

## Caracterización en una cohorte de pacientes cubanos con esclerosis sistémica

### Characterization of a Systemic Sclerosis Cohort of Cuban Patients

Rolando Dayan Puente Carmona<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4021-5754>

Araceli Chico Capote<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7826-5848>

Miguel Estévez del Toro<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0574-8707>

Nelsa Casas Figueredo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5608-2776>

Ana Argüelles Zayas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6095-2025>

Elena Kokuina<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3651-7445>

<sup>1</sup>Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

\* Autor para la correspondencia: [rolandopuente93@gmail.com](mailto:rolandopuente93@gmail.com)

#### RESUMEN

**Introducción:** La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune, de causa desconocida, que produce fibrosis en la piel y en algunos órganos internos junto a alteraciones vasculares.

**Objetivo:** Caracterizar una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica.

**Métodos:** Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal, en pacientes con esta entidad, atendidos en el Servicio de Reumatología del Hospital “Hermanos Ameijeiras” en el período comprendido de 2005 hasta el 2016, se incluyeron en el estudio 179 pacientes.

**Resultados:** En los grupos estudiados el 42,45 % tenía entre 45 y 59 años, el 91,62 % eran mujeres y el 68,16 % blancos. El 59,22 % tenían una esclerosis sistémica difusa. El 52,51 % tenían neumopatía intersticial como afectación visceral. El ANA y el antiScL-70, fueron positivos en el 54,19 % y 25,70 % respectivamente. El 25,70 % de los casos falleció por complicaciones propias de la enfermedad.

**Conclusiones:** La caracterización de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica arrojó que la edad de inicio de la enfermedad y el sexo fue igual que el reportado en la literatura, no así para el color de la piel. Predominó la esclerosis sistémica difusa. La afectación visceral más frecuente fue la piel seguida del daño pulmonar.

**Palabras clave:** esclerosis sistémica; caracterización; Cuba.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Systemic sclerosis is an autoimmune disease of unknown cause that produces fibrosis in the skin and some internal organs together with vascular alterations.

**Objective:** To characterize a systemic sclerosis cohort of patients.

**Methods:** A cross-sectional descriptive observational study was carried out in patients with this entity, treated at the Rheumatology Service of Hermanos Ameijeiras Hospital from 2005 to 2016. One hundred seventy nine (179) patients formed the sample.

**Results:** In the groups studied, 42.45% were between 45 and 59 years old, 91.62% were women and 68.16% were white. 59.22% had diffuse systemic sclerosis. 52.51% had interstitial lung disease as visceral involvement. ANA and antiScL-70 were positive in 54.19% and 25.70% respectively. 25.70% of the cases died due to complications of the disease.

**Conclusions:** The characterization of the cohort of patients with systemic sclerosis showed that the onset age of the disease and the sex were the same as those reported in the literature, but not for skin color. Diffuse systemic sclerosis predominated. The most frequent visceral involvement was the skin, followed by lung damage.

**Keywords:** systemic sclerosis, characterization, Cuba.

Recibido: 08/06/2022

Aceptado: 07/07/2023

## Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad rara y compleja, que involucra múltiples órganos, con una alta morbilidad y mortalidad. La fibrosis es el sello distintivo de la ES, aunque los mecanismos vasculares e inflamatorios también están implicados en su patogenia. El manejo de la enfermedad es un desafío debido a su presentación heterogénea y al número limitado de ensayos clínicos controlados para guiar a los médicos tratantes.

Se han utilizado agentes inmunosupresores para prevenir la progresión, especialmente en el pulmón, antes de que ocurra una lesión irreversible, con algún beneficio, aunque modesto.<sup>(1)</sup>

La ES tiene una incidencia de 18 a 20 casos por millón de habitantes por año y una prevalencia de 100 a 300 casos por millón de habitantes. La prevalencia en los Estados Unidos parece mayor en comparación con Europa y Australia, que afecta tanto a mujeres como a hombres, no obstante se manifiesta casi seis veces más en mujeres.

Tiene una alta tasa de mortalidad en el sexo masculino como la esclerosis cutánea difusa, mayor edad en el momento del diagnóstico y deterioro de la función renal, estos son indicadores bien reconocidos de un mal pronóstico. La raza afroamericana y la afectación de órganos viscerales, específicamente pulmonares, renales y cardíacos, conllevan un mayor riesgo de la mortalidad, mientras que otros indicadores de pronóstico negativo incluyen la anemia, la velocidad de sedimentación globular alta y la proteinuria.<sup>(2)</sup>

Se conocen algunos factores de riesgos e incluyen la combinación del fenómeno de Raynaud persistente: desequilibrio de hormonas esteroides, sustancias químicas seleccionadas, lesiones térmicas u otras. Los factores desencadenantes/de riesgo ambientales endógenos y/o exógenos promueven mecanismos epigenéticos en sujetos genéticamente susceptibles.

La patogenia de la enfermedad presenta cambios microvasculares tempranos con disfunción de las células endoteliales, seguida de la activación de mecanismos que promueven su transición a miofibroblastos. Una respuesta autoinmune compleja, que involucra inmunidad innata y adaptativa con producción de autoanticuerpos específicos/funcionales, caracteriza la enfermedad.

La fibrosis progresiva y la isquemia afectan la piel y los órganos viscerales, lo que da como resultado un daño/fallo irreversible. Las células progenitoras circulantes (monocitos, fibrocitos), junto con los factores de crecimiento y las citocinas, participan en la difusión y evolución de la enfermedad. Los mecanismos epigenéticos, vasculares e inmunológicos implicados en la fibrosis sistémica representan los principales objetivos para los enfoques terapéuticos que modifican la enfermedad.<sup>(3)</sup>

La sobrevida es influenciada por el subtipo de la enfermedad, el daño visceral y las comorbilidades. Las principales causas de muerte son la afectación pulmonar, la cardíaca y en menor grado, la enfermedad vascular periférica.<sup>(4,5)</sup>

El objetivo de la investigación fue caracterizar una cohorte de pacientes con ES, debido a que en Cuba existe un grupo de pacientes con esta enfermedad, y no existen estudios en nuestro centro que establezcan un pronóstico y lleven a cabo mejores estrategias terapéuticas.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal, en pacientes con ES, atendidos en el Servicio de Reumatología del hospital en estudio en el período comprendido de junio de 2005 hasta marzo de 2016. Se incluyeron 179 pacientes de ambos géneros, con edades entre 19 y 75 años, que cumplían los criterios de diagnóstico para la enfermedad.

Las variables demográficas analizadas fueron: edad, sexo y color de la piel. Respecto a la enfermedad, el diagnóstico de ES se realizó según la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR).<sup>(6,7)</sup> Se evaluó la afectación visceral, las causas de defunción, se realizó serología autoinmune como anticuerpos antinucleares (ANA), anticentrómero y antiScL-70, a un subgrupo de pacientes, por método de inmunofluorescencia.

La fuente utilizada, para la inclusión de los casos en este estudio fue la base de datos de los pacientes protocolizados.

El estudio se realizó en conformidad con los principios éticos de la Declaración de Helsinki<sup>(8)</sup> y sus posteriores modificaciones, la última realizada durante la 64 ava Asamblea Médica Mundial, en Fortaleza, Brasil, en el año 2013. Se protegieron los datos personales de los pacientes.

## Resultados

Se encontró un predominio de los pacientes entre 45 y 59 años con 76 pacientes para el 42,46 %, la edad media fue de 46,55 años. En cuanto al sexo, la mayoría fueron femeninas 164 pacientes, lo que representó el 91,62 % y al analizar el color de la piel se observó que 122 casos, o sea el 68,16 %, eran blancos (tabla 1).

Tabla 1 - Variables sociodemográficas

Edad	Edad media fue de 46,55 años	
	#	%
Mayor 60	63	35,20
45 - 59	76	42,45

	30 - 45	29	16,20
	Menor de 29	11	6,15
Sexo	Masculinos	15	8,38
	Femeninos	164	91,62
Color de la piel	blanca	122	68,16
	No blanca	57	31,84

Fuente: Datos recogidos de la base de datos.

Se aprecia que, según la forma clínica de presentación, 106 casos (59,22 %) tenían una ES difusa, 69 (38,55 %) una limitada y solamente 4 (2,23 %) no están definida, con un tiempo de evolución donde se destaca con más de 21 años 36 pacientes para un 20,16 %, lo que representa que 1/5 han cruzado la barrera de los 20 años y eso gracias al diagnóstico temprano y los nuevos advenimientos tecnológicos que permiten evitar y pesquisar posibles complicaciones (tabla 2).

**Tabla 2-** Clasificación y tiempo de evolución

<b>Clasificación</b>		#	%
	Difusa	106	59,22
	Limitada	69	38,55
	No definida	4	2,23
<b>Tiempo de evolución</b>	Años	#	%
	1 - 10	74	41,34
	11 - 20	69	38,55
	21 - 30	22	12,29
	Más de 30	14	7,82

Fuente: Datos recogidos de la base de datos.

La ES se distingue por tener una afectación multisistémica y crónica, según la afectación visceral, se observó que la afectación cutánea, según Clinimetría, en el momento de cohorte había 153 pacientes con un puntaje menor o igual a 25 puntos para un 85,47 % y con más de 25 puntos había 26 pacientes, lo que demuestra que la gran mayoría se encontraban en remisión o en la actividad más baja posible. La afectación del aparato digestivo superior, fundamentalmente a nivel del esófago, estuvo encabezada por una hipomotilidad del esfínter esofágico inferior con 110 pacientes. El daño renal se evidenció solo en 2 pacientes (1,12 %), la alteración gástrica en 24 pacientes y hepática 2 pacientes, para un 13,41 % y 1,12 % respectivamente.

La hipertensión pulmonar se mostró en 28 pacientes para un 15,64 %, mientras que la fibrosis pulmonar se presentó en 94 pacientes para un 52,51 %. Se debe señalar que un mismo paciente presentó más de una afectación visceral (tabla 3).

**Tabla 3 -** Afectación visceral en la ES

		#	%
<b>Afectación cutánea. Rodnan</b>	Menor o igual a 25	153	85,47
	Más de 25	26	14,53
<b>Afectación del aparato digestivo superior</b>	Hipomotilidad del esfínter esofágico inferior	110	61,45
	Trastorno motor menor	37	20,67
	Trastorno motor mayor	32	17,88
Daño renal		2	1,12
Afectación gástrica		24	13,41
Afectación hepática		2	1,12
<b>Daño pulmonar</b>	HTP	28	15,64
	No	151	84,36
	Fibrosis pulmonar	94	52,51
	No	85	47,49

Fuente: Datos recogidos de la base de datos.

El ANA se realizó en el 100 % de los casos de los cuales el 97 (54,19 %) son positivos, siendo ANA no específico 82 (45,81 %), AntiScl-70 positivo en 46 para el 25,70 % y el anticentrómero fueron positivos en 7 para el 3,91 % (tabla 4).

**Tabla 4 -** Anticuerpos en la esclerosis sistémica

Anticuerpos		#	%
ANA	Positivo	97	54,19
	Negativo	82	45,81
Scl-70	Positivo	46	25,70
	Negativo	133	74,30
Anticentrómero	Positivo	7	3,91
	Negativo	172	96,09

Durante el seguimiento fallecieron 46 pacientes (25,70 %), de los cuales 8 (40 %) fueron por causa de neumopatía intersticial más fibrosis pulmonar; 2 (10 %) pacientes con mala absorción severa; 2 (10 %) con paro cardiorrespiratorio; 2 (10 %) con edema agudo de pulmón y 1 paciente (5 %) por crisis hipertensiva, falla hepática renal, *shock* séptico, neoplasia de colon, hipertensión pulmonar e ictus hemorrágico más infarto agudo de miocardio cada uno (tabla 5).

**Tabla 5 -.**Supervivencia

	#	%
Fallecidos	46	25,70
Vivos	133	74,30
total	179	100

## Discusión

La ES se presenta en su mayoría entre la tercera y la quinta década de la vida, afecta más a mujeres en una proporción de 2-3,1 con relación a los hombres y en cualquier grupo étnico.<sup>(9)</sup>

Las características epidemiológicas halladas en los pacientes atendidos con ES en el presente estudio en cuanto a la edad son similares a las reportadas en Europa y Estados Unidos, donde la edad promedio es de 47,9 y 46 años respectivamente.<sup>(10,11)</sup>

En esta población, la ES se encuentra asociada al sexo femenino, con una relación mujer:hombre similar al valor medio 6-7, datos publicados por la Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología (EULAR). Adicionalmente, la influencia del sexo parece ser similar, reportado también en poblaciones como en España, Estados Unidos o Canadá, según la revisión de la literatura.<sup>(4)</sup>

La literatura revisada plantea que de manera consistente, los blancos tienen menor frecuencia de la enfermedad cuando se los compara con otros grupos étnicos aparte de los afroamericanos, como son los hispanos, japoneses y tailandeses, resultados que no coinciden con los de esta investigación.<sup>(11,12)</sup>

En el estudio *Gottschalk* y otros<sup>(11)</sup> todos los pacientes analizados tuvieron ANA positivo, excepto uno, el AntiScL-70 fue positivo en 5 enfermos (55,6 %) y no hubo pacientes con patrón anticentrómero, cuatro de los 5 pacientes con ES limitada tuvieron presencia de ANA, en 2 casos se encontró un patrón homogéneo; los otros 2 pacientes tuvieron patrones moteado, aparecen resultados en lo que ciertos datos no concuerdan con nuestra investigación, posiblemente porque la muestra es pequeña.

*Arbeláez* y otros<sup>(13)</sup> también reportaron resultados diferentes a los de este estudio, la diversidad puede ser consecuencia de que la población del estudio tiene una carga genética muy heterogénea.<sup>(14,15)</sup>

En esta investigación la forma difusa de ES se encontró con mayor frecuencia que la limitada, similares resultados lo reportaron *Gottschalk* y otros<sup>(11)</sup> en un estudio realizado en República Dominicana, también autores como *Oliveró*<sup>(16)</sup> en su investigación en el Hospital Universitario “Valld’Hebrón” de Barcelona, y otro realizado en Cuba por autores como *Reyes* y otros.<sup>(15)</sup>

La ES se distingue por tener afectación multisistémica y crónica. En orden de frecuencia después de la piel, aparecen las manifestaciones del tubo digestivo, las pulmonares, las cardíacas y las renales; *Arbeláez* y otros<sup>(13)</sup> reportaron una serie de resultados similares a los de este estudio, Se encontraron como complicaciones más frecuentes las úlceras tróficas en los dedos y la fibrosis pulmonar en el 48,8 % de los casos respectivamente, y a la esofagitis por reflujo en el 41,9 %.

La serología autoinmune no se les realizó a todos los pacientes, lo cual introduce la posibilidad de sesgo, pues, se llevó a cabo en pacientes con la enfermedad más grave.

La principal causa de muerte reportada por *Oliveró*<sup>(16)</sup> fue la hipertensión pulmonar con 14 enfermos, seguida de la crisis renal esclerodérmica con 11. La insuficiencia cardíaca con 10 y la fibrosis pulmonar con 6, estos resultados muestran alguna semejanza con el estudio.

Se concluye que la caracterización de la cohorte de pacientes con esclerosis sistémica arrojó que la edad de inicio de la enfermedad y el sexo fue igual que el reportado en la literatura, no así para el color de la piel. Predominó la esclerosis sistémica difusa. La afectación visceral

más frecuente fue la piel seguida del daño pulmonar. El comportamiento de los autoanticuerpos fue diferente al reportado en la literatura y las principales causas de mortalidad fueron las cardiorrespiratorias.

## Referencias bibliográficas

1. Martin-Lopez M, Carreira PE. Antifibrotics in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(3):101671. DOI: <http://org.doi/10.1016/j.berh.2021.101671>
2. Poudel DR, Jayakumar D, Danve A, Sehra ST, Derk CT. Determinants of mortality in systemic sclerosis: a focused review. *Rheumatol Int.* 2018;38(10):1847-58. DOI: <http://org.doi/10.1007/s00296-017-3826-y>
3. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753-64. DOI: <http://org.doi/10.1080/1744666X.2019.1614915>
4. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(3):134-44. DOI: <http://org.doi/10.1038/ncprheum0115>
5. Sáez-Comet L, Simeón-Aznar CP, Pérez-Conesa M, Vallejo-Rodríguez C, Tolosa-Vilella C, Iniesta-Arandia N, *et al.*; RESCLE Investigators. Applying the ACR/EULAR Systemic Sclerosis Classification Criteria to the Spanish Scleroderma Registry Cohort. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2327-31. DOI: <http://org.doi/10.3899/jrheum.150144>.
6. McCray CJ, Mayes MD. Update on systemic sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2015;15(5):25. DOI: <http://org.doi/10.1007/s11882-015-0526-0>.
7. 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.* 2013;65(11):2737-47. DOI: <http://doi.org/10.1002/art.38098>.
8. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013;310(20):1-95. DOI: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.281053>
- 9 Denton CP. Systemic sclerosis: from pathogenesis to targeted therapy. *Clin Exp Rheumatol.* 2015 [acceso 20/05/2022];33(4Suppl92):S3-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nih.gov/26457375/>
10. Salazar G, Mayes MD. Genetics, Epigenetics, and Genomics of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):345-66. DOI: <http://doi.org./10.1016/j.rdc.2015.04.001>.
11. Gottschalk P, Vásquez R, López PD, Then J, Tineo C, Loyo E. Esclerodermia en el Caribe: características en una serie de casos en dominicana. *Reumatol Clin.* 2014 [acceso 20/05/2022];10(6):373-9. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-128364>
12. Rojas-Serrano J. Epidemiología: diferencias étnicas en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin.* 2006;2 Supl 3:S2-55. DOI: [https://doi.org/10.16/S1699-258X\(06\)73099-6](https://doi.org/10.16/S1699-258X(06)73099-6)
13. Arbeláez AM, Bastidas AR, Quintana G, Valle Oñate R, Reyes E, Bello J, *et al.* Caracterización de pacientes con compromiso pulmonar intersticial asociado a esclerosis

sistémica atendidos en el Hospital Militar Central. Rev. Colomb. Reumatol. 2008 [acceso 20/05/2022];15(4):299-306. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-81232008000400005&script=sci\\_abstract&tl](http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-81232008000400005&script=sci_abstract&tl)

14. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. J Dermatol. 2010;37(1):42-53. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x>

15. Reyes GA, Guibert ZM, López GM, Hernández C, Macías R, Martínez JP, *et al.* Esclerosis sistémica. Evaluación clínico-epidemiológica de una serie de casos en dos centros de referencia en Cuba, Rev Cub de Reumatol. 2014 [acceso 20/05/2022];16(3):346-55. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1817-59962014000400002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962014000400002)

16. Oliveró S, Aznar S, Pla F. Supervivencia y factores pronósticos en una serie de 317 pacientes con esclerodermia. Departamento de Medicina Universidad Autónoma de Barcelona, España. 2014. 134p. [tesis]. [acceso 20/05/2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/283212>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

*Conceptualización:* Araceli Chico Capote, Rolando Dayan Puente Carmona.

*Curación de datos:* Rolando Dayan Puente Carmona.

*Análisis formal:* Araceli Chico Capote, Miguel Estévez del Toro, Nelsa Casas Figueredo, Elena Kokuina, Rolando Dayan Puente Carmona.

*Investigación:* Rolando Dayan Puente Carmona.

*Metodología:* Miguel Estévez del Toro, Rolando Dayan Puente Carmona, Araceli Chico Capote.

*Administración del proyecto:* Nelsa Casas Figueredo.

*Recursos:* Elena Kokuina.

*Software:* Araceli Chico Capote, Miguel Estévez del Toro, Nelsa Casas Figueredo, Elena Kokuina, Rolando Dayan Puente Carmona.

*Supervisión:* Nelsa Casas Figueredo.

*Validación:* Ana Argüelles Zayas.

*Visualización:* Araceli Chico Capote, Nelsa Casas Figueredo.

*Redacción del borrador original:* Araceli Chico Capote, Miguel Estévez del Toro, Nelsa Casas Figueredo, Elena Kokuina, Rolando Dayan Puente Carmona, Ana Argüelles Zayas.

*Redacción, revisión y edición:* Araceli Chico Capote, Miguel Estévez del Toro, Nelsa Casas Figueredo, Elena Kokuina, Rolando Dayan Puente Carmona, Ana Argüelles Zayas.