

NOVEDADES TERAPEUTICAS EN ESCLERODERMIA

Dr. Miguel Belmonte
Jefe de Sección de Reumatología
Hospital General de Castellón

La esclerodermia es una enfermedad compleja, de fisiopatología todavía poco comprendida y que pese a los múltiples esfuerzos realizados hasta fechas recientes ha resultado de tratamiento difícil y con frecuencia ineficaz para los casos más graves, con la consiguiente frustración tanto para el paciente como para el médico.

Este es el caso de muchos tratamientos utilizados hasta la década de los 90, incluyendo fármacos supuestamente inhibidores del desarrollo de fibrosis como son la D-penicilamina o la colchicina, en los que se pusieron grandes esperanzas pero que han dado resultados controvertidos en diversos ensayos clínicos y se han mostrado ineficaces en la mayoría de los pacientes con enfermedad grave, rápidamente progresiva. Los vasodilatadores usados para el fenómeno de Raynaud, que se caracteriza por un espasmo de las arteriolas de los dedos en manos y pies, han sido habitualmente fármacos del tipo del nifedipino (Adalat®) o diltiazem (Masdil®, Dinisor®). También se han ensayado los nitritos por vía transcutánea (parches de nitroglicerina). Estos productos han sido parcialmente eficaces en casos moderados pero sus resultados en los casos graves de Raynaud han sido mediocres o malos.

En cuanto a las manifestaciones digestivas de la esclerodermia, que incluyen un entecimiento de los movimientos peristálticos no solo en el esófago sino también en todo el resto del tubo digestivo, acompañado con absorción defectuosa de los nutrientes (malabsorción) actualmente no existe ningún tratamiento etiológico que se dirija a la raíz del problema, sino solamente tratamientos sintomáticos, que alivian las molestias pero no son resolutivos a largo plazo.

En los década de los 80 la llegada de los fármacos inhibidores de las hormonas renales renina y angiotensina nos proporcionó unas armas revolucionarias para el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), que es uno de los problemas más graves y mortíferos de la esclerodermia. Así, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y los antagonistas de los receptores tipo II de la angiotensina (ARA2) nos permiten controlar en muchos mas casos la temible *crisis renal esclerodérmica*, caracterizada por una hipertensión *maligna*, con cifras tensionales muy elevadas y que rápidamente progresa al deterioro de la función renal y a la destrucción de éste órgano, con el resultado final de que los pacientes entrar en diálisis periódica y necesidad de transplante renal. Este hecho, acompañado por las múltiples complicaciones derivadas de la hipertensión descontrolada, como los infartos cerebrales, la cardiopatía hipertensiva y el sufrimiento miocárdico, desembocan en una tasa de mortalidad en estos pacientes del 50% en los primeros 12 meses. La crisis renal hipertensiva es pues una emergencia en los pacientes con esclerodermia, que debe ser resuelta sin tardanza. Esta complicación se da mayormente en los casos de tipo difuso y sistémico, y su pronóstico ha mejorado de forma notable desde que disponemos de los fármacos antes citados.

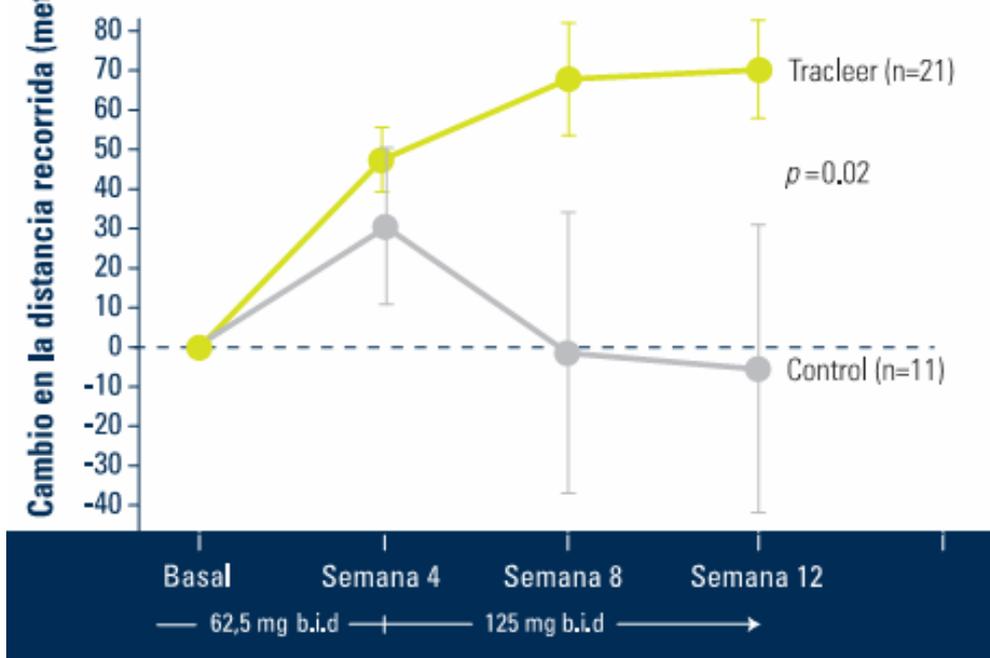
En la última década se han producido avances importantes en el tratamiento del componente vascular de la esclerodermia, que es fuente de una parte importante de la morbilidad y mortalidad en esta enfermedad. Desgraciadamente, todavía no disponemos de un tratamiento realmente eficiente para el componente fibrótico, que es el que produce las contracturas articulares y las complicaciones digestivas y la fibrosis pulmonar. Comentaremos a continuación los principales avances en el tratamiento de los problemas vasculares de la esclerodermia, que vienen de la mano de nuevos vasodilatadores de gran potencia y de los inhibidores de la endotelina.

El descubrimiento de la endotelina, una hormona producida por las células endoteliales que recubren por dentro la parte de los vasos sanguíneos que está en contacto con la sangre, ha significado un avance importante para la comprensión de los mecanismos de enfermedad en la esclerodermia. Esta hormona estimula la contracción de las células musculares de los vasos sanguíneos, de modo que su efecto es producir una vasoconstricción que disminuye el flujo de sangre, especialmente en las pequeñas arterias como las que intervienen en el fenómeno de Raynaud. Esta vasoconstricción mediada por la endotelina también es importante a nivel de la circulación vascular pulmonar, siendo un punto clave en el desarrollo de hipertensión pulmonar. Esta temible complicación, que se da frecuentemente en los pacientes con la variante CREST de la esclerodermia sistémica, ensombrece sobremanera el pronóstico de estos pacientes con una mortalidad del 30-50% a los 2-3 años.

El desarrollo de inhibidores de la endotelina, como el bosentán (Tracleer®), ha supuesto una auténtica revolución en el tratamiento tanto del fenómeno de Raynaud refractario como de la hipertensión pulmonar (HTP) . Este tipo de fármacos tienen un efecto selectivo sobre los receptores de esta hormona, por lo que tienen menos efectos secundarios a nivel cardiovascular que otros fármacos, como hipotensión, cefaleas, etc.

El efecto positivo de los tratamientos para la hipertensión pulmonar se valora midiendo los cambios de parámetros cardiovasculares (presión en la arteria pulmonar, función ventricular, etc.), comparando la mortalidad a medio plazo respecto a los pacientes que no llevan el tratamiento, y con pruebas funcionales para ver la mejoría clínica global. Entre éstas últimas destaca el test de 6 minutos de marcha, en el que se hace caminar al paciente durante ese tiempo y se mide la distancia recorrida, que es tanto mayor cuanto mejor estado funcional presenta. Como vemos en la figura siguiente, los pacientes tratados con bosentán mejoran clínicamente respecto a este parámetro, y también mejora su supervivencia media.

Figura 10.3. Estudio 351: test de la marcha de 6 minutos⁷.



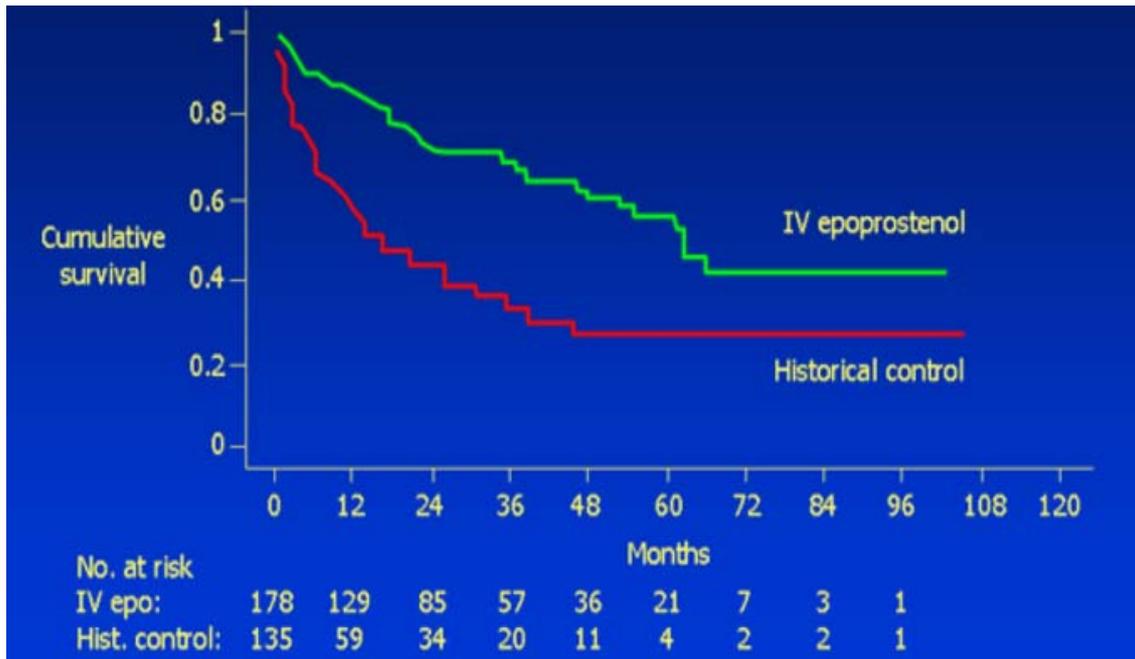
El tratamiento con bosentán se debe instaurar en dosis progresivas, vigilando de forma estrecha la función hepática mediante análisis mensuales inicialmente y bimensuales cuando se alcanzan dosis estables, ya que su principal inconveniente es que algunos pacientes desarrollan inflamación del hígado cuando reciben este tipo de tratamiento. En estos casos, la función hepática vuelve a normalizarse cuando se retira el fármaco.

Debido a estas posibles complicaciones así como el elevado coste del tratamiento (superior a 2400 euros mensuales) el tratamiento con bosentán está reservado a pacientes con Raynaud grave (con lesiones cutáneas, úlceras en pulpejos, atrofia de la punta de los dedos, etc.) o refractario a tratamientos convencionales, así como a pacientes con hipertensión pulmonar significativa, con o sin síntomas acompañantes.

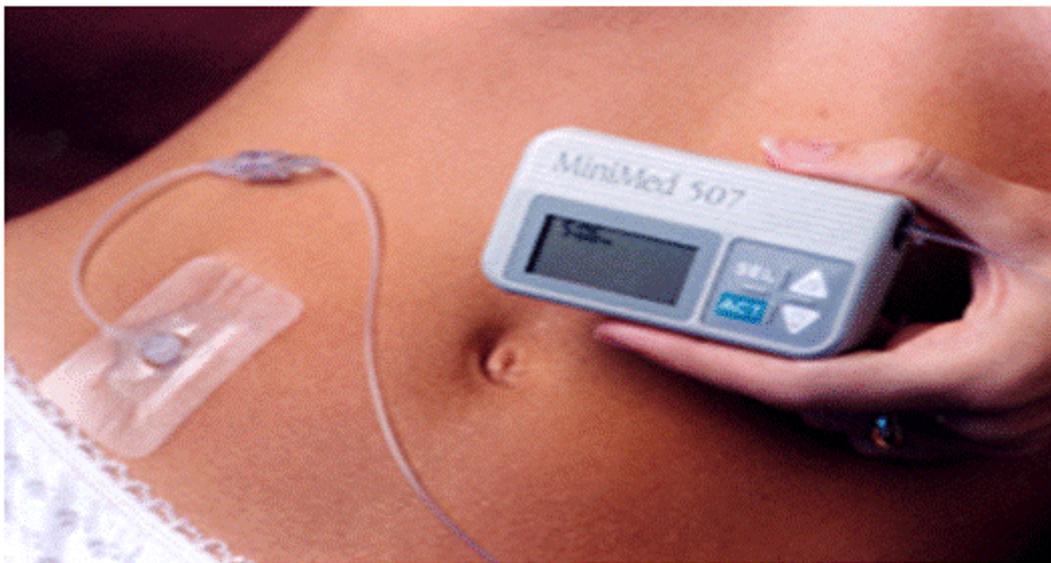
Por otra parte, se han desarrollado actualmente varios fármacos que actúan directamente dilatando las arterias y que son de gran utilidad para la hipertensión pulmonar y para el Raynaud grave de la esclerodermia. Básicamente entran en dos grupos farmacológicos, los análogos de las prostaciclina y los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa.

La prostaciclina es una sustancia segregada por las células endoteliales, antes citadas, y tiene un efecto inverso al de la endotelina, aunque por mecanismos celulares totalmente distintos a ésta. En conjunto, es un potente vasodilatador arterial, pero tiene el gran inconveniente de su corta duración de acción y rápida metabolización. Se han desarrollado análogos de la prostaciclina como el *epoprostenol* (Flolan®) y el *iloprost* (Ilomedin®), algo más estables pero todavía con una vida media de pocos minutos en el torrente sanguíneo, lo que obliga al uso de microbombas externas o implantables bajo la piel del paciente, para el tratamiento intravenoso continuo en los pacientes con hipertensión pulmonar. Estos fármacos han dado buenos resultados en el tratamiento de esta complicación, aumentando la calidad de vida y el promedio de supervivencia de los pacientes.

Mejoría de la supervivencia a 4 años tras tratamiento con epoprostenol.



Más moderno es el *treprostínil*, que permite la administración por vía subcutánea, con bomba externa, sin precisar un catéter venoso como los antes citados. Los estudios preliminares han mostrado buenos resultados con este producto.



Para evitar las molestias derivadas del uso de estos sistemas de infusión continua se ha ensayado con buen resultado la administración de estas sustancias de forma inhalada, pero al tener que administrarla cada 4 horas mediante dispositivos inhaladores especiales, tampoco son una solución cómoda para estos pacientes.

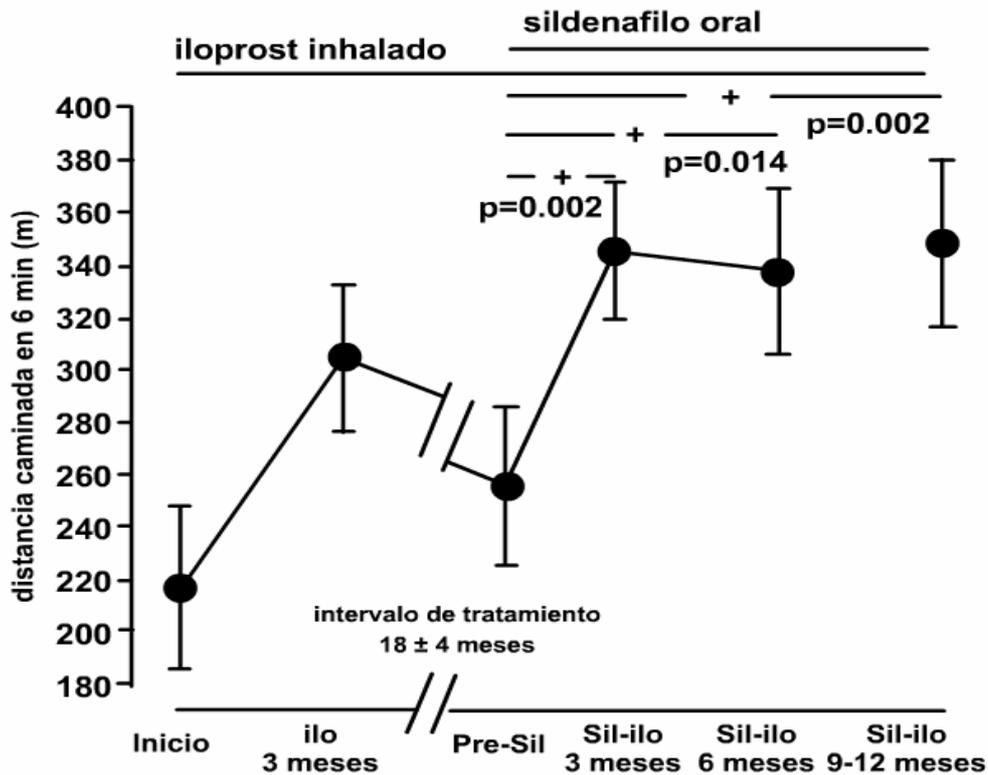


Buscando mejores opciones de administración de este tipo de fármacos se ha comercializado (no en nuestro país) el *beraprost*, otro análogo de la prostaciclina que puede darse en forma de comprimidos por vía oral. Sin embargo, los resultados comunicados en los estudios clínicos son menos satisfactorios que los tratamientos intravenosos.

El otro grupo de fármacos recientemente aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial son los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, cuyo representante mejor conocido es el sildenafil, conocido popularmente por su nombre comercial: *Viagra*® pero que en la esclerodermia se usa como *Revatio*®. Históricamente, este fármaco se ensayó ya de origen como un vasodilatador dirigido a resolver problemas cardiovasculares, pero en los estudios preliminares realizados en una población de reclusos sanos se observó como efecto colateral que estimulaba y prolongaba la erección, por lo que su mayor uso ha sido en casos de infertilidad y popularmente como facilitador del acto sexual. Los estudios realizados recientemente en pacientes con hipertensión pulmonar han demostrado que este fármaco no solo reduce la presión medida en las arterias pulmonares de estos pacientes, sino que mejora su calidad de vida y aumenta los resultados de diversos parámetros funcionales, como el tiempo de marcha y la capacidad funcional de los pacientes.

Las dosis de sildenafil que se utilizan en estos pacientes son francamente elevadas respecto de las usadas para la estimulación sexual, siendo de unos 2-4 comprimidos cada 4-6 horas. El coste es elevado, de unos 6000 € anuales, pero se financia de forma completa por la Seguridad Social para estos casos.

En casos refractarios al tratamiento con uno de estos fármacos puede ensayarse el tratamiento combinado, habitualmente con un prostanoide y bosentán o sildenafil. Los resultados han sido interesantes según se muestra en la figura adjunta extraída de un estudio con iloprost al que se añadió sildenafil ante el fracaso del primero.



La indicación y prescripción de estos fármacos está reservada a especialistas y solo dentro del entorno hospitalario. La complejidad clínica y terapéutica de este tipo de pacientes, que precisan tratamientos muy especiales y de coste muy elevado (el tratamiento con iloprost cuesta más de 60.000€ por paciente y año), implica la valoración por diversos especialistas como el neumólogo y el reumatólogo para el seguimiento clínico, así como el cardiólogo o intensivista para la medición y seguimiento de los valores de tensión arterial pulmonar. Para su correcto seguimiento evolutivo los pacientes deben ser sometidos también a diversas pruebas funcionales (respiratorias, cardíacas, tests de marcha), por lo que es prioritario que sean controlados en unidades funcionales especializadas en este tipo de problemas (Unidades de Hipertensión Pulmonar). La creación de estas unidades multidisciplinarias es responsabilidad de la Administración Sanitaria por lo que el apoyo de las asociaciones de pacientes con este tipo de enfermedades raras es vital para poder desarrollarlas con la distribución geográfica y con los recursos materiales y humanos necesarios para su correcto funcionamiento. En la Comunidad Valenciana actualmente solo hay una unidad de este tipo en el Hospital La Fé.

En este artículo espero haber introducido un poco de esperanza en los pacientes con esclerodermia, mostrando que se está avanzando en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, y que están apareciendo alternativas terapéuticas realmente eficaces, al menos sobre el componente vascular. El gran caballo de batalla es el componente fibrótico (pulmonar, cutáneo, intestinal), sobre el que actualmente no tenemos ninguna terapia realmente válida. La investigación sobre los mecanismos que producen la fibrosis de la piel y órganos internos continúa, y en el futuro se vislumbra como una posibilidad real la denominada *terapia génica*, en la que teóricamente se puede llegar a la curación de este tipo de enfermedades corrigiendo los genes defectuosos del paciente y resolviendo el problema base que produce la propia enfermedad. No debemos pecar

sin embargo de un exceso de optimismo al respecto, ya que en la mayoría de estas enfermedades el trastorno se produce por alteraciones en múltiples genes, y todavía no sabemos siquiera cuales son los que están afectados, de modo que este tipo de tratamientos resolutivos tardará sin duda al menos varias décadas en llegar.