, to the six and 12 months itself of once the therapeutic scheme was applied. The T utilized the proof itself, or exact Fisher's proof when moral values were all the same or minor to three, the statistical significance determined in  $p \geq 0.05$  itself. The calculation of the stocking, percentage analysis, and Wilcoxon's proof to know the relation of variables through the time.

**Results:** The therapeutic applied scheme, previous validation, you improved the index of activity of the patients of both groups A and B that is in clinical premature and overdue stages. In the activity moderated for the group A statistical significance for system microvascular (0.023) and respiratory (0.025) to the six months, and to the 12 months' skin (0.023) and microvascular (0.006). For the intense activity significant improvement to the six months for musculoskeletal (0.005) and rheumatoid positive factor (0.008), to the 12 months' significant improvement for musculoskeletal (0.004); and examine of laboratory like erythrocyte sedimentation rate (0.008) circulating immune complexes (0.005), and rheumatoid factor (0.003). For the group B in the moderate activity significant improvement for respiratory system existed (0.014), and cardiovascular (0.020) that kept to the 12 months, added up its digestive system (0.008). Evident level improvement of skin (0.004), circulating immune complexes (0.008) and rheumatoid factor were caught up within the intense activity to the 12 months (0.014).

**Conclusions:** Improvement in the index of activity of patients with systemic sclerosis, with the therapeutic scheme applied, with clinical stability and humoral from initial stages of the disease was caught up with.

**Keywords:** systemic sclerosis; therapeutic; index of activity.

Recibido: 15/05/2020

Aprobado: 12/09/2020

## Introducción

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune del tejido conectivo en la que ocurre inicialmente la vasculopatía y persiste durante toda la enfermedad. El componente inmunitario inicia desde el instante en que se desencadena el proceso inflamatorio que se mantiene por un tiempo, pero disminuye hasta que se detiene en el curso evolutivo de la enfermedad y se sustituye por fibrosis, la cual adquiere gran significación en el proceso patogénico.<sup>(1)</sup>

Todo lo anteriormente citado hace inferir que la intensidad del modelo terapéutico debe basarse en el tratamiento más intenso desde el inicio de la enfermedad. Relacionar el tratamiento con la expresividad clínica, cuando tiene lugar, casi siempre es tardío e

irreversible el daño vascular. Es necesario vincular el tratamiento médico al acontecer patogénico de la esclerosis sistémica para lograr mejores resultados.

Los instrumentos utilizados para la evaluación de esta enfermedad, ya validados en el consenso de expertos de la liga europea y americana, han sido la guía para el desarrollo de las investigaciones que existen en el mundo.<sup>(2)</sup> Pueden dividirse en tres grupos:

- Los que evalúan solo el grado de afectación cutánea (Test de Rodnan Modificado).
- Los que exploran la extensión y gravedad de las alteraciones de los diferentes órganos y sistemas (criterios de afectación sistémica y el índice de actividad).
- 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 [MHISS]).

En este trabajo se abordó el índice de actividad, según el validado por el grupo de expertos de la Liga EUSTAR en el año 2002. Los periodos críticos de la enfermedad se demuestran mediante el índice de actividad. Se produce la exacerbación de parámetros clínicos y humorales, que pueden desencadenar estados de agravamiento, consecuencias fatales para el paciente o conducir a la muerte.<sup>(1,2,3,4)</sup>

El objetivo de este trabajo es evaluar la evolución clínica del índice de actividad de pacientes con esclerosis sistémica con la terapéutica aplicada.

La ciclofosfamida (CYC) es uno de los inmunosupresores más utilizados en la enfermedad, y de los más estudiados. Algunos autores reportan resultados alentadores y otros le confieren una eficacia moderada.<sup>(5,6,7)</sup> La prednisona es el medicamento de elección, pero tiene particularidades que la diferencian de su modo de empleo en otras enfermedades del colágeno.<sup>(1,4,6)</sup>

## **Métodos**

El estudio fue cuasi experimental terapéutico (o prevención secundaria) para determinar si el esquema terapéutico propuesto disminuye las manifestaciones clínicas de actividad sistémica. Inició en marzo del 2013 a marzo del 2016, con una duración de 24 meses, en el Hospital Clínico Quirúrgico Lucía Íñiguez Landín de Holguín.

Se incluyó a 31 pacientes con diagnóstico de esclerosis sistémica que se dividieron en dos grupos según las etapas clínicas obtenidas del índice de desarrollo integral aplicado.<sup>(3,5)</sup> En

el grupo A (etapas clínicas I y II) se incorporaron 16 pacientes y en el grupo B (etapas clínicas III y IV), 15 pacientes, teniendo en cuenta el diferente compromiso de daño orgánico.<sup>(5)</sup> A todos los pacientes se les solicitó la firma del consentimiento informado, para el uso del esquema terapéutico validado en la investigación, antes de su aplicación.

La evolución se evaluó según variables del instrumento de evaluación índice de actividad al inicio, a los 6 y 12 meses de aplicado el esquema terapéutico. La incorporación de los pacientes a la terapéutica fue hasta marzo de 2014.

En ambos grupos se utilizó el mismo esquema terapéutico con una combinación de CYC a razón de 0,75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal sin sobrepasar 1 g por cada dosis el primer año de tratamiento; con frecuencia mensual durante 6 meses, y luego cada 2 meses los restantes 6 meses. El segundo año cada 2 meses hasta completar los 24 meses.

La prednisona se administró a una dosis inicial de 20 mg durante 4 semanas y luego se disminuyó la dosis a 5 mg semanal hasta 5 mg diarios.<sup>(6)</sup>

Criterios de inclusión para este momento investigativo:

- Pacientes con esclerosis sistémica sin contraindicaciones para el uso de CYC.
- Voluntariedad para participar.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con contraindicaciones para el uso de CYC.
- Pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica según el volumen espiratorio forzado en un minuto y capacidad vital forzada (VEF-1 /CVF >70 %) de lo pronosticado.
- Pacientes con trastornos que afectan la función pulmonar como: infarto del miocardio agudo, insuficiencia cardiaca, enfermedad valvular grave, enfisema e hipertensión pulmonar.

Criterios de salida:

- Suspensión voluntaria del tratamiento.
- Leucopenia persistente por debajo de  $3 \times 10^9 \text{ mm}^3$ , infecciones graves y neoplasias.
- Reacciones adversas graves al tratamiento que persisten por más de 5 días, a pesar de las medidas para minimizarlas.

El instrumento de evaluación índice de actividad utilizado fue validado por el grupo de expertos de la Liga EUSTAR en el año 2002, con una escala desarrollada que incluye 10 aspectos de la enfermedad, con el nombre de *Score* de índice de actividad (Tabla 1). Contiene 10 aspectos de la enfermedad; por cada uno de ellos la puntuación es de 0 a 3, y la calificación contempla cada criterio. El resultado en la sumatoria total de 1: actividad mínima; de 2 a 20: actividad moderada; mayor de 20: actividad intensa; se considera 30 la actividad máxima.

Para conocer la asociación de las variables cualitativas analizadas, se empleó la prueba T o la prueba exacta de Fisher cuando los valores eran igual a tres o menores, el grado de significación se fijó en  $p \leq 0,05$ . El cálculo de la media, el análisis porcentual y la prueba de Wilcoxon se usaron para conocer la relación de variables a lo largo del tiempo, los que completaron el análisis estadístico de los resultados.

**Tabla 1** - Instrumento de evaluación índice de actividad

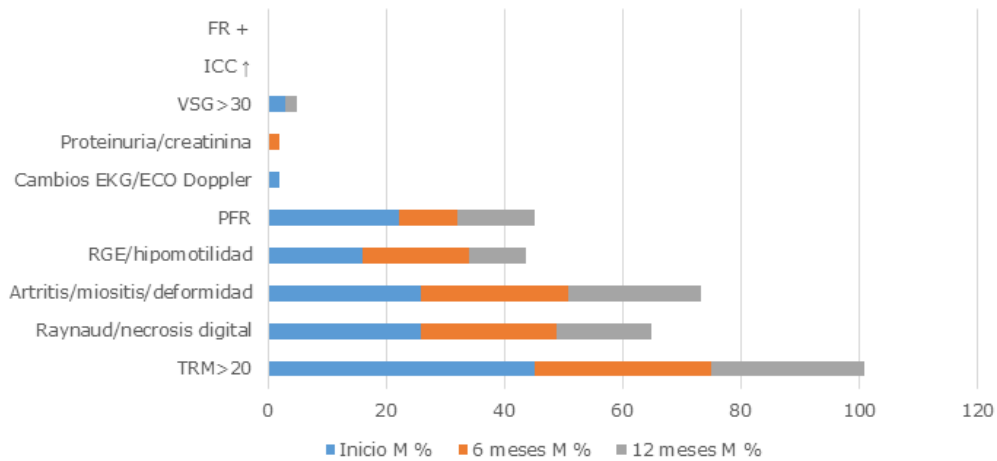
Aspectos a evaluar	Criterios	Actividad	
		Moderada	Intensa
Piel	TRM >20		
Vascular	Síndrome de Raynaud/necrosis digital		
SOMA	Artritis/miositis/deformidad		
Digestivo	RGE/hipomotilidad esofágica		
Respiratorio	PFR: Ligera=1, Moderada=2, Severa=3		
Cardiovascular	Cambios EKG/ECO Doppler		
Renal	Proteinuria/creatinina		
Laboratorio	VSG>30		
Inmunológicos	Inmunocomplejos circulantes ↑		
	Factor reumatoideo +		

*Leyenda:* EKG: electrocardiograma; TRM: células T de memoria residentes; RGE: reflujo gastroesofágico; PFR: prueba de función respiratoria; VSG: velocidad de sedimentación globular.

## Resultados

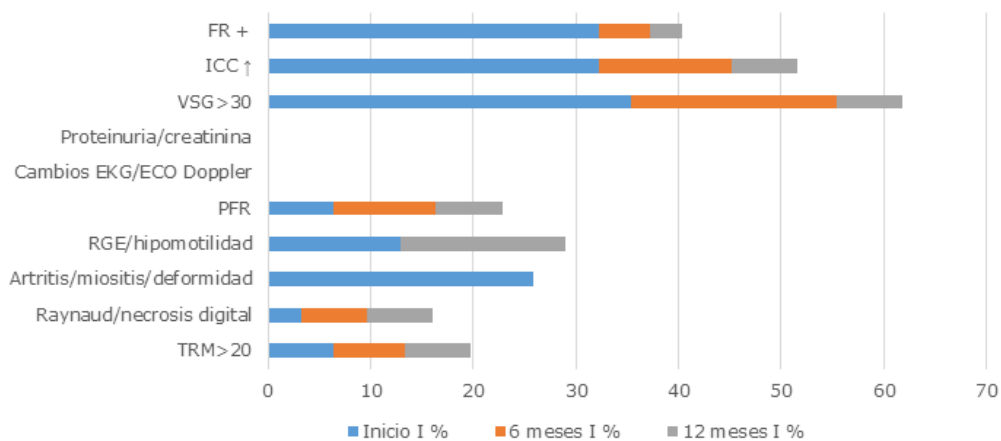
Al evaluar el índice de actividad, en esta serie predominó la actividad moderada, tanto a los 6 como a los 12 meses durante el tratamiento médico.

En las figuras 1 y 2 para la actividad moderada en el grupo A (etapas clínicas I y II) se muestra la mejoría evidente para el factor reumatoideo y a los 6 y 12 meses con  $p=0,023$  y  $p=0,006$ , respectivamente, para la piel con células T de memoria residentes (TRM) ( $p=0,023$ ), así como el RGE con  $p=0,014$  a los 12 meses.



*Legenda:* FR: factor reumatoideo; ICC: inmunocomplejos circulantes; VSG: velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación; EKG: electrocardiograma; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RGE: reflujo gastroesofágico; TRM: células T de memoria residentes.

**Fig. 1** - Índice de actividad moderada en pacientes con esclerosis sistémica en el grupo A.

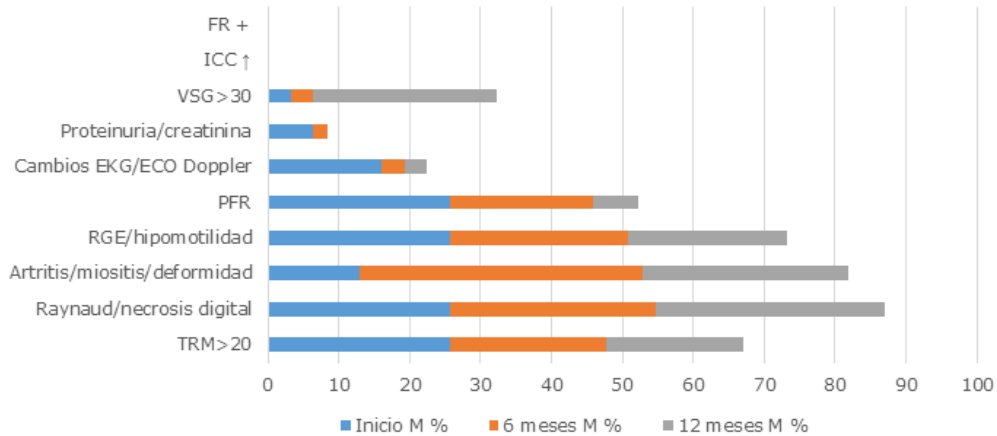


*Legenda:* FR: factor reumatoideo; ICC: inmunocomplejos circulantes; VSG: velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación; EKG: electrocardiograma; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RGE: reflujo gastroesofágico; TRM: células T de memoria residentes.

**Fig. 2** - Índice de actividad intensa en pacientes con esclerosis sistémica en el grupo A.

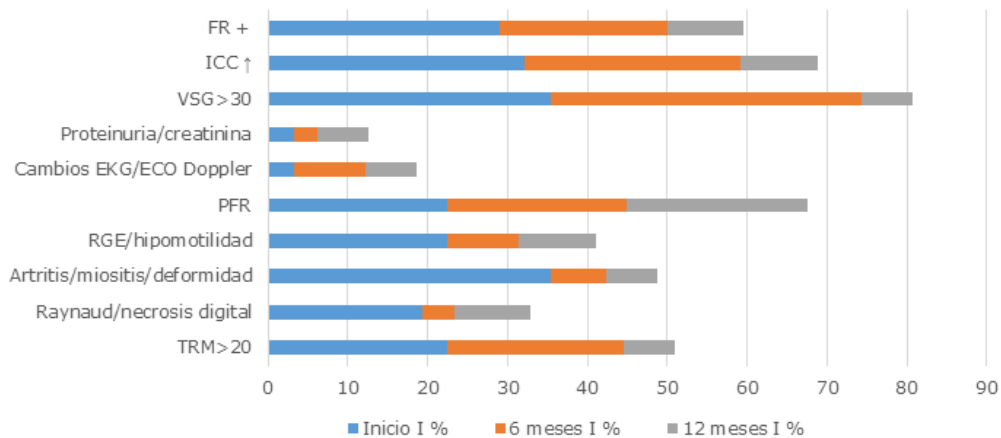
A los 6 meses, hubo mejoría significativa en la actividad intensa para los siguientes criterios: sistema musculoesquelético ( $p=0,005$ ) y a los 12 meses ( $p = 0,004$ ); estudios de laboratorio como VSG > 30 mm/h ( $p= 0,008$ ); ICC con  $p= 0,005$  a los 12 meses; y el factor reumatoideo positivo a los 6 y 12 meses ( $p= 0,008$  y  $p= 0,003$ , respectivamente).

En las figuras 3 y 4 se muestra cómo el grupo B (etapas clínicas III y IV) presentó mejoría significativa en la actividad moderada a los 6 y 12 meses en el ecocardiograma Doppler ( $p=0,020$  y  $p=0,015$ ), así como en las PFR a los 6 y 12 meses ( $p= 0,014-0,001$ ).



*Leyenda:* FR: factor reumatoideo; ICC: inmunocomplejos circulantes; VSG: velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación; EKG: electrocardiograma; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RGE: reflujo gastroesofágico; TRM: células T de memoria residentes.

**Fig. 3 - Índice de actividad moderada en pacientes con esclerosis sistémica en el grupo B.**



*Leyenda:* FR: factor reumatoideo; ICC: inmunocomplejos circulantes; VSG: velocidad de sedimentación globular o eritrosedimentación; EKG: electrocardiograma; PFR: pruebas funcionales respiratorias; RGE: reflujo gastroesofágico; TRM: células T de memoria residentes.

**Fig. 4 - Índice de actividad intensa en pacientes con esclerosis sistémica en el grupo B.**

En la actividad intensa hubo mejoría evidente para los criterios relacionados con TRM a los 12 meses ( $p=0,023$ ); RGE e hipomotilidad para el sistema digestivo a los 6 y 12 meses ( $p=0,008$  y  $p=0,014$ ). Los exámenes de laboratorio y otros auxiliares, a los 6 y 12 meses como ICC ( $p=0,025$  y  $p=0,008$ ), así como el factor reumatoideo positivo con  $p=0,014$  a los 12 meses.

Se concluyó que en ambos grupos la mejoría del índice de actividad fue significativa, tanto para la actividad moderada como la intensa, más notable a partir de los 12 meses con  $p \leq 0,05$ , para el grupo A.



Se demostró baja susceptibilidad para la mejoría de los sistemas gastrointestinal y respiratorio, en el transcurso de la evaluación de este índice.

## Discusión

Fue llamativo cómo el índice de actividad alcanzó una mejoría más significativa en etapas clínicas tempranas (I y II) que, en las más avanzadas con mayor compromiso de órganos internos, mejor reversibilidad y menor índice de actividad, de ahí la evolución más favorable con la terapéutica aplicada. Esto confirmó la necesidad de terapéuticas agresivas y protocolizadas desde etapas tempranas de la enfermedad, considerada por muchos autores como grave desde su diagnóstico.<sup>(3,4,5,6,7,8,9)</sup>

En las etapas III y IV se evidenció una actividad inestable con picos de exacerbaciones, donde las diferentes variables no logran disminuir de forma significativa la actividad sistémica de la enfermedad, a pesar de que mantiene estabilidad en la evolución clínica y función de órganos vitales como el corazón y los riñones.<sup>(5)</sup>

La CYC, como agente alquilante, afecta a las células de división rápida, altera el ciclo celular, disminuye las células B y T, la proliferación celular y la producción de anticuerpos; como consecuencia, modifica la respuesta humoral y celular.<sup>(3,4)</sup>

El mecanismo de acción anteriormente descrito no distingue las células alteradas de las normales, e induce el estado de inmunosupresión.<sup>(1,3,4,7,8)</sup>

El empleo de la CYC es amplio en la gama de las enfermedades reumáticas, donde sus efectos secundarios pueden ser prevenibles y controlables. En la esclerosis sistémica ha demostrado su poder inmunosupresor, efectos antiinflamatorios y antifibróticos importantes.<sup>(9,10,11,12)</sup>

En el caso específico de la CYC, se muestra experiencia en su uso desde 1997, diversas publicaciones reportaron su aplicación en diferentes esquemas, dosis y vías de administración.

Inicialmente fue ensayada en la enfermedad intersticial pulmonar y en las crisis renales. La observación de los pacientes tratados evidenció mejoría clínica en otros órganos y sistemas como la piel, musculoesquelético, microvascular, digestivo y cardiovascular. Es más eficaz si el tratamiento se administra antes del compromiso funcional. Se sugiere la necesidad de la inmunosupresión a largo plazo para mantener la respuesta favorable inicial.<sup>(9,10,11,12)</sup>

Es importante reconocer la diversidad de los resultados con el tratamiento de CYC en la comunidad científica en el mundo, relacionado con limitaciones de los diseños de estudio,

el escaso número de pacientes por series de estudio, las dosis utilizadas, la combinación o no con dosis de esteroides, el tiempo de evolución de la enfermedad al emplear el medicamento, así como el tiempo de uso y la vía de administración.

Se comprobó que no ofrece iguales ventajas cuando se emplea sola la CYC que asociada a esteroides. Ensayos clínicos multicéntricos a doble ciegas con CYC por vía oral a dosis menor de 2 mg/kg o igual durante 1 año han reportado efectos significativos pero modestos sobre la disnea, la función pulmonar y el engrosamiento cutáneo.<sup>(13)</sup>

Un ensayo clínico multicéntrico a doble ciegas con placebo controlado concluyó que la administración de CYC intravenosa con esteroide oral durante 6 meses, seguida de azatioprina oral durante 1 año, en pacientes con fibrosis pulmonar, estabiliza la función respiratoria.<sup>(14)</sup>

Las dosis de CYC utilizadas varían de un estudio a otro, así como los esquemas de tratamientos. *Herrick* y otros<sup>(15)</sup> emplearon una dosis por vía intravenosa de 500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal mensual durante 6-12 meses, mientras que por vía oral 1-2 mg/kg/día durante 12 meses, al cabo de este tiempo se cambió a metotrexate o azatioprina.

Otro de los esquemas contempló la posología inicial en infusiones intravenosas mensuales de 600 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, durante 6 meses. Si la respuesta es clínicamente favorable (mejora de las pruebas de función pulmonar y de las pruebas de imagen), la frecuencia puede reducirse a cada 2 meses durante otro medio año, luego cada 3 meses, y, por último, cada 6 meses.<sup>(16,17)</sup>

Como alternativa a la administración intravenosa, se puede emplear la vía oral, en dosificación continua de 2 mg/kg/día durante 1 año, se reevalúa la respuesta al final del tratamiento, según autores españoles integrantes del Consenso General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y de la Sociedad Argentina de Dermatología.<sup>(16)</sup>

En La Habana el estudio realizado en el Hospital Hermanos Ameijeiras puso en práctica dos protocolos. Uno para un grupo A: se administró CYC en pulsos intravenoso a razón de 0,75 mg a 1 g/m<sup>2</sup> de superficie corporal (dosis máxima 1 g) mensual, durante 6 meses y bimensual los 6 meses restantes, más prednisona a 1 mg/kg/día durante 4 semanas, y después se fue disminuyendo la dosis a razón de 5 mg cada 2 semanas hasta llegar a 10 mg. Al grupo B se le administró CYC a igual dosis y de igual forma que el primer grupo, unida a prednisona por vía oral 10 mg diaria.<sup>(18)</sup>

La investigación demostró que ambos grupos de tratamiento se favorecieron, con un perfil de seguridad bueno para el tratamiento de la afectación pulmonar y cutánea en la esclerosis sistémica.<sup>(18)</sup>

Derivado de resultados de estudios procedentes de ensayos clínicos, el uso de CYC fue considerado por EULAR, en el Congreso de Barcelona del 2009, para el tratamiento de la esclerosis sistémica. Se recomendó que los pacientes afectados fueran tratados desde estadios tempranos para lograr una mejor respuesta.<sup>(19)</sup>

La asociación a esteroide se sugirió a dosis menor de 20 mg, y en caso de factores de riesgo de desarrollar crisis renal aguda se indicó por debajo de 10 mg diarios. Entre 1998 y el 2008 la mayoría de los estudios publicados tenían como centro determinar la mejor dosificación de los esteroides. Se comprobó que dosis por encima de 15 y 20 mg por un periodo de 1-6 meses se asociaba a incremento de las crisis renales, mientras que bajas dosis no se asociaron con el incremento de la actividad para este sistema.<sup>(13,14)</sup>

Estudios controlados con placebo a doble ciegas demostraron efectos favorables sobre la actividad cutánea y pulmonar. Su principal indicación es la alveolitis, pero también se usa en las vasculitis y gangrenas distales rápidamente progresivas en pulsos de 500 mg a 1 g, seguidos de la administración por vía oral de 100 mg/día.<sup>(14,15,16,17,18)</sup>

Estudios prospectivos abiertos comparan los efectos entre el uso de inmunosupresores como CYC y micofenolato de mofetil. Hasta ahora no se contemplan relevantes diferencias, pero continúan las series de estudios.<sup>(16,19)</sup>

Está demostrado que un paciente con esclerosis sistémica y afectación grave de un órgano tiene mayor probabilidad de involucrar a otros órganos en la evolución de la enfermedad.

En la literatura se plantea que estas alteraciones asociadas a enfermedad activa justifica el uso de tratamientos más agresivos, entre ellos esteroides e inmunosupresores, por la presencia de actividad inflamatoria sistémica, con alteraciones que pueden ser eventuales, susceptibles a cambios o permanentes que dejen secuelas o conduzcan a la muerte.<sup>(3,4,5,6,7,16,17,18,19)</sup>

Las evidencias y recomendaciones de las guías prácticas e investigaciones de varios países del mundo, incluyendo el área geográfica de las Américas, han constituido un punto de partida para establecer un referente nacional que contemple un mejor manejo del paciente con esta enfermedad.<sup>(20,21,22)</sup>

## **Conclusiones**

El índice de actividad en pacientes con esclerosis sistémica alcanzó una mejoría significativa con el esquema terapéutico aplicado, con estabilidad clínica y humoral desde las etapas iniciales de la enfermedad.

### Referencias bibliográficas

1. Fériz AR, Louis MR, Espinoza RL, Khamashta M, Cerinic MM, Sanmartí R, *et al.* Enfermedades inflamatorias reumatológicas. Ed. Producciones Científicas Ltda. PANLAR; 2016. p. 397-419.
2. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, del Campo Avilés E, Torres Pérez L, Fernández Portelles A. Mecanismos etiopatogénicos en la esclerosis sistémica. CCM. 2016 [Acceso 22/06/2019];20(1):[aprox 11 p.] Disponible en: <https://www.revcomed.sld.cu>
3. Remedios Batista SE, Montada Cedeño E, Rivas Carralero R. Caracterización clínica epidemiológica de pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. Rev Cubana Reumatol. 2018 [Acceso 30/04/2019];20(1). Disponible en: <https://www.revreumatologia.sld.cu/>
4. 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. 2007 [Acceso 23/05/2019];66:1129-31. Disponible en: <https://www.annrheumdis.com>
5. Remedios Batista SE, Rivas Carralero R, Montada Cedeño E, Reyes García D. Estadios clínicos en pacientes con esclerosis sistémica en Holguín. (Original). Rev Cubana Reumatol. 2018 [Acceso 23/12/2019];20(2). Disponible en: <https://www.revreumatologia.sld.cu/>
6. Remedios Batista SE, Rivas Carralero R, Montada Cedeño E, del Campo Avilés E, Torres Pérez L. Validación de los expertos acerca de la conducta terapéutica a seguir con los pacientes con esclerosis sistémica. Rev Cubana Reumatol. 2018 Dic [Acceso 30/04/2020];20(3):e605. Disponible en: <https://scieloprueba.sld.cu>
7. Reyes Llerena GA, Guibert Toledano ZM, López Cabreja G, Hernández Derivet C. Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba. Rev Cubana Reumatol. 2014 [Acceso 23/05/2020];6(1):[Aprox 12 p.]. Disponible en: <http://www.revreumatologia.sld.cu>

8. Pellar RE, Pope JE. Evidence-based management of systemic sclerosis: Navigating recommendations and guidelines. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 [Acceso 12/01/2020];46(6):767-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
9. Hachulla E, Bagou G, Ganansia O, Lefort H, Leroy C. Esclerodermia sistémica. Francia: Centros de Referencias de Enfermedades Raras; 2017. [Acceso 25/04/2020]. Disponible en: [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/Esclerodermia\\_ES\\_es\\_EMG\\_ORPHA80\\_1.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/Esclerodermia_ES_es_EMG_ORPHA80_1.pdf)
10. 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.* 2017 [Acceso 22/08/2020];19(2):[aprox 1]. Disponible en: <https://www.revreumatologia.sld.cu>
11. Hernández Negrín H. ¿Son las arritmias un predictor de mortalidad en pacientes holguineros con esclerosis sistémica? *Rev Cubana Reumatol.* 2017 [Acceso 22/10/2020];19(3):[aprox 1]. Disponible en: <https://www.revreumatologia.sld.cu>
12. Schlabs M, Pawlak-Buś K, Leszczyński P. Retrospective analysis of infection prevalence in patients with progressive systemic sclerosis treated with cyclophosphamide. *J Med Science.* 2015 [Acceso 25/04/2019];3(84):44-56. Disponible en: <https://www.jrheum.org>
13. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomized controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016 [Acceso 30/04/2020];4(9):708-719. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/27469583/>
14. Hoyles RK, Ellis RW, Wellbury S. A multicenter prospective randomized, double blind placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in Scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3962-70.
15. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, *et al.* Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: The European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis.* 2017 [Acceso 12/04/2020];76:1207-18. Disponible en: <https://ard.bmj.com>
16. Hassan ML; Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre esclerodermia. Actualización 2015. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Dermatología; 2016.

- [Acceso 30/04/2020]. Disponible en: <https://ard.bmj.com.http://www.sad.org.ar/wp-content/uploads/2016/04/CONSENSO-ESCLERODERMIA.pdf>
17. Masui Y, Asano Y, Takahashi T, Shibata S, Akamata K, N Aozasa, *et al.* Clinical significance of monitoring serum adiponectin levels during intravenous pulse CYC therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Mod Rheumatology*. 2013 [Acceso 25/04/2020];23(2):[aprox 1]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22610787/>
  18. 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*. 2012 [Acceso 23/03/2018];8(2):58-62. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en/linksolver/pdf/pii/s1699->
  19. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, *et al.* The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2003;22(4):[aprox 1]. Doi: <http://doi.org/10.1007/s10067-003-0733-2>
  20. Graña D, Vargas A, Bèrez A, Goñi M, Danza A. Esclerosis sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. *Rev Urug Med Interna*. 2018 [Acceso 30/04/2020];1:15-22. Disponible en: <https://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v3n1/2393-6797-rumi-3-01-15.pdf>
  21. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jiménez SA. A prospective observational study of Mycophenolate Mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*. 2012 [Acceso 25/04/2020];39(6):1241-47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
  22. Volkman ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, Hoffmann-Vold AM, *et al.* Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul [Acceso 23/02/2020];69(7):1451-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/>

### Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

**Contribución de los autores**

Susel Elisabet Remedios Batista: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.

Alfredo Antonio Hernández Martínez: Contribución a la idea y diseño del estudio, análisis e interpretación de los datos.

Neuris Bairan Torno: Contribución a la idea y diseño del estudio. Redacción del borrador del artículo y de su versión final.