

Uso de inmunosupresores en la esclerodermia: cuándo, cuál y cuánto tiempo

CARREIRA P

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Correspondencia: Patricia Carreira - Servicio de Reumatología - Hospital Universitario 12 de Octubre - Avda. de Córdoba, s/n - 28041 Madrid

✉ carreira@h12o.es

INTRODUCCIÓN

La esclerodermia es una enfermedad multisistémica, que se caracteriza por alteraciones a 3 niveles: 1) aumento de la producción de colágeno y otras proteínas de matriz extracelular; 2) alteración vascular endotelial, con proliferación intimal que oblitera los vasos sanguíneos; y 3) alteración inmunológica, sugerida por la existencia de diversos autoanticuerpos circulantes, muchos de ellos específicos de la enfermedad. La presencia de estos autoanticuerpos, así como la de una serie de síntomas característicos de otras enfermedades autoinmunes (artritis, edema de manos, miopatía inflamatoria, afectación intersticial pulmonar, serositis...) han hecho que siempre se haya considerado a la esclerodermia como una enfermedad autoinmune.

A pesar de que la fibrosis, tanto en la piel como en los órganos internos, es el hallazgo fundamental de la esclerodermia, los estudios genéticos realizados hasta el momento no han encontrado asociación de la enfermedad con genes relacionados con la fibrosis. Sin embargo, se han encontrado asociaciones con algunos genes implicados en diversos procesos biológicos de la respuesta inmune, muchos de ellos compartidos con otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico. Entre ellos se han identificado genes implicados en la inmunidad innata y adaptativa, en la activación de células T y en la señalización inmune^{1,2}. Si la alteración principal de la enfermedad, según muestran estos

estudios está en el sistema inmune, es razonable pensar que los inmunosupresores puedan jugar algún papel en el control de la enfermedad.

De hecho, la gran mayoría de los estudios publicados sobre tratamientos en esclerodermia se refieren a inmunosupresores. Los escasos estudios sobre la eficacia de tratamientos antifibróticos, como D-Pencicilamina, anti-TGF- β , Imatinib, Bosentán etc, han resultado fallidos. Tampoco existen muchos estudios que demuestren eficacia de los inmunosupresores en la enfermedad. Hay que tener en cuenta que se trata de una enfermedad de escasa prevalencia, muy heterogénea y cuyo resultado final es la fibrosis, que en el momento actual es un proceso irreversible. Habitualmente la esclerodermia, al contrario que otras enfermedades autoinmunes más inflamatorias, es una enfermedad con una sola fase, y no suele evolucionar en brotes. Además, por motivos que todavía desconocemos, en algunos pacientes la enfermedad avanza sin llegar a detener su progresión nunca, mientras que en otros el proceso es autolimitado. Por estos motivos, desde hace algunas décadas, todos los estudios que se realizan en esclerodermia seleccionan a pacientes con enfermedad de corta evolución, ya que son estos pacientes los que más van a poder beneficiarse de un tratamiento eficaz³. A pesar de la escasa evidencia que avale la eficacia de inmunosupresores en la esclerodermia, éstos son utilizados habitualmente más de lo que cabría esperarse⁴.

¿CUÁNDO DEBERÍAMOS UTILIZAR INMUNOSUPRESORES?

Dado que se trata de medicamentos con importantes efectos secundarios, tenemos que encontrar el equilibrio entre el beneficio que podemos proporcionar a los pacientes y el daño que les podemos causar. Como en otras enfermedades, el tratamiento debe individualizarse en cada paciente, y en un mismo paciente, actuaremos de forma diferente según el estado evolutivo de la enfermedad. Sería inútil utilizar inmunosupresores en un paciente con una esclerodermia difusa muy activa inicialmente, pero que lleva años estable, sin datos de actividad, y que presenta únicamente las secuelas de la enfermedad. Por otro lado, parece razonable utilizar una terapia más agresiva en pacientes con enfermedad grave de corta evolución, especialmente si hay evidencia de afectación de órganos internos. Estos serían los dos extremos del espectro, pero no siempre la decisión es tan sencilla.

La gran mayoría de pacientes a los que nos enfrentamos en la práctica clínica diaria no están en estos dos supuestos, sino en la zona intermedia. Uno de los problemas principales es que no existen métodos estandarizados para medir la actividad de la esclerodermia. Además, en muchos pacientes coexisten lesiones irreversibles, no activas, con lesiones potencialmente reversibles, y resulta difícil discernir que es lo que queremos o podemos tratar.

Ante un paciente con esclerodermia, lo primero que debe hacerse es identificar el

tipo de enfermedad que presenta, si tiene o no afectación de órganos internos, cual es la gravedad de esta afectación y si está o no progresando. Por ejemplo, a todos los pacientes con esclerodermia se les debería realizar un TAC torácico de alta resolución, para identificar lo más precozmente la presencia de afectación intersticial pulmonar, que no tiene porque ser visible en la radiografía de tórax, y una pruebas respiratorias con test de difusión de CO.

Al igual que la afectación pulmonar, debe investigarse la posibilidad de afectación cardiaca, muscular, renal y de hipertensión pulmonar. Después del estudio inicial, hay que vigilar clínicamente al paciente, evaluar la progresión de los síntomas, ya que la enfermedad, como ya hemos dicho, puede evolucionar en el tiempo, muy especialmente en las formas difusas de la enfermedad, durante los primeros años.

La mayoría de los expertos están de acuerdo en que los inmunosupresores deben utilizarse en pacientes con afectación orgánica, especialmente afectación pulmonar, cardiaca, renal o muscular. Como en otras enfermedades autoinmunes, parece razonable pensar que los inmunosupresores serán más eficaces en las fases más precoces de la enfermedad⁵. Hay menos acuerdo en la utilización de estos fármacos en los casos de afectación cutánea difusa de rápida progresión, en los que no existe afectación de órganos internos. Muchos expertos utilizan inmunosupresores en estos pacientes, ya que se ha demostrado que la progresión de la afectación cutánea se asocia a desarrollo de afectación orgánica, y que además es un factor predictivo de mortalidad^{6,7}. Sin embargo, algunos estudios han observado peor evolución de la afectación intersticial pulmonar en pacientes con enfermedad cutánea limitada⁸, por lo que, además de la extensión de la afectación dérmica, hay que tener en cuenta otros datos clínicos que puedan predecir una peor evolución en los pacientes a la hora de plantear un tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes portadores de determinados anticuerpos, como el anti-Scl70, se asocian con mayor mortalidad⁹. Tam-

bién se han descrito algunos factores que predicen peor evolución, como la edad de presentación, el género masculino, la VSG o el DLCO disminuido^{10,11}. En cuanto a la afectación pulmonar, probablemente la mejor estudiada de todas las afectaciones orgánicas, se ha observado que la mayor extensión de la afectación intersticial en el TAC torácico de alta resolución se asocia claramente con peor evolución funcional y mayor mortalidad^{12,13}.

¿CUÁL ES EL INMUNOSUPRESOR MÁS INDICADO EN LA ESCLERODERMIA?

Prácticamente todos los inmunosupresores se han probado en la esclerodermia, en general con resultados poco alentadores¹⁴.

El único tratamiento que ha demostrado eficacia en la enfermedad es la ciclofosfamida oral. Este fármaco ha demostrado mejorar la calidad de vida, la función pulmonar medida por la capacidad vital forzada, la afectación dérmica y la capacidad funcional en pacientes con esclerodermia y afectación intersticial pulmonar de menos de 7 años de evolución¹⁵. Para evitar la toxicidad de la ciclofosfamida oral, también se puede utilizar en pulsos intravenosos mensuales¹⁶.

Otro de los inmunosupresores que se ha ensayado en la esclerodermia es el Metotrexate. Aunque los resultados iniciales no demostraron eficacia del fármaco¹⁷, una revisión del estudio, utilizando métodos estadísticos diferentes, han demostrado la utilidad de este tratamiento¹⁸.

El micofenolato de mofetilo también se ha utilizado en varios estudios abiertos retrospectivos¹⁹ y prospectivos^{20,21}, con resultados que sugieren mejoría de la afectación cutánea y pulmonar, así como de la mortalidad.

En cuanto a la azatioprina, un estudio abierto realizado en un grupo reducido de pacientes con afectación intersticial pulmonar, demuestra mejoría de la función pulmonar²². También se ha sugerido su utilización como tratamiento de mantenimiento, después de ciclos mensuales de ciclofosfamida IV^{16,23}.

Algunos estudios, realizados en grupos reducidos de pacientes, han analizado la utilidad del trasplante autólogo de

médula ósea en la esclerodermia^{24,25}. Los resultados parecen prometedores, pero la elevada morbimortalidad asociada a este procedimiento hace que se haya sugerido una estricta selección de los pacientes, evaluando muy especialmente la afectación miocárdica²⁶.

¿CUÁNTO TIEMPO DEBEN UTILIZARSE LOS INMUNOSUPRESORES EN LA ESCLERODERMIA?

En el Scleroderma Lung Study, que comparaba ciclofosfamida oral frente a placebo en pacientes con esclerodermia y afectación intersticial pulmonar de menos de 7 años de evolución, se utilizaba la ciclofosfamida durante un año, pero se hacía el seguimiento de los pacientes durante un año más. El seguimiento de los pacientes tratados con ciclofosfamida durante un año demostró que la mejoría persistía 6 meses después de suspender el tratamiento, pero desaparecía a partir de ese momento²⁷. Estos datos sugieren que, al igual que ocurre en otras enfermedades autoinmunes, como el caso de la nefritis lúpica, es necesario un tratamiento de mantenimiento. Otros estudios, realizados en Europa²³ o Japón²⁸ han obtenido resultados similares. El momento de suspender el tratamiento de mantenimiento no está definido por el momento. Dado que la esclerodermia es una enfermedad que no suele evolucionar en brotes, y que en algunos casos tiene una única fase de actividad inicial que dura una media de 4-6 años, es posible que el tratamiento pueda suspenderse después de un periodo de inactividad, en un grupo seleccionado de pacientes.

Por otro lado, cada vez se intenta un diagnóstico más precoz, y por lo tanto se podrá conseguir en un futuro próximo un tratamiento en fases más iniciales de la enfermedad. Al igual que ocurre, por ejemplo, en la artritis reumatoide, podremos plantearnos más adelante la posibilidad de una "ventana de oportunidad", en una fase muy precoz del desarrollo de la esclerodermia, que permita que un tratamiento adecuado sea eficaz y, una vez que se consiga frenar el avance de la enfermedad, pueda suspenderse dejando al paciente libre de síntomas para siempre.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Radstake T, Gorlova O, Rueda B et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Gen* 2010;42:426-9.
- 2.- Martin J, Fonseca C. The genetics of scleroderma. *Curr Rheum Rep* 2011;13:13-20.
- 3.- Mendoza FA, Keyes-Elstein LL, Jimenez SA. Systemic sclerosis disease modification clinical trials design: Quo vadis? *Arthritis Care Res* 2012;64:945-54.
- 4.- Hunzelman N, Moinzadeh P, Genth E, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R30.
- 5.- Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, Guiducci S. Very early versus early disease: the evolving definition of the "many faces" of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013;72:319-21.
- 6.- Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, fertig N, Medsger Jr TA. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2011;70:104-9.
- 7.- Joven BE, Almodovar R, Carmona L, Carreira PE. Survival, causes of death and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Sem Arthritis Rheum* 2010;39:285-93.
- 8.- Clements PJ, Roth MD, Elashoff R et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1641-7.
- 9.- Steen V. The many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:1-15.
- 10.- Fransen J, Popa-Diaconu D, Hesselstrand R, Carreira P, et al. Clinical prediction of 5-year survival in systemic sclerosis: validation of a simple prognostic model in EUSTAR centres. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1788-92.
- 11.- Beretta L, Santaniello A, Cappiello F, et al. Development of a five-year mortality model in systemic sclerosis patients by different analytical approaches. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28 (suppl 58):S18-S27.
- 12.- Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. A simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
- 13.- Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis related interstitial lung disease. *Rheumatology* 2013;52:155-60.
- 14.- Seibold JR, Furst D, Clements P. Why everything (or nothing) seems to work in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1992;19:673-6.
- 15.- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
- 16.- Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
- 17.- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351-8.
- 18.- Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, Tomlinson GA. Shifting our thinking about uncommon disease trial: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:323-9.
- 19.- Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis. A retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442-5.
- 20.- Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009;48:1595-9.
- 21.- Mendoza F, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012;39:1241-7.
- 22.- Dheda K, Lallo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2004;23:306-9.
- 23.- Berezne A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open label study. *J Rheumatol* 2008;35:1064-72.
- 24.- Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FHJ, et al. Long term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:98-104.
- 25.- Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-508.
- 26.- Burt RK, Oliveira MC, Shah SJ, et al. Cardiac involvement and treatment-related mortality after non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation with unselected autologous peripheral blood for patients with systemic sclerosis: a retrospective analysis. *Lancet* 2013, Jan 25, [epub ahead of print].
- 27.- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1 year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1026-34.
- 28.- Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4 years follow-up. *Mod Rheumatol* 2011;21:296-301.