

# MACITENTAN EN EL TRATAMIENTO DE ÚLCERAS DIGITALES EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS. ESTUDIO MULTICÉNTRICO NACIONAL DE 42 PACIENTES.

**Miriam Retuerto-Guerrero**<sup>1</sup>, Clara Moriano Morales<sup>1</sup>, Cristiana Sieiro Santos<sup>1</sup>, Ivan Castellvi Barranco<sup>2</sup>, María Hildegarda Godoy Tundido<sup>3</sup>, Clara Méndez Perles<sup>4</sup>, Carlos de la Puente Bujidos<sup>5</sup>, Ana Salome Pareja Martínez<sup>6</sup>, Marta Garijo Bufort<sup>7</sup>, Leyre Riancho Zarrabeitia<sup>8</sup>, Elena Aurrecoechea Aguinaga<sup>8</sup>, Guillermo González Arribas<sup>9</sup>, Esther Vicente Rabaneda<sup>10</sup>, Silvia Montes García<sup>11</sup>, Belen Atienza Mateo<sup>12</sup>, Vanesa Calvo del Río<sup>12</sup>, Cristina Corrales Selaya<sup>12</sup>, Jose Andrés Lorenzo Martín<sup>13</sup>, Elvira Díez Álvarez<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>2</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, <sup>3</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, <sup>4</sup>Hospital Universitario de Toledo, <sup>5</sup>Hospital Universitario Ramon y Cajal, <sup>6</sup>Hospital Universitario Infanta Leonor, <sup>7</sup>Hospital de Sagunto, <sup>8</sup>Hospital de Sierrallana, <sup>9</sup>Hospital Universitario de A Coruña, <sup>10</sup>Hospital Universitario de la Princesa, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Talavera de la Reina, <sup>12</sup>Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, <sup>13</sup>Hospital Universitario de Burgos.

## INTRODUCCIÓN:

Los pacientes con esclerosis sistémica (ES) y otras enfermedades relacionadas pueden desarrollar úlceras digitales (UD) secundarias a fenómeno de Raynaud (FR) grave. Estas úlceras pueden ser resistentes a los tratamientos convencionales y recurrir con frecuencia, aumentado la morbilidad de nuestros pacientes. El macitentan (MACI), un antagonista dual del receptor de endotelina (ARE) aprobado para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), fue evaluado en los ensayos DUAL-1 y DUAL-2, pero no mostró beneficios en la curación ni prevención de UD. Estos estudios fueron criticados por fallos metodológicos y sesgos en la selección de pacientes.

## OBJETIVOS:

Describir la eficacia y seguridad del MACI en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) y UD refractarias.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

Participaron 13 hospitales españoles y se reclutaron 42 pacientes con ERAS y UD tratados con MACI (10 mg/día) en uso compasivo. La seguridad se evaluó mediante la documentación de efectos adversos (EA), y la eficacia en términos de mejoría total, definida como la resolución completa de las úlceras, y parcial, como la reducción en tamaño y/o número de las mismas. Las variables continuas se compararon con la prueba t de Student o U de Mann-Whitney, y las variables categóricas con Chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher.

## RESULTADOS:

- Se incluyeron **42 pacientes** (78.6% mujeres), con una edad media de 64.1 ± 11.4 años al inicio de MACI y 57.5 ± 13 años al momento de la primera UD.
- **31 tenían diagnóstico de ES limitada, 6 de ES difusa, 3 de enfermedad indiferenciada del tejido conectivo, 1 de síndrome antifosfolipídico y 1 de crioglobulinemia.**
- Siete eran fumadores activos y 11 exfumadores; 12 presentaban exposición al frío ocupacional y/o ambiental.
- Previamente, 39 pacientes habían recibido tratamiento con calcioantagonistas (CA), 20 con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (iPDE5), 19 con prostaciclinas (PC) y 40 con otro ARE, el bosentan (BOSE).
- Las principales **causas de suspensión de BOSE los EA (25/40) y de PC la ineficacia (16/19).**
- Quince pacientes requirieron antibióticos, 3 simpatectomía axilar y 7 amputación.
- **Al inicio de MACI, 11 pacientes (26%) presentaban ≥5 UD**, con una mediana de 2 [1-5].
- Las estrategias terapéuticas **incluyeron monoterapia en 17 pacientes, terapia dual en 18** (13 con CA, 3 con iPDE5 y 2 con PC), **triple terapia en 6** (4 con CA+iPDE5 y 2 con CA+PC) y cuádruple terapia (MACI+CA+iPDE5+PC) en 1 caso. 22 pacientes recibían, además, ácido acetilsalicílico.
- **A los 3 meses**, se evaluó la eficacia en 41 pacientes (1 excluido por EA precoz), con **mejoría total en 34 (82.9%), parcial en 4 (9.8%) e ineficacia en 3 (7.3%).**
- La mediana de UD disminuyó progresivamente: 1 [0-3] al mes, 0 [0-1.25] a los 3 meses y 0 [0-0] a los 6 meses ( $p<0.001$ ).
- De los 5 pacientes que recibían PC al inicio de MACI, se pudieron suspender en 3 y los otros 2 pacientes solo necesitaron dosis puntuales; no se inició en casos nuevos.
- Se realizó una comparación indirecta de la eficacia entre MACI y BOSE. **MACI mostró una eficacia similar en pacientes con antecedentes de simpatectomía** ( $p=0.439$ ), amputación ( $p=0.581$ ) **o tratamiento con antibióticos** ( $p=0.390$ ). **BOSE demostró menor eficacia en estos subgrupos**, con diferencias estadísticamente significativas: simpatectomía  $p=0.046$ , amputación  $p=0.021$  y uso de antibióticos  $p<0.001$ .
- **No se observaron diferencias en la respuesta a MACI entre pacientes que suspendieron BOSE por ineficacia o EA** (73.3% vs 87.5%,  $p=0.396$ ).
- La **suspensión de MACI fue por ineficacia y edemas en extremidades inferiores (2 casos), palpitaciones (1), prurito (1) e ineficacia aislada (1).** Un paciente falleció por adenocarcinoma pulmonar.
- **Un paciente desarrolló HAP** durante los 36.8 ± 28.1 meses de seguimiento.

## CONCLUSIONES:

MACI demuestra ser un tratamiento eficaz y seguro para las UD en pacientes con ERAS, incluyendo aquellos con enfermedad avanzada y refractaria. La tasa de respuesta fue comparable entre pacientes con respuesta previa insuficiente o efectos adversos a BOSE. Además, la comparación indirecta entre ambos tratamientos sugiere una ventaja relativa del MACI en pacientes con mayor complejidad clínica.

**Tabla 1.** Características basales de 10 pacientes con úlceras digitales refractarias tratados con macitentan 10 mg/día.

Características clínicas	n 42
<b>Mujer</b>	33 (78.6%)
<b>Hábito tabáquico</b>	
Activo	7 (16.6%)
Ex-fumador	11 (26.2%)
<b>Exposición frío</b>	12 (28.6%)
<b>Edad diagnóstico ERAS</b>	55.1±13.5
<b>Diagnóstico</b>	
Esclerosis sitémica limitada	31 (73.8%)
Esclerosis sistémica difusa	6 (14.3%)
EITC	3 (7.1%)
Síndrome antifosfolípido	1 (2.4%)
Crioglobulinemia	1 (2.4%)
<b>Autoinmunidad</b>	
Anti-centrómero (+)	26 (61.9%)
Anti-topoisomerasa I (+)	7 (16.7%)
Anti-fosfolípido (+)	2 (4.8%)
<b>Capilaroscopia (Cutolo)</b>	
Patrón precoz	11 (26.2%)
Patrón activo	9 (21.4%)
Patrón tardío	16 (38.1%)
<b>Edad primera UD</b>	57.5±13
<b>Edad inicio MACI</b>	64.1±11.4
<b>Tiempo primera UD a MACI</b>	3 (1-10.9)
<b>Número de UD</b>	
<5	30 (71.4%)
≥5-10	9 (21.4%)
≥10	3 (7.1%)
<b>Tratamiento previo</b>	
Antagonistas del calcio	39 (92.9%)
Inhibidores de PDE5	20 (47.6%)
Bosentan	40 (95.2%)
Prostanoides intravenosos	19 (45.2%)
Antibióticos	15 (35.7%)
Terapia sistémica	16 (38.1%)
Amputación	7 (16.7%)
Simpatectomía quirúrgica	3 (7.1%)

**Imagen 1.** Evolución de las úlceras digitales en un paciente diagnosticado con crioglobulinemia.

**a.** Día 3 de hospitalización en el servicio de Cirugía Vascular debido a fenómeno de Raynaud severo y cianosis fija.

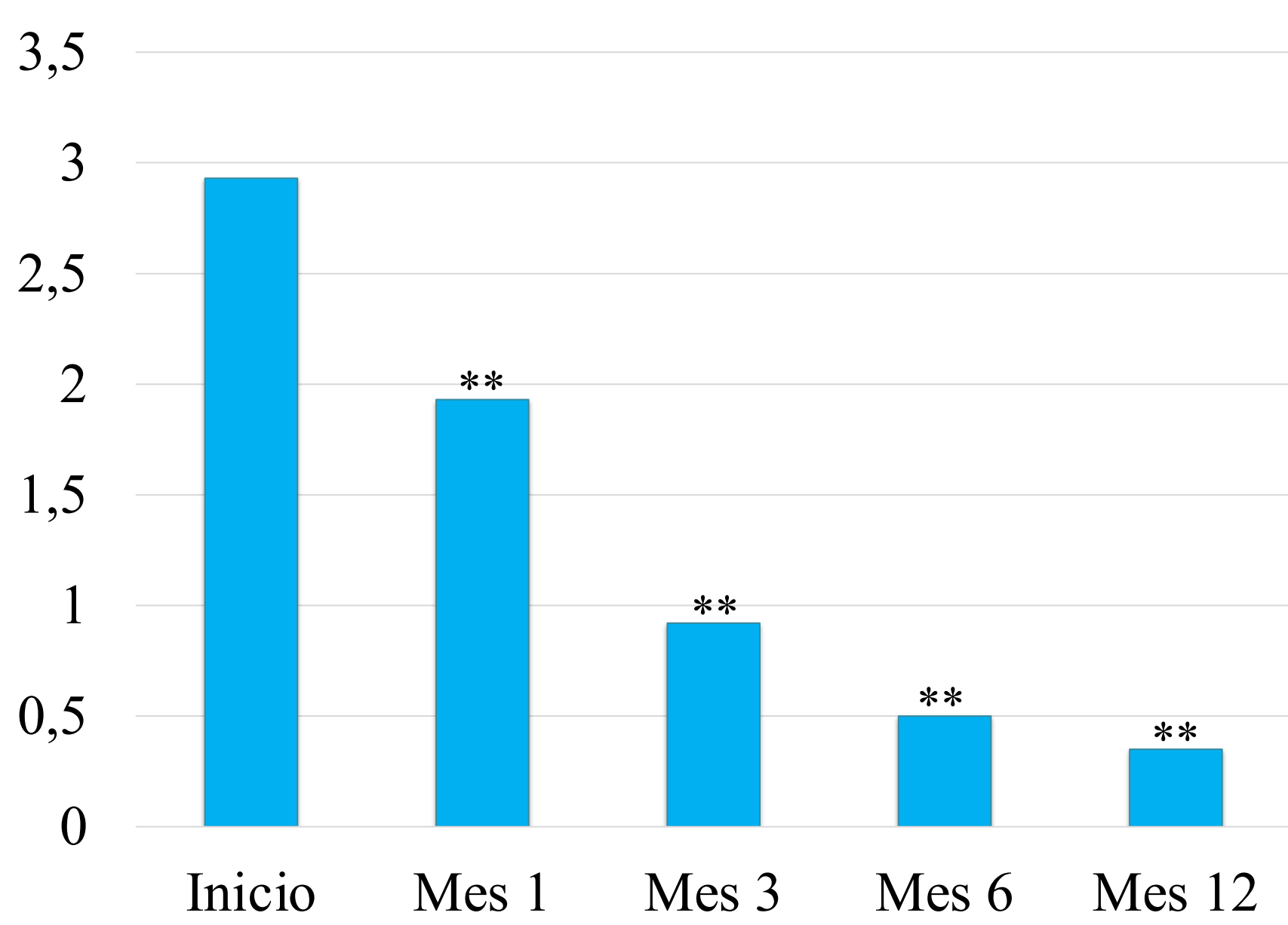
**b.** Día 7, isquemia crítica refractaria a prostanoides; se inicia macitentan 10 mg/día y se realiza amputación de las falanges media y distal.

**c.** Tras 3 años de tratamiento con macitentan, no se desarrollan nuevas úlceras, lo que lleva a la suspensión del tratamiento.

**d.** Recurrencia de úlceras en el muñón, lo que motiva la reintroducción de macitentan 10 mg/día.

**e.** Un mes y medio después, el seguimiento muestra una cicatrización casi completa de la úlcera.

**Figura 1.** Mediana del número de úlceras digitales al inicio del estudio y en los puntos de seguimiento (1, 3, 6 y 12 meses). \*\*p < 0,01 en comparación con el valor basal.



**Figura 2.** Tratamientos concomitantes con macitentan, terapia dual y triple (%).

