

## Tratamiento de la esclerosis sistémica

Gabriel Medrano Ramírez<sup>a</sup>, Olga Lidia Vera-Lastra<sup>b</sup> y Luis J. Jara<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Reumatología. Hospital General de México. SS. México DF. México.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional Autónoma de México. México DF. México.

<sup>c</sup>Universidad Nacional Autónoma de México. División de Investigación. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico La Raza. IMSS. México DF. México.

### Resumen

El tratamiento de la esclerosis sistémica se basa en 3 tipos de medicamentos modificadores de la enfermedad: fármacos que previenen el daño vascular, agentes antifibróticos e inmunomoduladores e inmunodepresores. Los fármacos que previenen el daño vascular son: los antagonistas del calcio, los análogos de las prostaglandinas, los bloqueadores de los receptores de endotelina (bosentán), los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los antagonistas de los receptores de la angiotensina y los inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa, y han demostrado eficacia en el fenómeno de Raynaud, la crisis renal y la hipertensión arterial pulmonar. En contraste, los resultados del tratamiento de la fibrosis son poco alentadores y la D-penicilamina continúa siendo motivo de controversia. La terapia inmunodepresora con ciclofosfamida y el trasplante de células hematopoyéticas pueden ser beneficiosos. El conocimiento de la patogenia molecular de la esclerosis sistémica conducirá a nuevas estrategias de tratamiento.

**Palabras clave:** Tratamiento. Esclerosis sistémica. Antagonistas de los receptores de la angiotensina. Antifibróticos. Inmunodepresores. Bosentán. Trasplante de células hematopoyéticas.

### Treatment of systemic sclerosis

Treatment of systemic sclerosis is based upon 3 types of medications modifiers of disease: drugs which prevent vascular damage, antifibrotic agents, and immunomodulators and immunosuppressors. Drugs that prevent vascular damage such as: calcium antagonists,

prostaglandins analogues, receptors of endothelin blockers (bosentan), inhibitors of angiotensin converting enzyme, receptors of angiotensin antagonists and inhibitors of 5'-phosphodiesterase have been successful in treating the Raynaud's phenomenon, renal crisis and pulmonary arterial hypertension. In contrast, the results of treatment of fibrosis are discouraging and the D-penicilamine continues being a matter of controversy. The immunosuppressor therapy with cyclophosphamide and the transplant of hematopoietic cells, may be beneficial. The knowledge of the pathogenesis of systemic sclerosis to molecular level will lead to new treatment strategies.

**Key words:** Therapy. Systemic sclerosis. Receptors of angiotensin antagonist. Antifibrotic agents. Immunosuppressors. Bosentan. Transplant of hematopoietic cells.

### Introducción

Aunque estamos lejos de tener tratamientos con eficacia comprobada para la esclerosis sistémica (ES), en la actualidad se han producido avances en el tratamiento de determinados órganos que han modificado el curso clínico de la enfermedad. Los medicamentos modificadores de la ES disponibles se pueden dividir en 3 grupos principales: fármacos que previenen el daño vascular, agentes antifibróticos e inmunomoduladores e inmunodepresores<sup>1</sup>.

### Preventivos de daño vascular

El fenómeno de Raynaud (FR), la manifestación vascular más frecuente de la ES, inicialmente requiere medidas generales como evitar el frío y el tabaquismo, eliminar medicamentos agravantes como los bloqueadores beta y tratar de mantenerse en climas templados. El uso de medicamentos se restringe a pacientes con ataques frecuentes o prolongados y que causen dolor o estén generando isquemia.

Correspondencia: Dr. L.J. Jara.  
Jefe de la División de Investigación. Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret. Centro Médico La Raza.  
Seris/Zaachila, s/n. Colonia La Raza. CP 02990 México DF. México.  
Correo electrónico: luis\_jara\_quezada@hotmail.com

Los antagonistas del calcio son el tratamiento de primera elección. El nifedipino ha demostrado eficacia para disminuir la frecuencia y la gravedad del FR<sup>2</sup>. El diltiazem es otro fármaco de este grupo, útil sólo en el Raynaud primario, más no en el fenómeno de Raynaud de pacientes con ES<sup>3</sup>. Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II como losartán han demostrado una eficacia superior al grupo de los antagonistas del calcio. El losartán fue superior a nifedipino para disminuir la gravedad, la frecuencia y los síntomas relacionados con el FR<sup>4</sup>. El iloprost, un análogo de las prostaglandinas, que se introdujo en el mercado en el año 1991, produce vasodilatación e inhibición de la agregación plaquetaria. Sin embargo, en FR secundario a ES no fue superior a nifedipino<sup>5</sup>. En otro estudio, el iloprost por vía intravenosa disminuyó la frecuencia y la severidad de los ataques del FR y curó úlceras, además, con un efecto prolongado. Otro análogo, cispaprost, comparado con placebo, no ha sido útil en el FR<sup>6</sup>.

Recientemente se han demostrado efectos beneficiosos con el uso de inhibidores de la 5'-fosfodiesterasa. El sildenafil en dosis de 50 mg/12 h disminuyó la intensidad y la duración de los ataques de FR<sup>7-9</sup>. Otros estudios han confirmado la eficacia de este medicamento en dosis de 12,5-100 mg/día<sup>10</sup>. La nitroglicerina tópica se ha utilizado en pacientes con FR y ES, y se ha encontrado un incremento significativo en el flujo sanguíneo, comparado con el grupo placebo<sup>11</sup>. La ketanserina, el prazocin y el ciclofenil han demostrado poco beneficio e importantes efectos adversos, por lo que han caído en desuso<sup>12-14</sup>.

La activación de las células endoteliales desencadena alteraciones vasculares en pacientes con ES, y la endotelina es un péptido producido por éstas células vasculares y un potente vasoconstrictor<sup>15</sup>. El bosentán, un antagonista de los receptores de endotelina, ha demostrado su utilidad en el FR, con reducción significativa de las úlceras digitales después de 16 semanas de tratamiento; el efecto secundario del bosentán fue transaminasemia<sup>16</sup>. El bosentán ha demostrado eficacia en hipertensión arterial pulmonar (HAP). En dosis de 125 mg/12 h mejoró significativamente la distancia caminada en 6 min y demostró ser un tratamiento eficaz de la HAP en ES; este efecto benéfico se puede mantener hasta 1 año. De acuerdo con las guías clínicas, actualmente el bosentán es un tratamiento de primera línea para la HAP<sup>17,18</sup>.

### Terapia antifibrótica

En las décadas de los años setenta y ochenta, se estudió el efecto antifibrótico de la colchicina en la ES, al inicio con optimismo, pero posteriormente con resultados poco alentadores<sup>19,20</sup>. La D-penicilamina en dosis de

750-900 mg se ha utilizado en la ES, y se ha señalado que puede mejorar la esclerosis cutánea y la supervivencia a 5 años<sup>21</sup>. Un estudio prospectivo a 15 años en 69 pacientes con ES demostró que la D-penicilamina (750 mg/día) mejoró significativamente la afección cutánea, previno la crisis renal y la progresión de la afección pulmonar y prolongó la sobrevida de los pacientes con ES temprana y rápidamente progresiva<sup>22</sup>. En 1999, un estudio clínico controlado comparó dosis altas de D-penicilamina con dosis bajas (1.000 mg/día y 125 mg/día) en pacientes con ES de inicio temprano, en general no hubo diferencias en el desenlace final. La afección cutánea, la frecuencia de crisis renal y la mortalidad fueron similares en ambos grupos<sup>23</sup>. Un estudio reciente en 65 pacientes con ES tampoco mostró mejoría de las pruebas de función pulmonar y afección cutánea después de un seguimiento de 10 años y un tratamiento de por lo menos 3 años con D-penicilamina<sup>24</sup>. Otro estudio clínico controlado de pacientes con ES y D-penicilamina en dosis altas y bajas fue incapaz de definir la efectividad de cualquiera de las dosis utilizadas. Se recomienda que para los futuros ensayos clínicos terapéuticos para modificar la enfermedad es necesario utilizar las guías del Colegio Americano de Reumatología<sup>25</sup>.

La relaxina, una hormona relacionada con el embarazo con propiedades antifibróticas, se ha usado en la ES. Un ensayo clínico evaluó la eficacia de relaxina humana recombinante en dosis de 25 o 100 mg/kg/día o placebo en 68 pacientes con ES difusa de menos de 5 años de evolución, y encontró que la dosis de 25 mg/kg/día disminuyó significativamente la afección cutánea medida por la escala de Rodnan, la capacidad vital forzada, la apertura oral, la extensión de las manos y las evaluaciones globales. Sin embargo, la eficacia de este tratamiento es controvertido<sup>26-28</sup>.

El interferón se ha considerado útil en el tratamiento de varios procesos fibróticos, incluida la ES; sin embargo, algunos estudios han demostrado incremento en el riesgo de crisis renal hipertensiva<sup>29,30</sup>; el tratamiento con interferón alfa presentó muchos más eventos adversos que un beneficio terapéutico<sup>31,32</sup>.

### Terapia inmunomoduladora

La ciclosporina A se administró en dosis de 2,5 mg/kg/día más iloprost, y se observó una disminución en los valores de interleucina 6, mejoría en el puntaje de Rodnan, en la disfagia y en la capilaroscopia, sin cambios pulmonares ni renales. Un estudio abierto a 3 años en ES con dosis de 2,5 mg/kg/día mostró mejoría cutánea, gastrointestinal y respiratoria<sup>33</sup>, pero en dosis de 5 mg/kg/día las alteraciones renales fueron frecuentes<sup>34</sup>.

En 9 pacientes con ES difusa de menos de 5 años de evolución, se utilizó etanercept (antirreceptor del factor

de necrosis tumoral alfa), 25 mg SC 2 veces por semana durante 6 meses; 4 pacientes tuvieron mejoría cutánea. Son necesarios nuevos estudios para confirmar su eficacia<sup>35</sup>.

La talidomida, por su efecto inmunomodulador, se usó en 10 pacientes con ES, y mostró mejoría del reflujo gastroesofágico, las lesiones cutáneas y las úlceras digitales y, por histología, regresión de la fibrosis y reaparición de los apéndices cutáneos normales<sup>36</sup>. El metotrexato no demostró eficacia clínica en 2 estudios controlados<sup>37,38</sup>.

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) actualmente se reconoce como un tratamiento potencial para pacientes con ES y otras enfermedades autoinmunitarias en quienes han fallado los tratamientos convencionales. En ES ha mejorado la calidad de vida y ha disminuido la mortalidad<sup>39</sup>. Recientemente, en un estudio de fases I-II, 8 pacientes con enfermedades autoinmunitarias, 5 de éstos con ES, fueron sometidos a TCH autólogo, y se obtuvo mejoría importante de la afección cutánea y pulmonar<sup>40</sup>. Durante los últimos 10 años, más de 700 pacientes con enfermedades autoinmunitarias, con ES cerca de un centenar de ellos, han sido tratados con TCH, y se ha obtenido remisión prolongada en alrededor de un tercio de los pacientes<sup>41</sup>.

## Perspectivas terapéuticas

Hay indicios de que el factor beta transformador del crecimiento y la vía de señales intracelulares tienen un papel importante en el desarrollo de la fibrosis. Agentes terapéuticos como el factor de crecimiento del hepatocito y la halofuginona han demostrado prevenir esta fibrosis en modelos animales de ES y pueden ser futuros tratamientos de ésta<sup>42</sup>.

La presencia de marcadores de activación plaquetaria como la betatromboglobulina y el factor 4 derivado de las plaquetas en el lavado bronquialveolar de pacientes con ES temprana y afección pulmonar intersticial indica un papel benéfico de los fármacos antiagregantes para prevenir la afección pulmonar intersticial<sup>43</sup>.

Un análisis de los ensayos clínicos controlados en ES indica que los tratamientos usados para las complicaciones vasculares han demostrado hasta ahora eficacia en el tratamiento de la crisis renal y la HAP, pues mejoran la función y la calidad de vida, por lo que estos medicamentos son considerados como verdaderos agentes modificadores de la enfermedad. La terapia inmunodepresora con ciclofosfamida y el TCH también han demostrado eficacia y se están realizando estudios clínicos controlados. En contraste, la terapia antifibrótica ha sido desalentadora, pero las nuevas estrategias contra la fibrosis basadas en los mecanismos moleculares de la ES son prometedoras<sup>44</sup>.

## Bibliografía

- Furst DE, Clements EP, Seibol JR. Treatment of systemic sclerosis by potentially disease-modifying drugs. En: Clements EP, Furst DE, editores. *Systemic Sclerosis*. 2.ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 351-61.
- Thompson AE, Shea B, Welch V2, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1841-7.
- Kahan A, Amor B, Menkes CJ. A randomised double-blind trial of diltiazem in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis*. 1985; 44:30-3.
- Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel group, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42:2646-55.
- Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomized study. *BMJ*. 1989;298:561-4.
- Lau CS, Belch JJ, Madhok R, Cappell H, Herrick A, Jayson M, et al. A randomised, double-blind study of cicaprost, an oral prostacyclin analogue, in the treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 1993;11:35-40.
- Fries R, Shariat K, Von Wilmsowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*. 2005;112:2894-5.
- Colglazier CL, Sutej PG, O'Rourke KS. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol*. 2005;32:2440-2.
- Gore J, Silver R. Oral sildenafil for the treatment of Raynaud's phenomenon and digital ulcers secondary to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1387.
- Boin F, Wigley FM. Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon. *Curr Opin Rheumatol*. 2005;17:52-60.
- Anderson ME, Moore TL, Hollis S, Clark S, Jayson ML, Herrick AL. Digital vascular response to topical glyceryl trinitrate, as measured by laser Doppler imaging, in primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2002;41:324-8.
- Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Ketanserin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis [revisión]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;1:CD000956.
- Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis [revisión]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000956.
- Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Cyclofenil for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;2:CD000955.
- Yamane K. Endothelin and collagen vascular disease: a review with special reference to Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Intern Med*. 1994;33:579-82.
- Korn J, Mayes M, Matucci M, Cerinic M, Rainisio M, Pope J, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 2004;50:3885-93.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
- Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2006;6:189-208.
- Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol*. 1979;6:705-12.
- Torres MA, Furst DE. Treatment of generalized systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16:217-41.
- Steen VD, Medsger TA, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med*. 1982;97:652-8.
- Jimenez SA, Sigal SH. A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol*. 1991; 18:1496-503.
- Clements PJ, Furst DE, Wong W-K, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1999;42:1194-203.
- Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, Tamaki K. Effect of D-penicillamine on pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1019-20.
- Clements PJ, Seibold JR, Furst DE, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. *Semin Arthritis Rheum*. 2004;33:249-63.

26. Seibold JR, Korn JH, Simms R, Clements PJ, Moreland LW, Mayes MD, et al. Recombinant human relaxin in the treatment of scleroderma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:871-9.
27. Erikson MS, Unemori EN. Relaxin clinical trials in systemic sclerosis. En: Tregear GW, Ivell R, Bathgate RA, Wade JD, editores. *Relaxin 2000*. Dordrecht: Kluwer Academic; 2001. p. 373-81.
28. Giordano N, Papakostas P, Lucani B, Amendola A, Cipolli F, Agate VM, et al. Serum relaxin in systemic sclerosis *J Rheumatol.* 2005;32:2164-6.
29. Freundlich B, Jimenez SA, Steen VD, Medsger TA Jr, Szkolnicki M, Jaffe HS. Treatment of systemic sclerosis with recombinant interferon-gamma. A phase I/II clinical trial. *Arthritis Rheum.* 1992;35:1134-42.
30. Stevens W, Vancheeswaran R, Black CM. Alpha interferon-2a (Roferon-A) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: a pilot study. UK Systemic Sclerosis Study Group. *Br J Rheumatol.* 1992;31:683-9.
31. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, et al. Interferongamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol.* 1998;139:639-48.
32. Black CM, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, et al. Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results from a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42:299-305.
33. Basso M, Filaci G, Cutolo M, Murdaca G, Derchi L, Gianrossi R, et al. [Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A]. *Ann Ital Med Int.* 2001;16:233-9.
34. Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, Danovitch G, Hawkins R, Ippoliti A, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum.* 1993;36:75-83.
35. Ellman MH, McDonald PA, Hayes FA. Etanercept as treatment for diffuse scleroderma: a pilot study [resumen]. *Arthritis Rheum.* 2000;43 Suppl:392.
36. Oliver SJ, Moreira A, Kaplan G. Reduced fibrosis and normalization of skin structure in scleroderma patients treated with thalidomide. *Arthritis Rheum.* 1999;42 Suppl 9:187.
37. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1351-8.
38. Alam MR, Islam N, Rahman MH, Sutradhar SR, Rahman S, Khan GK, et al. Placebo controlled trial of methotrexate in systemic sclerosis. *Myrmensingh Med J.* 2005;14:71-4.
39. De Buys P, Khanna D, Furst DE. Hemopoietic stem cell transplantation in rheumatic diseases –an update. *Autoimmun Rev.* 2005;4:442-9.
40. Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:508-14.
41. Van Laar JM, Tyndall A. Adult stem cells in the treatment of autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford).* 2006 Jun 15 [publicación electrónica antes de imprenta].
42. Christner PJ, Jimenez SA. Animal models of systemic sclerosis: insights into systemic sclerosis pathogenesis and potential therapeutic approaches. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16:746-52.
43. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Lewszuk A, Bodzenta-Lukaszyk A, Walecki J, Sierakowski S et al. B thromboglobulin and platelet factor 4 in bronchoalveolar lavage fluid of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:484-6.
44. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet.* 2006;367:1683-91.