

# Revista Cubana de *Reumatología*

Órgano oficial de la Sociedad Cubana de Reumatología y el Grupo Nacional de Reumatología  
Volumen XVI, Número 3, Suplemento 1, 2014; ISSN: 1817-5996

[www.revreumatologia.sld.cu](http://www.revreumatologia.sld.cu)



## ARTÍCULO ORIGINAL DE INVESTIGACIÓN

### Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba

#### Systemic sclerosis. Clinical and epidemiological assessment of the patients from two reference centers in Cuba

Reyes Llerena Gil Alberto\*, Guibert Toledano Zoila Marlene\*\*, López Cabreja Gilberto\*\*\*, Hernández Derivet Camilo\*\*\*\*, Macías Álvarez Rubén \*\*\*\*\*, Martínez Larrarte José Pedro\*\*\*\*\*, Álvarez Villanueva Rodolfo Ramiro\*\*\*\*\*

\*Dr. C. Especialista de 1er Grado en Medicina Interna y 2do Grado en Reumatología. Profesor e Investigador Titular de Medicina Interna- Reumatología. Vicedirector del Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgico (CIMEQ). Facultad de Medicina Victoria de Girón. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

\*\*Dra. C. Especialista de 1er grado en Reumatología, 2do Grado en Reumatología. Profesora Titular e Investigador Auxiliar en Reumatología. Centro de Reumatología. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

\*\*\* Especialista de 1er Grado en Reumatología. Centro de Reumatología. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

\*\*\*\*Especialista de .y 2do Grado en Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

\*\*\*\*\*Especialista de 1er Grado en Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas 10 de Octubre. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

\*\*\*\*\*MSc. Especialista de 2do Grado en Reumatología. Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo. Facultad de Ciencias médicas Dr. Miguel Enríquez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

\*\*\*\*\*MSc. Especialista de 1er Grado en Reumatología y 2do Grado en Medicina General Integral. Hospital Universitario Clínico-Quirúrgico Calixto García. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba

#### RESUMEN

**Introducción:** La esclerosis sistémica es una enfermedad grave y potencialmente mortal causante de marcada fibrosis de la piel y múltiples órganos viscerales vitales. Esta entidad presenta diferentes grados de severidad y progresión, con mortalidad incrementada.

**Objetivos:** Determinar las características socio demográficas, clínico-epidemiológicas, y manejo terapéutico de una serie de 34 pacientes cubanos atendidos en centros de referencia de reumatología.

**Método:** Se recogieron variables clínicas, órganos y sistemas afectados, test de laboratorio e inmunología, endoscopia gastroduodenal, ecografía cardíaca, cateterismo, tomografía axial computarizada de alta resolución, pruebas funcionales respiratorias, y otros estudios, terapéutica seguida, complicaciones y desenlace.

**Resultados:** presentaron formas difusas de la enfermedad 20 (58.8 %), formas limitadas 11 (32.3 %), 2 síndromes de CREST (5.88 %) y una sobreposición. El tiempo de evolución promedio fue de 7.4 años DS/5.3. La participación músculo-esquelética (ME) en 16 (47 %), retracciones articulares, úlceras digitales y resorción de falanges en 4 (12.5 %).

La participación gastrointestinal (56.2 %) y 16 /19 (85 %) desarrollaron disfgia que fue severa en 5(31.2 %). Insuficiencia respiratoria 9 (26.4 %), en tanto la afectación cardíaca 8 (23 %), y 6 (17.6 %) presentaron afectación renal. El 68 % de esta serie presentó fenómeno de Raynaud. La terapéutica con antifibróticos del tipo D'Pencilamina 19 (55.8 %), procinéticos 16 (47.4 %) y gastroprotectores 8 (23.5 %). esteroides 9 (26.4 %), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) 7 (20.5 %), sildelnafil 3 (8.82 %) entre otras drogas.

**Conclusiones:** La afectación de órganos vitales resulta similar en población cubana al compararse con las series publicadas, con mayor repercusión gastrointestinal y respiratoria. Evolución general tórpida.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica, esclerodermia, epidemiología

## ABSTRACT

**Introduction:** Systemic Sclerosis is a serious and potentially mortal disease, causing marked fibrosis of the skin and multiple vital organs. Systemic Sclerosis evolves with different grades of severity and increased mortality.

**Objectives:** to determine sociodemographic features, clinical-epidemiological characteristics, therapeutic handling and complications of Systemic Sclerosis cuban subjects from two reference centers. Method: clinical variables, affected organs and systems, laboratories tests and immunology were picked up. Endoscopy GD, heart ecography, catheterism, computerized axial tomography of high resolution, pulmonary function testing, and others. It was assessed the therapies, complications and outcome of the serie.

**Results:** Diffuse form of the illness was present in 20 patients (58.8 %), 11 (32.3 %) had limited forms, 2 CREST syndromes (5.88 %) and a one patient with overlap syndrome. The time of disease duration average was 7.4 años DS/5.3. Musculoskeletal participation; 16 (47 %) and, joint retractions, digital ulcers and resorption of phalanges 4 (12.5 %).

Gastrointestinal (GI) participation was seen in 56.2 %. Esophageal involvement was seen in 16 /19 patients (85 %), which was severe in 5 (31.2 %). Respiratory insufficiency; 9 cases (26.4 %), heart was affected in 8 patients (23 %), renal dysfunction occurred in 6 (17.6 %), among these, 2 patients developed renal crisis, 68 % of the patients had Raynaud phenomenon. Treatment with anti fibrótic drugs like D'Pencilamina 19 (55.8 %), pro-kinetic medication 16 (47.4 %) and gastroprotectors 8 (23.5 %). Corticosteroids 9 (26.4 %), angiotensin – converting enzyme inhibitors (ACE) 7 (20.5 %), sildelnafil 3 (8.82 %) and others.

**Conclusions:** Affected vital organs with large GI and repiratory involvement was observed. In general, there was severe evolution of SSc subjects. It is similar to published studies.

**Keywords:** Systemic sclerosis, scleroderma, epidemiology

## INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Sistémica (ES) pertenece a la familia de las enfermedades del tejido conectivo, constituyendo un reto para la atención médica. Esta entidad se caracteriza por la presencia de fibrosis de la piel y órganos internos, particularmente; riñón, pulmón, corazón y tubo gastrointestinal. Lo anterior tiene como sustrato, una anormal activación del sistema inmune y cambios en la micro circulación.<sup>1,2</sup>

Esta afección se considera rara, y cuenta con una incidencia de 18-20 individuos por millón de habitantes por año, según datos de E. U. Igualmente, se ha reportado una prevalencia de 240 x 1 000 000 y una relación de 7:1 mujer / hombre. Son susceptibles todos los grupos étnicos y raciales, con mayor prevalencia entre individuos de la raza negra, y una

supervivencia general de 12 años. La ocurrencia familiar resulta rara, y se ha apreciado una mayor frecuencia entre personas sujetas a la exposición por sílice.<sup>1-4</sup>

Estudios epidemiológicos han destacado alta asociación de cáncer con enfermedades autoinmunes como lupus y esclerodermia. En estos casos la prevalencia alcanza el 4.6 %, a expensas de mamas, linfoma, pulmón y piel.<sup>5,6</sup>

Las formas de expresión clínica se agrupan en: formas difusas de la enfermedad, formas limitadas y las localizadas.

La ES difusa puede dar al traste con la vida de forma fulminante, o puede cursar tórpidamente a lo largo de varios años, afectando con, frecuencia variable, los órganos y sistemas<sup>7,8</sup>. Las manifestaciones clínicas y presencia de

autoanticuerpos están entre los elementos que definen los criterios diagnósticos actuales aceptados para ES del American College of rheumatology / European league against rheumatism (ACR / EULAR). Estos cuentan con mayor sensibilidad y especificidad que los adoptados en 1980.<sup>9</sup>

Se han realizado definiciones acerca de cuándo considerar que existe una afectación de carácter severo en pacientes con ES. En el caso de las lesiones de piel es cuando se constata un Score de Rodnan mayor de 40, en el tractus gastrointestinal (TGI), cuando se confirma la existencia de mala absorción intestinal, episodios repetidos de pseudo-obstrucción y/o trastornos que requieran hiper alimentación parenteral. Se considera afectación de carácter severo a nivel del riñón cuando se desarrollan crisis renales determinantes de hipertensión acelerada y fallo renal agudo.<sup>4,10,11</sup> Desde el punto de vista cardiaco, la miocarditis, pericarditis y arritmias son elementos de severidad, así como la severidad pulmonar consistente en fibrosis pulmonar severa con disminución de la capacidad vital menor de 55 %.<sup>12</sup>

Recientemente fueron publicados datos referentes a una serie de 5 pacientes con severa afectación gastrointestinal en el curso de esta enfermedad.<sup>13</sup>

Los objetivos del presente trabajo estuvieron encaminados a determinar las características sociodemográficas, comportamiento clínico-epidemiológico, manejo terapéutico, y complicaciones en pacientes cubanos atendidos en centros de referencia de Reumatología. Se trata de una enfermedad considerada rara, por lo cual resultan muy escasas las series de pacientes estudiadas en Cuba.

Con vista a la difusión de estos modestos resultados científicos los autores de este artículo se propusieron determinar las características socio demográficas, clínico-epidemiológicas, y manejo terapéutico de una serie de pacientes cubanos atendidos en centros de referencia de la especialidad. Lo anterior, propiciará mejoras en la atención y políticas de salud a implementar.

## MÉTODOS

Se trata de una serie de 34 pacientes de dos centros de tercer nivel del país; Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas (CIMEQ) y Centro de Reumatología (CR), los cuales fueron diagnosticados de acuerdo a los criterios diagnósticos de esclerosis sistémica del ACR.<sup>9,14</sup>

Estos fueron incluidos de forma ambispectiva, tanto en las consultas externa de reumatología como a partir de pacientes hospitalizados a lo largo de los últimos diez años. Igualmente, estos enfermos fueron seguidos en consultas especializadas.

Los enfermos fueron incorporados en una base de datos en programa Excell con recogida de variables sociodemográficas, datos de síntomas y signos clínicos, órganos y sistemas afectados, criterios diagnósticos, tests de laboratorios e inmunología, imagenología, endoscopia gastro duodenal, ecografía cardíaca, cateterismo, tomografía axial computarizada (TAC) de alta resolución, pruebas funcionales respiratorias (PFR), y otros estudios. También se evaluó la terapéutica seguida con drogas antifibróticas, procinéticas, antihipertensivas, evolución clínica, complicaciones y desenlace. Se realizó una extensa búsqueda de la literatura por la base de datos MedLine con el interés de establecer comparaciones entre los resultados de nuestro trabajo y lo publicado en la literatura nacional y extranjera.

El análisis estadístico de las variables se realizó utilizando el estadígrafo SPSS versión 11.0 para Windows y se usaron las frecuencias relativas, porcentajes, promedios y desviación estándar

## RESULTADOS

El universo de pacientes estuvo compuesto por 34 pacientes, 26 (76.4 %) fueron del sexo femenino y 8 (23.52 %) del sexo 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; con nivel de estudios promedio 12 grado. (Tabla 1)

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de pacientes con ES

Datos Sociodemográficos	No	Porciento
Color de piel blanca	24	70.5%
Piel Mestiza	4	11.7%
Piel Negra	6	17.6%
Edad promedio	41.6	DS / 11
Formas clínicas		
Forma difusa	22	66.6%
Forma limitada	9	26.4%
S. de CRETS.	2	5.8.%
S. Sobreposición.	1	2.9%
Tiempo evolución en años	7.4 años	DS / 5.3

Presentaron formas difusas de la enfermedad 20 (58.8 %), 11 (32.3 %) formas limitadas, 2 casos con síndrome de CREST (5.88 %) y una sobreposición. Consideramos otras variables como la fertilidad que se constató normal entre estas pacientes. En el momento de recogida de la información, 16 mujeres habían estado embarazada alguna vez, hubo 17 partos lo que constituye un promedio de 1.6/mujer. En general todos normales. Se halló la VSG acelerada en 21 (61 %) de los casos, cifras bajas de HB en el 6 (18 %) y se realizó la determinación de estudios inmunológicos como: anticuerpos

antinucleares (ANA), presentes en 9 enfermos, 26 %, anticuerpos anticentrómero en 14 (41.1 %) pacientes de la serie con 85.7% de positividad. (Tabla 1)

La participación ME en 16 (47 %) con artritis de manos 9 (26.4 %); poliartralgias 7 (20.1 %); retracciones articulares y resorción de falanges en 4 (11.7 %). (Tabla 2)

En cuanto a la toma de órganos internos se halló participación gastrointestinal en 56.2 % de la serie, entre los cuales 16 /19 (85 %) desarrollaron disfagia. Esta manifestación fue severa en 5/16 (31.2 %). Otros 5/19 (29.3 %) pacientes, presentaron trastornos intestinales y del colon con cuadros diarreicos y pseudo-oclusivos intestinal. Todos llevaron tratamiento con procinéticos, bloqueadores H2, bloqueador de la bomba de protones, hidratación con balance hidromineral y antibióticos.

El aparato respiratorio estuvo afectado en 9 casos (26.4 %) por patologías como insuficiencia respiratoria restrictiva, determinada por estudios radiológicos y PFR. En dos pacientes hubo signos de hipertensión pulmonar evaluados por EKG, ecocardiografía, y, en uno de ellos, cateterismo cardíaco. En este grupo de pacientes con afectación respiratoria el 87.5 % tenían asociadas manifestaciones ME o GI. (Tabla 2)

El corazón se afectó en 8 (23 %) de los cuales 4 presentaron cardiopatía isquémica, 3 estaban en insuficiencia cardíaca, 7 (28 %) hipertensos moderados y severos, y 2 con pericarditis y arritmia auricular crónica. Recientemente falleció una paciente con severa hipertensión pulmonar y sepsis, disfunción valvular y cardiopatía isquémica. (Tabla 2)

Tabla 2. Afectación visceral por ES en una serie de Cuba

Órganos afectados en ES	No pacientes	Porcentaje
Tubo Gastrointestinal Total	19	56.2 %
Disfagia	12	35.2 %*
Disfagia Severa	6	17.6 %
Mala Absorción Intestinal	5	14.7 %
Musculoquelético	16	46.6 %
Artritis de manos	8	23.5 %
Poliartralgias	6	17.6 %
Retracción articular	2	5.8 %
Resorción de falanges	2	5.8 %
Respiratorio	8	26.6 %
Cardiovascular	10	28.0 %
Raynaud	23	68.0 %
Cardiopatía isquémica	4	11.7 %
Pericarditis	1	2.9 %
Génitourinario – Renal	6	17.6 %
Crisis renal	2	5.8 %

Seis pacientes (17.6 %) tuvieron afectación renal, y de ellos, dos presentaron las siguientes complicaciones: proteinuria, retención de azoados con niveles de creatinina elevados, crisis hipertensivas y un paciente fue nefrectomizado. Constatamos alteraciones hematológicas en 2 enfermos con síndromes mieloproliferativos, un cuadro de vasculitis severa en piel en el curso del CREST más isquemia con úlceras digitales. El fenómeno de Raynaud estuvo presente en 68 % de la serie. Comorbilidad por diabetes fue hallada en 2 (5.8 %) de los casos. Los pacientes del presente estudio llevaron tratamiento con antifibróticos del tipo D'pencilamina y colchicina 19 (55.8 %), procinéticos 16 (47.4 %) y bloqueadores H2 o de la bomba de protones 8 (23.5 %). Asimismo 9 casos utilizaron esteroides (26.4 %), IECA 7 (20.5 %), sildelnafil 3 (8.82 %) entre otras drogas no específicas.

## DISCUSIÓN

En esta serie de pacientes con ES, predominó el sexo femenino, color de piel blanca y la edad comprendida entre 30-50 años. Según reportes del John Hopkins, la raza negra tiene una prevalencia mayor y pronóstico peor que los europeos, probablemente por un perfil fenotípico diferente en la enfermedad. Está demostrado, además, que la hipertensión pulmonar clasifica entre las causas principales de morbilidad y mortalidad por esclerodermia.<sup>15</sup> (Tabla 2)

Se hallaron cifras bajas de HB en 18 % de los pacientes y la VSG acelerada en el 61 % de los mismos. Se realizó la determinación del factor reumatoideo que fue positivo en 4 (11.6 %) de los casos, ANA positivo en 9 pacientes (26 %) y anticuerpos anticentrómeros en 14 pacientes de la serie con resultados positivos en 12 (85.7 %). En general, ha sido reportada la positividad de este tipo de estudio en 60-90% de los casos. La determinación de los ANA y sus patrones, constituye una herramienta útil en el diagnóstico diferencial, no obstante, tienen aspectos negativos tales como: la subjetividad y necesidad de personal con experiencia en la interpretación de la misma, así como baja sensibilidad y especificidad.<sup>16,17</sup> Ha sido reportado que 25 % -70 % de los pacientes con ES presentan ANA positivo.<sup>16,18,19</sup>

Se ha señalado, asimismo, que con vista a la realización de un diagnóstico temprano, existen otras pruebas, entre las que se encuentran: los anti - ScL-70 y la capilaroscopia.<sup>20,21</sup>

Se realizaron estudios imagenológicos, endoscópicos y manometría esofágica en pacientes con afectación GI. Esta última fue capaz de demostrar, tempranamente, disfunción de la motilidad esofágica. Por otro lado, las radiografías de tórax fueron realizadas en todos los casos las PFR y TAC de alta resolución se efectuaron a los 8 pacientes con sintomatomas

respiratorios y sospecha clínica de fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar o alveolitis.

En la presente serie, todos los casos tuvieron afectación cutánea. Prevalcieron las formas difusas de la enfermedad (66.6 %). Se observaron formas limitadas de la enfermedad en 11 casos (29.9 %). Estos exhibían afectación variable de manos, pies, cuello, cara y antebrazos. Por otro lado hubo 2 pacientes con síndrome de CREST (10 %) y una caso que evolucionó hacia un síndrome de sobreposición.

Los pacientes con afectación dermatológica pueden ser sometidos a la realización de biopsias de piel para arribar al diagnóstico, sin embargo, se ha demostrado que este se puede establecer mediante un examen acucioso. El examen físico en manos expertas cuenta con gran sensibilidad que puede alcanzar el 90 %, constituyendo un elemento diagnóstico actual.<sup>22</sup> Las alteraciones dermatológicas determinan cambios característicos en la fascie, tipificando así a la enfermedad.

Han existido intentos para identificar parámetros predictivos de la progresión de la fibrosis de la piel en estos enfermos, en un año de evolución a partir de estudios de cohorte. Estos pueden contribuir a los mejores diseños de ensayos clínicos.<sup>23</sup>

El síndrome de CREST, caracterizado por: calcinosis, Raynaud esclerodactilia, telangiectasias y alteraciones esofágicas, como expresión de ES a forma limitada, puede hacerse patente en edades pediátricas, juvenil y en la adultez.<sup>24</sup> En esta investigación hubo dos pacientes con dicho síndrome, los cuales desarrollaron, desde su debut, fenómeno de Raynaud severo, y en los primeros 3 años, alteraciones periungueales, úlceras por isquemia digital, osteolisis y necesidad de resorción quirúrgica de varias falanges distales.

La afectación vascular característica de la ES es el fenómeno de Raynaud, el cual resulta la forma inicial en el 90 % de las formas limitadas de la enfermedad, y 70 % de las difusas. Este comportamiento fue similar en la presente serie, a saber; 68 % de los pacientes presentaron este signo. Estos casos pueden complicarse, además, con la aparición de isquemia, ulceración en 50 % de los enfermos y gangrena digital.<sup>25,26</sup> Estas lesiones suelen ser extremadamente dolorosas y conducen a una sustancial discapacidad funcional.<sup>27,28</sup> En el orden etiológico, lo anterior depende de alteraciones de la microcirculación y la vasorreactividad anormal, en asociación o no con anomalías estructurales de las pequeñas arterias.

Las manifestaciones osteomioarticulares resultan frecuentes entre los pacientes con esclerodermia. Artralgias, mialgias, fricciones tendinosas en los dedos de las manos, retracciones en flexión, e incluso calcificaciones son reportadas por los

diversos autores.<sup>22,29</sup> La contractura articular secundaria a engrosamiento y retracción dérmicos constituye la afectación articular más frecuente.

En este estudio constatamos la participación músculo-esquelética en 16 pacientes, lo que representa 47 % de los enfermos. Estos datos son similares a los de otros autores.<sup>24,30</sup> Se han publicado trabajos muy interesantes alrededor de la afectación osteomioarticular en la ES difusa. Tanto la sinovitis articular así como la afectación tendinosa por fricción pueden ser factores predictivos independientes para la progresión de la enfermedad, incluso, podrían constituir marcadores clínicos, de fácil detección, para la estratificación de riesgo en pacientes con ES.<sup>31</sup>

En esta serie, los pacientes evolucionaron de forma tórpida, presentando severos cuadros de la enfermedad y complicaciones que obligaron a hospitalizaciones frecuentes y cuidados, en ocasiones intensivos.<sup>13</sup> Muchos de estos enfermos desarrollan calcificaciones a nivel de la bursa prepatelar, olecraneana o de la pelvis ósea, tal como constatamos en varios casos de nuestra serie.

En el estudio epidemiológico realizado en Pittsburg,<sup>8</sup> fueron evaluados 953 pacientes con formas difusas de la ES, de ellos, 177 (19 %) desarrollaron toma renal, 143 (15 %) presentaron afectación cardiovascular, en 151 casos (16 %) hubo repercusión pulmonar, en piel 233 (24 %) y TGI 74 (8 %). Estos resultados son similares a los observados en el presente trabajo. Se demostró que la sintomatología más severa se presenta en etapas tempranas de la enfermedad.

Un estudio realizado en la provincia cubana de Pinar del Río mostró características sociodemográficas y edades similares al hallado en la presente investigación. Las artromialgias y rigidez articular prevalcieron en mayor medida en 83 % de los casos al igual que el fenómeno de Raynaud. Hubo disfagia en 43.3 %. En general, los pacientes tuvieron una evolución tórpida y supervivencia alrededor de los diez años.<sup>3</sup> En este estudio, los autores distinguen, entre los posibles factores de riesgo, la condición geológico-minera por sílice de la región debido a que la mayor morbilidad ocurrió en Minas de Matahambre con 1.38 x 10,000 habitantes. Otros estudios reportan crisis renales vinculadas a tóxicos como polivinilo y sílice.<sup>4</sup>

Jaovisidha K, y cols.<sup>32</sup> reportaron cinco casos de pacientes portadores de ES con severo daño gastrointestinal y revisaron la literatura entre 1996 y 2004. Marie I,<sup>33</sup> y Ntoumazios,<sup>34</sup> señalan estas alteraciones como de elevada morbimortalidad, posibilidades de sangramientos, erosiones, úlceras y desarrollo de esófago de Barret entre otras.<sup>35-37</sup>

Otros estudios de cohorte y revisiones sistemáticas destacan un riesgo incrementado de mortalidad fundamentalmente por daño cardiopulmonar.<sup>34,38,39</sup>

En la presente serie, el daño GI se situó en el 56 %, incluido en el rango reportado en la literatura, o sea, entre el 50-88 % de los casos, siendo la mortalidad entre 6-12 %.

Datos similares arrojó un estudio realizado en 246 pacientes de Hungría el cual constató que 176 (71.5 %) tenían alteraciones GI. El esófago fue el órgano más frecuentemente afectado (62.6 %).<sup>40</sup>

A modo de comentario, en los casos de la presencia de esclerodermia en etapas pediátricas; ES juvenil (ESj), suele existir severidad clínica y mortalidad, tanto en sus formas localizadas como difusas, con mayores defectos en el crecimiento. Valga aclarar que la patogenia en ambos casos resulta similar.<sup>41</sup> La incidencia estimada de la ESj es de 0.27 por millón, o sea, muy rara en cuanto aparición.<sup>42</sup>

En este estudio, la toma respiratoria y GI resultaron las más frecuentes, siendo la participación renal, cardiovascular y neurológica muy raras.<sup>43</sup>

En general, en las edades pediátricas suelen presentarse formas localizadas de la enfermedad que, raras veces evolucionan hacia manifestaciones sistémicas o viscerales.<sup>44</sup>

La participación pulmonar es una de las más frecuentes contribuyentes a la mortalidad elevada, alcanzando el 50 % de los pacientes. Para muchos autores, la hipertensión pulmonar y la enfermedad intersticial pulmonar figuran entre las patologías más deletéreas para los pacientes con ES.<sup>45,46</sup> Los pacientes, con frecuencia, se muestran refractarios ante terapéuticas inmunosupresoras agresivas, como es el caso de la ciclofosfamida.<sup>47</sup>

Clínicamente la disnea es el síntoma más prominente en este tipo de pacientes. La hipertensión ocurre en el 15-20 % de los casos, similar al 26.6 % hallado en nuestra serie.<sup>48,49</sup> La TAC de alta resolución puede revelar alteraciones no demostrables por otros métodos.<sup>34,48</sup> La ecocardiografía con doppler y la confirmación por cateterismo cardíaco de pacientes con afectación pulmonar, resulta muchas veces necesaria.

La participación cardíaca primaria puede ser una consecuencia directa de la ES, y esta puede expresarse como: daño miocárdico, fibrosis del sistema de conducción, enfermedad pericárdica, y menos frecuentemente, como enfermedad valvular. Por otro lado, las complicaciones cardíacas en la ES

puede tener lugar como fenómeno secundario debido a: hipertensión arterial pulmonar y enfermedad renal.<sup>15</sup>

La afectación primaria del miocardio en la esclerodermia es común. En este estudio se constató una frecuencia situada en el rango normal superior con 23 %. El grupo de Pittsburg al evaluar 953 pacientes con formas difusas de la enfermedad, constató dicha alteración en 15 %, cifra bastante cercana a la encontrada en esta investigación.<sup>8</sup>

La pericarditis clínica se presenta entre 10-15 % de los casos con ES, aunque se eleva a 35-75 % en series de necropsias.<sup>21,50</sup> Pueden presentarse arritmias, por probable fibrosis atrioventricular e intraventricular, demostradas en estudios poblacionales, así como, trastornos anginosos e infarto del miocardio.<sup>4,51</sup>

Resulta de capital importancia la participación de los riñones en la ES. La incidencia de la insuficiencia renal irreversible en esta enfermedad es de hasta 10 %, pero si se consideran marcadores como la proteinuria, la disminución del filtrado y la HTA, entonces se presenta hasta en el 50 % de los pacientes que tienen la forma difusa de esclerodermia, alcanzando solamente, el 1 % entre las formas limitadas.<sup>44</sup>

La crisis renal es la complicación más temida en estos pacientes y se define por hipertensión arterial acelerada de presentación reciente y/o insuficiencia renal oligúrica rápidamente progresiva, presente en el 10% de todos los enfermos (8,52). Hasta hace varias décadas, la afectación de los riñones con el desarrollo de ‘Crisis renal,’ era la causa principal de muerte entre estos pacientes. El advenimiento de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en la década del setenta ha cambiado el pronóstico de estos enfermos, al reducir la vasoconstricción renal e hipertensión arterial, elevando, igualmente, la supervivencia en 20-68 % de los casos.<sup>53-55</sup>

Resultan de interés las observaciones publicadas acerca del aumento de riesgo de cáncer entre pacientes con SS a partir de grandes estudios poblacionales y meta-análisis efectuados.<sup>9,56</sup>

Revisiones efectuadas mediante el uso de MEDLINE y registro de COCHRANE, nos han permitido identificar los ensayos controlados en los últimos 12 años para actualizar las estrategias establecidas, siendo, algunas de estas, novedosas para el tratamiento de la esclerodermia. Figuran el metotrexate, ciclosporina, tacrolimus, relaxina, bajas dosis de D'Penicilamina, ganma globulina IV, micofenolato de mofetilo, bloqueadores de los canales del calcio, losartán, prazocin, ciclofosfamida, IECA, globulina anti-timocítica análogos de la prostaciclina ( iloprost, trepostinil) N acetil

cisteína, bosentan, ambrisentan, terapia biológica incluyendo al Rituximab e incluso, el trasplante de células madres.<sup>47,57-59,60-62</sup>

La D-penicilamina ha sido una de las drogas más persistentes utilizadas en el tiempo. Las manifestaciones adversas publicadas, que dicha droga es capaz de provocar, pueden minimizarse o evitarse, con dosis bajas y por un corto periodo de tiempo.<sup>63,64</sup>

Los resultados terapéuticos en el manejo de pacientes con ES, de acuerdo con los tratamientos actuales, han sido satisfactorios sólo en la mejoría del progreso de las lesiones fibróticas de la piel, y en menor medida, pudieran mostrar alguna respuesta para otros órganos involucrados, sin embargo, no logran la regresión de las severas manifestaciones respiratorias.<sup>65</sup> Estudios de revisión sistemática de cohortes a nivel mundial han hallado un elevado radio estandarizado de mortalidad; en 3.5. Esto ha estado determinado por causas y complicaciones cardiorespiratorias.<sup>66</sup> Actualmente la fibrosis pulmonar es la causa directa más frecuente de muerte. Entre 25-30 % fallecen por otras causas no directamente relacionadas con la enfermedad. Hablamos del consumo de drogas tales como: esteroides, citostáticos, infecciones o neoplasias. El grupo EUSTAR, fuerza de tarea de EULAR 2009, ha desarrollado recomendaciones para el tratamiento de ES, dirigidas al manejo de la vasculopatía y sus secuelas, crisis renales y afección cardiopulmonar, entre otras formas de afectación sistémica general.<sup>67</sup>

En nuestro medio usamos con frecuencia la D'Penicilamina con el ánimo de detener el proceso fibrótico. El presente estudio detectó que 55.8 % de los enfermos llevaba tratamiento con este tipo de drogas. Su efectividad ha sido motivo de controversias. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparando dosis altas y bajas de D-penicilamina, 1000 mg /día vs 125 mg / día, vía oral, en pacientes con ES y menos de 18 meses de evolución de la enfermedad, no mostró diferencias en los desenlaces, pero sí mostró una mejoría sustancial en el índice de Rodnan modificado, con menor incidencia de crisis renales, 9%, y una mejor supervivencia a cinco años (85 %). El principal efecto negativo hallado fue la proteinuria.<sup>67</sup>

El etanercept, sustancia biológica antagonista del factor de necrosis tumoral (anti-TNF- $\alpha$ ), ha sido ensayado en un pequeño grupo de pacientes vía subcutánea, los cuales hallaron mejoría considerable a nivel musculoesquelético y de la piel. Este trabajo mostró una disminución importante del puntaje en el índice de Rodnan modificado y efectos beneficiosos sobre las úlceras digitales.<sup>68</sup>

El trasplante autólogo de células madres está en el foco de atención de los especialistas en esta área y parece que resultará una alternativa promisoriosa.<sup>69</sup>

Las drogas más frecuentemente usadas para el tratamiento de las alteraciones gastrointestinales como disfagia y gastroparesias son la metoclopramida, la cual logra aumentar la presión del esfínter inferior del esófago con la subsecuente mejoría de disfagia y del reflujo. Este grupo está integrado además, por la domperidona y cisapride, las que juegan un papel beneficioso en la práctica clínica cuando son aplicadas en pacientes con las alteraciones antes referidas y en estadios tempranos.<sup>70</sup>

De acuerdo con los criterios prevalecientes, el tratamiento de las afecciones cardiopulmonares deberá ser enérgico.<sup>71</sup> La terapéutica deberá orientarse a mejorar fenómenos vasculares como el Raynaud, con bloqueadores de los canales del calcio como el Nifedipino y otros vasodilatadores. Los anticálcicos como el Diltiazem y Losartan, han sido ensayados con resultados superiores a los apreciados con el uso de nifedipino.

En España han informado una buena experiencia a largo plazo (24 meses de seguimiento) con el uso de Bosentan para el tratamiento de pacientes con ES y úlceras isquémicas digitales.<sup>71</sup> Este fármaco actúa como antagonista de los receptores de endotelina A y B. De igual forma, se ha aplicado el novedoso siltasentan, antagonista selectivo de receptores A. Se ha visto que en pacientes con ES e hipertensión pulmonar, produce mejoría de la disnea. Esta ha sido evaluada mediante el Score de disnea de Borg, y de la capacidad física, medida a través del test de marcha a 6 minutos. Este fármaco disminuye la progresión de la hipertensión pulmonar con una baja toxicidad hepática.<sup>72</sup> Recientes avances en la comprensión de la hipertensión pulmonar han guiado hacia otras opciones terapéuticas como el epoprostenol aprobado por la FDA.<sup>73</sup> Se ha trabajado en la publicación de nuevas dianas y metas terapéuticas que mejoren el desenlace de estos pacientes, de acuerdo a las clases funcionales según la Asociación del corazón de Nueva York.<sup>74</sup>

En nuestro medio contamos con Sildenafil, droga inhibidora de la 5'fosfodiesterasa, que actúa como vasodilatador a nivel pulmonar, obteniendo buenos resultados terapéuticos al mejorar la capacidad funcional: parámetros hemodinámicos y disminuir la hipertensión severa. Droga efectiva, poco costosa y con bajos efectos indeseables.<sup>68,75</sup>

Nuevas evidencias han propuesto el uso de drogas inmunosupresoras como el micofenolato mofetil. En la actualidad, los estudios han reflejado resultados beneficiosos, y se recomiendan nuevas investigaciones en ese campo.<sup>76-78</sup>

Autores nacionales con el profesor Taylor B y cols a la vanguardia, han desarrollado un protocolo de trabajo en el

cual señalan, como muy positivos, los efectos de la oxigenación hiperbárica en el tratamiento de pacientes con ES. Reportan mejoría tanto en la afectación de piel como de síntomas relativos a órganos internos. Esto ha sido explicado a través de los mecanismos que activan y favorecen el oxígeno ofrecido por este método.<sup>79</sup>

En pacientes con ES, las úlceras que aparecen en las extremidades son consideradas una manifestación frecuente que pueden conducir a la amputación como resultado del fenómeno de Raynaud secundario. De manera que en casos como estos, es necesario apelar a todas las medidas terapéuticas médicas y de soporte disponibles que hayan mostrado ventajas. Este es el caso de la oxigenación hiperbárica, la que mejora la oxigenación en la isquemia crítica y proporciona, en consecuencia, analgesia al paciente.<sup>80</sup>

Nuevas evidencias con estudios prospectivos, aleatorios e instrumentos de medición se requieren para validar con exactitud estos resultados. De igual modo, tanto el importante desarrollo de los métodos dialíticos, así como la posibilidad de trasplante de riñón y pulmón, han abierto nuevas perspectivas con una mayor supervivencia para los pacientes con ES.

## CONCLUSIONES

Este estudio se ha tratado de ofrecer una panorámica acerca del comportamiento en el orden clínico - epidemiológico de una serie de pacientes cubanos con ES, así como las formas de atención que, en nuestro medio, se han llevado a cabo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(2):239-54.
2. Loannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ, Moutsopoulos HM. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10.
3. 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 Cub Reumatol.* 2000;2(1):19-26.
4. Al Aranjí G, White D, Solanki K. Scleroderma renal crisis following silicone breast implant rupture: a case report and review of the literatura. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(2):262-6.
5. Sekanecz E, Szamosi S, Horvath A, Nemeth A, Juhász B, Szántó J, Szekanecz Z. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2012;(12):852-5.
6. Bernarsky S, Ramsey-Goldman R, Labrecque J, Joseph L, Boivinc JF, Petrid M, et al. Cancer risk in systemic lupus: an update international multicentre cohort study. *J Autoimmun.* 2013;42:130-5. doi:10.1016/j.jaut.2012.12.009
7. Khanna D, Melikterinas E. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Indian Journal of Rheumatology.* 2008;3(1):3-20.
8. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-44.
9. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci Cerinic M et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of rheumatology / European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
10. Shu E, Kanoh H, Seishima M. Scleroderma renal crisis following pericardial effusion in a Japanese female. *J Dermatol.* 2014;41(9):824-6.
11. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël LH, Guillemin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol.* 2014;41(6):1040-8.
12. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol.* 2014;26(6(9):993-1005.
13. Reyes Llerena Gil A, Guibert Toledano M, Solier L, López Mantecón A M, Delgado Ferreira I, Almendariz Díaz M de la C, López Aguilera I R, Macías R. Manifestaciones gastrointestinales severas en pacientes con Esclerosis Sistémica. Reporte de casos y revisión de la literatura. *Rev Cubana de Reumatol.* 2007;9(10):15-7.
14. Masi A T. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism.* 1980;23(5):581-90.
15. Hoepfer MM, Bogaard HJ, Conditte R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J AM Coll Cardiol.* 2013;62 Suppl. 25: S42-50.
16. Zafer Mengelöglu, Tekin Tas, Esra Kocoglu, Güllali Aktas, and Seyda Karabörk. Determination of Anti-nuclear Antibody Pattern Distribution and Clinical Relationship. *Pak J Med Sci.* 2014;30(2):380-3.
17. Afsar I, Sener AG, Vural A, Hizli N, Türker M. Evaluation of immunoblotting test results in patients with positive antinuclear antibody. *Türk Mikrobiyol Cem Derg.* 2007;37(1):39-42.



18. Fritzler MJ, Wiik A, Fritzler ML, Barr SG. The use and abuse of commercial kits used to detect autoantibodies. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(4):192-201.
19. Muro Y. Antinuclear antibodies. *Autoimmunity.* 2005;38(1):3-9.
20. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr TA., Wollheim F. Scleroderma (Systemic Sclerosis): Classifications subsets and pathogenesis (Ed). *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
21. Denton CP, Black CM, Korn JH, De Crombrugge, B. Meeting report : Systemic Sclerosis. Currents pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet.* 1996;347:1453-58.
22. Le Roy EC. Sentinel signs and symptoms of systemic sclerosis. *Current Op Rheumatol.* 1989;1(4):499-504.
23. Maurer B, Graf N, Michel BA, Müller-Ladner U, Czirják L, Denton CP, et al. Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jun 30. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205226.
24. Chung L. Therapeutic options for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;5(6):460-5.
25. Neto F, Nieves M, de Queiroz V "Doenças difusas do tecido conjuntivo". *Esclerose Sistémica. En Reumatología. Lisboa: Ed. LIDEL: 2002.*
26. Zimmerman AF, Pizzichini MM. Update on etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Bras Rheumatol.* 2013;53(6):516-24.
27. Chung L, Fiorentino I. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;57(7):1280-6.
28. Blocka KLN, Basset LW, Furst de. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis: a radiographic survey. *Arthritis Rheum.* 1981;24(7):874-84.
29. James R. Seibold. *Textbook of rheumatology. Systemic Sclerosis. 7ma ed. Madrid: Ed. Elsevier; 2006.*
30. Velayos E E, Masi A T, Stevens M B, Shulman L E. Medsger T A. jr: The 'CREST' syndrome. Comparison with systemic sclerosis. *The Pediatric Rheumatology European Society/ American College of rheumatology / European League against rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. Archives of internal medicine.* 1979;139(11):1240-4.
31. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Aug 27. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205295
32. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34 (4):689-702.
33. Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med.* 2006;35(12):1952-65.
34. Ntoumazios S K, Voulgari P V, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos D A. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum.* 2006;36(3):173-81.
35. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2014;26(6):621-9.
36. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, Savarino V. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006(35)12:1952-65.
37. Meijs J, Pors D, Vliet Vlieland TP, Huizinga TW, Schouffoer AA. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument (SCTC GIT) 2.0 into Dutch. *Clin Exp Rheumatol.* 2014 Jun 30. PMID:24984228.
38. Kowal-Belecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko, S, Miniati I, Czirjak L. et al EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):620-28.
39. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Haque CJ, Leipsic J, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest.* 2014;146(2):422-36 doi:10.1378/chest.13-2626.
40. Szamosi S, Szekancecz Z, Szucs G. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatol Int.* 2006;26(12):1120-24.
41. Szamosi S, Marodi L, Czirjak L, Ellenés Z, Szules G. Juvenile systemic sclerosis: a follow-up study of eight patients. *An N Y Acad Sci.* 2005;1051(1):229-34.
42. Hawley DP, Baildam EM, Amin TS, Cruikshank MK, Davidson JE, Dixon J, et al. Access to care for children and young people diagnosed with localized scleroderma or juvenile SSc in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(7):1235-9.

43. Martini G, Foeldvari I, Russo R, Cuttica R, Eberhard A, Ravelli A, Lehman TJ, Olivera SK. Et al. Juvenil Scleroderma. Working Group of the pediatric rheumatology European Society. University of Padua, Italy: *Arthritis and Rheumatism* 2006 ;54(12):3971-8.
44. Jara L J, Barrera A. Afección Renal en la Esclerosis Sistémica. *Reumatología Clínica*. 2006; 2 Suppl 3:20-3.
45. Wells AU, Denton CP. *Interstitial lung disease in connective tissue disease-mechanisms and management*. New York: Ed. Nature Publishing Group; 2014.
46. Y, Matsushita T, Hasegawa M, Ueda-Hayakawa I, Sato S, Takehara K, Fujimoto M. High incidence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies. *Mod Rheumatol*. 2013 Oct 25. PubMed: PMID:24252018
47. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann SM, Hermann J, Lutfi A, Meilinger M, Brezinschek HP, Graninger WB. Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3): 257-8.
48. Galie-Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Simonneau, Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The task Force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25(24):2243-78.
49. Distler O, F Behrens, D Hoscher, I Faeldvary, A Zink, P Nash, et al. Need for improved outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2006;33(9):1726-8.
50. Montisci R, Vacca A, Garau PP, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, Mathieu A. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):890-3.
51. Ishida R, Murata Y, Sawada Y. Thallium-201 myocardial SPECT in patients with collagen disease. *Nucl Med Commun*. 2000;21(8):729-34.
52. Steen VD, Medsger T A, Osial T A, Zieger G L, Shapiro A P, Rodnan G P et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. 1984;76:779-86.
53. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014; 43(10):305-14. Doi:10.1016/j.lpm.2014.02.031
54. Shu E, Kanoh H, Seishima M. Scleroderma renal crisis following pericardial effusion in a Japanese female. *J Dermatol*. 2014;41(9):824-6.
55. Mouthon L, Bussone G, Berezné A, Noël LH, Guillevin L. Scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2014;41(6):1040-8.
56. Alias A, Rodríguez EJ, Baterman HE, Sterrett AG, Valeriano-Marcet J. Rheumatology and oncology: an update review of rheumatic manifestations of malignancy and antineoplastic therapy. *Bull N Y Hosp Jt, Dis*. 2012;70(2):109-14.
57. Quintana Duque M A, Iglesias Gamarra A. Restrepo Suárez JF. Tratamiento de la Esclerosis Sistémica: evidencia actual. Actualización. *Rev Colomb de Reumatología*. 2005;12(4): 350-61.
58. Zandman-Goddard G, Tweezer-Zaks N, Shoenfeld Y. New therapeutic strategies for systemic sclerosis--a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol*. 2005;12(3):165-73.
59. Cipriani P, Ruscitti P, Carubbi F, Liakouli V, Giacomelli R. Methotrexate: an old new drug in autoimmune disease. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;22:1-12.
60. Xuan J, Shen L, Zhang C, Ambrus JL. Biologics in Systemic Sclerosis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014;15(6):549-57.
61. Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Potential role of human-specific genes, human-specific microRNAs and human-specific non-coding regulatory RNAs in the pathogenesis of Systemic Sclerosis and Sjögren's Syndrome. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(11):1046-51.
62. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, Iudici M, Giuggioli D, Furini F, Manfredi A, Cuomo G, Spinella A, Colaci M, Govoni M, Valentini G. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13(10):1026-34.
63. Ishak R, Abbas O. Penicillamine revisited: historic overview and review of the clinical uses and cutaneous adverse effects. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(3):223-33.
64. Nagaraja V, Denton CP, Khanna D. Old medications and new targeted therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jul:285. Doi:10.1093/rheumatology/keu285
65. Shalev T, Haviv Y, Segal E, Ehrenfeld M, Pauzner R, Levy Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. Outcome of patients with scleroderma admitted to intensive care unit. A report of nine cases. *Clin Exp Rheumatol*. 2006; 24(4):380-6.
66. Nipkour M, Baron M. Mortality in systemic : lesson learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):131-37.

67. Clements J P, Furst D E, Wong W K, Mayes, M., White, B., Wigley, F., ... & Seibold, J. R. High doses versus low doses of D-Penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42(6):1194-203.
68. Lam G K, Hummers L K, Woods A, Wigley F M. Efficacy and safety of Etanercept in the treatment of systemic sclerosis associated joint diseases. *J Rheumatol.* 2007;34(7):1636-37.
69. Giorgetti F, Minnucci M L, Santori P, Ercoli L, Rossi M, Del Papa M, Morico G, Squadroni P, Olivieri A, Centurión R. Autologous peripheral stem cell transplantation in a patient with diffuse systemic sclerosis: our experience. *Rheumatism.* 2004;56;(1):51-6.
70. Plastiras SC, Tzivras M, Vlachoyiannopoulos PG: Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis *Clin Rheumatol.* 2007;26(6):1025-26.
71. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, Carmona L, Gami Gutiérrez J, Díaz-Miguel C. et al. Long term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(4):464-6.
72. Barst R J, Langleben D, Badesh D, Frost A, Lawrence E C, Shapiro S, Naeije R, Galie N. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the sele-endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Cardiol.* 2006;16;47(10):2049-56.
73. Driscoll J A, Chakinola M M. Medical Therapy for pulmonary hypertension. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(1):65-81.
74. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62 Suppl 25:S73-81.
75. Garg N, Sharma M K, Sinha N. Role of oral sildenafil in severe pulmonary hypertension : efficacy and dose response relationship. *Int J Cardiol.* 2007;120(3):306-13.
76. Becvar R, Store J, Jansa P. et al. New Trends in diagnosis and treatment of systemic sclerosis. *Vnitr Lek.* 2006;52(7-8):712-7.
77. Ross N, Poulalhon N, Farge D, Madelaine I, Mauviel A, Verrecchia F. In vitro evidence for a direct antifibrotic role of the immunosuppressive drug mycophenolate mofetil. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007;321;(2):583-9.
78. Nihtyanova S I, Brough G M, Black C M, Denton C P. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis: retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46;(3):442-5.
79. Taylor Jiménez B, Guerra Castro M, Hernández Pía N, Lima Cuellar E, Rodríguez Soria N, Álvarez Escobar M C, Oxigenación Hiperbárica: una opción terapéutica en Esclerosis Sistémica Progresiva. *Rev Cubana de Reumatol.* 2005;7(7-8):34-40.
80. Herink AK, Köthe L, Girndt M, Keysser G. Treatment options of acral ulcers in MCTD. *Med Klin (Munich).* 2010;105(11):837-40.

Los autores refieren no tener conflicto de intereses

Recibido: 10 de agosto de 2014

Aprobado: 9 de septiembre de 2014

Publicado: 1ro de noviembre de 2014

Contacto para correspondencia: Dra. Zoila Marlene Guibert Toledano **E-mail:** [marleneg@infomed.sld.cu](mailto:marleneg@infomed.sld.cu)

Hospital Docente Clínico Quirúrgico 10 de Octubre. Calzada de 10 de Octubre No 122, esquina Agua Dulce. Cerro. La Habana, Cuba