

# **Supervivencia del paciente con esclerodermia: ¿ha cambiado en los últimos 10 años?**

Dra. Carmen Hidalgo Tenorio

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

Hospital universitario Virgen de las Nieves, Granada

- 1. INTRODUCCIÓN.**
- 2. ESTUDIOS DE SUPERVIVENCIA EN SSc.**
- 3. PRINCIPALES FACTORES  
MODIFICADORES DE LA SUPERVIVENCIA  
EN SSc.**
- 4. CONCLUSIONES.**

# INTRODUCCIÓN

- **CLASIFICACIÓN de la esclerodermia:**
  - LOCALIZADA:
    - MORFEA,
    - LINEAL
    - En coup de sabre.
  - SISTÉMICA:
    - Esclerosis sistémica cutánea difusa (SScd).
    - Esclerosis sistémica cutánea limitada (SScl).
    - Esclerosis sistémica sine esclerodermia
    - Esclerodermia inducida por factores ambientales.
    - Síndromes de solapamiento.
    - Pre-esclerodermia (raynaud + ANA y /o capilaroscopia anormal).

- **MORTALIDAD:**

- **SScd y SScI** tienen aumento del riesgo de muerte prematura con respecto a la población general por edad y género.
- **SScd** riesgo de mortalidad 5 veces mayor, fibrosis pulmonar y/o HTP las 2 principales causas de muerte.
- **SScI** riesgo de muerte 2 veces superior; peor pronóstico se asocia con anti-Th/To (patrón de IFI nucleolar).

- **FACTORES DE RIESGO de mortalidad**
- **Extensión de la afectación cutánea**
  - Cuanto más severa es la afectación cutánea mayor es la mortalidad (Rodnan score). **Shand L et al. Arthritis Rheum. 2007.**
  - 2 estudios de cohortes uno de 1.012 y otro 309 con **SSc** encontraron menor supervivencia en SScd que SScl (53 a 62 vs 75 a 79% a los 10 años). **Ferri C et al. Medicine (Baltimore) 2002; Scussel-Lonzetti L, et al Medicine (Baltimoe) 20002.**
  - 1 metanálisis con 3.311 pacientes de Europa, Japón y norte América detectó aumento del riesgo de muerte prematura en SScd. **Ioannidis JP et al AM J Med 2005.**

- **Hipertensión pulmonar**

- Prevalencia de HTP en SSc del 8%.
- HTP aislada es más común en la SScl, puede aparecer como una complicación de NI en SScd.
- HTP y Neumopatía intersticial (NI) son actualmente las principales causas de muerte en SSc (algunas series incluyen el cáncer).
- HTP predictor de mal pronóstico en SSc y riesgo de muerte prematura con supervivencia de 1-3 años según severidad.

- La supervivencia de los pacientes con SSc e HTP se relaciona directamente con:
  - **Tiempo de evolución de la enfermedad**, de forma que en aquellos sin tratamiento para la HTP en el 1er, 2º y 5º año es 55%, 40% y < 10%. **Stupi AM. Arthritis Rheum 1986.**
  - **Grado de HTP**, así en un estudio prospectivo (**Mukerjee D, et al. Ann. Rheum Dis 2003**) n= 749 pacientes con SSc, 12% con HTP la supervivencia a los 3 a:
    - Si HTP < 32 mmhg, 75% de supervivencia.
    - Si HTP 32-44 mmHg, 61%.
    - Si HTP ≥45 mmhg, 33%.

- **Neumopatía intersticial (NI)**

- La NI suele asociarse a SScd
- 16%-100% de pacientes con SSc tienen NI, y tras evaluar sistemáticamente hasta un 75%.
- Las entidades incluidas dentro NI de SSc son:
  - **Fibrosis pulmonar:** (se asocia adenocarcinoma o Ca. Broncoalveolar)
    - Neumonía intersticial no específica
    - Neumonía intersticial usual.
  - **Daño alveolar difuso.**
  - **Alveolitis fibrosante**
  - **Neumonía organizativa criptogénica.**

- 12-16% con NI desarrollan enfermedad pulmonar restrictiva severa.
- La supervivencia a 9 años de NI severa es del 38%, y no severa del 72%, y si se incluyen todos los tipos de NI es del 85% (Steen VD et al. Arthritis Rheum 2000: un estudio retrospectivo compuesto por 953 con SSc).
- **Marcadores de mal pronóstico en NI:**
  - **Clínicos:** Disnea y crepitantes.
  - **PFR:**
    - DLCO y/o CVF <70%,
    - Rápido descenso en 1 año de DLCO 15% o CVF 10%.
  - **TACAR:** afectación extensa o predominio de vidrio deslustrado.

- **Enfermedad renal:**

- Aparece en 10-15% de pacientes con SSc (SScd >SScl).
- Previo al uso de **IECAs era la principal causa de muerte en SSc.**

- **Factores de riesgo del desarrollo de crisis renal:**

- SSd (65-86%) y fases tempranas de SSd.
- Administración previa de corticoides > 15mg/día.
- Afectación cutánea rápidamente progresiva.
- Anemia, derrame pericárdico, insuficiencia cardiaca
- Ac RNA-polimerasa, Ac antifibrilarina o anti-U3-RNP.
- No tomar IECAs
- Edad avanzada (>53 años) y TA sistólica baja en la presentación.

- **Enfermedad cardiaca:**

- Los pacientes con afectación cardiaca y SSc tienen un % de mortalidad a los 2 y 5 años del 60-75%.
- Las manifestaciones cardiacas más frecuentes son **secundarias** a HTP o sistémica.
- Las manifestaciones **primarias** cardiacas: pericarditis, derrame pericárdico, fibrosis miocárdica, ICC, miocarditis asociada a miositis y arritmias.

# ESTUDIOS DE SUPERVIVENCIA



<b>Autores</b>	<b>período</b>	<b>N</b>	<b>T Seguim.</b>	<b>Supervive</b>	<b>FR mal pronóst</b>
<b>Altman RD et al, Arthritis Rheum 1991</b>	<b>1973-1977</b>	<b>264</b>	<b>5 años 38% vivos, 50% exitus (68% por SS), 12% pérdida</b>	<b>&lt;80% 2 a 50% 8,5 a 30% 12 a</b>	<b>edad ≤64 a y HB ≤ 11 &gt; de 64 a y nitrógeno &gt; 16mg/dL</b>
<b>Nishioka K. J Dermatol 1996.</b>	<b>1974-1994</b>	<b>496</b>	<b>20 años 90 exitus (18,15%)</b>	<b>93,7% 5 a 82% 10 a 56.7% 20 a 40%. 30 a</b>	<b>Barnett III &gt; II &gt; I. Scl-70 (+) Anticentrómero (+).</b>
<b>Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V et al Ann Rheum Dis 1997.</b>	<b>1980-1990</b>	<b>72</b>	<b>10 años</b>	<b>85% 10 a</b>	<b>SScd HTP CVF &lt;70%</b>

<b>Autores</b>	<b>Período</b>	<b>N</b>	<b>T Seguim.</b>	<b>Supervive</b>	<b>FR mal pronóst</b>
<b>Mayes MD et al. Arthritis Rheum 2003.</b>	<b>1979-1991.</b>	<b>706</b>	<b>11 años</b>	<b>77,9% 5 a 55,1% 10a 37,4% 15a</b>	<b>Hombres Edad mayor. IR a corto (5 a) y largo plazo (10 a Afectación pulmonar y gastrointestinal.</b>
<b>Alamanos Y et al. Sem Arthritis Rheum. 2004.</b>	<b>1981-2002</b>	<b>109</b>	<b>21 a 36 exitus (33.02%)</b>	<b>83% 5a 70% 10a</b>	<b>Relacionadas con SSc: ICR e IR. No relacionadas cáncer y enfermedad macrovascular</b>
<b>Czirjak L et al. Ann Rheum Dis 2008.</b>	<b>1983-2005</b>	<b>366</b>	<b>12 años 86 exitus (23,50%)</b>		<b>ICR Cáncer</b>

<b>Autores</b>	<b>Período</b>	<b>N</b>	<b>T Seguim.</b>	<b>Supervive</b>	<b>FR mal pronóst</b>
<b>Arias- Nuñez MC et al. Medicine 2008.</b>	<b>1988-2006</b>	<b>78</b>	<b>16 a</b>  <b>20 exitus (25,64%)</b>	<b>83.9% 5 a</b> <b>64.9% 10a</b> <b>57.6% 15a</b>	<b>Hombres</b> <b>SScd</b> <b>HTP</b> <b>Fibrosis pulmonar</b>
<b>Hachulla E, et al. The French ItinérAIR- Sclérodemie study. Rheumatology. 2009</b>	<b>2002-2005</b>	<b>546</b>	<b>3 años</b> <b>176 exitus (32.2%)</b> <b>Duración 8,8±8,1 a</b>	<b>91,3% 3 a</b>	<b>HTP.</b> <b>Edad de inicio de los síntomas.</b> <b>Duración.</b> <b>Escala cutánea de Rodman</b>

# PRINCIPALES FACTORES MODIFICADORES DE SUPERVIVENCIA



- **DIAGNÓSTICO PRECOZ**
- **Datos analíticos: Pro-BNP**
- **Técnicas de imagen:**
  - **TACAR DE TÓRAX:** Goh NS; J Respir Crit Care Med. 2008.
  - **ECOCARDIO DOPPLER:** (Himelman, RB, Am JMed 1988).
  - **ECOCARDIO DE ESTRÉS:** Lopes LR. Cardiovasc Ultrasound. 2008.
- **Test de la marcha (6 minutos)**
- **PFR:** Behr J; Furst DE SO. Rheumatology (Oxford). 2008.

# TRATAMIENTOS EN SSc Y SU PAPEL EN LA SUPERVIVENCIA ACTUAL

- Disponemos de estudios que analizan aspectos concretos sobre afectación de órganos-específicos.



# AFECTACIÓN CUTÁNEA

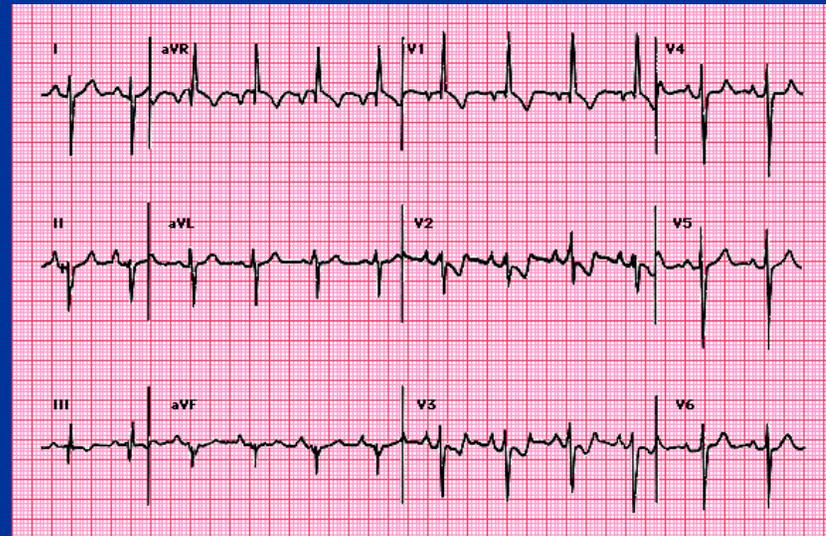
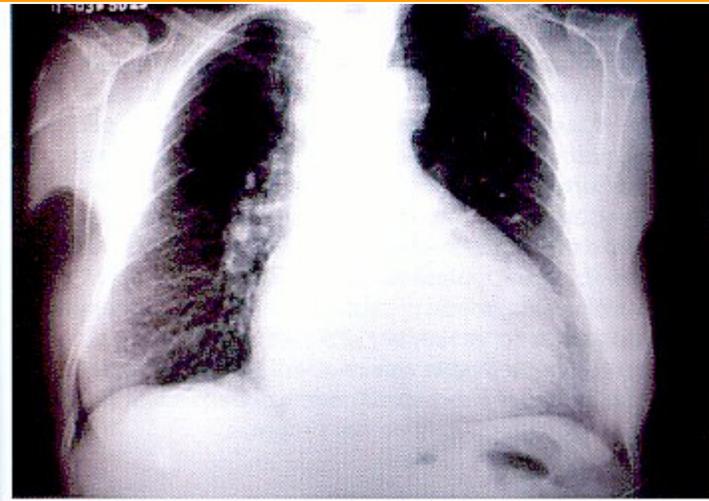
La mejora del engrosamiento cutáneo en SSd se asocia con mejora de supervivencia.

**Steen VD et al. Arthritis Rheum 2001.**



<b>FÁRMACO</b>	<b>Beneficio</b>	<b>Tipo estudio</b>	<b>Ref.</b>
<b>D-penicilamina</b>	<b>NO</b>	prospectivo	<b>Clements PJ et al. Arthritis Rheum 1999.</b>
<b>Relaxina</b>	<b>No</b>	Ensayo fase III	<b>Seibold JR et al. Ann Intern Med 2000. Seibold JR et al. Ann Intern Med 2000.</b>
<b>IG IV</b>	<b>SI</b>	Casos, observacion	<b>Levy Y et al. Clin Rheum 2001, y Arthritis Rheum 2004.</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>SÍ, modesto</b>	N: 73 Ensayo.	<b>Pope Je et al. Arthritis Rehum 2001.</b>
<b>CCF oral</b>	<b>SÍ</b>	ENSAYO	<b>Tashkin DP et al. N. Engl. J Med 2006</b>
<b>BOSENTAN</b>	<b>SÍ</b>	ENSAYO	<b>Funauchi M. Rheumatol Int. 2009</b>

# HIPERTENSIÓN PULMONAR



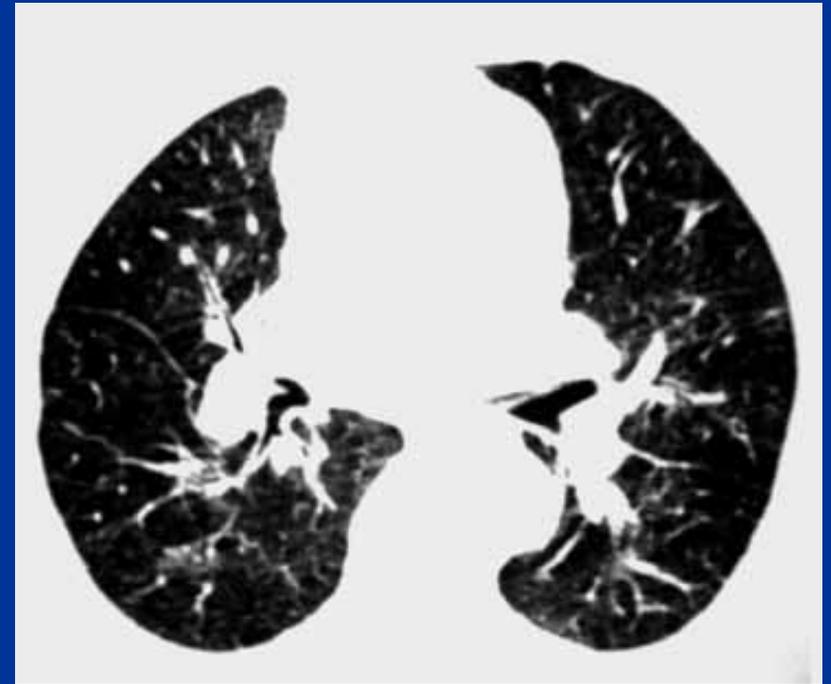
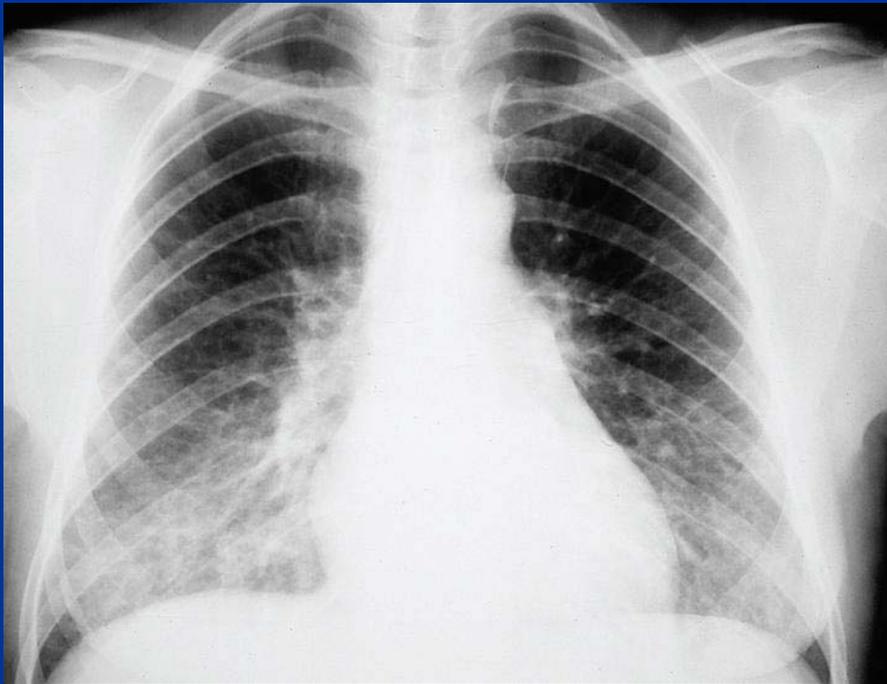
- **Mathai SC et al. Survival in Pulmonary Hypertension associated with the Scleroderma Spectrum Disease. Arthritis Rheum 2009.**
- **Objetivo:** analizar la supervivencia en pacientes con SSc e HTP asociada o no a NI con tratamiento específico.
- **Resultados:**
  - 39 pacientes con HTP y 20 con HTP-NI (2.7-7.4 a).
  - Riesgo de muerte: 5 > en SSc con HTP-NI que con HTP.
  - 69% de HTP tto inicial con Bosentan y 21% prostanoides.
  - **Supervivencia 1, 2 y 3 años:**
    - HTP: 87%, 79% y 64%.
    - HTP-NI 82%, 46% y 39%  $p < 0,01$ .
- **Conclusiones:** el tratamiento específico en pacientes con SSc e HTP mejora la supervivencia, en el caso de HTP-NI continua siendo reducida.

FÁRMACO	Beneficio	Tipo estudio	Ref.
<b>Anticoagulación oral</b>	<b>sí</b>	Retrospectiv	<b>Fuster V. Circulation 1984.</b>
<b>Calcio-antagonistas</b>	<b>SÍ</b>	No controlado ni aleatorizado	<b>Rich N Engl J Med 1992</b>
<b><u>Prostanoides:</u> Epoprostenol Treprostinil Iloprost</b>	<b>SÍ</b>	Ensayos	<b>Shahin AA. Treat Respir Med. 2006.</b>
<b>Inhibidor fosfodiesterasa 5 SILDENAFILO</b>	<b>SÍ</b>	Ensayo	<b>Badesch DB et al. J Rheumatol. 2007 Croom KF, Drugs. 2008.</b>

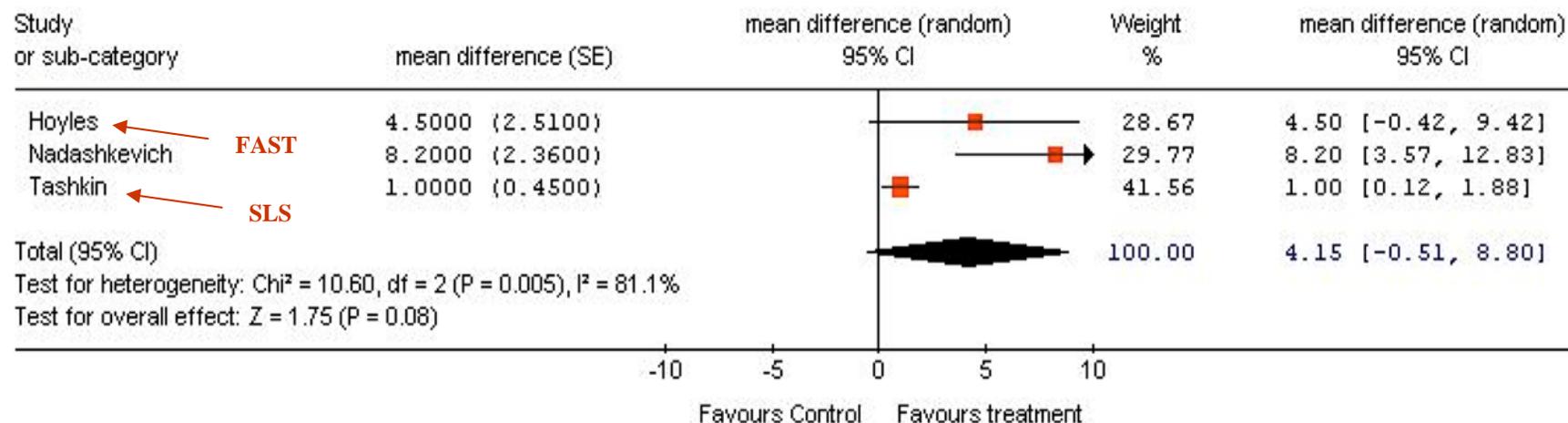
- **INHIBIDORES DE RECEPTORES DE ENDOTELINA:**
- **BOSENTAN:**
- Aumenta la supervivencia y disminuye resistencia vascular pulmonar en pacientes con HTP y SSc con respecto a aquellos que sólo toman tto con diuréticos, digoxina, oxígeno y warfarina (**Williams MH. Heart 2006**).
- Tras 48 semanas de su administración hasta un 92% sobreviven, 68% no presentan empeoramiento clínico, 27% mejoran y 16% empeoran. **Denton CP. ARD. 2008.**

- **Kabunga P, Coghlan G. Drugs 2008.** Endothelin receptor antagonism: role in the treatment of pulmonary arterial hypertension related to scleroderma.
  - **BREATHE-1**, estudio piloto y **STRIDE-2X** ensayos clínicos randomizados controlados que comparan **Bosentan y Sitaxsentan** frente a placebo detectan mejora clínica, test de la marcha y de la presión pulmonar.
  - **ARIES** estudio que ha demostrado que con **Ambrisentan** retraso en el tiempo de empeoramiento clínico y mejora en el test de la marcha.
  - **EARLY** estudio que ha demostrado reducciones significativas en la resistencia venosa pulmonar y la clínica de HTP de pacientes tratados con **bosentan.**
  - **COMPASS-1** ha demostrado mejora hemodinámica en pacientes con HTP tras la administración de 1 dosis de **sildenafil con bosentan.**

# NEUMOPATÍA INTERSTICIAL (NI)

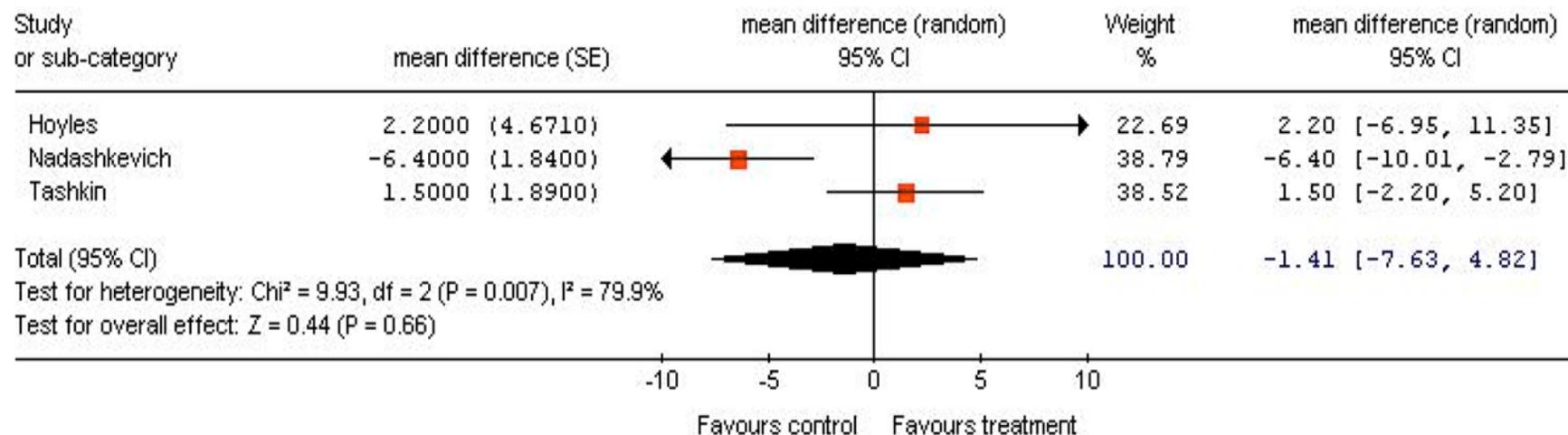


## (a) FVC



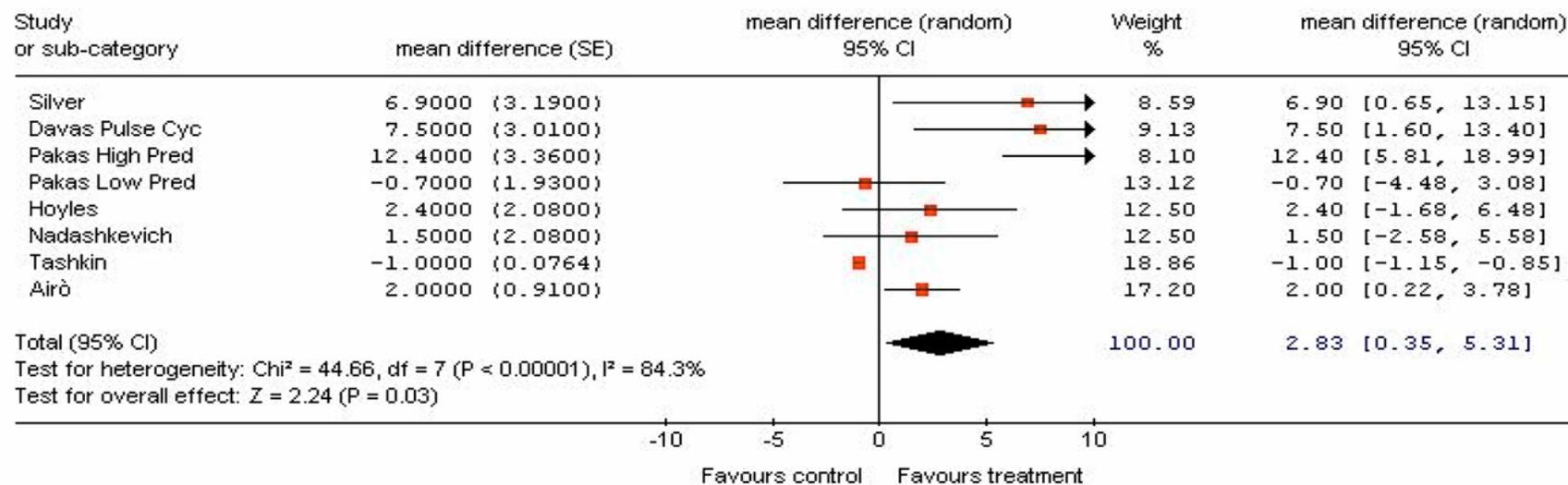
**FAST: FIBROSIS ALVEOLITIS IN SCLERODERMA TRIAL; SLS: SCLERODERMA LUNG STUDY**

## (b) DLCO

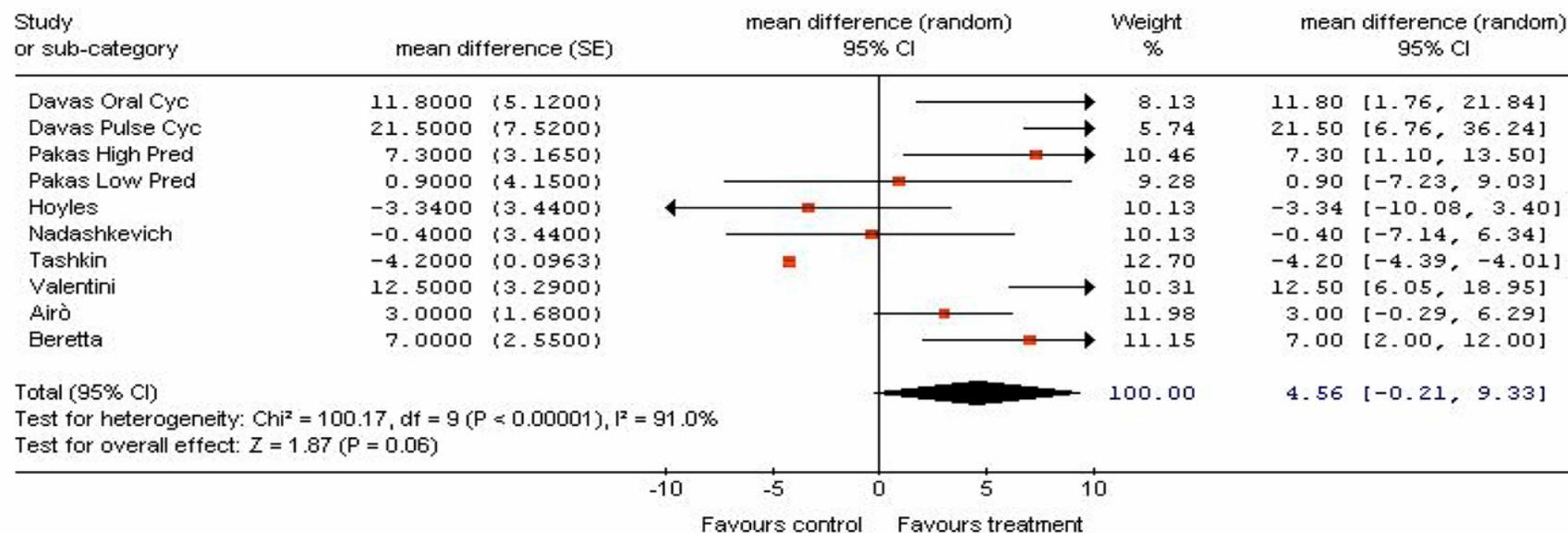


# ESTUDIOS OBSERVACIONALES

## (a) FVC

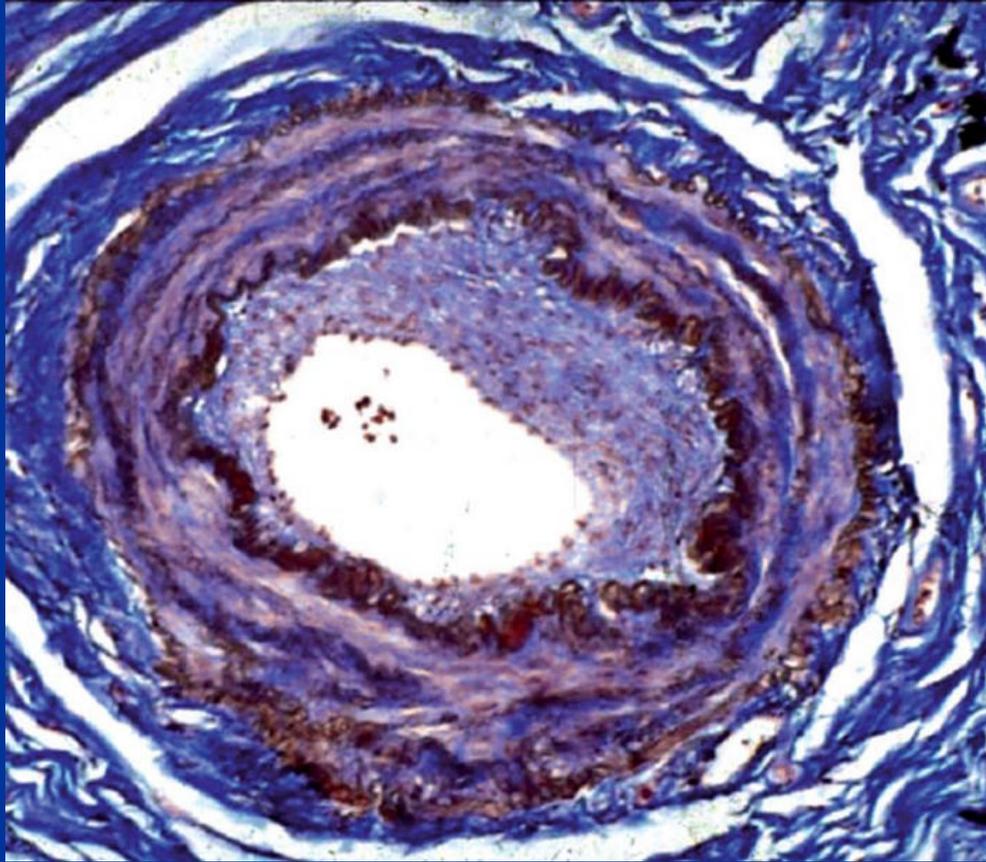


## (b) DLCO



- **Conclusiones metaanálisis:**
  - Encontraron una modesta mejora (< 10%), en CVF y DLCO después de 12 m de tratamiento con CCF.
  - No diferencias en vía de administración de CCF, ni de eventos adversos.
- **BOSENTAN: build-2:** no beneficioso.
- **MICOFENOLATO: indicios a favor del beneficio.** Liossis SN et al. Rheumatology. 2006. Swigris JJ et al. Chest 2006. Nihtyanova SI et al. Rheumatology 2007. Gerbino Aj et al. Chest 2008. (Scleroderma Lung Study Research Group MMF vs CCF vo).
- **Trasplante pulmonar:**
  - TX puede ser una opción en pacientes con progresión de NI a pesar de CCF y sin otra afectación visceral.
  - La supervivencia a 2 años similar al TX de FPI (Mouthon L et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. Rev Mal Respir 2009).

# AFECTACIÓN RENAL



- Tras la introducción de IECAs ('70) aumenta supervivencia de pacientes con SSc y crisis renal. **Penn H et al. Current Opinon Rheumatol. 2008.**
- Supervivencia:
  - En el primer año Dx de crisis renal y tto con IECAs: 76% vs 15% tratados con otros fármacos. **Steen VD et al. Arthritis Rheum 1998.**
  - A los 5 años es del 59% . **Penn H et al. QJM. 2007.**
  - La supervivencia se iguala entre pacientes con SSc-crisis renal con IECAs y buena evolución, y SSc-sin crisis renal. **Steen VD et al. Ann Intern Med 2000.**

# TPH

- **1) El grupo europeo para el TMO y TPH y la liga europea contra el reumatismo:**
  - 57 pacientes con SSc y TPH con un seguimiento de 6 meses.
  - 2/3 de pacientes tenían TPH duradero y la mortalidad era del 8.7%. *Farge D, et al. Ann Rheum Dis 2004.*
- **2) Nash RA, et al. Blood 2007.**
  - 34 pacientes con SScd con mal pronóstico y riesgo de mortalidad del 50% a los 5 años se les hizo TPH.
  - Supervivencia a 5 años del 64%.
  - Mejora en la piel, y estabilidad en función cardiaca, pulmonar y renal.
  - 12 éxitus, 8 del TPH y 4 SSC.

- **CONCLUSIONES:**
- Si que ha habido en general una mejora en la supervivencia de pacientes con SSc gracias:
  - Mejor clasificación de la enfermedad y evaluación pronóstica.
  - Técnicas diagnósticas precoces y de seguimiento como TACAR, PFR, ECOcardio, pro-BNP.
  - A la aparición de tratamientos nuevos.
  - Equipos multidisciplinares.



**UNIDAD DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES  
SISTÉMICAS  
HUVN-GRANADA**