

MANEJO DE LA ESCLERODERMIA

ELENA CORRAL FERNÁNDEZ- MIR III
HOSPITAL MEIXOEIRO- VIGO



ESCLERODERMIA

- LA ESCLERODERMIA - PIEL GRUESA Y CON ESCLEROSIS
- DEPENDIENDO DE LAS DIFERENTES MANIFESTACIONES ASOCIADAS, SE PUEDE CLASIFICAR EN FORMAS LOCALIZADAS Y FORMAS SISTÉMICAS, CON DIFERENTES:
 - COMPLICACIONES POTENCIALES
 - PRONÓSTICO
 - ESTRATEGIAS TERAPEÚTICAS



PATOGENIA

- LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE SUPONE UN ESTÍMULO PARA EL DESARROLLO DE FIBROSIS Y LESIONES VASCULARES EN LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA



TIPOS DE ESCLERODERMIA

- ESCLERODERMIA LOCALIZADA
- ESCLERODERMIA SISTÉMICA



ESCLERODERMIA LOCALIZADA

- ESCLERODERMIA LINEAL- más común en niños (causa afectación piel y tejido subcutáneo que siguen la distribución de los dermatomas)
- **MORFEA PROFUNDA**- variante subcutánea con gran componente inflamatorio y mala definición de los bordes de la piel.
- MORFEA --LOCALIZADA-placa de morfea
 - GENERALIZADA- si muy severa, Dx diferencial con esclerodermia sistémica. Respeta manos y cara y no existen síntomas vasculares o daño visceral. A pesar de carácter benigno puede precisar inmunosupresores o antifibróticos como en la sistémica.
- LOS ACS ANTI-TOPOISOMERASA II prevalecen en las formas localizadas incluida la morfea generalizada.



ESCLERODERMIA SISTÉMICA

– ESCLERODERMIA CUTÁNEA

-**limitada-se** restringe a las manos, y menos frecuente a la cara y el cuello. Manifestaciones vasculares- sd.

Crest

-**difusa** -esclerosis extensa con gran riesgo de desarrollar daño renal, pulmonar o cardiaco.

– ESCLERODERMIA SIN AFECTACIÓN CUTÁNEA

- rara- afectación vascular y fibrosis visceral pero sin esclerosis cutánea

– ESCLERODERMIA INDUCIDA POR AGENTES EXTERNOS

– SÍNDROMES DE SOLAPAMIENTO



PRE-ESCLERODERMIA

- FENÓMENO DE RAYNAUD- relleno anormal de los capilares y presencia de anticuerpos antinucleares positivos. Riesgo elevado de desarrollar SSc sobre todo los que presentan Acs típicos
- Individuos con FR asociado a anticuerpos anticentrómero, antitopoisomerasa I o anti RNA polimerasa I o II se pueden diagnosticar de pre-esclerodermia.



AUTOANTICUERPOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Scl-70 topoisomerasa 1- se asocia a un incremento de riesgo de fibrosis pulmonar tanto en esclerosis sistémica difusa como localizada.
- Anticentrómero- son casi siempre indicativos de SSc limitada sobre todo sd.Crest.- HTTP, alteraciones esofágicas....”protección de fibrosis pulmonar y daño renal”
- RNA I,II y III- en esclerodermia difusa- se asocia a afectación cutánea y renal
- PM-Scl y U1 RNP- sds de solapamiento- SSc limitada y polimiositis- con afectación muscular
- Th(lo)- SSC limitada- se asocia a HTTP y sd. de intestino corto



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA

- SON MUY DIVERSAS.
- ANOMALÍAS EN LA CIRCULACIÓN- fenómeno de Raynaud, HTTP, crisis renal, ectasia vascular antro gástrico, complicaciones cardiacas y GI
- AFECTACIÓN DE MÚLTIPLES ÓRGANOS con complicaciones vasculares y fibrosis:
 - Musculoesquelético-más precoz- edemas manos, artralgias y mialgias
 - Gastrointestinal-se puede afectar cualquier tramo- hipomotilidad esofágica e incompetencia de EEI son los más precoces. RGE, disfagia, Sd. intestino corto...
 - Pulmón- HTTP o afectación intersticial o Ca pulmón. Derrame pleural, bronquiectasias, neumotórax espontáneo, IRA global por hipoventilación por afectación muscular
 - Riñón-60-80%. Crisis renal en el 10-15%. Más frecuente en SSc difusa (proteinuria, FRA, HTA)
 - Corazón- 2ª a HTTP o primarias (pericarditis, derrame, fibrosis miocárdica, ICC, arritmias por alt. Conducción. Miocarditis



TRATAMIENTO

INMUNOMODULADORES:

- glucocorticoides- siempre en bajas dosis por el riesgo de desencadenar una crisis renal.
- ciclofosfamida
- Ciclosporina, otros

DROGAS ANTIFIBRÓTICAS:

- penicilamina
- interferones
- iloprost
- relaxin
- terapia anticitoquinas

FUTURO:

- imatinib
- reductores de células b
- inmunoglobulinas iv
- genéticos
- inductores de terapia inmunológica



TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

- GLUCOCORTICOIDES- a dosis altas y prolongado resulta tóxico y precipita crisis renales. Deberían restringirse a pacientes con:
 - Miositis
 - alveolitis fibrosante activa
 - serositis sintomática
 - edema cutáneo precoz
 - Artritis y tenosinovitis refractaria.

y con la dosis eficaz mínima posible, preferiblemente por debajo de 20 mg/día de prednisona.



TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

- **CICLOFOSFAMIDA:**

- Su eficacia utilizada en monoterapia es desconocida.
- Se utiliza primariamente en combinación con corticoides en pacientes con alveolitis en donde todavía no haya avanzado la fibrosis.

- **CICLOSPORINA:**

- Suprime inmunidad mediada por células y también reduce síntesis de colágeno.
- Nefrotoxicidad. Algunos desarrollan hipertensión arterial o fracaso renal.
- En pacientes normotensos y sin daño renal- beneficios a nivel cutáneo disminuyendo el engrosamiento de la piel pero ningún beneficio a nivel cardiopulmonar.



TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR

- OTROS AGENTES INMUNOSUPRESORES

- METOTREXATE- evaluado en ensayos doble ciego con resultados inconcluyentes

- MYCOFENOLATO MORFETIL- (CELL-CEPT) promete resultados en pacientes en estadio precoz de afectación cutánea difusa.

- En estudio retrospectivo aquellos tratados con MMF presentaban menos fibrosis pulmonar y mejor supervivencia a 5 años que los tratados con otros inmunosupresores

- INMUNOSUPRESORES A ALTAS DOSIS Y TRANSPLANTE DE CÉLULAS MADRES- muy experimental



TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO

- TTO DE LA FIBROSIS- cuidado con dañar la estructura propia
- Fibrosis avanza rápido y los fármacos son lentos en actuación - inicio precoz del tto
- No tto en afectación cutánea de las formas limitadas de las SSc- cuidado si desarrolla fibrosis visceral.- ver ese riesgo según los anticuerpos.
- D-PENICILAMINA
- INTERFERONES
- ILOPROST
- RELAXIN
- TERAPIA ANTICITOQUINAS
- TERAPIAS DEL FUTURO
 - IMATINIB, DASATINIB, NILOTINIB
 - DEPLECCIÓN DE CÉLULAS B
 - CAMBIOS EPIGENÉTICOS
 - INDUCCIÓN DE TOLERANCIA INMUNE

TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO

- D-PENICILAMINA-
 - 1-Análisis retrospectivo de Pittsburg- 73 pacientes con SSc que recibieron penicilamina frente a 45 que no lo recibieron. Dosis de 500-1500 mg durante 24 meses. Seguimiento al menos 3 años..
 - 3-Estudio doble ciego randomizado con 134 pacientes con precoz SSc difusa- se compararon altas dosis (750 a 1000 mg/día) con bajas dosis (125 mg /día). 68 pacientes completaron 24 meses de terapia.

TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO

- D-PENICILAMINA-mejoría de la supervivencia a los 5 años (80%) con menor desarrollo de afectación visceral y mejoría de la esclerosis cutánea (75%) en pacientes tratados con 750 mg/ día durante al menos 6 meses
- Altas dosis- toxicidad y no mayor eficacia respecto a bajas dosis .
- D-PENICILAMINA-puede usarse en bajas dosis pero los expertos no lo consideran una terapia efectiva.



TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO

- INTERFERON:
 - IFN gamma-potente inhibidor de la síntesis de colágeno in vitro mayor que IFN alfa.
 - IFN alfa- menos potente in vitro- puede tener efectos vasculares como crisis HTA renal.
 - estudio piloto de 14 pacientes con precoz afectación difusa de menos de 3 años de duración- Se encontró que había una reducción significativa en la síntesis del colágeno tipo 1, estabilización en el test cutáneo en 10 de los pacientes.
 - Sin embargo en estudio multicéntrico doble ciego de 35 pacientes, se halló que el IFN alfa no aumentaban los beneficios incluso podía ser más perjudicial respecto a placebo. En algunos se observaba mejoría de la afectación cutánea con empeoramiento de la función pulmonar medida con la difusión de CO.
- ILOPROST-análogo de prostaciclina-efecto vasodilatador y además podría tener efecto antifibrótico.. (en 6 pacientes- 5 días de infusión iv, disminuyeron citokinas profibróticas y factor crecimiento tejido conectivo- No demostrado efecto antifibrótico importante a nivel clínico.

TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO.

- **RELAXIN**- proteína natural antifibrótica producida durante el embarazo por el útero y el cuerpo lúteo. Promueve la degradación del colágeno y antagoniza la producción de nuevo colágeno por los fibroblastos
- Ensayo controlado con 40 pacientes- tratados con relaxin recombinante humana (25 microgr/kg/día) por infusión continua subcutánea o placebo administrado desde la misma manera. Dicreta mejoría en la puntuación del engrosamiento cutáneo que no se demostró en estudio multicéntrico donde no se encontraron beneficios significativos.
- **TERAPIA ANTICITOKINAS-**
 - Hay evidencia de que ttos convencionales como prostaciclina parenteral suprimen factores profibróticos como CTGF (factor de crecimiento de tejido conectivo)
 - Antagonistas de la endotelina
 - Antagonistas de factores de necrosis tumoral
 - Están siendo valorados la combinación de varias de estas terapias



TRATAMIENTO ANTIFIBRÓTICO DEL FUTURO.

- **IMATINIB** - es un inhibidor de la proteína tirosinquinasa que es altamente efectiva en leucemia mieloide crónica y tumores gástricos del estroma.
 - In vitro se observó que se producía una inhibición de la producción de la matriz extracelular de manera dosis-dependiente. Otros inhibidores posibles efectos antifibróticos. DASATINIB Y NILOTINIB.
- **DEPLECCIÓN DE CÉLULAS B**-se ha demostrado infiltración significativas de células B en lesiones pulmonares de SSc con afectación pulmonar intersticial.
- **CAMBIOS EPIGENÉTICOS**- agentes que interfieran con la desacetilación de las proteínas de las histonas pueden limitar la proliferación celular.
- **INDUCCIÓN DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA**-Inducción de tolerancia de células T por la administración de colágeno tipo I bovino oral. (168 pacientes recibieron durante 12 meses terapia con colágeno tipo 1 bovino 160mg oral/día frente a placebo. Score cutáneo no beneficios en 12-15 meses frente a placebo. Pero en subgrupo- con SSc de 3-5 a evolución- discreta mejoría- Necesarios más análisis.

TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

- **Daño cutáneo:** las lesiones localizadas de esclerodermia incluida morfea, - terapia con luz ultravioleta A(UVA). Otras opciones incluye glucocorticoides tópicos, calcipotriol y metotrexate- Incluso se ha empleado altas dosis de glucocorticoides sistémicos y bajas dosis de metotrexate.
- **Prurito-** pueden presentar prurito en las etapas más precoces de SSc- antihistamínicos, cremas lubricantes- disminuir contacto con agua- Incluso pequeñas dosis de corticoides orales son efectivas.
- **Telangiectasias-** problema cosmético, habitualmente en la cara- Láser terapia.
- **Calcinosis-** se puede asociar a lesiones ulceradas que se pueden infectar y que requieren antibioterapia. En ocasiones presentan ataques de pseudogota, que deben ser tratadas con AINES.
•.Probenecid, colchicina, y warfarina han fallado. Ha sido sugerido diltiazem. Cirugía de las lesiones.



TRATAMIENTO AFECTACIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

- Sintomático con **AINES**
- Rara vez precisa dosis bajas de **glucocorticoides** para control del dolor e inflamación.
- Riesgo de producir **complicaciones renales**.
- **Rehabilitación**- importante para reducir las contracturas-movimientos activos y pasivos.
- **MIOPATÍA INFLAMATORIA:**
 - TTO similar a los que presentan polimiositis idiopática:
 - GLUCOCORTICOIDES sólo o en combinación con METOTREXATE, AZATIOPRINA u otros agentes inmunosupresores.
 - **Cuidado con altas dosis de corticoides** ya que pueden desencadenar crisis renales de esclerodermia.



TRATAMIENTO AFECTACIÓN CARDIACA

- **PERICARDITIS-**

- AINES
- Si contraindicación de AINES o pericarditis refractaria-**GLUCOCORTICOIDES-**
 - (recordando que prednisona o agentes similares pueden desarrollar crisis esclerodermia)
- Si taponamiento cardiaco- drenaje- pericardiocentesis

- **FIBROSIS MIOCÁRDICA**

- Presente en el 90% de las autopsias de SSc.
- **Fallo cardiaco con disfunción ventricular izquierda** puede ser mejorado con glucocorticoides. Sin embargo la cardiomiopatía restrictiva no mejora con esteroides.
- Si el fallo cardiaco cursa con elevación de marcadores de daño cardiaco como CK-MB o troponina I, y no se debe a afectación coronaria- **se puede precisar tratamiento combinado con GLUCOCORTICOIDES Y CICLOFOSFAMIDA.**



TTO AFECTACIÓN VASCULAR

- Vasoconstricción y vasculopatía obliterativa que dan lugar a:
 - Fenómeno de Raynaud-
 - Crisis renal esclerodérmica-
 - Hipertensión pulmonar-
 - Otros daños viscerales



FENÓMENO DE RAYNAUD

- Se define como cambios de coloración secuenciales en los dedos (palidez, acrocianosis, y reperfusión hiperémica) debida a un relleno anormal de los capilares.
- Precipitado por frío, cambios de T^a , stress.
- la isquemia prolongada - lesiones necróticas o amputación digital.
- MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS: EVITAR:
 - frío
 - estrés
 - nicotina
 - cafeína
 - descongestionantes nasales (pseudoefedrina).



FENÓMENO DE RAYNAUD

- **BOSENTAN-** antagonista no selectivo de la endotelina- aprobado para el tto de la HTTP
- puede tener un efecto beneficioso para la isquemia digital y puede reducir la incidencia de ulceraciones. (estudio multicéntrico 122 pacientes con SSc que recibieron bosentan vs placebo durante 16 semanas-desarrollaron menos úlceras los que recibieron bosentan.
- Aunque está aprobado para prevención de nuevas úlceras, no está claro que favorezca la cicatrización de las úlceras ya establecidas.



FENÓMENO DE RAYNAUD

- **-ILOPROST-** análogo de prostaciclina-0´5-2 ng/kg/min-
 - potente vasodilatador-también inhibe la agregación y adhesión plaquetaria- ayuda a reparar el endotelio dañado.Disminuye la producción de citoquinas proinflamatorias, factores de crecimiento del tejido conectivo y fibroblastos y reducen la concentración de piel esclerodérmica
- Eficacia del iloprost fue evaluado en doble ciego 131 pacientes con sd. Raynaud 2º a SSc- se obtuvieron beneficios
 - reducción del número de episodios semanales
 - reducción de la severidad del Raynaud,
 - 50% presentaron cicatrización de las lesiones cutáneas digitales.
- **CONCLUSIÓN-** iloprost fue efectivo en fenómeno Raynaud severo en SSc, y puede ayudar a evitar amputación digital.
- Vía i.v está prohibida en algunos países- análogos BERAPROST que es seguro y eficaz vía oral



FENÓMENO DE RAYNAUD

- **Cirugía** cuando no responde a la medicación- distintas formas de simpatectomía- la cervical no se obtienen mucho beneficio a largo plazo- en contraste, la simpatectomía lumbar proporciona efectos beneficiosos a largo plazo.



AFECTACIÓN PULMONAR

- Afectación pulmonar-Principal causa de muerte en la esclerodermia
- Alveolitis inflamatoria e HTTP o una combinación entre ambas.
 - Alveolitis inflamatoria- síntomas- disnea, en ejercicio y ocasionalmente en reposo, y tos seca.
 - -Hipertensión pulmonar-puede ser debido a:
 - primaria vascular- aumento de vasorreactividad intersticial o vasculopatía obliterativa
 - secundaria a fibrosis severa.
 - El test de difusión del CO -significado pronóstico. Pacientes con DLCO menos del 50% -mal pronóstico .En pacientes con DLCO menos del 25%, la expectativa de vida es inferior a un año



Afectación pulmonar

- DLCO-importante en la identificación de pacientes con SSc CON ALTO RIESGO DE DESARROLLAR HIPERTENSIÓN PULMONAR.
- **Estudio retrospectivo**- comparó pacientes con SSc limitada cutánea con HTTP con igual número de pacientes sin esta complicación. La DLCO fue predictiva en un 52 % de los pacientes que desarrollaron HTTP 5 años antes.
- Se observó una **disminución de la DLCO del 50% principalmente a los 10-15 años de enfermedad**, en los pacientes que desarrollaron HTP mientras que la DLCO permanecía normal en pacientes que no la desarrollaron.
- Los **factores de riesgo adicionales para el desarrollo de HTTP** en Ssc incluye:
 - Presencia de anticuerpos anticentrómero
 - test ANA con patrón inmunofluorescentes anti nucleolar
 - Anticuerpos antitopoisomerasa(SCL-70) es un factor de riesgo en pacientes con fibrosis severa y 2ª HTTP.



PRONÓSTICO DE LA HTP

- La hipertensión pulmonar no tratada en pacientes con SSc tiene pobre pronóstico. Eso es debido sobre todo al Dx tardío.
- La mortalidad se correlaciona con:
 - la severidad de la hipertensión.
 - La coexistencia con afectación intersticial



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR

- TRES TIPOS DE FÁRMACOS:
 - Análogos de prostaciclina-Epoprostenol, iloprost,teprostiniil
 - Inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5-SILDENAFIL
 - Antagonistas de endotelina 1
 - No selectivos-BOSENTAN-
 - Selectivos-AMBRISENTAN Y SITAXSENTAN
 - El principal efecto adverso de los antagonistas de los receptores de la endotelina es la hepatotoxicidad.
 - Ambrisentan puede ser seguro y una alternativa efectiva para pacientes quienes previamente fueron tratados con Bosentan pero presentaron elevación de la función hepática.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN VASCULAR PULMONAR

- **BOSENTAN-Antagonistas de endotelina 1 no selectivo.**-oral bloquea receptor A y B. Se ha aprobado su uso en pacientes con síntomas NYHA III o IV.
 - ENSAYO RANDOMIZADO MULTICÉNTRICO BREATHE-1- 213 pacientes con HTTP sintomáticos, placebo o 1 o 2 dosis de bosentan (**125 o 250 mg**) seguidos durante 16 semanas. Aproximadamente 30% de los pacientes tenían HTTP asociada a SSc o LES.
 - Según el estudio- bosentan producía mejoría significativa en el test de la marcha de los 6 minutos comparado con placebo.
 - Otro **ensayo randomizado**, con 185 pacientes con afectación clase II, recibieron bosentan o placebo, demostrando mejoría significativa en las resistencias vasculares pulmonares y mejoría clínica en el test de la marcha.
- Este beneficio no se observó en el subgrupo de pacientes con afectación del tejido conectivo asociado a HTTP. Es posible que los beneficios de bosentan requieran una duración mayor de 6 semanas en aquellos que presentan afectación del tejido conectivo.
- La **elevación de las transaminasas** es un efecto relativamente frecuente en el tto con bosentan (14%) con elevación 8 veces por encima del rango en aquellos que recibieron 250 mg 2 veces al día



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN VASCULAR PULMONAR

- Antagonista de endotelina 1 selectivos-AMBRISENTAN Y SITAXSENTAN son orales- bloquea receptor tipo A.
- Ambrisentan está aprobado para pacientes en clase II o III de HTTP en los EEUU. Sitaxsentan está aprobado en Europa pero no EEUU.
- ARIES 1-Ambrisentan- 2 ensayos más- había una mejoría significativa en el test de la marcha entre los pacientes que recibieron este fármaco comparado con placebo. (30% de los pacientes en el ensayo tenían afectación del tejido conectivo)
- El efecto fue mantenido durante 48 semanas.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR

- **ANÁLOGOS DE PROSTACICLINAS**— primeros agentes que mostraron mejoría sintomática, funcional y en los parámetros hemodinámicos en SSc asociado a HTTP.
- Una revisión de **9 ensayos controlados randomizados** de prostaciclina y análogos de prostaciclina en pacientes con HTTP -dosis tolerables de prostaciclina intravenosa (4 estudios) mejoraban significativamente los síntomas, el estado funcional y hemodinámica cardiopulmonar en un periodo superior a 12 semanas
- vía endovenosa, subcutánea, inhalada y oral.
 - EPOPROSTENOL-
 - TREPROSTINIL –(también llamado UT-15, Uniprost , remodulin)
 - ILOPROST-

TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN VASCULAR PULMONAR

– EPOPROSTENOL-

- Epoprostenol- fue la 1ª droga mostró mejoría significativa en el test de la marcha en pacientes con HTTP incluso en pacientes con grado IV.
- Se administra por infusión continua intravenosa por catéter central. Problema-en domicilio con catéter y bomba.
 - Ensayo-111 pacientes- infusión fue iniciada a una dosis de 2´2 ng/KG/min y durante 12 semanas se fue progresando hasta 11´2 ng/Kg/min. En el grupo del epoprostenol DISMINUYÓ la presión de la arteria pulmonar en un 10%, mientras en el grupo placebo solo un 2%. Además las resistencias vasculares pulmonares, mejoraron por lo que también mejoró la clase funcional de la NYHA
- 4% morbilidad significativa-sepsis, hemorragia y neumotórax
- Inconvenientes- largo tiempo en la administración, efectos adversos frecuentes y alto coste.
- Pero evidente eficacia
- 1er tto para pacientes con HTTP en clase funcional IV y en aquellos en que fracasó el BOSENTAN



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN VASCULAR PULMONAR

- **TREPROSTINIL** –(también llamado UT-15, Uniprost , remodulin)
- Es un análogo estable de prostaciclina, puede ser administrada por **infusión continua subcutánea**(No requiere catéter venoso central) – **bomba portátil de microinfusion** como las bombas de insulina.
 - Estudio de 470 pacientes con HTTP- modesta mejoría de la disnea en el test de la marcha comparado a placebo en 12 semanas.
- Eficacia similar en pacientes con HTTP idiopática o asociada a SSc.
- **Inconveniente**-dolor local en zona de infusión en el 85% de los pacientes- discontinuidad del tto en el 8 %.
- Han sido descritos pacientes que recibían **epoprostenol iv a treprostnil sc.**
- **Treprostnil iv** está disponible-no tolerada la administración sc.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR

- **ILOPROST.**
- ILOPROST IV- -primer análogo empleado para el tto de úlceras digitales
 - estudios de corta y larga duración han demostrado mejoría en pacientes con HTTP tratados comparado con placebo.
- ILOPROST INHALADO- Estudio piloto mostró reducción de la presión arterial de la arteria pulmonar principal. Resultados similares con epoprostenol.
- Estudio control-placebo de iloprost inhalado en **207 pacientes con HTTP (35 con SSc asociada.)**
- Los pacientes recibieron iloprost durante **12 semanas**, -al menos el 10% presentaban mejoría en el test de la marcha y mejoría en la clase funcional de NYHA.
- **Efectos adversos-** cefalea, vasodilatación sistémica, síncope,tos
- Estudio prospectivo no randomizado de larga duración-con iloprost inhalado- monoterapia en 76 pacientes con HTTP durante 535/días- inhalaciones de iloprost tienen poca eficacia en monoterapia de larga duración.
- Debido a su corta duración de acción se requeriría 6-9 inhalaciones al día.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR

- INHIBIDORES DE FOSFODIESTERASA TIPO 5-
 - SILDENAFIL, TADAFANIL.. Prolongan vasodilatación aguda inducida por el óxido nítrico y tienen efectos beneficiosos en las resistencias vasculares pulmonares.
 - **Ensayo clínico controlado**, 16 pacientes con HTTP, incluyendo 5 pacientes con SSc asociada. Comparado efectos de una única dosis oral de sildenafil (50 mg) a la dosis máxima tolerada de epoprostenol(8 ng/kg/min). Ambos disminuyeron resistencias vasculares.Mayor reducción del shunt
 - **Comparado con el bosentan**-26 pacientes con moderada-severa HTTP- ensayo randomizado. A las 16 semanas , los pacientes tratados con sildenafil (50 mg 3 veces al día) mostraron mejoría significativas en test de la marcha, mucho mayor que el observado con bosentan.
 - Efectividad del sildenafil en el tto de la SSc asociada a HTTP a largo plazo no ha sido probada.
 - **Alternativa** razonable para los pacientes con **síntomas moderados de HTTP** quienes no pueden tolerar o no responden a antagonistas de receptores de endotelina.



TRATAMIENTOS COMBINADOS EN LA AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR

- SILDENAFIL Y BOSENTAN- mejoría funcional medida por el test de la marcha de 6 minutos.
- BOSENTAN Y EPOPROSTENOL intravenoso –un estudio mostró mejoría y buena tolerancia de la combinación
- BOSENTAN y tto con prostaciclina oral, inhalada o iv en 16 pacientes con HTP- estudio prospectivo- todos los pacientes notaron mejoría sintomática y mejoró la clase funcional de la NYHA en 9 pacientes. Esta combinación también fue bien tolerada.
- BOSENTAN, SILDENAFIL Y PROSTACICLINAS- beneficiosa por la prolongación de la acción de las prostaciclina y permite reducir dosis.
- En algunas HTP, combinación de BOSENTAN CON TREPROSTINIL, permitiendo eliminar la necesidad de terapia parenteral.



TRATAMIENTO CONCOMITANTE DE LA HTP

- **ANTAGONISTAS DEL CALCIO**- Evaluado en pequeñas series- no aporta eficacia para el tto de la HTP en SSc
- **SUPLEMENTOS DE OXÍGENO**- incluso de manera ambulatoria para evitar fallo cardiaco derecho por hipoxemia crónica- se debe intentar mantener sat O2 mayor del 90%
- **DIURÉTICOS Y DIGITAL**- los diuréticos disminuyen la precarga- mejoría en pacientes con HTP. OJO!!! demasiada diuresis - excesiva reducción de la precarga que provoque hipotensión e insuficiencia renal. La digital en pacientes con IC izquierda, cor pulmonare y FA
- **ANTICOAGULACIÓN**- HTP aumento riesgo de eventos tromboembólicos, por fallo derecho y l sedentarismo. warfarina mejora la supervivencia de los pacientes con HTP idiopática- falta comprobar beneficio similar en HTP asociada a SSc.



TRANSPLANTE DE PULMÓN

- Pacientes con SSc e HTTP severa sintomática que no responde a epoprostenol sólo o en combinación con otros agentes y que sean candidatos al transplante.
- Los mejores candidatos son aquellos que presentan escasa afectación extrapulmonar (SSc limitada)



CONCLUSIÓN DE LA AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR

- LA ESCLERODERMIA SISTÉMICA -PRINCIPAL CAUSA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A AFECTACIÓN DEL TEJIDO CONECTIVO.
- SSc con HTTP- PEOR PRONÓSTICO que los que no la desarrollan sobre todo si asocia afectación pulmonar intersticial



CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO DE LA HTP

- MODERADA-SEVERA HTP- (NYHA clase II-III)
 - BOSENTAN o SILDENAFIL como primera línea terapéutica
 - AMBRISANTAN, ILOPROST inhalado y TREPROSTINIL SC pueden ser tan eficaces como el bosentan o sildenafil



CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO DE LA HTP

- **HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA-(NYHA IV)**
 - **EPOPROSTENOL INTRAVENOSO CONTINUO**- como primera línea de tto.
 - Rápida acción y mejoría de los síntomas.
 - Requiere accesos venosos centrales y cuidadosa monitorización efectos adversos- usar la dosis a la infusión máxima tolerada.
 - **Aquellos que no responden o se deterioran** tras 3-6 meses de tto con epoprostenol- **EVALUAR TX PULMONAR**
 - Oxígeno, diuréticos y anticoagulación crónica con warfarina. Bosentan puede mejorar el INR en estos pacientes.
 - Se recomienda vacunación frente H.influenzae y neumococo.



TRATAMIENTO AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- Afectación pulmonar intersticial incrementa la mortalidad.
 - Estudio retrospectivo - 953 pacientes con SSc- los que tenían ILD supervivencia a los 9 años del 30 %, mientras que los que no presentaban severa afectación de un órgano sistémico la supervivencia era de un 72 %
 - Objetivo tto - reducir inflamación alveolar e intersticial, - menor fibrosis intersticial.
- Evaluación inicial de los pacientes- determina la extensión y severidad de la afectación
 - TAC de alta resolución
 - test de función pulmonar y capacidad de difusión(DLCO)
 - BAL útil para descartar infección (inmunosupresores). Poca utilidad para predecir progresión o respuesta a la terapia.
- Empeoramiento de la función pulmonar - mejor indicador de progresión.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- Decisión de iniciar tto- difícil porque beneficios de la terapia son modestos y toxicidad elevada. Fase inflamatoria mejor respuesta al tto que fibrosis establecida e irreversible
- Debería iniciarse en pacientes con SSc asociado a ILD sin contraindicaciones y con:
 - síntomas respiratorios
 - función pulmonar anormal o disminuida o aparición de opacidades nuevas en TACAR sugestivo de inflamación. (ACTIVIDAD)
- Ya que si hay síntomas existe alto riesgo de progresión y un incremento de la mortalidad.
- Las contraindicaciones del tto son:
 - sospecha de infección
 - Embarazo, lactancia
 - Neutropenia
 - Pacientes con historia de hemorragia, cistitis 2ª a ciclofosfamida



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- **Ciclofosfamida vía oral-**

- dosis diaria- modesta eficacia clínica pero toxicidad considerable- iniciar tto riesgo/beneficio.
- estudio **24 meses** con 93 de los 109 pacientes que completaron **un año de tto oral con ciclofosfamida vs placebo- mejoría de la capacidad vital pulmonar que persistió 6 meses después de suspender el tto.**
- Sin embargo esa mejoría **no se mantenía a los 24 meses**, por lo que el efecto de la ciclofosfamida no es duradero en el tiempo.

- **CICLOFOSFAMIDA IV –**

- la dosis se basa en el área superficie corporal en m²-
- **asociada con bajas dosis de corticoides-** previenen deterioro de la función pulmonar (según pequeños estudios observacionales.)
- Estudio de 45 pacientes- recibieron durante **6 meses infusiones de ciclofosfamida más prednisolona (20 mg en días alternos)**. A los 12 meses **modesta mejoría de la capacidad pulmonar pero no resultó estadísticamente significativa.**
- Las altas dosis de glucocorticoides no están indicados- alto riesgo de crisis renal e inmunosupresión



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- **AZATIOPRINA**- una alternativa en aquellos pacientes con SSc más ILD que no son candidatos a ciclofosfamida o no han mejorado con ella.
 - Administrada en dosis de 2'5mg/kg/día hasta un máximo de 150 mg/día.
- Análisis retrospectivo 11 pacientes con SSc-ILD - azatioprina y prednisona por empeoramiento stmas pulmonares o empeoramiento de la función.
- Entre los 8 pacientes que recibieron tto durante un mínimo de 12 meses, 5 pacientes tenían más del 10% de mejoría de la capacidad pulmonar y 3 quedaron estables.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- Azatioprina versus ciclofosfamida-
- Ensayo de 60 pacientes con SSc difusa precoz con ILD, recibieron ciclofosfamida (máximo 2 mg/kg/día) o azatioprina(2´5 mg/kg/día).
- Durante los 1º 6 meses de terapia los pacientes en ambos grupos recibieron prednisona (15 mg/día).
- Después de 18 meses la capacidad de difusión y pulmonar (fvc):
 - permanecieron estables en pacientes tratados con ciclofosfamida (leucopenia más frecuente)
 - hubo emperamiento en los pacientes tratados con azatioprina.
- Azatioprina es menos eficaz que ciclofosfamida



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- **GLUCOCORTICOIDES** en monoterapia no son recomendados- se requerirían altas dosis con riesgo de crisis renal
- **D-PENICILAMINA**- Eficacia incierta.
- **METOTREXATE**- usado en ambas SSc y formas localizadas, con modesta mejoría en la afectación cutánea, sin embargo no ha sido demostrado un efecto beneficioso en la afectación pulmonar.
- **PROFILAXIS**-Pneumocistis carinii en pacientes inmunodeprimidos- trimetropin-sulfametoxazol 160/800 mg 3 veces a la semana



TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- AGENTES INEFECTIVOS- COLCHICINA, ÁCIDO PARAMINOBENZOICO, CLORAMBUCIL, EDTA, METISERGIDA Y RELAXIN
- LA DURACIÓN ÓPTIMA DE LA TERAPIA ES DESCONOCIDA- GENERALMENTE NO SE MANTIENE CICLOFOSFAMIDA MÁS DE UN AÑO POR LA TOXICIDAD.
- TRANSPLANTE DE PULMÓN- opción para pacientes con severa esclerosis sistémica asociado a afectación pulmonar intersticial que no responde a terapia farmacológica.



TRATAMIENTO DE LA AFECTACION PULMONAR INTERSTICIAL

- INVESTIGACIÓN:
 - **MICOFENOLATO MOFETIL (MMF)-CELL-CEPT-** inhibidor de la proliferación linfocitaria, que podría ser seguro y efectivo para el tratamiento de SSc-ILD.
 - Estudio de cohortes. **13 pacientes** con SSc precoz recibieron **globulina antitimocítica más prednisona durante 5 días, seguido de MMF** (máx 2 gr./ Día) durante **12 meses**
mejoría de la extensión cutánea pero no la función pulmonar.
 - En dos revisiones retrospectivas , de un total de 30 pacientes , tto con **MMF durante 24 meses**, estabilidad de la función pulmonar. Se necesita más investigación.
 - **TRANSPLANTES DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS-** terapia inmunoablativa seguida de infusión de céls. rojas hematopoyéticas, ha sido usado en algunos pacientes - coste y la morbi-mortalidad de este procedimiento lo relega a la investigación.
 - **IMATINIB-** inhibidor de c-abl proteína tirosin-kinasa, altamente efectiva en LMC y tumores estromales gástricos. Permite inhibición de la producción de colágeno tipo 1-aún en investigación- no suficientes estudios.



CONCLUSIONES DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- **POBRE PRONÓSTICO**
- **TRATAMIENTO-** disminuir el desarrollo de la fibrosis intersticial.
- **EVALUACIÓN INICIAL-** TAC alta resolución y test de evolución pulmonar incluyendo capacidad de difusión.
- ESTOS TEST DETERMINAN la extensión y la severidad de la afectación.
- **EMPEORAMIENTO DE LA FUNCIÓN PULMONAR** puede ser indicador de la progresión o respuesta a la terapia.
- **EVALUAR RIESGO/BENEFICIO** .

CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO DE LA AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL

- **CICLOFOSFAMIDA INTRAVENOSA ASOCIADA A BAJAS DOSIS DE GLUCOCORTICOIDES (10 MG/día de prednisona)**
 - Dosis inicial de infusión(según área de superficie corporal en m²) -ajustar para edad, obesidad y función renal. Monitorizar los leucocitos, la función renal y análisis de orina.
 - El tto se recomienda continuo al menos 6 meses.
 - La terapia debería continuar sólo si se obtuvo mejoría. Normalmente se continuaría hasta conseguir la estabilidad en meseta.
- **AZATIOPRINA**- inferioridad respecto a la ciclosporina. Se administra en dosis de 2'5 mg/kg/día(máximo 150 mg/día)
- **PROFILAXIS**-de P. Carinii con trimetropin-sulfametoxazol (160/800 mg) 3 veces por semana.



AFECTACIÓN RENAL

- Al menos el **50% de los pacientes** con esclerosis sistémica desarrollan **afectación renal**: Proteinuria, elevación creatinina sérica, HTA
- Las anomalías renales pueden ser por:
 - Fracaso prerrenal
 - Toxicidad de drogas
 - Efectos de HTA crónica
 - Raramente, glomerulonefritis
- Las **crisis de esclerodermia renal** se producen en un **10-20% de los pacientes con SSc difusa**.
- Se caracteriza por
 - FRA, HTA moderada a severa, sedimento de orina normal con proteinuria y / signos de anemia hemolítica microangiopática.
 - El 10% de los pacientes con SRC son normotensos



CRISIS RENAL DE LA ESCLERODERMIA

- Crisis de esclerodermia renal es una de las principales complicaciones de la esclerosis sistémica y representa una emergencia médica.
- FACTORES DE RIESGO:
 - afectación difusa cutánea en estadio precoz de la SSc
 - afectación cutánea avanzada
 - anticuerpos contra RNA polimerasa
 - administración de ciclosporina o glucocorticoides a altas dosis
- DIAGNÓSTICO- pacientes de alto riesgo
 - TA mayor de 150/85- aunque hay paciente normotensos
 - Progresivo empeoramiento de la función renal-aumento de creatinina, proteinuria
 - Otros hallazgos pueden ser anemia hemolítica microangiopática y trombopenia, hipertensión maligna con cambios agudos renales, hematuria y proteinuria.

-La SRC debe ser distinguida de otras formas de microangiopatía trombótica, sd. hemolítico-urémico.



TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

- **Monitorizar** a los pacientes es lo más importante en los primeros **4- 5 años de la enfermedad.**
 - medir TA regularmente- no más de 140/80- medicación antihipertensiva, dieta sin sal
 - Medir creatinina sérica(o aclaramiento en aquellos que hayan perdido mucha masa muscular) y proteinuria en orina cada 3-6 meses-
- **Elevación de creatinina o disminución del aclaramiento, o proteinuria persistente de más de 500 mg/día** son signos de empeoramiento y riesgo de desarrollar crisis renal.



TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

- **PREVENCIÓN:**
- No hay estudios prospectivos que demuestren que la administración de algunas medicaciones puedan prevenir la crisis renal.
- Los **IECAS** tienen un papel importante en el tto de SRC pero no en la prevención.
- **Glucocorticoides a altas dosis** están asociados a un **marcado riesgo de SRC-** Si se tienen que usar, se recomienda limitar la dosis de prednisona a menos de 15 mg/día y limitarla al periodo más corto posible.



TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

- La crisis renal de esclerodermia puede progresar - estadio final de la función renal en un periodo de 1-2 meses, y provocar la muerte antes de un año.
- Es muy importante el control de la TA, - consigue estabilizar la función renal hasta en un 70% de los casos mejorando entonces la supervivencia de los pacientes.
- Es importante empezar la terapia antihipertensiva antes de que se establezca un daño renal irreversible
- Antihipertensivo recomendado- IECAS- mayor experiencia con el captopril- su corta duración de acción permite un rápido ajuste de la dosis. Otros como el enalapril o ramipril también podrían ser beneficiosos.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

- Objetivo de tto con captopril es conseguir TA habitual en 72 horas (20 mmHg por día)
- **Sin evidencia de afectación del SNC** (encefalopatía, papiledema), la dosis de inicio del captopril es de 6'25 a 12'5 mg.
- Hay una escala de progresión de 12'5 a 25 mg incrementándose en intervalos de 4-8 horas hasta conseguir la TA deseada. Máxima dosis de captopril es de 300 a 450 mg/día.
- **Con evidencia de afectación del SNC.**
- Se administra la misma pauta de captopril-y control de la HTA aguda nitropusiato iv. El nitropusiato discontinuar tan pronto como sea posible e ir incrementando dosis de captopril hasta regular la TA.
- **Pacientes normotensos,** inicio captopril a dosis de 6'25 mg y si tolera incrementar a 12'5 en la 2ª dosis. Cuidado con inducir hipotensión.
- 20-50% de los pacientes progresan a un estadio final de fracaso renal a pesar del tto con IECAS



TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

- HIPERTENSIÓN RESISTENTE-
- Si a pesar del tto con IECAS no se reduce la HTA:
 - Se asocian calcioantagonistas (amlodipino)
 - Minoxidil puede considerarse en la HTA resistente persistente
 - No se deben usar betabloqueantes por el riesgo de empeorar el vasoespasma (fenómeno de Raynaud..)



TRATAMIENTO DE LA CRISIS RENAL

- **DIÁLISIS:**

- Es efectiva. La **supervivencia** en pacientes con **SSc es peor** que en otras formas de estadio final de la afectación renal.
- En un estudio de **820** pacientes con SSc en diálisis, la **supervivencia a los 2 años fue de 49%** en comparación con el **64%** en otros pacientes.
- Dado los beneficios de los **IECAS**, **se deben mantener a bajas dosis.**
- Una proporción importante de pacientes **recuperan suficiente función renal** para **discontinuar la diálisis en un periodo de 18 meses.**



TRANSPLANTE RENAL

- **EXPERIENCIA LIMITADA**
- A menudo **perjudicado por la severidad de las manifestaciones extrarrenales.**
- **Supervivencia del injerto en SSc es menor** que en transplantados por otras enfermedades.
- La **supervivencia en trasplante parece ser mejor que en los tratados con diálisis.** (al año 68% con diálisis-79% con TX, a los 3 años 60% diálisis, 70% TX.)
- El **mantenimiento con inmunosupresores** incluye bajas dosis de glucocorticoide, mycofenolato mofetil y sirolimus)
- Se continúa con **IECAS de forma indefinida.**
- La **incidencia de recurrencia de SRC es difícil de determinar,** cambios histopatológicos asociados a SRC difíciles de diferenciar del rechazo agudo del injerto. El **tto de la SRC transplantado es similar al tto en riñón nativo.**
- La recurrencia de daño renal ocurre en los dos primeros años después del TX. El uso de IECAS ha reducido la incidencia del 20% al 2-3%

MORTALIDAD DE LA CRISIS RENAL

- Sin tto con IECAS, casi todos los pacientes mueren en el primer año.
- La supervivencia en SRC tratados con IECAS es significativamente mejor.
- Revisión de 110 pacientes: al año la supervivencia era del 76% en los tratados con IECAS mientras en los tratados con otras drogas eran del 15%.
- En otro estudio de 145 pacientes con SRC -en todos los tratados con IECAS- 19%(28) se murieron a los 3 meses.- estos pacientes presentaban afectación miocárdica.



PRONÓSTICO DE LA ESCLERODERMIA

- Peor pronóstico SSc tanto limitada como difusa.
- La mayoría de las muertes, fueron entre pacientes con SSc difusa con fibrosis pulmonar o HTTP, más que en crisis renales.
- En esclerodermia sistémica limitada cutánea, el peor pronóstico está asociado a la presencia de anticuerpos positivos anti Th/To.
- FACTORES DE RIESGO:
 - Extensión de daño cutáneo- peor supervivencia en los que presentan afectación difusa de la piel.
 - Hipertensión pulmonar- Es un predictor de mal pronóstico en pacientes con SSc. La severidad de la misma se correlaciona con el riesgo prematuro de muerte.



CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO

- **AFECTACIÓN PULMONAR INTERSTICIAL- ciclofosfamida intravenosa asociada a bajas dosis de glucocorticoides (10 mg/día de prednisona)**
- **AFECTACIÓN PULMONAR VASCULAR**
 - **MODERADA-SEVERA HTTP- (NYHA clase II-III)**
 - BOSENTAN o SILDENAFIL como primera línea terapéutica
 - AMBRISENTAN, ILOPROST inhalado y TREPROSTINIL SC
 - **HIPERTENSIÓN PULMONAR SEVERA-(NYHA IV)**
 - **EPOPROSTENOL INTRAVENOSO CONTINUO-** como primera línea de tto.
 - **Aquellos que no responden o se deterioran** tras 3-6 meses de tto con epoprostenol- **EVALUAR TX PULMONAR**



CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO

- **AFECTACIÓN RENAL- CRISIS RENAL**
 - Control de la TA con CAPTOPRIL
 - DIÁLISIS- TX RENAL.IECAS de forma indefinida



- GRACIAS

