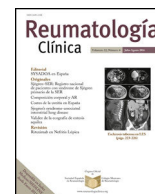




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Evaluación de la eficacia y seguridad de la terapia gravitacional en una cohorte de pacientes con esclerosis sistémica



Luisa Fernanda Servioli^{a,*}, Eugenia Isasi^{b,c}, Alejandra Pérez^c, Silvia Pouquette^c y María Eloísa Isasi^c

^a Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital Militar, Montevideo, Uruguay

^b Unidad Académica de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^c Centro de Terapia Gravitacional, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de febrero de 2024

Aceptado el 18 de julio de 2024

On-line el 10 de octubre de 2024

Palabras clave:

Esclerosis sistémica
Fenómeno de Raynaud
Hipergrevedad
Gravedad artificial
Terapia gravitacional

R E S U M E N

Antecedentes: La exposición a la gravedad artificial (GA), a través de la centrifugación humana, constituye la base del tratamiento denominado terapia gravitacional (TG), mediante el cual se produce un estímulo mecánico sobre la pared vascular induciendo la síntesis y liberación de prostaciclina. Se usa desde hace más de cuatro décadas en Uruguay en el tratamiento de enfermedades de base vascular. En la esclerosis sistémica (ES) ha demostrado gran beneficio y excelente perfil de seguridad. Sin embargo, existe un desconocimiento en la comunidad científica acerca de la TG y de sus resultados.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la TG en la afección cutánea y vascular, calidad de vida y capacidad funcional y su perfil de seguridad en pacientes con ES.

Metodología: Estudio descriptivo y retrospectivo de pacientes con ES asistidos en un centro de autoinmunidad de Montevideo, tratados con TG en los últimos 10 años.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes: 48 mujeres (96%) y 2 hombres (4%), con una edad media de 62 ± 12 años. El tiempo medio de evolución de la ES al momento de inclusión en el estudio y al iniciar la TG fue de $6,8 \pm 3,2$ años y de $2,8 \pm 3,2$ años, respectivamente. Post-TG se observó una mejoría significativa del puntaje modificado de Rodnan (mRSS) (pre-TG $19,2 \pm 8,7$ vs post-TG $5,4 \pm 5,0$, $p < 0,05$), que no se relacionó con el tiempo de evolución de la enfermedad al inicio de la TG, extensión cutánea o perfil inmunológico. El grado de mejoría post-TG se correlacionó con un mayor mRSS inicial ($R = 0,84$, $p < 0,05$). Se observó mejoría significativa del número de pacientes con *puffy fingers* (pre-TG 50% vs post-TG 20% pacientes, $p < 0,05$), pero no en telangiectasias, *pitting scars* o esclerodactilia. La gravedad del fenómeno de Raynaud disminuyó significativamente, pre-TG: grado 3–4, 43/48 (89,6%) pacientes vs post-TG: grado ≤ 2 , 42/47 (89,4%) pacientes, $p < 0,05$, así como también el dolor vascular medido por EVA (escala 0–10) (pre-TG: $7,6 \pm 2,2$ vs post-TG: $1,4 \pm 1,2$, $p < 0,05$). También se registraron casos de curación de úlceras digitales. En cuanto a los resultados reportados por los pacientes, el 97% refirieron mejoría en calidad de vida y el 89,5% mejoría en capacidad para realizar actividades de la vida diaria. No se registraron efectos adversos significativos.

Conclusiones: La TG mejoró el compromiso cutáneo y vascular, la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con ES con excelente perfil de seguridad. Se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para corroborar estos resultados observacionales.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lservioli01@gmail.com (L.F. Servioli).

Evaluation of the efficacy and safety of gravitational therapy in a cohort of patients with systemic sclerosis

A B S T R A C T

Keywords:

Systemic sclerosis
Raynaud's phenomenon
Hypergravity
Artificial gravity
Gravitational therapy

Background: The exposure to artificial gravity (AG) through human centrifugation is the basis of the treatment called gravity therapy (GT), in which the mechanical stimulation over the vessel wall, induces the synthesis and release of prostacyclin. It has been used for more than four decades in Uruguay in the treatment of different vascular-based pathologies. In patients with systemic sclerosis (SSc) it has shown good benefits and excellent safety profile over the years. However, there is a lack of knowledge in the scientific community about GT and its results.

Objective: To evaluate the effectiveness of GT in cutaneous and vascular involvement, in the quality of life and functional capacity and its safety profile in patients with SSc.

Methodology: It is a descriptive and retrospective study of patients with SSc assisted in an autoimmunity center in Montevideo, treated with GT in the last 10 years.

Results: Fifty patients were included, 48 women (96%) and 2 men (4%) with a mean age of 62 ± 12 years. The mean time of evolution of SSc at the time of inclusion in the study at the beginning of GT was 6.8 ± 3.2 years and 2.8 ± 3.2 years respectively. After GT, a significant improvement in the modified Rodnan skin score (mRSS) was observed (pre-GT 19.2 ± 8.7 vs post-GT 5.4 ± 5.0 , $P < .05$), which was not related to the time of disease progression at the beginning of GT nor to the skin extension or immunological profile. The degree of improvement post-GT was related to a higher initial mRSS ($R = 0.84$, $P < .05$). Also, a significant improvement was observed in the number of patients with puffy fingers (pre-GT 50% vs post-GT 20% patients, $P < .05$), but not in telangiectasias, pitting scars or sclerodactyly. The severity of Raynaud's phenomenon significantly decreased (pre-GT: grade 3–4, 43/48 (89.6%) patients vs post-GT: grade ≤ 2 , 42/47 (89.4%) patients, $P < .05$) as well as the vascular pain measured with VAS (0–10 scale) (pre-GT: 7.6 ± 2.2 vs post-TG: 1.4 ± 1.2 , $P < .05$). The healing of digital ulcers was also recorded. Regarding the results reported by patients, 97% reported improvement in the quality of life and 89.5% improvement in the ability to carry out activities of daily living. No significant adverse effects were recorded.

Conclusions: GT improved cutaneous and vascular involvement, the quality of life and the functional capacity in patients with SSc with an excellent safety profile. Randomized, controlled clinical trials are needed to corroborate these observational results.

© 2024 Sociedad Española de Reumatología (SER), Colegio Mexicano de Reumatología (CMR) y Elsevier España, S.L.U. All rights are reserved, including those for text and data mining, AI training, and similar technologies.

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune crónica de etiología desconocida. Desde el punto de vista patogénico, se caracteriza por la disregulación inmunológica, vasculopatía y excesivo depósito de colágeno, lo que determina fibrosis cutánea y afectación multiorgánica¹. El daño estructural microvascular es responsable de manifestaciones vasculares como el fenómeno de Raynaud (FR), telangiectasias, afección miocárdica, ectasia vascular antral, hipertensión arterial pulmonar, úlceras digitales (UD) y crisis renal esclerodérmica². La vasculopatía es secundaria al proceso inmunoinflamatorio, que determina disfunción y daño endotelial^{2–3}. Este se expresa por la disminución de la síntesis y liberación de prostaciclina y de óxido nítrico (ON), provocando vasoespasmo, trombosis *in situ* y proliferación de la íntima, lo que contribuye a la fibrosis y a la rigidez de la pared vascular con estenosis. Además de la pérdida y obliteración de capilares, hay ausencia de formación de nuevos vasos. En la ES la angiogénesis está gravemente comprometida^{2–5}. Las anomalías en la microcirculación se pueden detectar precozmente mediante la capilaroscopia periungueal.

La ES deteriora la calidad de vida de los pacientes y determina repercusión socioeconómica personal y sanitaria. No existe actualmente un tratamiento curativo. Este suele ser sintomático, y en algunos casos logra la estabilización del paciente por un período variable de tiempo. Algunos fármacos pueden tener efectos secundarios importantes, lo cual no favorece la adherencia al tratamiento y puede repercutir en la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, algunos tratamientos farmacológicos son de alto costo o no están disponibles en Uruguay (p.ej., análogos de la prostaciclina intravenosos).

La exposición a la gravedad artificial (GA) a través de la centrifugación humana constituye la base del tratamiento denominado terapia gravitacional (TG) y se ha utilizado en Uruguay, durante más de 40 años. Se ha aplicado para el tratamiento de patologías vasculares y el FR, pero también en el linfedema, síndrome doloroso regional complejo, y para la rehabilitación física de otras afecciones médicas, con resultados exitosos^{6–18}.

Isasi M.E. e Isasi E.S. han demostrado que el vector friccional de la fuerzas hemodinámicas generadas por la TG, a través de la centrifugación humana, constituye un estímulo mecánico vascular que induce la síntesis y liberación de sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y posiblemente ON^{6,9,15,18}. Además de una vasodilatación sostenida, aumentaría el recambio del endotelio vascular y la circulación colateral^{7–10}. Como el endotelio vascular es sensible al estrés/estimulación mecánica durante la hipergravedad, se ha especulado que las células endoteliales desempeñarían un papel central en los efectos terapéuticos observados^{6,13,19,20}. También el estudio controlado aleatorizado de Mitropoulos et al.²¹ sugiere que la estimulación mecánica/biofísica tiene el potencial de mejorar la disfunción endotelial microvascular en pacientes con ES. En este sentido, es posible que las fuerzas hemodinámicas generadas por la TG induzcan la síntesis y liberación de otras sustancias biológicamente activas, factores de crecimiento y citoquinas y modulen la expresión génica endotelial, en analogía con los efectos del estrés de cizallamiento sobre el endotelio⁶.

Desde 1990, la TG se aplica en Uruguay para el tratamiento de la ES y ha demostrado mejorar el FR, la microcirculación, las UD y la esclerosis cutánea^{11,12,22,23}. En los estudios realizados, los pacientes mostraron un aumento en la amplitud de la onda de pulso, reducción del dolor isquémico, de la frecuencia y gravedad de los ataques del FR y se produjo curación de UD, lo que evitó, en casos

graves, la amputación digital, el uso de analgésicos opioides y la hospitalización^{11,12,22,23}. También mejoró el color de la piel, la temperatura, la sensibilidad y la movilidad (debido a la reducción del edema en las manos)¹¹⁻¹². La TG ha demostrado mejorar la esclerosis cutánea también en pacientes con morfea²⁴, y se ha descrito mejoría post-TG de los síntomas digestivos, como la apertura bucal, la esofagitis leve y la hipomotilidad esofágica en pacientes con ES²⁵.

Es un tratamiento seguro y bien tolerado, en pacientes de un amplio rango etario, sin efectos secundarios significativos en las condiciones aplicadas. El protocolo de hipergravedad se ajusta (número de sesiones, nivel máximo de g alcanzado) según la tolerancia, la edad y las características clínicas del paciente⁶. Pueden ocurrir mareos o náuseas transitorios cuando el paciente aún no está acostumbrado al procedimiento, o infrecuentemente vómitos/mareos relacionados con el movimiento de la cabeza durante la centrifugación (efectos de Coriolis)⁶. El entrenamiento del paciente es importante para una mejor tolerancia y continuidad del tratamiento.

Dada la amplia experiencia existente en Uruguay en TG y su eficacia en la ES, con un excelente perfil de seguridad, disponibilidad y bajo costo, sumado a que se trata de una opción terapéutica poco difundida en la comunidad científica, se realiza este trabajo de investigación, que podría aportar beneficios científicos, sanitarios y económicos futuros.

Objetivo

Evaluar la eficacia de la TG en la afección cutánea y vascular, en la calidad de vida y en la capacidad funcional, y su perfil de seguridad en pacientes con ES.

Metodología

Diseño del estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, de una cohorte de pacientes con ES asistidos en la unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas (UEAS) del Hospital Militar, centro de referencia en autoinmunidad de Montevideo, Uruguay.

Pacientes y variables

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de ES (criterios ACR/EULAR 2013)²⁶, tratados con TG (mínimo 10 sesiones) durante el período abril 2013-abril 2023.

Criterios de exclusión: no consentimiento en participar, superposición con otras enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS). Los datos se obtuvieron de la revisión de la historia clínica de los pacientes. Las variables de eficacia cutánea y vascular, calidad de vida y capacidad funcional se compararon entre sí, antes y después de la TG.

Para evaluación de la eficacia cutánea se registró: el puntaje de Rodnan modificado (mRSS) en 17 áreas²⁷ y su variación pre/post-TG. Se consideró como mRSS inicial (pre-TG) el registrado en la sesión 0 de la TG y mRSS final (post-TG) el correspondiente al mayor número de sesiones con respecto a la sesión 0. Se exploró la correlación entre la variación del mRSS pre/post-TG y la extensión cutánea, el perfil inmunológico y los años de evolución de la ES (al iniciar la TG). También se registró presencia/ausencia/mejoría de *puffy fingers*, esclerodactilia, *pitting scars* y telangiectasias. Los pacientes sin datos completos de mRSS pre y/o post-TG y con ES *sin esclerodermia* fueron excluidos del análisis de eficacia cutánea. La extensión

cutánea de la ES se clasificó en limitada (Escl), difusa (EsclD) o ES *sine esclerodermia* según criterios de Le Roy²⁸.

Perfil de anticuerpos (AC): determinación de AC antinucleocitoplasmáticos (ANA) por inmunofluorescencia indirecta sobre células Hep-2 (se consideraron positivos títulos mayores a 1/80)²⁹. Con ANA positivos, se determinaron los AC específicos por técnica de ELISA: anti ADN, anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), y por inmunoblot: anti- RNP/SM, anti ADN, anti-Smith, anti-ribonucleoproteínas (anti-RNP), anti-Ro 60 (SS-A), anti-Ro 52 (SS-A), anti-La, anti-Jo1 y los específicos para ES, anti-topoisomerasa I (anti-Scl 70) y anti-centrómero. Otros AC específicos para ES³⁰ y los asociados a síndrome de solapamiento con esclerodermia³⁰ no están disponibles en el prestador de salud. Se incluyeron en la categoría «otros AC de interés» a los antifosfolípidicos (anticardiolipina, anti-beta 2-glucoproteína 1 por técnica de ELISA y anticoagulante lúpico por técnicas coagulométricas), anti-peptido citrulinados, factor reumatoide y ANCA.

Para la evaluación de la eficacia vascular se consideraron: la gravedad del FR (según escala de Taylor-Pelmeur)³¹, el número de UD, lesiones necróticas y de amputaciones, así como también el dolor de causa vascular, medido por una escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 realizada por los pacientes.

Para evaluación de la calidad de vida y de la capacidad funcional se utilizaron las escalas *Cochin Hand Function Score* (CHFS)³² y la *Mouth Handicap in Systemic Sclerosis* (MHSS)³³ validadas en ES. Para complementar la evaluación de calidad de vida y capacidad funcional, se elaboró un cuestionario, autogestionado y anónimo (cuestionario sobre TG), con resultados reportados por los pacientes (RRP) sobre los beneficios de la TG. También incluyó preguntas sobre tolerancia al tratamiento y adherencia al mismo ([Suplementario 1](#)).

Terapia gravitacional

La TG fue realizada por especialistas del Centro de Terapia Gravitacional (CTG) de Montevideo. Los pacientes fueron expuestos a perfiles de aceleración/desaceleración (+Gz) (gradiente de niveles g de la cabeza a los pies) de 0 hasta 1,5-2,5 g a nivel de los pies ([fig. 1](#)) con un inicio rápido hasta el pico de aceleración y una rápida desaceleración posterior. El protocolo de TG fue ajustado según la tolerancia de cada paciente. La duración promedio del protocolo fue de 1 hora, 1-3 veces/semana, hasta completar 20 sesiones. En algunos casos se realizó una terapia de mantenimiento (10-20 sesiones al año), según su situación clínica. En todos los pacientes se mantuvo su tratamiento farmacológico habitual.

Análisis estadístico

En las variables cuantitativas se realizó la comparación de medias con la prueba t-test, una vez testeadas la homogeneidad de varianza y normalidad de los datos. Se aplicó el test de McNemar para identificar si existen diferencias entre las proporciones de las muestras pareadas. En las variables cualitativas se emplearon distribuciones de frecuencia (número y porcentaje sobre total de pacientes). Se utilizaron los softwares Rstudio (versión 2022.07.2) y R para Windows (versión R-4.2.1).

Resultados

Se incluyeron un total de 50 pacientes. Predominaron las mujeres (96%), la raza blanca (98%), y la edad media de la cohorte fue de 62 ± 12 años. Las características demográficas, el tiempo de evolución de la ES al inicio de la TG y al momento de inclusión en

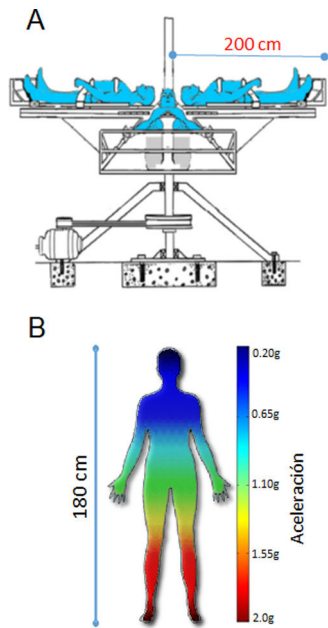


Figura 1. Dibujo de la centrífuga humana del Centro de Terapia Gravitacional y gradientes + Gz. A) Centrífuga de casi 2 metros de diámetro utilizada para las sesiones de TG en el Centro de Terapia Gravitacional en Montevideo, Uruguay. Máximo 4 pacientes en una sesión. B) Ejemplo de un gradiente de gravedad sobre un paciente de 180 cm de altura expuesto a un máximo de 2 g a nivel de los pies en un sistema de 2 m de diámetro. Adaptado de: Isasi et al., 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.952723.

Tabla 1
Características demográficas, tiempo de evolución, extensión cutánea y perfil inmunológico de los pacientes con esclerosis sistémica incluidos en el estudio

Característica	N.º pacientes (%)
Total	50
Género (mujeres/hombres)	24/1 (96/4)
Edad al estudio (años)	62 ± 12
Raza	
Caucásicos	49 (98)
Afrodescendientes	1 (2)
Duración ES a la inclusión en el estudio (años)	6,8 ± 3,2
Duración ES al inicio de TG (años)	2,8 ± 3,2
Perfil inmunológico: (n = 43)	
Grupo ANA positivo ^a	10 (20)
Grupo anti centrómero positivo	15 (30)
Grupo Scl70 positivo	11 (22)
Grupo ANA negativo	7 (14)
Extensión cutánea (n = 49)	
Difusa (EScd)	20 (40)
Limitada (EScl)	26 (52)
Sine esclerodermia (sine)	3 (6)

^a Grupo ANA positivo incluye: pacientes ANA positivos, anti centrómero y anti-Scl70 negativos. Grupo ANA negativo incluye: pacientes ANA, anti centrómero y anti-Scl70 negativos. Los pacientes anti-centrómero positivos asociaron: EScl (11), EScd (2), sine (2). Los pacientes Scl70 positivos asociaron: EScl (3), EScd (7), ninguno sine. Pacientes Scl70 y anti-centrómero negativos asociaron: EScl (7), EScd (7), sine (1). Pacientes Scl70 y anti-centrómero positivos asociaron: EScl (2). Excluidos del análisis 8 pacientes por datos incompletos. Las variables cualitativas están expresadas en número y/o porcentaje, y las cuantitativas, con la media ± desviación estándar. ES: esclerosis sistémica.

el estudio, la extensión cutánea y el perfil inmunológico de los pacientes se muestran en la [tabla 1](#).

Perfil de seguridad

No se registraron efectos adversos significativos durante el tratamiento.

Tabla 2
Puntaje de Rodnan modificado (mRSS) pre y post terapia gravitacional y su variación

	n	Q25	media	Q75	DE	min	máx
Pre-TG	25	15	19,2	24	8,7	2	37
Post-TG	25	2	5,4	8	5,0	0	19
Variación	25	11	13,8	17	5,7	0	23

Se observa una disminución significativa del mRSS, pre-TG 19,2 ± 8,7 y post-TG 5,4 ± 5,0 (t-test, p < 0,05). La reducción promedio mRSS post vs pre TG fue de 13,8 ± 5,7 puntos.

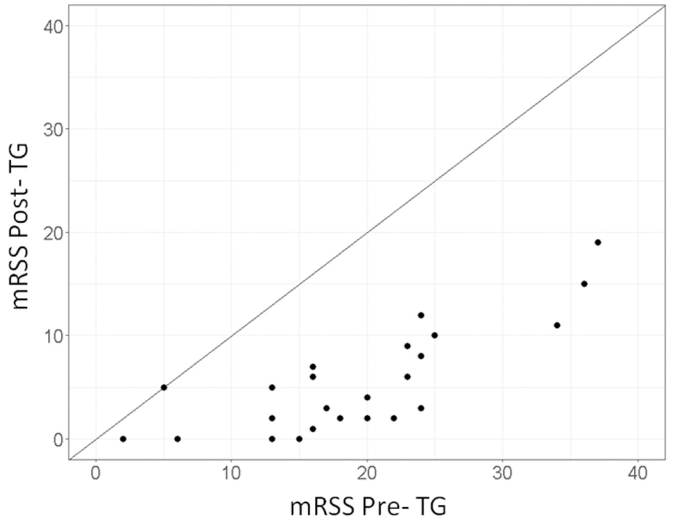


Figura 2. Valores del puntaje de Rodnan modificado (mRSS) pre y post-terapia gravitacional. Veinticuatro pacientes (96%) mejoraron el mRSS post-TG (los puntos se sitúan por debajo de la línea x=y), excepto un paciente (4%), que no presentó cambios. Además, el 75% de los pacientes mejoraron el mRSS en 11 puntos o más.

Análisis de la eficacia cutánea

Para este análisis se excluyeron 3 pacientes sine esclerodermia y 22 sin datos pre y/o post TG. En total se analizaron 25 pacientes. Post TG se observó una mejoría significativa del mRSS (pre-TG 19,2 ± 8,7 vs post-TG 5,4 ± 5,0 puntos, t-test, p < 0,05), reducción promedio mRSS post vs pre-TG: 13,8 ± 5,7 puntos ([tabla 2](#), [fig. 2](#)). El 75% de los pacientes mejoraron el mRSS en 11 puntos o más. El tiempo medio para completar 20 sesiones de TG fue de 137,2 ± 99,3 días. La reducción media del mRSS en los pacientes que recibieron 10 sesiones fue de 8,8 puntos vs 13,1 en los que se realizaron 20 sesiones. La reducción del mRSS post-TG fue mayor en los pacientes con mRSS iniciales más altos (R = 0,84, p < 0,05) ([fig. 3](#)). El valor de la variación del mRSS pre/post-TG no tuvo relación significativa con el tiempo de evolución de la ES al inicio de la TG (< 1 año, 1-4 años, > 4 años), con el perfil inmunológico de los pacientes ni con la extensión cutánea de la ES. En los RRP, 36/38 (95%) de los pacientes que completaron el cuestionario reportaron mejoría a nivel cutáneo, el 87% responden que mejoró bastante o mucho y el 8% que mejoró poco. Por otro lado, se observó una mejoría significativa del número de pacientes con *puffy fingers* (pre-TG 25/50 [50%] vs post-TG 10/50 [20%], McNemar test, p < 0,05), pero no en la frecuencia de pacientes con telangiectasias, *pitting scars* o esclerodactilia ([tabla 3](#)).

Análisis de la eficacia vascular

Se observó una disminución significativa en la severidad del FR en gran parte de los pacientes, la mayoría con FR grave al inicio: FR pre-TG grado 3-4, 43/48 (89,6%) pacientes vs post-TG, grado ≤ 2, 42/47 (89,4%) pacientes. En total, 38/48 (81%) de los pacientes mejoraron el grado de FR, mientras que 9 no registraron cambios. Por lo tanto, la probabilidad de tener FR grave grado 3-4 disminuye

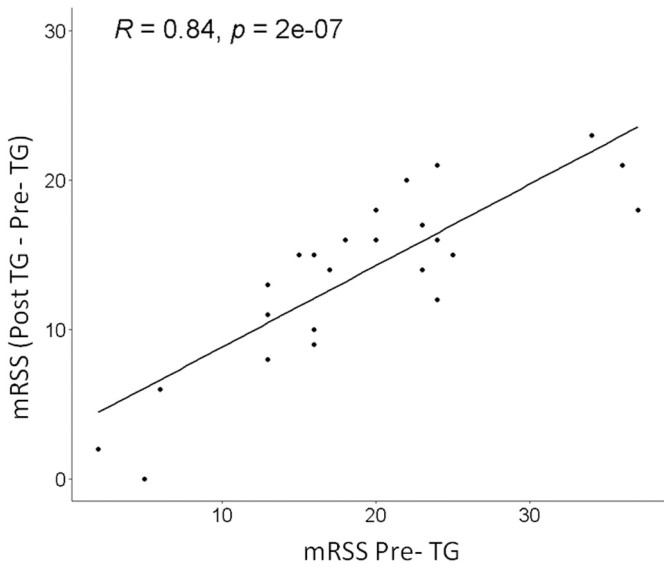


Figura 3. Comparación entre el puntaje de Rodnan modificado (mRSS) pretratamiento y su variación. Se observa una correlación significativa entre la magnitud de la reducción del mRSS (post-TG - pre-TG) y el valor inicial pre-TG ($R=0,84$, $p<0,05$). La reducción del mRSS fue mayor en los pacientes con mRSS iniciales más altos.

Tabla 3
Efectos de la terapia gravitacional en *puffy fingers*, esclerodactilia, *pitting scars* y telangiectasias

Signo clínico	Momento del registro	N.º de pacientes (%)
<i>Puffy fingers</i>	ATG	25 (50)
	DTG	10 (20)
Esclerodactilia	ATG	36 (72)
	DTG	33 (66)
<i>Pitting scars</i>	ATG	5 (10)
	DTG	2 (4)
Telangiectasias	ATG	15 (30)
	DTG	10 (24)

Se observa una mejoría significativa del número de pacientes con *puffy fingers* (pre-TG 50% vs post-TG 20%, McNemar test, $p<0,05$), pero no en telangiectasias, *pitting scars* o esclerodactilia. ATG: antes de terapia gravitacional; DTG: después de terapia gravitacional; n = 50 pacientes.

post-TG (McNemar test, $p<0,05$) (tabla 4). Desde la perspectiva del paciente, 32/35 (91%) de los pacientes reportan mejoría del FR, el 74% responden que mejoró bastante o mucho y el 17%, que mejoró poco. Por otro lado, se observó una notoria mejoría en el dolor vascular cuantificado por EVA (pre-TG, $7,6 \pm 2,2$, post-TG, $1,4 \pm 1,2$, $p<0,05$). Los RRP reportan mejoría significativa en el dolor vascular y también en el dolor articular/muscular (tabla 5). Con respecto a las UD, pre-TG, 7 pacientes presentaban 15 dedos con isquemia crítica, post-TG, 5 lograron curación completa de dedos y 2 pacientes curación parcial (1 amputación c/u). En total, hubo mejoría de UD en 11 dedos (tabla 4, fig. 4).

Análisis de la capacidad funcional y la calidad de vida

Se registró disminución del CHFS y del MHISS (valor promedio pre TG: 10,1 y 9,9, respectivamente (21 pacientes), y valor promedio post-TG: 7,9 y 8,1, respectivamente (9 pacientes). Los RRP muestran que 34/38 (89%) de los pacientes reportan mejoría en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria y 37/38 (97%) de los pacientes reportan mejoría en la calidad de vida. La tabla 5 resume los RRP de 38 pacientes que completaron el cuestionario de TG.

Tabla 4
Efecto de la terapia gravitacional en el fenómeno de Raynaud, las úlceras digitales y el dolor vascular

		N.º de pacientes (%)
Gravedad del FR	ATG	G 0: 1 (2)
		G 1: 1 (2)
		G 2: 3 (6,2)
		G 3: 35 (72,9)
	DTG	G 4: 8 (16,7)
		G 0: 13 (27,7)
		G 1: 21 (44,7)
		G 2: 8 (17)
Úlceras digitales	ATG	G 3: 0
		G 4: 1 (2,1)
		7 (14,5)
		0
Dolor vascular por EVA	ATG	Media $\pm$ DE
		$7,6 \pm 2,2$
	DTG	$1,4 \pm 1,2$

Las variables cuantitativas se expresan como media $\pm$ desviación estándar, y las cualitativas, como número (porcentaje). ATG: antes de terapia gravitacional; DTG: después de terapia gravitacional; EVA: escala visual analógica. 2 pacientes sin datos ATG y 7 pacientes sin datos DTG; FR: fenómeno de Raynaud. Se observa una disminución significativa en la severidad del FR en la mayoría de los pacientes (la mayoría con FR grave al inicio): pre-TG grado 3-4, 43 (89,6%) de pacientes vs post-TG, 46 (89,4%) grado ≤ 2 , McNemar test, $p<0,05$), así como del dolor vascular medido por EVA: pre-TG, $7,6 \pm 2,2$, post-TG, $1,4 \pm 1,2$, $p<0,05$).

Tabla 5
Resultados reportados por los pacientes en un cuestionario de terapia gravitacional

Variable	Mejoría (% de pacientes)
Calidad de vida	97
Fenómeno de Raynaud	89,5
Piel	95
Capacidad para AVD	89,5
Estado de ánimo	65
Trastornos del sueño	37
Otras variables	% pacientes
Dolor vascular (EVA > 4), pre-TG	65
Dolor vascular (EVA ≤ 4), post-TG	84 ^a
Dolor muscular/articular (EVA > 4), pre-TG	60
Dolor muscular/articular (EVA ≤ 4), post-TG	74 ^a
Tolerancia a TG «buena»	100%
Adherencia al 100% de las sesiones	87%

AVD: actividades de la vida diaria.

^a Wilcoxon test, $p<0,05$.

Los resultados corresponden a cuestionarios realizados por 38 pacientes.

Discusión y conclusiones

La TG mejoró de forma significativa el compromiso cutáneo en pacientes con ES, como ya se había demostrado en los estudios previos de Isasi et al.^{11,12,23}. El beneficio es mayor cuanto más sesiones se realizan, lo que surge de la comparación en la disminución del mRSS según se realicen 10 o 20 sesiones. No obstante, la mejoría cuando aparece es precoz, y ya se observa en las primeras 10 sesiones, como se ha publicado previamente^{11,12}. El tiempo en el que se alcanzaron los resultados (20 sesiones) fue relativamente corto (poco más de 4 meses). Aunque no fue un objetivo de este estudio el seguimiento de los pacientes a largo plazo, el mantenimiento en el tiempo de la mejoría del mRSS post-TG es variable, lo que se evidencia en la revisión de las historias clínicas y según la opinión de expertos del CTG; por lo tanto, la indicación de TG anual de mantenimiento debe individualizarse. Los pacientes con los mRSS iniciales más altos fueron los que presentaron mayor reducción del mRSS post-TG, probablemente por su mayor capacidad de mejoría debido a un compromiso cutáneo más extenso, y a expensas



Figura 4. Efecto de la terapia gravitacional en lesiones vasculares digitales de pacientes con esclerosis sistémica. A) Imágenes del efecto de la TG sobre una úlcera digital de un miembro inferior izquierdo al inicio y su evolución con la TG en un paciente con ES. B) Evolución de la necrosis digital en una paciente con enfermedad mixta del tejido conectivo al inicio (izquierda) y post-TG (derecha). Estas imágenes no corresponden a pacientes de este estudio. Adaptado de: Isasi et al., 2022, doi: 10.3389/fphys.2022.952723. Fotos cortesía del Centro de Terapia Gravitacional.

de mejorar las áreas cutáneas con menor compromiso fibrótico. El mRSS inicial y su variación post-TG no estuvieron relacionados con el tiempo de evolución de la ES al inicio de la TG, ni con el perfil inmunológico de los pacientes o la extensión cutánea de la enfermedad. Esto debe interpretarse con cautela, ya que el número de pacientes con mRSS presentados en este estudio es reducido, no existen investigaciones previas completas de pacientes con ES tratados con TG que permitan comparar los resultados de este estudio con otras cohortes, y tampoco se incluyó en este análisis un grupo de pacientes control (sin TG).

Se registró una mejoría significativa del número de pacientes con *puffy fingers*, siendo la disminución del edema de manos un hecho reportado previamente por Isasi et al.¹². Sin embargo, la TG no influyó en la frecuencia de pacientes con esclerodactilia, *pitting scars* o telangiectasias.

A nivel vascular, la gravedad del FR disminuyó de forma significativa post-TG en la mayoría de los pacientes. Por otro lado, hubo curación de UD, lo que evitó la hospitalización y la eventual amputación digital, así como tampoco fue necesaria la utilización de vasodilatadores como las prostaciclina intravenosas, no disponibles en Uruguay. Los pacientes mejoraron significativamente el dolor isquémico, lo que disminuyó el uso de analgésicos opiáceos. Estos resultados son similares a los ya reportados previamente^{11,12}. La capacidad funcional medida por CHFS y MHISS mejoró, si bien el número de pacientes que contaban con estos datos fue reducido.

En los RRP, la mayoría de los pacientes informaron mejoría a nivel cutáneo, en el FR, en el dolor isquémico y articular/muscular (mejoría estadísticamente significativa), y surgen otros datos, como la mejoría en el estado de ánimo y trastornos del sueño, reportada en un menor número de pacientes. Todos estos beneficios

necesariamente repercuten en la calidad de vida y en la capacidad funcional, y así fue manifestado por la mayoría de los pacientes en el cuestionario TG. En este estudio no se registraron efectos adversos significativos, similar a lo observado en el CTG, incluso con seguimientos de pacientes por más de 20 años. Esto también se ve reflejado en el cuestionario sobre TG, en el cual la totalidad de los pacientes expresaron buena tolerancia al tratamiento y una elevada adherencia al mismo.

Si bien este estudio presenta limitaciones dado su diseño descriptivo y retrospectivo y la ausencia de un grupo control de pacientes con ES, no tratados con TG, los resultados son muy auspiciosos. Tampoco se analizó el efecto del tratamiento farmacológico en los resultados, lo que podrá ser un punto de partida para futuras investigaciones.

Este trabajo de investigación contribuye a la difusión de la TG y sus resultados, que coinciden con los beneficios observados en la práctica clínica diaria y con los relatos por los pacientes. Son necesarios ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que comparen los efectos de la TG vs tratamiento farmacológico convencional. Además, es necesaria más investigación básica para desentrañar los mecanismos biológicos y las bases celulares y moleculares de la mejoría clínica, así como para su validación internacional y su uso generalizado.

Conclusiones

La TG mejoró el compromiso cutáneo y vascular, la calidad de vida y la capacidad funcional en pacientes con ES con un excelente perfil de seguridad. Se necesitan ensayos clínicos controlados y aleatorizados para corroborar estos resultados observacionales.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores

L.F.S., E.I., M.E.I.: concepción y diseño del trabajo, recolección de datos, análisis e interpretación de datos y resultados, análisis estadístico, redacción del manuscrito, revisión crítica del manuscrito. AP, S.P.: recolección de datos.

Conflicto de intereses

L.F.S. es médica e investigadora independiente. E.I. y M.E.I. son socias de ISASI CENTER.SRL (Centro de Terapia Gravitacional). S.P. y A.P. son médicas del CTG. Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.reuma.2024.07.006.

Bibliografía

- Carreira Delgado PE. Diagnóstico diferencial y clasificación de la esclerosis sistémica. En: Rúa Figueroa SER, González-Gay IMA, editores. Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2018. p. 201–7.
- Alegre Sancho JJ. Complicaciones vasculares de la esclerosis sistémica. En: Rúa Figueroa SER, González-Gay IMA, editores. Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2018. p. 208–15.

3. Frech T, Hatton N, Markewitz B, Scholand MB, Cawthon R, Patel A, et al. The vascular microenvironment and systemic sclerosis. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:362868, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/362868>.
4. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:590–4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.019>.
5. Cipriani P, Marrelli A, Liakouli V, di Benedetto P, Giacomelli R. Cellular players in angiogenesis during the course of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10:641–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2011.04.016>.
6. Isasi E, Isasi ME, van Loon JJWA. The application of artificial gravity in medicine and space. *Front Physiol*. 2022;13:952723, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2022.952723>.
7. Isasi ME, Isasi ES, Touyá E. Evaluation of the treatment of obstructive peripheral arteriopathies with centrifugal force (+Gz). Radionuclide angiography and photoplethysmographic studies. En: Cox PH, Touyá E, editores. *New Perspectives in Nuclear Medicine*. New York, London, Paris, Montreaux Tokyo: Gordon and Breach Science Publishers Inc; 1986. p. 179–86.
8. Isasi ME, Isasi ES, Carrera C, Martino JC, Touyá E. Brief and intensive centrifugation treatment in peripheral ischemia. Evaluation by radionuclide angiography and photoplethysmography. 5th World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Montréal, Québec, Canadá: European Journal of Nuclear Medicine; 1990.
9. Isasi ES, Cassinelli A, Vignale R, Isasi ME. Gravitational stress in systemic sclerosis. VIIIth World Congress of Cardiology. Rio de Janeiro, Brazil: Elsevier; 1998.
10. Isasi ME, Tahmazian N, Isasi ES. Gravitational stress effects in coronary artery disease. México, Cancún: 25th World Congress of Internal Medicine; 2000.
11. Isasi, M.E., Isasi, E.S. Gravitational stress in systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. Rationale and results. Scleroderma care and research. J. Scleroderma Clin. 2004. *Trials Consortium* 2 (2), 7.
12. Isasi ME, Isasi E, Isasi ES. Gravitational stress effects on vascular pain in patients with systemic sclerosis. Buenos Aires, Argentina: 15th World Congress on Pain; 2014.
13. Isasi ME, Isasi ES. Lymphedema treatment with centrifugation (+Gz) Preliminary communication. En: Cox PHPH, Touyá E, editores. *New Perspectives in Nuclear Medicine*. New York, London, Paris, Montreaux, Tokyo: Gordon and Breach Science Publishers Inc; 1986. p. 235–8.
14. Isasi ES, Isasi ME, Touyá E. Human centrifugation: A mechanical stimulus related with prostaglandins liberation. Lymphoscintigraphic evaluation. 5th World Congress of Nuclear Medicine and Biology. Montreal, Quebec, Canadá: European Journal of Nuclear Medicine; 1990.
15. Isasi E, Isasi ME, Touyá E. Human centrifugation a mechanical stimulus related with prostaglandins liberation. Lymphoscintigraphic evaluation. *Eur J Lymphology*. 1992;3:39–42.
16. Isasi ES, Isasi ME, Iribarne SE. Human centrifugation: New approach in the treatment of diabetic background retinopathy (preliminary communication). *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam*. 1992;42:1–7.
17. Isasi ME, Isasi ES. Gravitational therapy in lymphedema. Heart disease: New trends in research, diagnosis and treatment". En: Kimchi A, editor. *Proceedings of the 2nd International Congress on Heart Disease*. Washington D.C, USA: Medi-mond Medical Publications; 2001. p. 799–803.
18. Isasi ME, Isasi ES. Gravitational stress effects on digital pulses in patients with hypertension. VI World Congress of Cardiac Rehabilitation. Buenos Aires, Argentina: June; 1996.
19. Szulcek R, van Bezu J, Boonstra J, van Loon JJ, van Nieuw Amerongen GP. Transient intervals of hyper-gravity enhance endothelial barrier integrity: Impact of mechanical and gravitational forces measured electrically. *PLoS One*. 2015;10:e0144269, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0144269>.
20. Maier JA, Cialdai F, Monici M, Morbidelli L. The impact of microgravity and hypergravity on endothelial cells. *Biomed Res Int*. 2015;2015:434803, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/434803>.
21. Mitropoulos A, Gumber A, Crank H, Akil M, Klonizakis M. The effects of upper and lower limb exercise on the microvascular reactivity in limited cutaneous systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther*. 2018;20:112, <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-018-1605-0>.
22. Isasi ME, Isasi ES, Mancioni D. Gravitational stress: A stimulator of endogenous PGI2 synthesis and endothelial cell desquamation. VIIIth World Congress of Cardiology. Rio de Janeiro, Brazil: Elsevier; 1998.
23. Isasi ES, Isasi ME, Cassinelli A, Vignale R. Gravitational stress in systemic sclerosis. México, Cancún: 25th World Congress of Internal Medicine; 2000.
24. Isasi ME, Isasi ES, Cassinelli A. Gravitational stress in linear scleroderma. Buenos Aires, Argentina: 21st World Congress of Dermatology; 2007. p. 245–6.
25. Isasi ME, Isasi ES, Trucco E, Méndez E. Gravitational stress effects in the digestive tract of patients with systemic sclerosis. Clinical and endoscopic findings. Preliminary communication. J. Scleroderma Clin Trials Consortium. 2006;4:8–9.
26. 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. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1747–55, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>.
27. Valentini G, Medsger TA Jr, Silman AJ, Bombardieri S. Conclusion and identification of the core set of variables to be used in clinical investigations. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21 3 Suppl 29:S47–8.
28. LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28:1573–6.
29. Leuchten N, Hoyer A, Brinks R, Schoels M, Schneider M, Smolen J, et al., Systemic Lupus Erythematosus Classification Criteria Steering Committee. Performance of antinuclear antibodies for classifying systemic lupus erythematosus: A systematic literature review and meta-regression of diagnostic data. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70:428–38, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.23292>.
30. Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, Leslie A, Derrett-Smith EC, Fonseca C, et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72:465–76, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41153>.
31. García de la Peña Lefebvre P. Fenómeno de Raynaud (diagnóstico diferencial y tratamiento). En: Rúa Figueroa SER, González-Gay IMA, editores. *Tratado SER de Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Autoinmunes Sistémicas*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 2018. p. 29–36.
32. Duruöz MT, Poiraudau S, Fermanian J, Menkes CJ, Amor B, Dougados M, et al. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol*. 1996;23:1167–72.
33. Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, Pagnoux C, Arène JP, Fois E, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: The Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1651–5, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.070532>.