

# UTILIDAD DE LOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES AFECTOS DE ESCLEROSIS SISTÉMICA



Ivan Castellví

Mónica Sarmiento

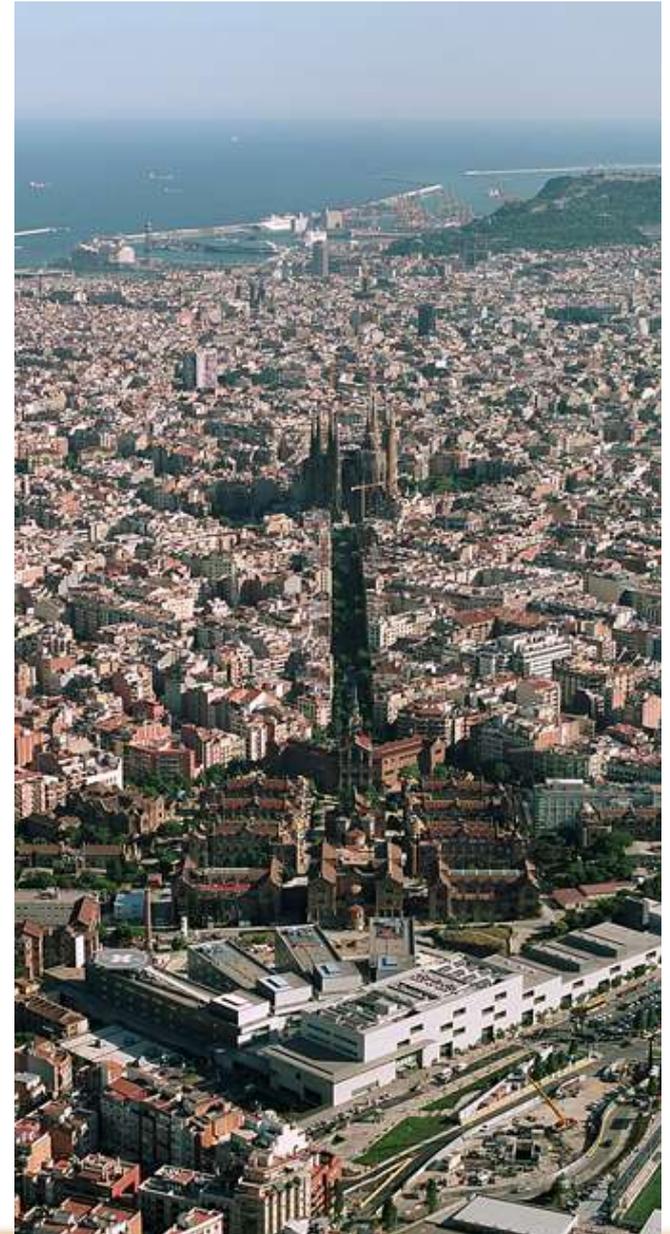
Hèctor Corominas

Jordi Casademont

Carmen Pilar Simeón.

# *Guión*

- 1. Introducción**
- 2. Hipótesis**
- 3. Objetivos**
- 4. Material y métodos**
- 5. Resultados**
- 6. Limitaciones**
- 7. Conclusiones**

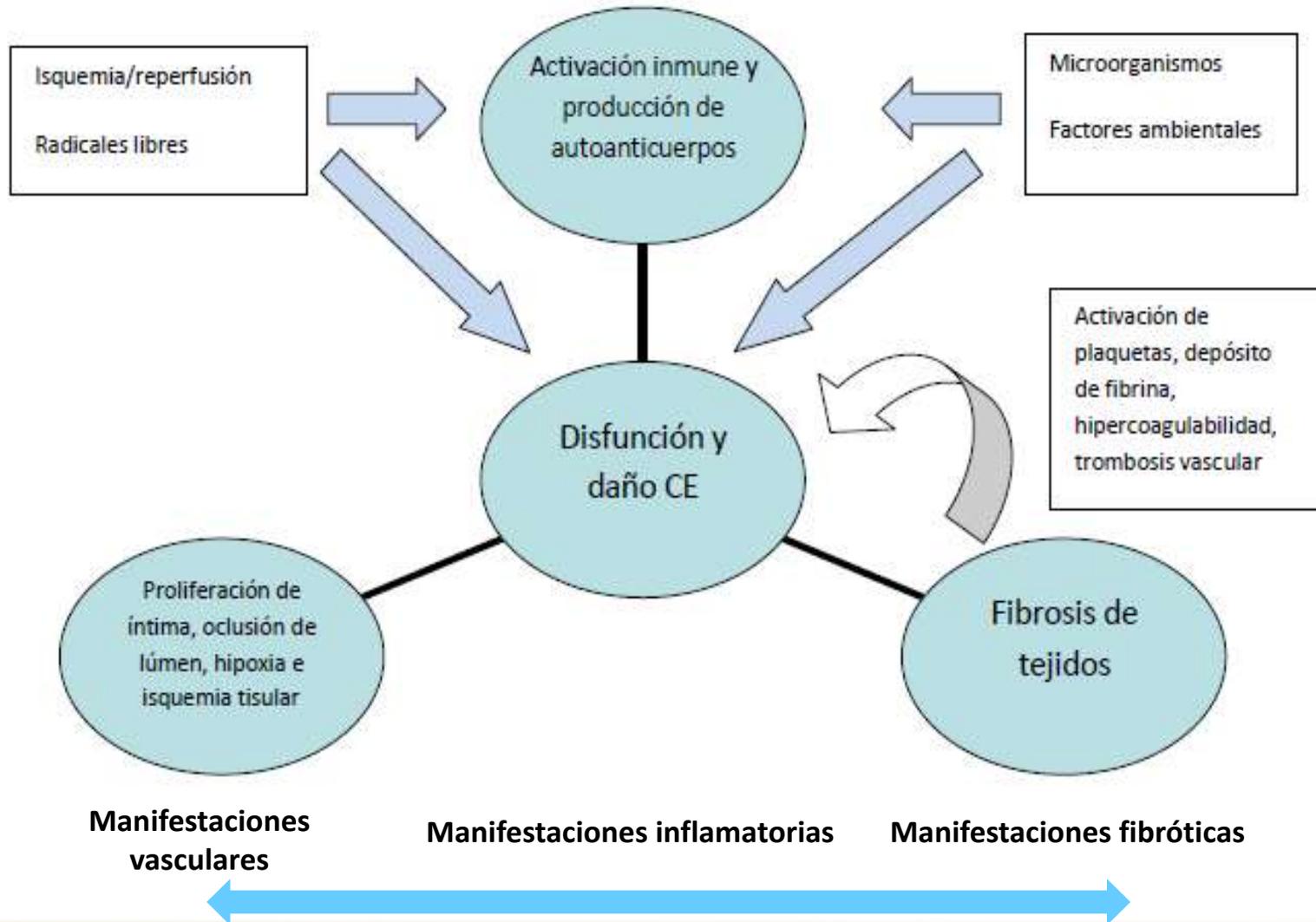


# Introducción: Esclerosis Sistémica

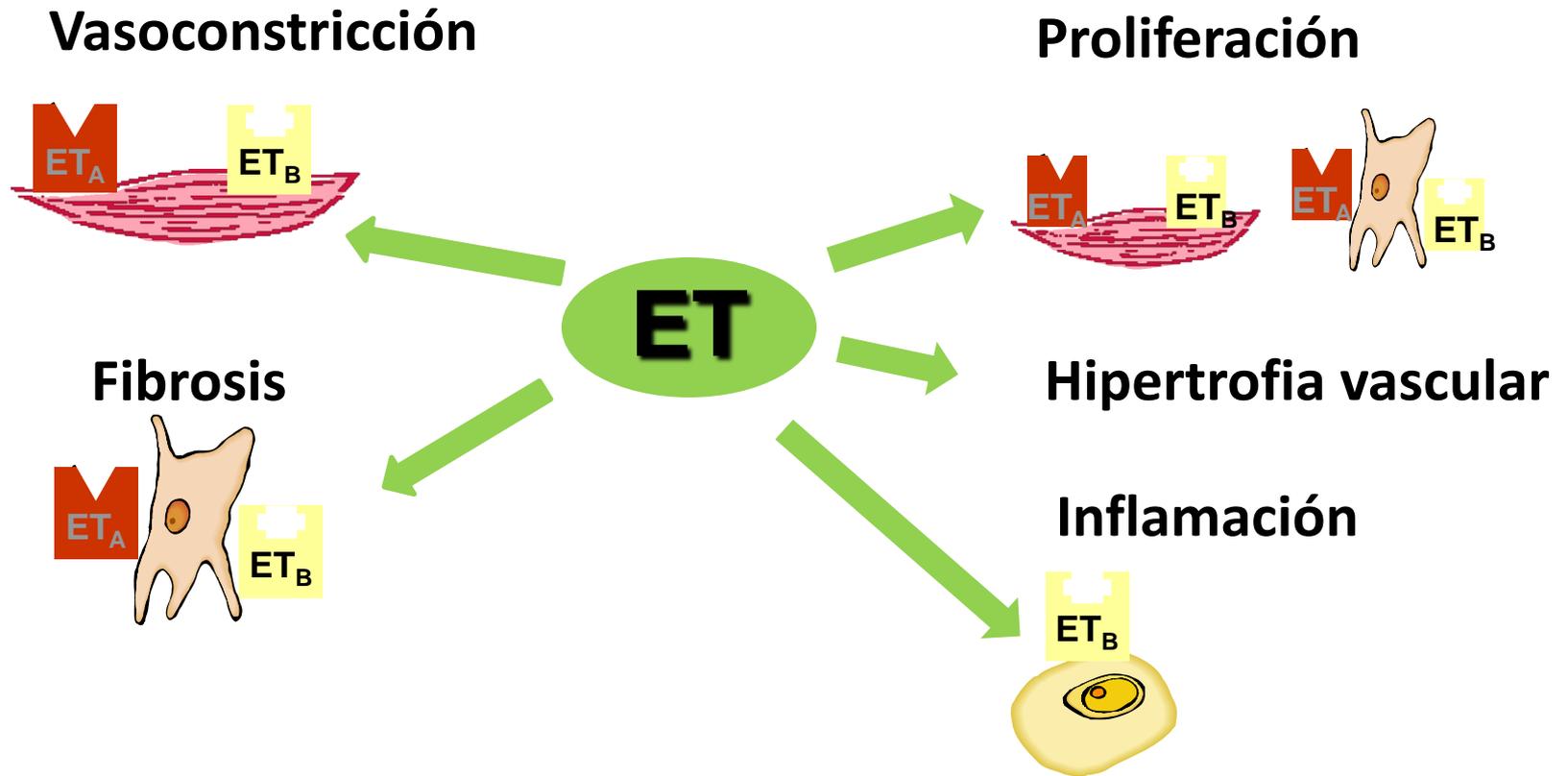
- Enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida
- Enfermedad rara:
  - Prevalencia 50-300 casos/1.000.000 hab.
  - Incidencia 3,7-22 casos/1.000.000 hab./año.
- Predominio femenino: ratio M/H: 3-10/1.
- Elevada heterogeneidad.
- Elevada mortalidad : SMR 2,42 (1,89-3,11)
  - SMR ES cd 4,73 (3,69-6,07)
  - SMR ES cl 2,04 (1,55-2,68)
  - Mortalidad y pronóstico relacionados con las manifestaciones clínicas de la enfermedad
    - 73% mortalidad consecuencia de causas cardiopulmonares



# Introducción: Esclerosis Sistémica



# Introducción: Esclerosis Sistémica



# Introducción: Esclerosis Sistémica

## MANIFESTACIONES

- Fenómeno de Raynaud
- Vasculopatía digital grave
  - Úlceras digitales
  - Necrosis digital
- Hipertensión arterial pulmonar
- Crisis renal esclerodérmica
- Afección cardíaca
- Afección cutánea
- Afección pulmonar intersticial
- Afección gastrointestinal
- Afección articular y músculo esquelética



**AFECCIÓN  
VASCULAR  
GRAVE**

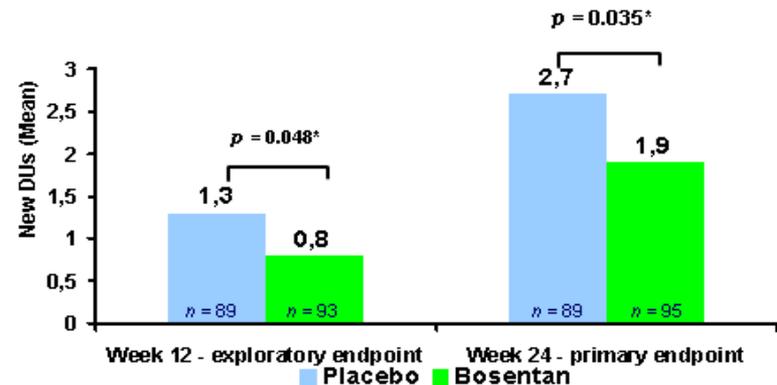


# Introducción: Esclerosis Sistémica y UD

- Prevalencia 17-58%.
- Incidencia 30% pac-año.
- 1-11% amputación.
- Hospitalización: 38% (6 d).
- 46% antibioterapia.
- 73% casos en 5 primeros años.
- Incapacidad funcional.
- Bosentan ( ARE )ha demostrado ser útil en la prevención secundaria de UD.

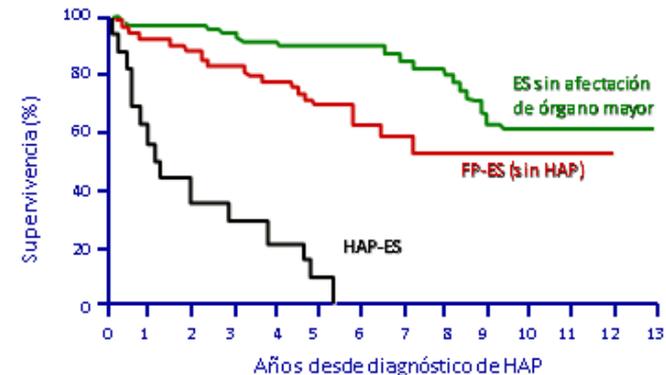
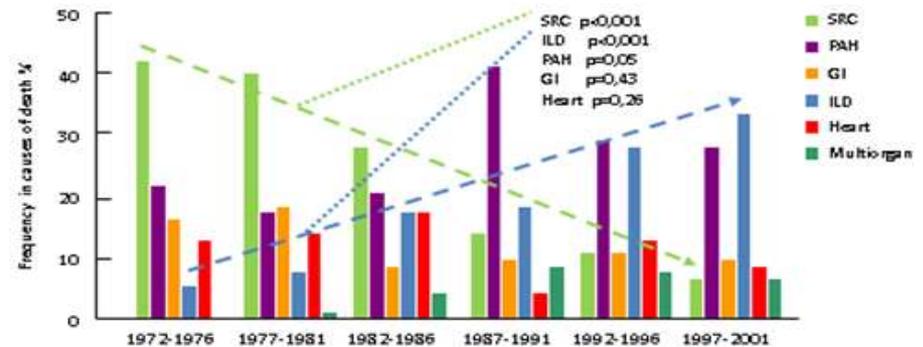


RAPIDS-2: Occurrence of new DU at week 12 and week 24

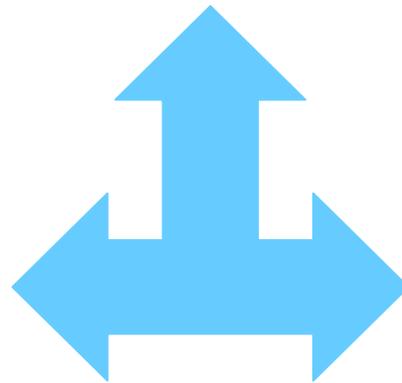
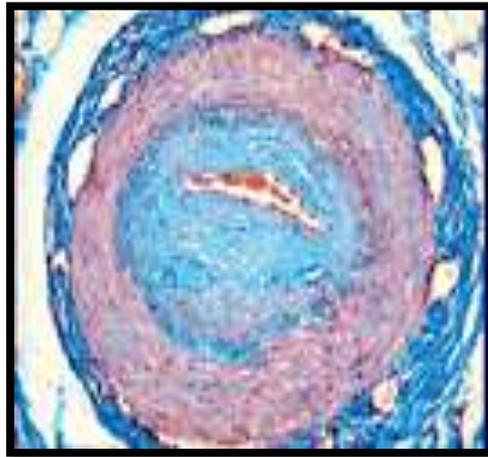


# Introducción: Esclerosis Sistémica y HAP

- Prevalencia 3,7-12%.
- Incidencia 0,61-1,02 x 100pacientesSSc-año.
- Causa de mortalidad en 14%.
- Los ARE ( Bosentan , Ambrisentan) han demostrado ser útiles en la mejoría de pronóstico de los pacientes con HAP-ES.
- AUSENCIA DE TRABAJOS QUE DEMUESTREN LA EFICACIA DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA EN ES



# *Introducción: Esclerosis Sistémica y afección vascular grave*



# *Hipótesis*

Dado que los ARE ( Bosentan ) han demostrado ser útiles en la prevención de una de las complicaciones vasculares de la enfermedad, y que las lesiones histopatológicas de las complicaciones vasculares son similares, se puede hipotetizar que los ARE sean efectivos en la prevención de otra complicación vascular de la enfermedad (HAP).



# Objetivos

## Principal

- **Determinar si el uso de ARE en el tratamiento de la prevención secundaria de UD en pacientes con ES se asocia a un riesgo menor de desarrollar HP-ES.**

## Secundarios

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con ES y UD.
- Determinar si los pacientes en tratamiento con ARE para la prevención de UD que desarrollan HP tienen parámetros de mejor pronóstico que aquellos enfermos con UD sin tratamiento con ARE y que desarrollan HP.
- Determinar si el uso de prostanoides o de IPDE-5 tienen también un efecto protector de desarrollar HP en aquellos pacientes con ES y UD.
- Determinar los efectos de los ARE sobre los parámetros ecocardiográficos de los pacientes.
- Determinar los efectos de los ARE sobre los parámetros espirométricos de los pacientes.



# Material y métodos

- Estudio retrospectivo caso-control.
- 237 pacientes con ES ( Hospital Universitari Vall d' Hebron, Hospital Universitari de la Santa Creu i Sant Pau ) controlados desde enero de 1980 a diciembre de 2012, que presentaran historia de UD-ES.
  - Casos: Uso de ARE para prevención de UD-ES con una duración de tratamiento > 1 mes.
  - Controles: Pacientes con UD-ES sin tratamiento con ARE.
- Exclusión:
  - Pacientes sin presencia o historia de UD-ES.
  - Pacientes con diagnóstico previo de HP.
  - Pacientes en tratamiento con ARE por otras complicaciones diferentes a UD.
  - Pacientes con ES y diagnóstico de HP o HAP en tratamiento con ARE previo al diagnóstico de UD.



# Material y métodos

- Definición:
  - **Úlceras digitales (UD):** lesiones con profundidad y pérdida de la continuidad epitelial que puede estar cubierta por una costra o tejido necrótico localizadas fundamentalmente en el pulpejo de los dedos en su cara palmar o distales a articulaciones interfalángicas proximales y de origen presumiblemente isquémico
  - **Hipertensión pulmonar (HP):** PAPs x ecocardiografía  $\geq 40$ mmHg.



# Material y métodos

## • Variables:

- Demográficas: edad, sexo, centro de procedencia, subtipo de ES.
- Clínicas: presencia y edad de debut de Raynaud, UD, EPID, manifestaciones M-E, CRE, g-i, cardiaca y HP.
- Terapéuticas: uso y tiempo de evolución de tratamiento con ARE, IPDE-5, BCC, IECA/ARA-II, antiagregación, ACO, uso de corticoides, diuréticos, hipouricemiantes e inmunosupresores.
- Ecocardiográficas: FEVI, PAPs, VRT, TAPSE, presencia de disfunción diastólica, presencia de derrame pericárdico.
- Función pulmonar: %FVC, %DLCO, %KCO, FVC/DLCO.
- Inmunológicas: ANA, autoAc específicos–ES, aRO, FR, ANCA.
- Capilaroscópicas: presencia de patrón activo o lento.



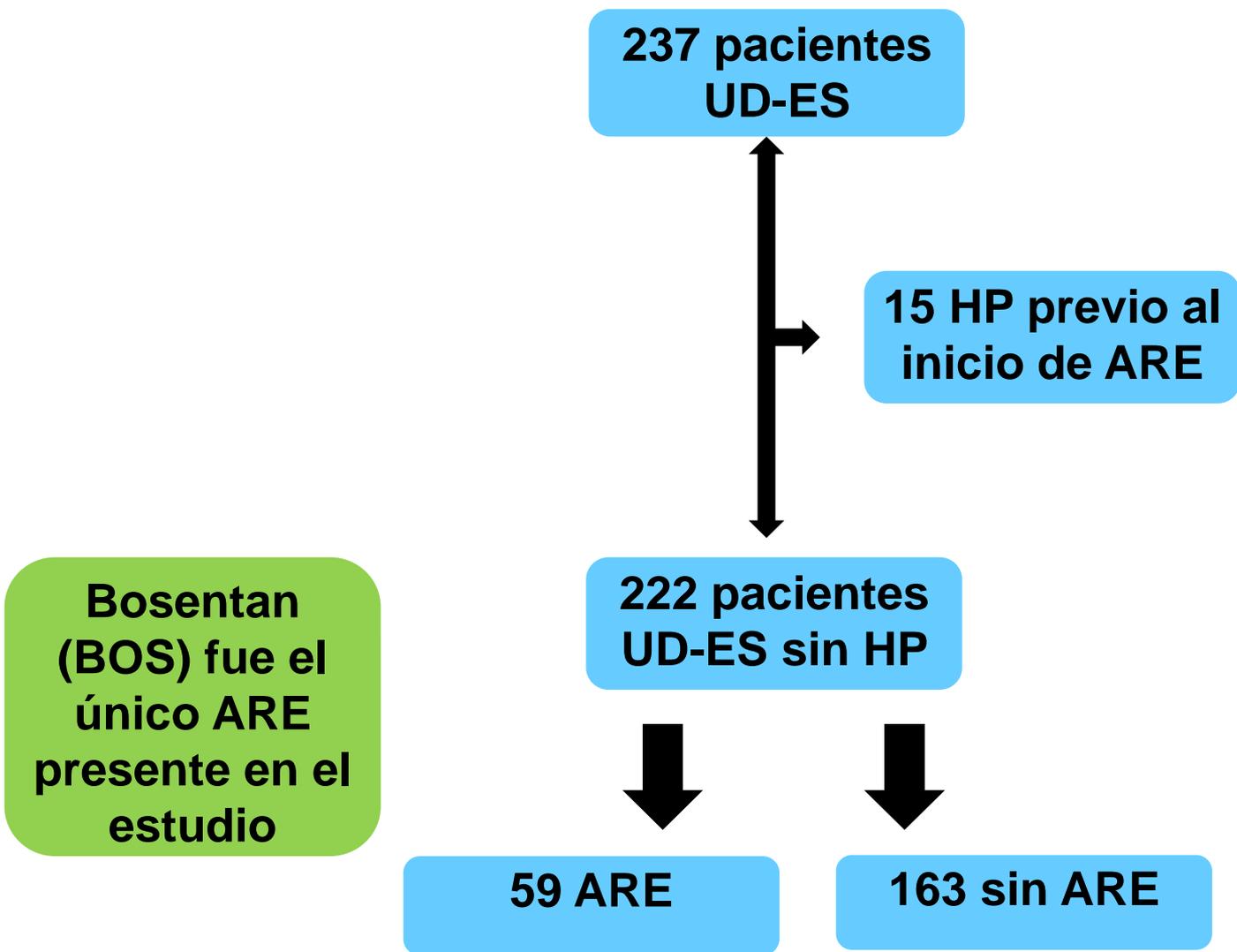
# Material y métodos

## Análisis estadístico:

- Variables cualitativas: test exacto de Fisher.
- Datos independientes en las variables cuantitativas: t de Student.
- Para la evaluación de la sensibilidad al cambio con el tiempo de los parámetros ecocardiográficos y espirométricos con respecto el inicio de tratamiento:
  - variables cuantitativas: t de Student para datos apareados.
  - variables cualitativas: prueba de McNemar.
- Comparativa entre grupos, al iniciar el tratamiento, al final y del cambio entre inicio y fin de seguimiento: U de Mann-Whitney (variables cuantitativas ) o la prueba exacta de Fisher (variables cualitativas).
- Modelo de regresión logística multivariante para calcular las Odds Ratio (OR) para cada variable de tratamiento con respecto la presencia de hipertensión pulmonar
- Significancia estadística  $p < 0,05$ .



# Resultados



**Bosentan (BOS) fue el único ARE presente en el estudio**



# Resultados: Descripción de la muestra

	Total
<b>Hospital ( HSCSP: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; HVH: Hospital de Valle Hebrón)</b>	
N	222
HSCSP	48 (21,6%)
HVH	174 (78,4%)
<b>Sexo; % mujeres</b>	
Mujer	91%
<b>Edad; años</b>	
Media (DES)	63,9 (19,6)

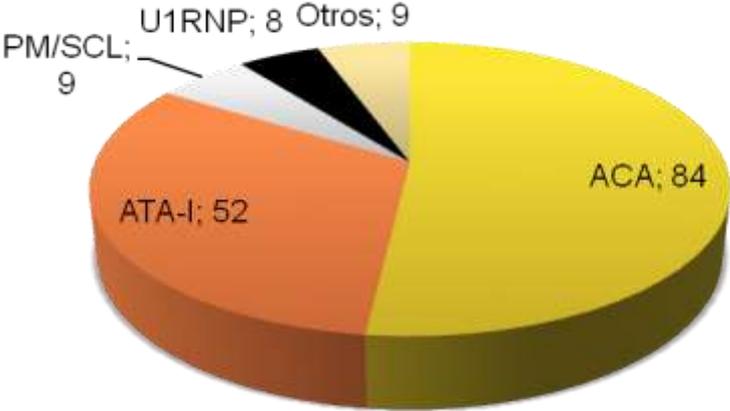


	<b>Total</b>
<b>Edad de diagnóstico de la ES; años.</b>	
Media (DES)	48,4 (16,3)
<b>Edad primera manifestación de la ES; años.</b>	
Media (DES)	40,7 (17,9)
<b>Primera Manifestación clínica de la enfermedad.</b>	
Fenómeno de Raynaud	85,6%
Clínica musculoesquelética	8,1%
Clínica cutánea	4,8%
EPI	0,5%
Clínica gastrointestinal	0,5%
Otras	0,5%
<b>Tipo de ES (%)</b>	
EScl	138 (62,2%)
EScd	65 (29,3%)
ESse	11 (5,0%)
ESi	8 (3,7%)
<b>Edad de aparición de Fenómeno de Raynaud; años.</b>	
Media (DES)	42,0 (16,8)
<b>Edad primer episodio de UD; años.</b>	
Media (DES)	50,4 (16,4)
<b>Número Episodios UD</b>	
Media (DES)	2,7 (2,4)



	Pacientes(%)
Telangiectasias	150/209(71,8)
Calcinosis	66/208(31,7)
Hipertensión Pulmonar	44/210(21)
Enfermedad Pulmonar Intersticial	109/222(49,1)
CCD realizados	14/212(6,6)
Afección Musculo-esquelética	142/208(68,3)
Crisis renal esclerodérmica	9/221(4,1)
Afección Gastrointestinal	135/208(64,9)
Afección Cardíaca	19/207(9,2)

**ANA**  
214/222 (96,4%)



**FR 31,1%**  
**antiRo/SSA 16,9%**  
**ANCA 2,2%**



	Total
<i>CP Inicial</i>	
N	128
activo	27 (21,1%)
lento	90 (70,3%)
otros	6 (4,7%)
	5 (3,9%)
normal	
<i>CP Final</i>	
N	23
activo	7 (30,4%)
lento	14 (60,9%)
otros	1 (4,3%)
normal	1 (4,3%)
<i>P</i>	NS

Parámetro (DES)	Inicial	Final	p
FEVI %	64,1 (8,1)	63,4 (8,3)	ns
PAPs; mmHg	36,5 (14,6)	39,1 (18,8)	ns
TAPSE; mm	22,4 (2,9)	21,2 (4,2)	ns
VRT; m/s	1,93 (1,05)	2,42 (0,87)	0,0064
Disfunción Diastólica;%	14	32,2	0,0001
Derrame;%	6,0	11,5	0,052



# Resultados: Descripción de la muestra

	Inicial	Final	$\Delta$	p
%FVC(DES)	83,5 (19,2)	77,8 (21,2)	-5,9 (14,3)	<0,0001
%DLCO(DES)	64,4 (18,5)	59,2 (19,9)	-4,3 (15,1)	0,0226
%KCO(DES)	75,0 (20,0)	67,5 (18,7)	-6,8 (14,9)	<0,0001
FVC/DLCO	1,39 (0,53)	1,48 (0,59)	0,09 (0,46)	NS



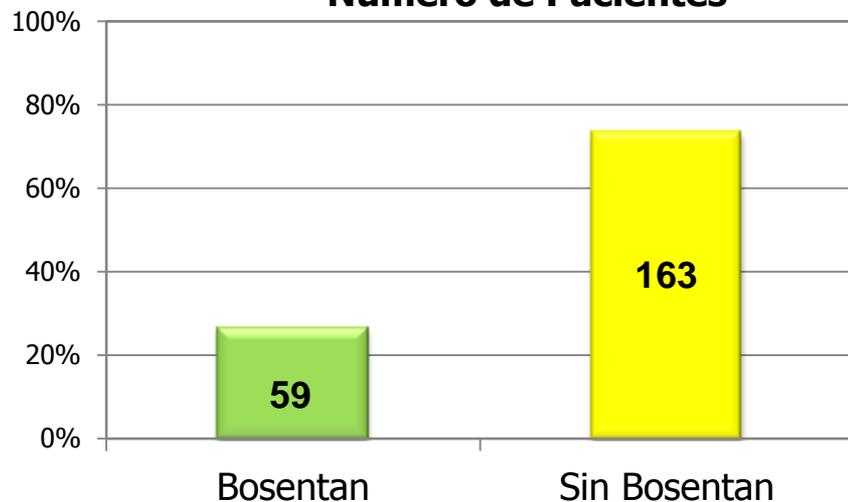
# Resultados: Descripción de la muestra

	Número de Pacientes(%)
Prostanoides	28/220(12,7)
IPDE-5	31/217(14,3)
Bloqueadores de los canales del calcio	175/206(85)
Antiagregación	140/205(68,3)
IECA/ARA-II	78/205(38,0)
Estatinas	34/206(16,5)
Anticoagulación	12/208(5,8)
MTX	5/207(2,4)
CFM	23/207(11,1)
MMF/MS	22/207(10,6)
Azatioprina	25/207(12,1)
Corticoides	85/207(41,1)
Diurético	22/207(10,6)
Hipouricemiantes	3/207(1,4)
AINE	21/207(10,1)
SSZ	4/207(1,9)
RTX	4/207(1,9)
Otros Inmunosupresores	62/207(30,0)

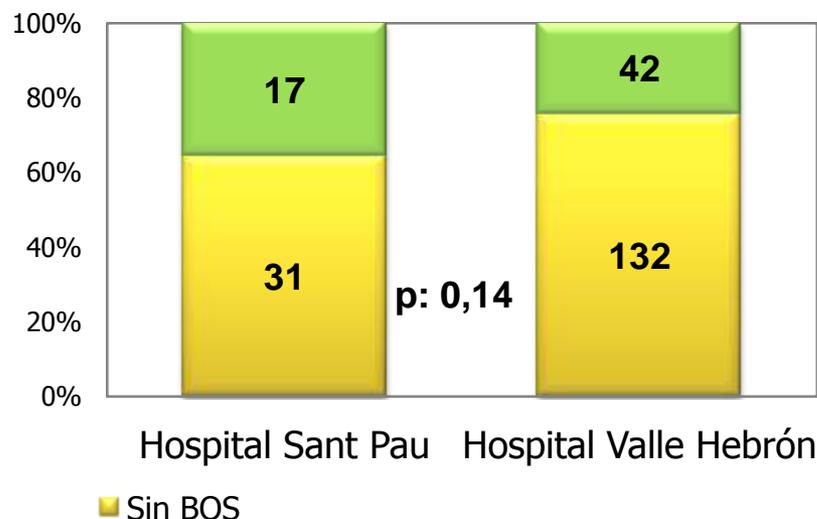


# Resultados: Descripción de la muestra (Bosentan)

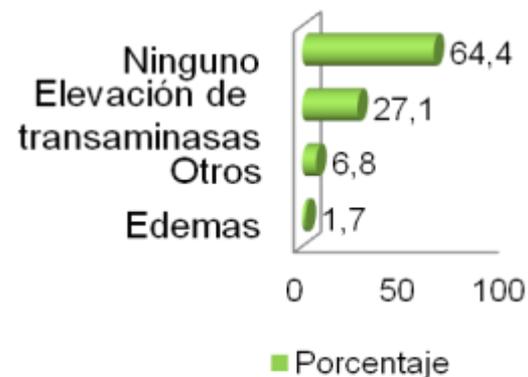
## Número de Pacientes



## Número de Pacientes

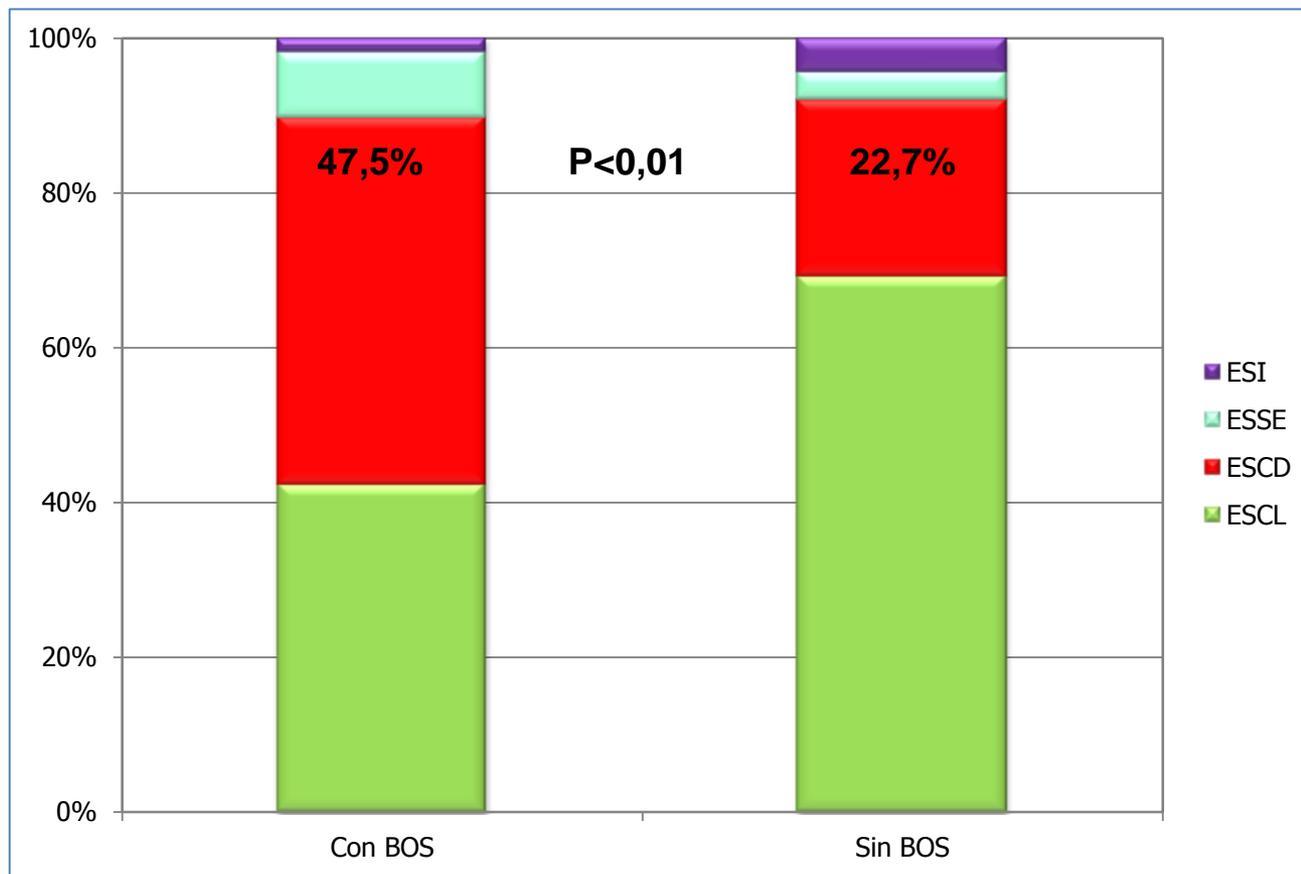


N = 59	
Edad Inicio; años (DES)	46,1 (18,7)
Duración; meses (DES)	39,6 (35,8)
Dosis habitual diaria; mg	125mg (40)
(%pacientes)	250mg (60)
Retirada por efecto adverso (%pacientes)	27,1



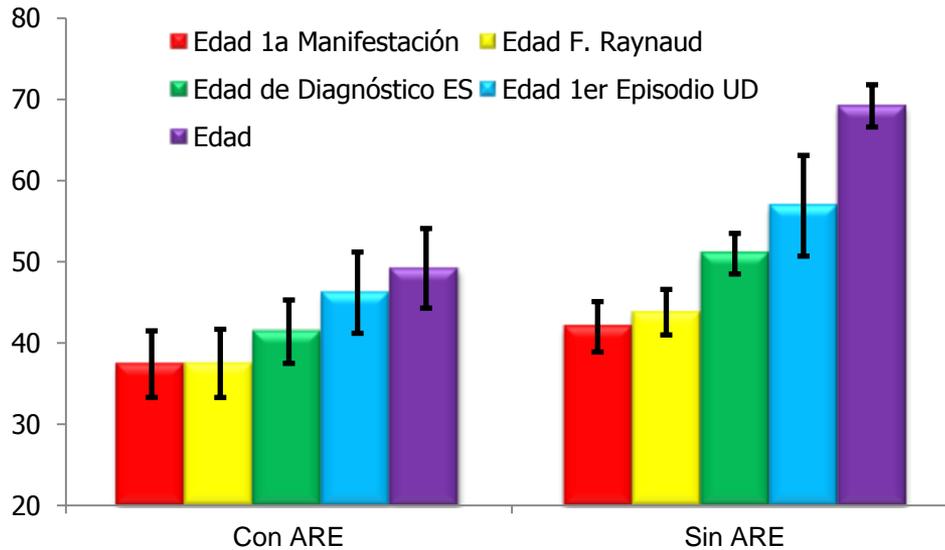
# Resultados: Casos vs Controles

Tipos de ES en pacientes que realizaron tratamiento con o sin Bosentan.



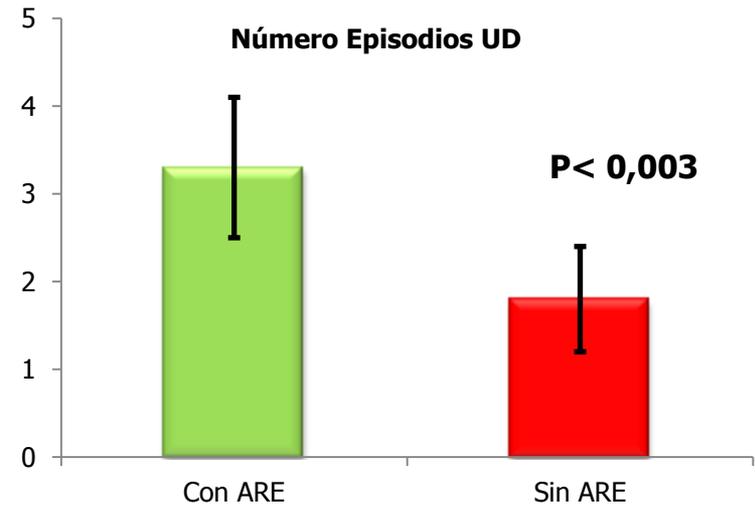
# Resultados: Casos vs Controles

Edad de debut de la primera manifestación, FR y UD de los pacientes tratados o no con ARE



$P < 0,01$

ARE: Bosentan; Eje Y: Edad en años.

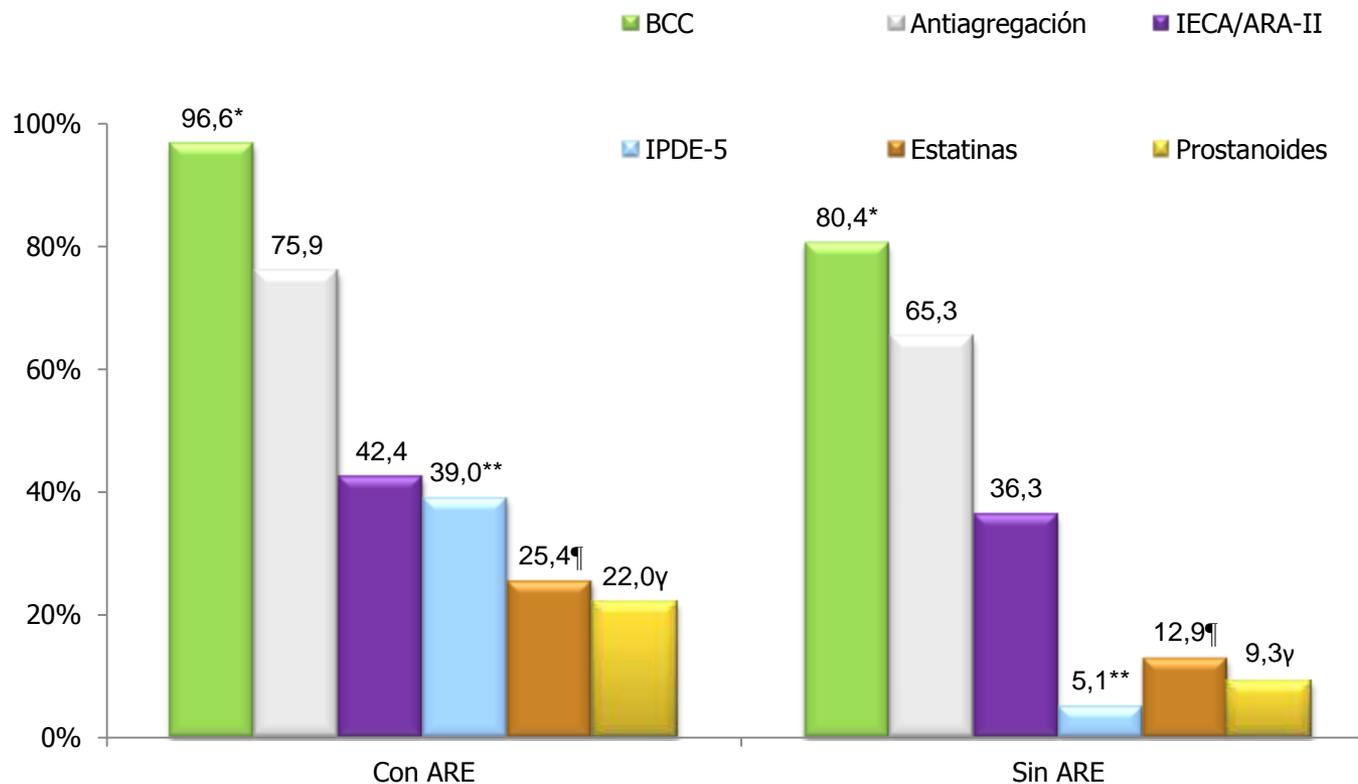


$P < 0,003$



# Resultados: Casos vs Controles

## Uso de fármacos para el manejo de FR y UD en pacientes con y sin tratamiento con ARE



\*  $p: 0,0022$ ; \*\* $p < 0,0001$ ; ¶  $p: 0,038$ ; γ  $p: 0,021$



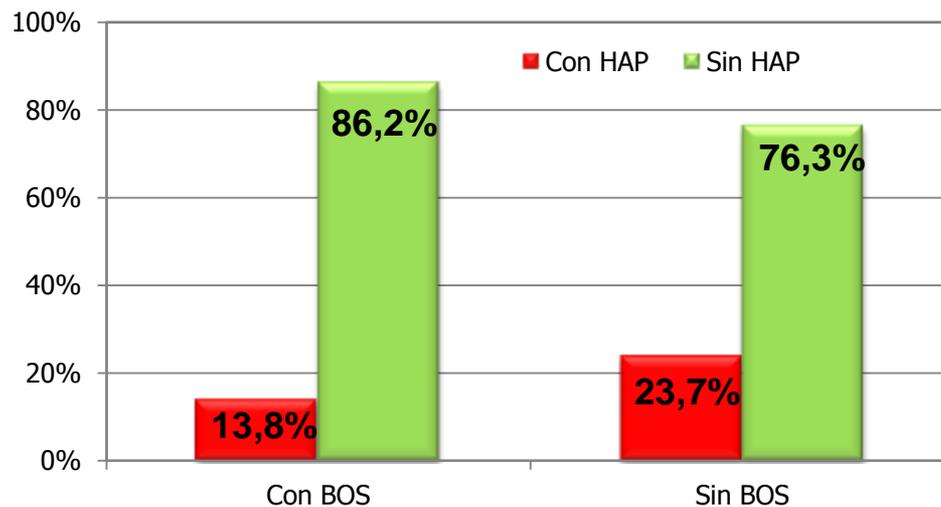
# Resultados: Casos vs Controles

Aparición de HP en pacientes con o sin tratamiento con BOS.

	Total	Con BOS	Sin BOS	P-Valor
N	210	58	152	
Sí	44 (21,0%)	8 (13,8%)	36 (23,7%)	0,1321 (a)
No	166 (79,0%)	50 (86,2%)	116 (76,3%)	

(a) Exacto-Fisher

**Poder estadístico 80%**  
**p<0,05**  
**240 casos**  
**240 controles**



# Resultados: Casos vs Controles

## Parámetros ecocardiográficos: PAPs

	Con BOS	Sin BOS	P
<b>PAPs Inicial; mmHg.</b>			
N 82	16	66	
Media (DES)	30,5 (5,3)	37,9 (15,8)	<b>0,0391</b>
<b>PAPs Final; mmHg.</b>			
N 110	32	78	
Media (DES)	34,4 (18,8)	41,0 (18,6)	<b>0,0164</b>
<b>P-valor vs basal</b>	<b>ns</b>	<b>ns</b>	

## Parámetros ecocardiográficos: VRT

	Con BOS	Sin BOS	P
<b>VRT Inicial</b>			
N 77	20	57	
Media (DES)	1,59 (1,10)	2,05 (1,02)	<b>0,05</b>
<b>VRT Final</b>			
N 99	32	67	
Media (DES)	2,29 (0,88)	2,48 (0,86)	<b>0,068</b>
<b>P-valor vs basal</b>	<b>0,0701</b>	<b>0,0418</b>	



# Resultados: Casos vs Controles

## Parámetros ecocardiográficos: Disfunción diastólica

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
Inicio(%)	23	4	19	ns
N 166	(13,9)	(12,1)	(14,3)	
Final(%)	48	10	38	ns
N 149	(32,2)	(25,6)	(34,5)	
P-valor vs basal	0,0001	0,0833	0,0004	

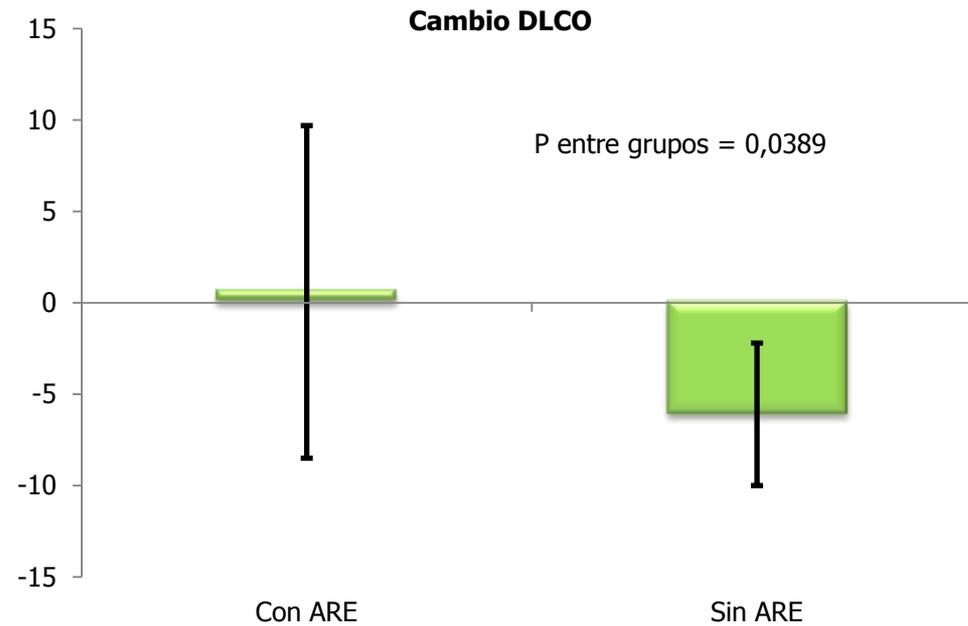
## Parámetros ecocardiográficos: Derrame pericárdico

	Total	Con BOS	Sin BOS	P
Inicio(%)	10	0	10	ns
N 167	(6,0)	(0,0)	(7,5)	
Final (%)	17	5	12	ns
N 148	(11,5)	(12,8)	(11,0)	
P-valor vs basal	0,0522	0,0833	ns	



# Resultados: Casos vs Controles

## Parámetros espirométricos





# Resultados: Casos vs Controles

## Tratamientos con menor riesgo de presencia de HP

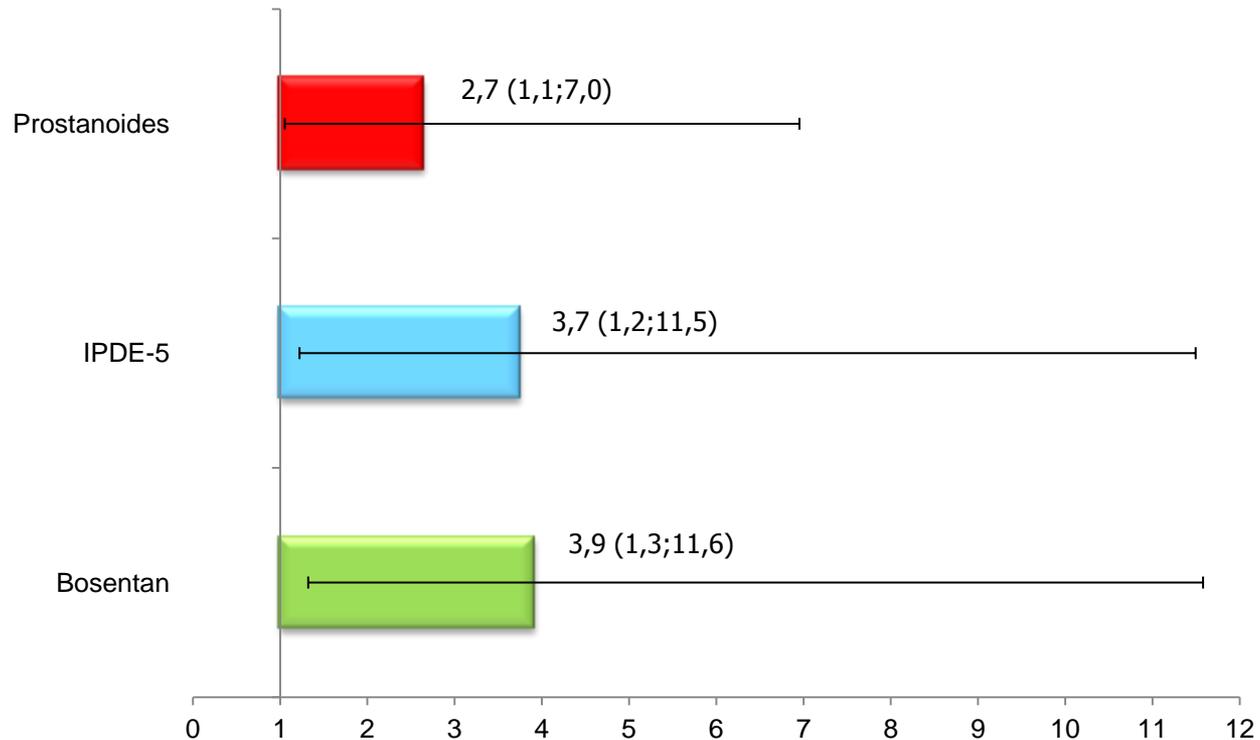
Variable	(OR)	IC 95% Límite Inferior	IC 95% Límite Superior	Wald Square	Chi p
Uso de Bosentan	3,913	1,322	11,580	6,07	0,0137
Uso de IPDE-5	3,747	1,222	11,495	5,33	0,0209
Uso de Prostanoides	2,654	1,013	6,953	3,95	0,0469

Modelo de Regresión Logística Multivariante en la  
No presencia de hipertensión pulmonar



# Resultados: Casos vs Controles

## OR de No presentar Hipertensión Pulmonar



Odds Ratio (IC95%)



# ***LIMITACIONES***



# *Limitaciones del trabajo*

- **Trabajo restrospectivo con diseño caso control: sesgo de recogida de información no controlada.**
- **Ausencia de control sobre factores epidemiológicos potencialmente influyentes en la lesión microvascular ( tabaco, diabetes....).**
- **Definición de HP por parámetros ecocardiográficos.**
- **Análisis y conclusiones únicamente en pacientes con ES y UD.**
- **Ausencia de datos de variables potencialmente importantes: NT-proBNP, urato, etc...**
- **Ausencia de n en capilaroscopia que permita extraer datos.**
- **Ausencia de análisis de mortalidad.**



# Conclusiones

- El porcentaje de pacientes con hipertensión pulmonar evaluada por ecocardiografía (PAPs) en los pacientes con esclerosis sistémica y UD tratados con bosentan es menor que el de los pacientes no tratados. Esta diferencia no es estadísticamente significativa pero si clínicamente significativa.
- Los pacientes con ES y UD tratados con bosentan presentan un riesgo relativo menor de presentar hipertensión pulmonar estimada por ecocardiograma respecto los pacientes no tratados durante el seguimiento de la enfermedad.
- Los pacientes con ES y UD tratados con prostanoïdes o inhibidores de la fosfodiesterasa 5 presentan un riesgo menor de presentar hipertensión pulmonar por ecocardiografía que los enfermos no tratados.
- Los pacientes tratados con antagonistas de los receptores de la endotelina presentan menor frecuencia de disfunción diastólica.
- Los pacientes con esclerosis sistémica y úlceras digitales tratados con antagonistas receptores de la endotelina (bosentan) conservan los porcentajes de valores esperados de DLCO.



# Agradecimientos



*A Carmen Pilar por su guía y ayuda en el análisis de los resultados.*

*A Jordi i Hèctor per els seus consells.*

*A Mónica por la gran ayuda en la faraónica labor de recogida de variables.*

*A la familia que es la Unitat de Reumatología de Sant Pau*

*A César Diaz Sr., por enseñarme el camino...Y sobretodo por enseñarme a caminar.*

*A los enfermos, pues esto solamente tiene sentido si sirve para ayudarlos*



