



Universidad de Sevilla

Departamento de Medicina

## **TESIS DOCTORAL**

# **ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO Y DETERMINACIÓN DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA**

Antonio Ortiz Carrellán

Sevilla, 2010



Universidad de Sevilla

Departamento de Medicina

**ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO Y DETERMINACIÓN DE  
PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ  
DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES  
CON ESCLERODERMIA**

Tesis Doctoral presentada por el Licenciado en Medicina y Cirugía

**Antonio José Ortiz Carrellán**

para optar al **Grado de Doctor** por La Universidad de Sevilla

Directores

**Dr. Prof. Angel Martínez Martínez**

*Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla*

*Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío*

**Dr. Prof. José Eduardo López Haldón**

*Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla*

*Médico Adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío*

**Dr. Angel Martínez Martínez**

Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla

CERTIFICA QUE:

D. Antonio José Ortiz Carrellán, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo titulado **ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO Y DETERMINACIÓN DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA**, y que a su juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Sevilla, a Enero de 2010

Fdo. Dr. Angel Martínez Martínez

**Dr. José Eduardo López Haldón**

Doctor en Medicina por la Universidad de Sevilla

CERTIFICA QUE:

D. Antonio José Ortiz Carrellán, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Sevilla, ha realizado bajo su dirección y tutela el trabajo titulado **ECOCARDIOGRAFÍA DE ESFUERZO Y DETERMINACIÓN DE PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA**, y que a su juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste, firmo el presente certificado en Sevilla, a Enero de 2010

Fdo. Dr. José Eduardo López Haldón

*«Un buen padre frena al hijo osado y empuja al que no sabe andar solo»*

*A mi Padre*

# INDICE

---

<b>I. ESCLEROSIS SISTÉMICA.....</b>	<b>9</b>
I.1. Definición y Clasificación.....	10
I.2. Epidemiología. Factores Genéticos y Ambientales.....	13
I.3. Etiopatogenia.....	16
I.4 Características anatomopatológicas.....	22
I.5. Manifestaciones clínicas.....	25
I.6. Diagnóstico.....	43
I.7. Tratamiento, evolución y pronóstico.....	47
I.7.A. Generalidades del tratamiento.....	47
I.7.B. Tratamiento modificador de la enfermedad.....	48
I.7.C. Tratamiento de la afección de órganos.....	50
I.7.D. Evolución y pronóstico.....	55
<b>II. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR.....</b>	<b>57</b>
II.1. Definición y clasificación.....	58
II.2. Fisiopatología.....	63
II.2.1. Vasoconstricción.....	64
II.2.2. Remodelación vascular proliferativa.....	65
II.2.3. Inflamación.....	68
II.2.4. Trombosis.....	68
II.2.5. Genética.....	69
II.3. Cambios hemodinámicos y estructurales del corazón.....	71
II.4. Diagnóstico de la Hipertensión Arterial Pulmonar.....	75
II.4.A. Clínica de los pacientes.....	75
II.4.B. Pruebas complementarias.....	79
B.1. <i>Electrocardiograma</i> .....	80
B.2. <i>Radiografía de Tórax</i> .....	81
B.3. <i>Ecocardiografía</i> .....	82

<i>B.4. Otras técnicas de imagen</i> .....	89
<i>B.5. Estudio hemodinámico</i> .....	93
II.4.C. Test funcionales.....	97
II.5. Pronóstico de la Hipertensión Pulmonar.....	107
II.5.A. Factores hemodinámicos.....	108
II.5.B. Marcadores plasmáticos.....	111
II.5.C. Parámetros ecocardiográficos.....	112
II.5.D. Otras técnicas de imagen.....	114
II.5.E. Pruebas de ejercicio.....	114
II.5.F. Clasificación Funcional.....	115
II.5.G. Otros marcadores pronósticos.....	116
II.6. Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar.....	117
II.6.A. Medidas generales.....	117
II.6.B. Tratamiento médico específico.....	121
II.6.C. Tratamiento no convencional.....	128
II.7. Hipertensión Pulmonar asociada a Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.....	130
II.7.A. Hipertensión Pulmonar asociada a Esclerosis Sistémica.....	131
II.7.B. Historia natural de la Hipertensión Pulmonar asociada a Esclerosis Sistémica.....	138
II.7.C. Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar asociada a Esclerosis Sistémica.....	140
<b>III. ANTECEDENTES y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	144
<b>IV. OBJETIVOS</b> .....	150
<b>V. METODOLOGÍA</b> .....	152
V.1. Diseño del estudio.....	153
V.2. Ámbito del estudio.....	153
V.3. Pacientes.....	153
V.4. Criterios de exclusión.....	154
V.5. Sistemática de estudio.....	154
V.6. Protocolo de recogida de datos.....	155
V.6.1. Variables clínico-demográficas.....	157
V.6.2. Parámetros bioquímicos y analíticos.....	157

V.6.3. Ecocardiografía y test de esfuerzo.....	158
V.6.4. Test funcionales y otras pruebas de imagen.....	160
V.6.5. Grupo control de voluntarios sanos.....	160
V.6.6. Análisis estadístico.....	160
<b>VI. RESULTADOS.....</b>	<b>161</b>
VI.1. Características clínico-demográficas de la población de estudio.....	162
VI.2. Características clínico-funcionales de la población de estudio.....	168
VI.3. Variables ecocardiográficas basales de la población de estudio.....	172
VI.4. Variables obtenidas con el ejercicio físico.....	184
VI.5. Características clínicas de los Grupos de estudio.....	193
VI.6. Variables ecocardiográficas basales de los Grupos de estudio.....	197
VI.7. Resultados del test de esfuerzo en los Grupos de estudio.....	199
VI.8. Evolución clínica y ecocardiográfica de los Grupos de estudio.....	204
VI.9. Desarrollo de Hipertensión Pulmonar en el seguimiento.....	209
VI.10. Grupo control de voluntarios sanos.....	214
VI.11. Correlación entre variables y el desarrollo de HAP.....	217
VI.12. Cateterismo derecho.....	224
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>229</b>
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>250</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>253</b>
<b>X. ANEXO.....</b>	<b>273</b>
X.1. Abreviaturas.....	274
X.2. Agradecimientos	



## **I. ESCLEROSIS SISTÉMICA**

---

## I.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La *esclerosis generalizada (esclerosis sistémica)* (ES) es un trastorno multiorgánico crónico de causa desconocida caracterizado por engrosamiento de la piel (*esclerodermia*) y afectación de órganos internos, destacando el daño sobre pulmones, sistema gastrointestinal, corazón y riñones. También se ven afectados la sinovial y los vasos sanguíneos (Clements et al 1996).

Las primeras etapas de la enfermedad en donde predominan las manifestaciones inflamatorias, son seguidas de la aparición de alteraciones funcionales y estructurales difusas en múltiples lechos vasculares y disfunción progresiva de órganos y sistemas secundaria a la fibrosis. Se postula que una *lesión primaria endotelial* sería la encargada de poner en marcha una serie de acontecimientos como la activación del sistema inmune, liberación de mediadores, proliferación de fibroblastos y la síntesis y depósito de colágeno en los tejidos, responsable final del daño orgánico (Stenn et al. 1996; Sakkas 2005; Chizzolini 2007).

El *engrosamiento de la piel* (esclerodermia) es la manifestación característica que distingue a la ES de *otras enfermedades del tejido conjuntivo*, de ahí que se utilice indistintamente el término *esclerosis sistémica* como el de *esclerodermia*. La induración de la piel de tipo *esclerodermoide* se presenta en diversos trastornos, lo mismo que la *esclerodermia circunscrita*, y es importante distinguir con precisión tales alteraciones de la esclerosis sistémica.

La enfermedad es muy heterogénea. Los pacientes con ES se *clasifican* en dos subgrupos distintos que se definen por el *tipo de distribución* y la *magnitud de la afección cutánea*, lo mismo que por otras manifestaciones clínicas y de laboratorio, y que desarrollamos a continuación:

- **Esclerosis sistémica cutánea difusa (ESD):** En esta forma de la enfermedad, la afectación cutánea es rápidamente progresiva en el plazo de meses o un año. Se inicia en la parte distal de las extremidades (*acroesclerosis*) y progresa hasta la afectación proximal de codos, brazos, tórax, abdomen y el rostro; siendo característica en estos pacientes la afectación con mayor frecuencia incluso desde fases tempranas de la enfermedad, del parénquima pulmonar (fibrosis pulmonar, neumopatía intersticial) y de la función renal y cardíaca.

- **Esclerosis sistémica cutánea limitada (ESL):** La lesión cutánea se mantiene estable o es lentamente progresiva. En estos pacientes es frecuente la presencia de *fenómeno de Raynaud* crónico antes de que aparezcan otras manifestaciones de la esclerosis sistémica. La induración cutánea se circunscribe a las manos y los dedos (esclerodactilia), la parte distal de las extremidades (antebrazos y pies) y la cara, en tanto que el tronco no resulta afectado. La afección de órganos viscerales en la ESL tiende a mostrar una evolución insidiosa y suele ser tardía. El pronóstico a largo plazo de esta forma de enfermedad es mejor que en la ESD, aunque es frecuente encontrar en fases avanzadas de la ESL, la aparición de hipertensión arterial pulmonar (HAP), hipotiroidismo y cirrosis biliar primaria. Dentro de este grupo de ESL, se encuentran algunas variantes:

a) *Síndrome CREST:* Un subgrupo de pacientes con ESL presenta calcinosis cutánea prominente, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias, constituyendo lo que se denominan síndrome CREST (*calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysfunction, sclerodactyly and telangiectasia*), aunque estas manifestaciones también pueden verse en pacientes con ESD.

b) *Esclerosis sin escleroderma:* Se trata de una forma rara de la enfermedad que se caracteriza por afectación orgánica sin afectación cutánea, con un pronóstico similar a los pacientes con la forma limitada a pesar de la afectación visceral.

c) *Fenómeno de Raynaud*: Algunos pacientes sólo presentan esta alteración junto con *anticuerpos anticentrómero* positivos o alteración en la *capilaroscopia*.

A principios de esta década, se propusieron unos criterios clasificatorios para la ESL (LeRoy et al. 2001), basados en la presencia del fenómeno de Raynaud junto con otras alteraciones (Tabla 1):

<b>Criterios propuestos para la forma limitada de Esclerosis Sistémica (ESL)</b>				
<b>Fenómeno de Raynaud</b>	Ojetivado por	1. Observación directa de dos de los siguientes:	+	1. Alteraciones en la capilaroscopia
		a. palidez b. cianosis c. hiperemia		
		2. Medida directa de la respuesta al frío por:		
		a. Evidencia objetiva de retraso en el relleno capilar tras la exposición al frío. b. Test de Nielsen o equivalente.		

Tabla 1. Criterios diagnósticos de LeRoy y Megdser para la ESL (2001)

## I.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA. FACTORES GENÉTICOS y AMBIENTALES

La ES es una *enfermedad esporádica adquirida* con una distribución mundial y que afecta a individuos de todas las razas. En Estados Unidos, la incidencia es aproximadamente de 4 a 20 nuevos casos por millón de habitantes/año, y una prevalencia de entre 30 y 290 casos por millón de habitantes (Abu-Sakra et al 1995; Magnant et al 2006; Roberts-Thompson et al. 2006).

En Europa, distintos estudios mostraron tasas de ES algo más bajas, al igual que en Australia y Japón. La edad, el sexo y las características étnicas son factores importantes que determinan la susceptibilidad a la enfermedad.

Al igual que otras enfermedades del tejido conjuntivo, la ES muestra un *predominio en mujeres* con relaciones 3:1 y 14:1 según las series, y aunque puede presentarse en cualquier etapa de la vida, la edad más frecuente a la que se inicia está comprendida en un rango de edad de 30 a 50 años.

En individuos de *raza negra*, la frecuencia de aparición es mayor y el inicio de la enfermedad se presenta a una edad más joven que en sujetos de raza blanca, siendo más frecuente en el primero de los grupos mencionados, la afectación cutánea difusa con afección pulmonar intersticial y también con un *pronóstico más desfavorable*.

La ES muestra una *herencia no mendeliana*, con una tasa de concordancia en gemelos relativamente baja (4.7%), aunque para la presencia de anticuerpos antinucleares es significativamente mayor. Alrededor de un 2% de los pacientes con ES tienen un familiar de primer grado con la enfermedad.

También aumenta el riesgo de otras enfermedades autoinmunitarias como el lupus sistémico y la artritis reumatoide. Las investigaciones genéticas en la ES hasta el momento se han enfocado a los polimorfismos de genes putativos, en particular los que intervienen en la inmunidad y la inflamación, la función vascular y la homeostasis del tejido conjuntivo.

Se han comunicado asociaciones de *polimorfismo de un solo nucleótido* para la ES, en los *genes* que codifican la *enzima conversora de angiotensina* (ECA), la *endotelina-1* (ET-1) y la *sintasa de óxido nítrico*; *marcadores de linfocito B* (CD19); *quimiocinas* y *receptores a quimiocina*; citocinas como la interleucina 1 (IL-1), IL-4 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ); *factores de crecimiento y sus receptores*; y *proteínas de la matriz extracelular* como la fibronectina y la fibrilina.

Los pacientes con ES tienen un aumento en los anticuerpos séricos contra el citomegalovirus (CMV), y autoanticuerpos antitopoisomerasa-I (Scl-70) que reconocen epítomos antigénicos presentes en las proteínas derivadas del CMV, lo que puede sugerir un mimetismo molecular y una posible vinculación entre la infección por CMV y el desarrollo de ES.

También se han presentado datos de infección por parvovirus humano B19 en pacientes con ES; sin embargo, todavía no se ha demostrado con seguridad el papel que pueden ejercer los virus en el desarrollo de la enfermedad.

Tampoco existen estudios específicos que demuestren una clara asociación entre la aparición de ES con la exposición a algún agente externo, aunque es bien conocido el dramático episodio ocurrido en nuestro país en la década de 1980, conocido como *síndrome por aceite tóxico*, que afectó a más 20.000 individuos, con características sugestivas de ES, y que se relacionó con el consumo de aceites de semilla de nabo contaminados que eran utilizados para cocinar.

Un decenio más tarde, en Estados Unidos ocurrió un brote epidémico similar, denominado *síndrome de eosinofilia y mialgia* (eosinophilia-myalgia syndrome, EMS), en donde los individuos afectados presentaron eosinofilia periférica notable, mialgia grave, y la aparición de lesiones cutáneas crónicas de tipo esclerodermoides.

La epidemia se vinculó con el consumo de lotes importados de L-triptófano usado como complemento alimentario, disminuyendo la tasa de nuevos casos de EMS tras la retirada de los productos con L-triptófano en todo el país.

Si bien estos dos síndromes toxicoepidémicos presentaban lesiones cutáneas esclerodermoides crónicas y afección variable de órganos, sus manifestaciones clínicas, anatomopatológicas y de laboratorio eran claramente distintas y diferenciables de la ES.

Otras sustancias a las que se está expuesto en el trabajo y que pudieran tener relación con la ES incluyen el *cloruro de polivinilo*, *resinas epóxicas* e *hidrocarburos aromáticos*, entre los que se encuentran tolueno y tricloroetileno y la exposición al silicio (la frecuencia de esta enfermedad es mayor en mineros expuestos).

Medicamentos implicados en enfermedades similares a la ES incluyen *bleomicina*, *pentazocina* y *cocaína*, así como la toma de *anorexígenos*, siendo relacionados estos últimos con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar.

En años posteriores, fueron publicados casos que describían mujeres con ES sometidas a *implantes mamarios de silicona* que desarrollaron ES, sin embargo, investigaciones epidemiológicas a gran escala no han demostrado datos de un aumento en el riesgo de ES en las mujeres que reciben dichos implantes.

### I.3. ETIOPATOGENIA DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La etiología es desconocida, aunque las características clínicas similares a otras enfermedades autoinmunes, la presencia de autoanticuerpos y cierta predisposición genética al asociarse con antígenos del sistema de histocompatibilidad humano (HLA), apoyarían la etiopatogenia autoinmune con la posible intervención de factores ambientales, que como antes se ha expuesto, desconocemos todavía su verdadera implicación (Stenn 1996; Gladman et al 2005).

Para entender mejor la patogenia de la ES debemos tener presente las tres manifestaciones fundamentales de la enfermedad: 1) *Vasculopatía*, 2) *Alteraciones de la inmunidad* (celular y humoral) y 3) *Afectación del tejido conectivo* con fibrosis progresiva en múltiples órganos (fig.1).

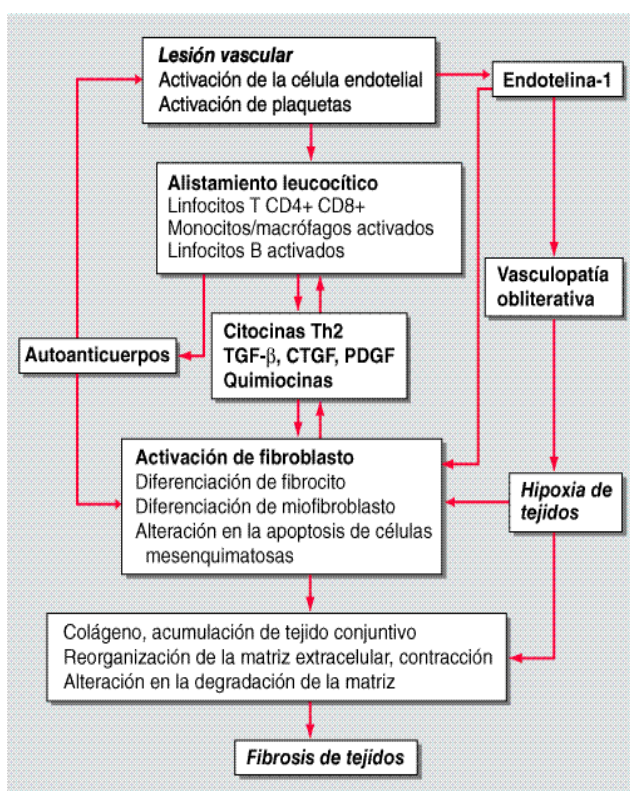


Fig.1 Mecanismos etiopatogénicos en la ES

La autoinmunidad y las alteraciones sobre el endotelio vascular representan las manifestaciones más incipientes de la ES, considerándose la interacción entre estos procesos lo que inicia y perpetua el proceso fibrótico característico y responsable final de la fisiopatología de la enfermedad (Sakkas 2005; Sakkas et al. 2006; Chizzolini et al 2007).



## **1) Vasculopatía:**

El daño del endotelio vascular protagonizaría la lesión inicial responsable de los acontecimientos sucesivos posteriores. La alteración vascular endotelial induciría la formación de autoanticuerpos, implicándose la alteración humoral y la liberación de mediadores celulares que estimularía la proliferación de fibroblastos y la transcripción de genes que expresan proteínas de la matriz extracelular, llevando así a la síntesis y depósito de colágeno con el consiguiente daño orgánico.

La anomalía vascular, inicialmente reversible, conlleva alteraciones en los sistemas nerviosos autónomo y periférico con fallos en la producción de neuropéptidos, y con un incremento en la sensibilidad de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  en las células de músculo liso vascular, lo que genera un aumento del tono vascular con predominio de la vasoconstricción.

Los virus, los radicales superóxido y los factores citotóxicos vasculares, como las proteasas séricas, el complemento y los autoanticuerpos anticélula endotelial en la circulación sanguínea, también contribuyen a la lesión de la célula endotelial en estas primeras fases de la ES.

La lesión endotelial tiene por resultado la producción no regulada de sustancias vasodilatadoras derivadas del endotelio (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstrictoras (ET-1), dando lugar a un desequilibrio a favor de estas últimas, así como, a una mayor expresión de la *molécula de adherencia intercelular 1* (ICAM-1) y otras moléculas de adhesión a la superficie.

Se produce por tanto un aumento en la permeabilidad de los microvasos, y una activación de las cascadas de la coagulación y agregación plaquetaria. Las células de la íntima vascular semejantes a las de músculo liso proliferan, la membrana basal se engruesa y sobreviene la fibrosis de las capas adventicias.

El proceso vasculopático es generalizado, afecta capilares, arteriolas e incluso grandes vasos en muchos órganos, lo que ocasiona una disminución en el flujo sanguíneo y alteraciones en la oxigenación de los tejidos.

La oclusión luminal gradual a consecuencia de la hipertrofia de la íntima y la media y de la fibrosis de la adventicia, en combinación con el daño persistente y la apoptosis de la célula endotelial, establecen un ciclo vicioso que culmina en la falta notable de vasos sanguíneos, que puede ser objetivada por angiografía realizada a pacientes con la enfermedad en sus etapas más avanzadas.

El endotelio lesionado favorece la agregación de plaquetas con la liberación de gránulos alfa-plaquetarios que incluyen tromboxano, un vasoconstrictor potente y un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).

La afección vascular se agrava más por la fibrinólisis defectuosa. El estrés oxidativo consecutivo a la isquemia y el restablecimiento del riesgo sanguíneo se acompañan de la generación de radicales libres que lesionan más el endotelio a través de la peroxidación de lípidos de la membrana.

Paradójicamente, el proceso de revascularización que en condiciones normales restablece el flujo sanguíneo al tejido isquémico es defectuoso en la ES. La *insuficiencia de la vasculogénesis* se presenta en un contexto de elevación en las concentraciones séricas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otros factores angiogénicos.

El número de células progenitoras endoteliales (CD34+ y CD133+) derivadas de la médula ósea, se reduce de forma importante en la circulación. Por consiguiente, la *vasculopatía obliterativa difusa* y la *imposibilidad de reparar vasos lesionados* son datos distintivos de la ES.

## **2) Autoinmunidad:**

En las primeras etapas de la ES, los linfocitos T activados y los monocitos/macrófagos se acumulan en la piel lesionada, en los pulmones y en otros órganos afectados. Los linfocitos T infiltrativos expresan CD45 y marcadores de activación HLA-DR y despliegan señales que indican expansión oligoclonal en respuesta a antígenos (desconocidos). Los linfocitos T CD4+ en la circulación sanguínea muestran receptores a quimiocina y moléculas de adhesión que contribuyen a su mayor capacidad para unirse al endotelio y a los fibroblastos. Las células endoteliales expresan ICAM-1 y otras moléculas de adhesión que facilitan la diapédesis leucocítica. Los macrófagos activados y los linfocitos T muestran una respuesta inmunitaria polarizada a linfocitos T colaboradores (*helper T*, T<sub>H2</sub>) y secretan IL-4 e IL-13. Las citocinas de T<sub>H2</sub> desencadenan la producción de TGF- $\beta$  y favorecen la síntesis de colágeno y otras respuestas profibróticas.

Los *autoanticuerpos* en la circulación sanguínea se presentan prácticamente en todos los pacientes con ES. Estos autoanticuerpos son muy específicos para la ES como el ***anticentrómero*** y el ***antitopoisomerasa I*** ò ***anti-Scl-70*** y muestran una importante relación con fenotipos de enfermedades individuales y haplotipos de HLA genéticamente determinados (HLA-DR5 para antitopoisomerasa I y HLA-DR3 para anti-PM/Scl) (Steen et al 1984; Steen 2005).

Además de anticuerpos antinucleares, también se han descrito autoanticuerpos *contra proteínas de la membrana extracelular*, también encontrados en las paredes vasculares, como son los anticuerpos contra el colágeno tipo I y IV, y contra la *laminina*.

Las concentraciones de autoanticuerpos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad, y los títulos fluctúan con la actividad de la misma. Si bien los autoanticuerpos tienen una utilidad clínica documentada como marcadores diagnósticos o del pronóstico, aún no se ha dilucidado su importancia patogénica en las manifestaciones clínicas de la ES.

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la generación de autoanticuerpos en la ES. Una teoría es que en los pacientes con esta enfermedad presentan proteínas que sufren modificaciones como desdoblamiento proteolítico, expresión acentuada o alteraciones en la ubicación subcelular, lo que da por resultado su reconocimiento por el sistema inmunitario.

Estudios recientes también implican a los linfocitos B tanto en las respuestas autoinmunitarias como en las fibróticas de los pacientes con ES. Además de su importancia reconocida en la producción de anticuerpos, los linfocitos B también presentan antígeno, producen IL-6 y TGF- $\beta$ , y modulan la función del linfocito T y de la célula dendrítica.

### **3) Fibrosis:**

Afecta múltiples órganos y distingue a la ES de otras enfermedades del tejido conjuntivo. Es característico que sobrevenga fibrosis y se considera que es una consecuencia de la autoinmunidad y la lesión vascular.

El proceso, caracterizado por el reemplazo gradual de la estructura normal del tejido con tejido conjuntivo denso, contribuye a la morbilidad y la mortalidad considerables que se observan en la ES.

Los fibroblastos son células mesenquimatosas que intervienen en el mantenimiento de la integridad funcional y estructural del tejido conjuntivo. Cuando son activados por TGF- $\beta$  y factores relacionados, los fibroblastos proliferan, emigran, elaboran colágeno y matriz extracelular, secretan factores de crecimiento y citocinas, expresan receptores de superficies para ellos y se diferencian en miofibroblastos. En conjunto, estas respuestas permiten a los fibroblastos reparar la lesión hística en condiciones normales.

Si bien el programa de reparación fibroblástica es rápido y cede espontáneamente en condiciones fisiológicas, la activación de los fibroblastos en la fibrosis anormal es persistente y acentuada, lo que da lugar a que se intensifique la remodelación de la matriz y la formación de cicatriz.

Además de los fibroblastos del tejido conjuntivo residentes en él, las células progenitoras mesenquimatosas que se originan en la médula ósea y que se encuentran en la circulación también contribuyen a la fibrosis. Aún se desconocen los factores que regulan la producción de las células progenitoras mesenquimatosas en la médula ósea y su tránsito desde la circulación hasta el tejido lesionado, y que favorecen su diferenciación *in situ* en fibrocitos adhesivos y contráctiles que producen matriz.

Los fibroblastos experimentan la diferenciación en miofibroblastos semejantes al músculo liso. Si bien los miofibroblastos pueden detectarse transitoriamente durante la cicatrización normal de las heridas, persisten en el tejido cuando la fibrogénesis es anormal, lo cual posiblemente se debe a una resistencia anormal a la apoptosis. Los miofibroblastos contribuyen a la formación de cicatriz gracias a su capacidad para producir colágeno y TGF- $\beta$  y para contraer la matriz extracelular circundante convirtiéndola en una cicatriz densa.

Los fibroblastos explantados de tejidos lesionados por la ES despliegan un fenotipo anormal en cultivo, indicativo de activación autónoma. En comparación con los fibroblastos normales, los fibroblastos de los pacientes con ES se caracterizan por un aumento variable en las tasas de transcripción génica de colágeno. Asimismo, expresan fibras tensoras de actina de músculo liso; mayor síntesis y secreción de moléculas de la matriz extracelular, citocinas y factores de crecimiento; expresión de receptores a la quimiocina y moléculas de adherencia de superficie celular; resistencia a la apoptosis y señalización autocrina constitutiva de TGF- $\beta$ .

## I.4. CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

El dato patológico distintivo de la ES es la combinación de la *vasculopatía obliterativa difusa de pequeñas arterias y arteriolas* y *fibrosis en la piel y los órganos internos*.

- En la **piel**, los infiltrados están ubicados en la dermis reticular y constan principalmente de linfocitos T CD4+. Además, pueden detectarse linfocitos T CD8+, monocitos/macrófagos, células plasmáticas, mastocitos y en ocasiones linfocitos B. La fibrosis produce expansión dérmica masiva y obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y otros apéndices. La acumulación de fibras de colágeno es notable en la dermis reticular y el proceso fibrótico invade la capa adiposa subyacente con atrapamiento de los adipocitos. La epidermis es atrófica y se observa aplanamiento de la red de proyecciones epidérmicas (fig.2).

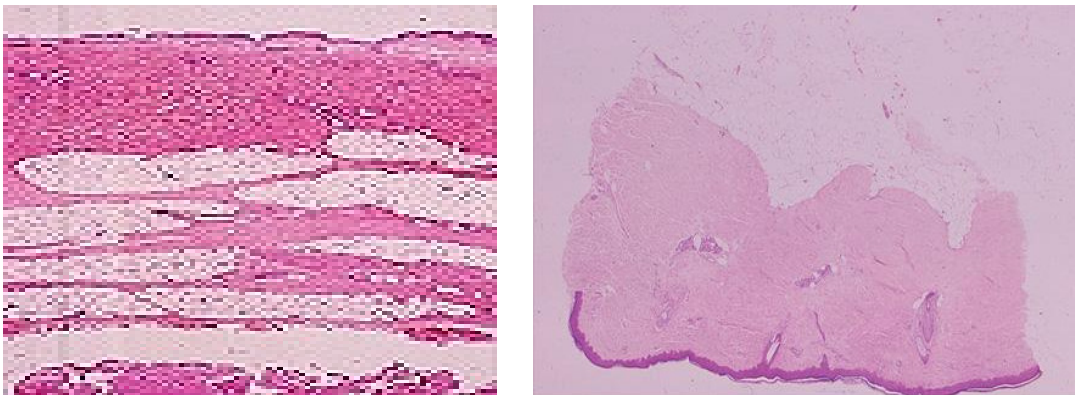


Fig.2 Corte histológico de piel. Esclerosis dérmica. Tinción H&E.

- En los **pulmones**, la mayor parte de los linfocitos T infiltrantes son CD8+. La infiltración en placas de las paredes alveolares con linfocitos CD8+, macrófagos y eosinófilos se presenta en las primeras fases de la enfermedad. Conforme avanza el cuadro anatomopatológico, predominan la fibrosis intersticial y la lesión vascular.

La fibrosis pulmonar se caracteriza por expansión del intersticio alveolar, con acumulación de colágeno y otras proteínas del tejido conjuntivo. El patrón histológico más frecuente es la neumonitis intersticial no específica (fig.3). El engrosamiento gradual de los tabiques alveolares produce obliteración de los espacios aéreos y formación de panal de abeja.

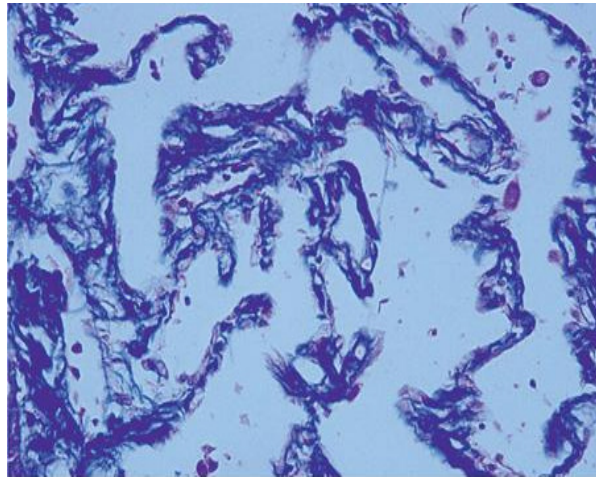


Fig. 3. Neumonitis intersticial. Tinción Tricrómica.

- La **lesión vascular** se caracteriza por proliferación de la íntima en las arterias de pequeño y mediano calibres, lo que produce una estenosis de la luz vascular. La *vasculopatía obliterativa* (fig.4) es el dato tardío más notable en corazón, pulmones, riñones y sistema intestinal. Se encuentra fibrosis de tejidos en piel, pulmones, sistema gastrointestinal, corazón, vaina tendinosa, tejido perifascicular que rodea al músculo esquelético y algunos órganos endocrinos.

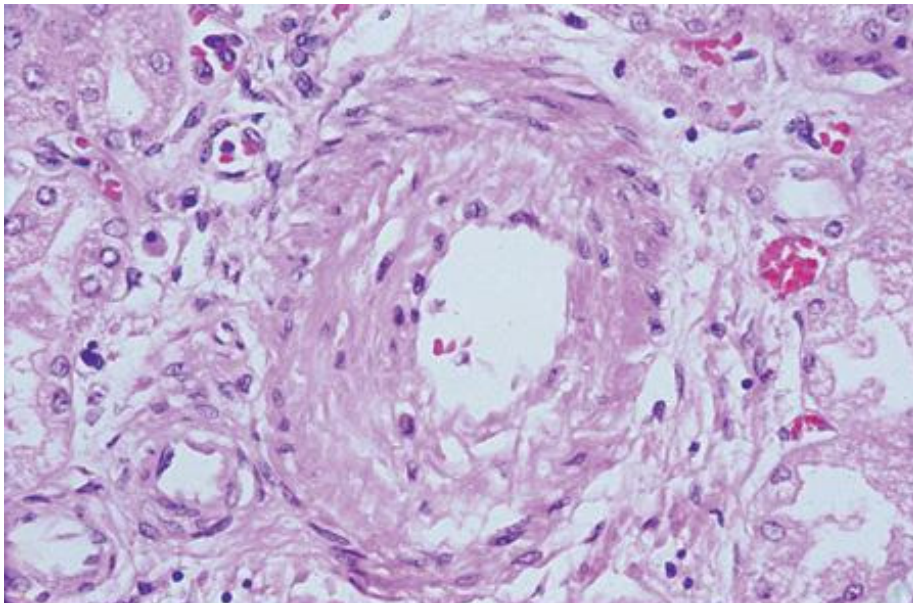


Fig. 4. Vasculopatía obliterativa arterial pulmonar. Hiperplasia intimal y fibrosis intersticial

- En el **sistema gastrointestinal** se encuentran cambios patológicos en cualquier segmento desde la boca hasta el recto. A menudo resulta afectada la parte baja del esófago, observándose una fibrosis intensa de la lámina propia y la submucosa al igual que atrofia de las capas musculares. El reemplazo de la estructura normal del sistema intestinal origina una actividad peristáltica desordenada lo cual se acompaña de reflujo gastroesofágico, trastornos en la motilidad y obstrucción del intestino delgado. El reflujo crónico conlleva inflamación del esófago, ulceraciones y formación de estenosis en este órgano y da por resultado una metaplasia de Barrett premaligna.

- En los **riñones** predominan las lesiones en las arterias interlobulillares, pero es rara la glomerulonefritis. La isquemia renal crónica se relaciona con retracción de los glomérulos. Los pacientes con crisis renal esclerodérmica muestran cambios formidables en las arterias renales pequeñas con reduplicación de la lámina elástica, notable proliferación de la íntima y estenosis de la luz, que suelen acompañarse de trombosis y hemólisis microangiopática.

- En el **corazón** se afecta de manera especial el miocardio y pericardio. Las lesiones arteriolares características consistentes en proliferación de la íntima y estenosis de la luz vascular se acompañan de necrosis de una banda de contracción, lo que refleja lesión por isquemia y restablecimiento del riego sanguíneo, lo mismo que fibrosis miocárdica en placas que también afecta al sistema de conducción.

- En el **sistema musculoesquelético**, se aprecia sinovitis en las primeras etapas de la ES; sin embargo, a medida que avanza la enfermedad, la membrana sinovial se vuelve fibrótica. La fibrosis de las vainas tendinosas y la fascia produce roces palpables y a veces audibles de tendones. La miositis inflamatoria y, en las etapas avanzadas, la atrofia muscular y la fibrosis son datos comunes.



## I.5. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

La ES afecta prácticamente a todos los órganos. La expresión clínica de la enfermedad varía mucho de un paciente a otro. Los pacientes pueden clasificarse en uno de los dos subgrupos importantes que se definen por el grado de afección clínica de la piel, *esclerosis sistémica cutánea difusa* (ESD) y *esclerosis sistémica cutánea localizada* (ESL).

Aunque es de utilidad la clasificación de la ES en subgrupos cutáneos difusos y limitados, la expresión de la enfermedad es mucho más compleja, y dentro de cada grupo se reconocen varios genotipos distintivos. Por ejemplo, un 10 a 15% de los pacientes con ESL presentan HAP grave sin neumopatía intersticial importante. Otros pacientes tienen manifestaciones generales de ES sin afección cutánea apreciable (ES sin esclerodermia).

El término *esclerodermia*, propiamente dicho, hace referencia a la afectación de la piel con las características antes expuestas; no obstante, se utilizan indistintamente los términos de esclerosis sistémica y esclerodermia para referirnos a la misma enfermedad. Sin embargo, hay que mencionar la existencia de *formas exclusivamente cutáneas*, que siendo estrictos han de ser nombradas verdaderamente como *esclerodermia*, y que incluiría los siguientes trastornos:

- **Morfea en placas** (fig.5): Es la forma más frecuente de esclerodermia localizada. Son placas nacaradas, escleróticas, de tamaño variable, que afectan fundamentalmente al tronco, con un halo violáceo en la periferia (“lilac ring”). No se adhieren a estructuras profundas y se resuelven dejando atrofia, alteraciones de la pigmentación y ausencia de anejos. Existen dos formas variantes que son la *morfea en gotas* y la *morfea generalizada*, con distribución esta última por toda la superficie corporal.



Fig. 5. Morfea en placas. Alteraciones de la pigmentación y pérdida de anejos (atrofodermia)

- **Esclerodermia lineal**: Más frecuente en niños. Puede afectar al cuero cabelludo y frente (“coup de sabre”) (fig.6) o bien a las extremidades, como una banda lineal unilateral que ocupa toda la longitud del miembro. Afecta los tejidos subcutáneos con fibrosis y atrofia de estructuras de apoyo, músculo y hueso. En los niños se retrasa el crecimiento de los huesos largos afectados. Cuando las lesiones esclerodérmicas lineales cruzan articulaciones se presentan contracturas importantes.



Fig. 6 Esclerodermia lineal en “coup de sabre”

## **A) CUADRO CLÍNICO GENERAL :**

El cuadro clínico inicial varía entre en las formas *difusa* y *limitada* de la enfermedad. En la **esclerosis sistémica difusa (ESD)**, el intervalo entre el fenómeno de Raynaud y la aparición de otras manifestaciones es breve (de semanas a meses).

El edema de los tejidos blandos y el prurito son signos de la *fase "edematosa"* inflamatoria inicial de la ESD. Suele resultar afectada primeramente la piel de los dedos de las manos, la parte distal de las extremidades y la cara. Los pacientes notan una hiperpigmentación difusa.

Las artralgias son comunes y se asocian a debilidad muscular y disminución de la movilidad articular. Durante las semanas a meses subsiguientes, la fase edematosa inflamatoria se desarrolla hacia la fase *"fibrótica"*.

La fibrosis comienza en la dermis y se acompaña de la pérdida de pelo, disminución en la producción de las glándulas cutáneas y de la capacidad de sudación. El tejido subcutáneo resulta afectado, y se observa atrofia adiposa y fibrosis de la fascia subyacente, músculo y otras estructuras de tejidos blandos.

Sobrevienen contracturas de los dedos de las manos por flexión progresiva. También son afectados muñecas, codos, hombros, cinturón de la cadera, rodillas y tobillos, debido a la fibrosis de las estructuras articulares de soporte.

Si bien la afección cutánea que avanza es la manifestación más visible de las primeras etapas de la ESD activa, ocurre una afección gradual de órganos internos durante esta etapa. Los cuatro años iniciales de la enfermedad constituyen el periodo de evolución rápida de la afección multiorgánica; si no se presenta insuficiencia de órganos durante este periodo, entonces el proceso multiorgánico se estabiliza sin mayor avance.

La evolución de la enfermedad en la **esclerosis sistémica limitada (ESL)** es más indolente y relativamente benigna. El periodo entre el inicio del fenómeno de Raynaud y las manifestaciones adicionales, como reflujo gastroesofágico, telangiectasia o calcinosis suele ser de varios años. El fenómeno de Raynaud tiende a ser más grave y a menudo se acompaña de isquemia crítica de los dedos, ulceraciones y autoamputaciones espontáneas. La HAP sobreviene en 10 a 15% de los pacientes con ESL.

La relación de la ES con otros síndromes autoinmunitarios, que incluyen el complejo seco, poliartritis, vasculitis cutánea y cirrosis biliar, se presenta principalmente en el subgrupo de pacientes con ESL.

## **B) AFECCIÓN DE ÓRGANOS:**

### **B.1) Fenómeno de Raynaud:**

El fenómeno de Raynaud, definido como vasoconstricción episódica con palidez y/o cianosis en los dedos de las manos y los pies, seguidos de hiperemia por reperfusión (fig.6) (Gayruad 2007) se presenta prácticamente en todo paciente con ES (100% de las formas de ESL y hasta el 75% de la ESD).



**Fig. 6 Fenómeno de Raynaud.**

En algunos, los episodios también afectan el vértice de la nariz y los lóbulos de las orejas. Los ataques son desencadenados por la exposición al frío, disminución brusca de la temperatura, el estrés emocional o las vibraciones. En climas más fríos, los pacientes suelen experimentar un aumento en la frecuencia y la gravedad de los episodios durante los meses de invierno. Los ataques típicos comienzan con palidez, seguida de cianosis de duración variable. Tarde o temprano sobreviene eritema espontáneo o con el recalentamiento de los dedos.

El avance de las tres fases de color (fig.7) refleja los mecanismos patógenos subyacentes de la vasoconstricción, isquemia y restablecimiento del riesgo sanguíneo. Algunos pacientes con fenómeno de Raynaud experimentan sólo palidez o cianosis.



Fig.7 Fases del Raynaud

Hasta en el 3 a 5% de la población general se presenta el fenómeno de Raynaud, siendo éste más frecuente en las mujeres. Cuando no se presentan signos o síntomas concomitantes de algún trastorno subyacente, el fenómeno de Raynaud se clasifica como **primario** y representa una *respuesta fisiológica acentuada al frío*. El *fenómeno de Raynaud secundario* se da como una complicación de la ES y de otras enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos hematológicos y endocrinos, trastornos ocupacionales, así como junto con el empleo de bloqueadores adrenérgicos beta (p. ej., atenolol), antineoplásicos (p. ej., cisplatino y bleomicina), y otros diversos medicamentos (Tabla 2).

#### SINDROME DE RAYNAUD.

Causas que pueden ocasionar el fenómeno de Raynaud secundario

##### Enfermedades vasculares del colágeno

- Escleroderma
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Dermatomiositis y polimiositis
- Enfermedades mixtas del tejido conjuntivo
- Síndrome de Sjögren
- Vasculitis necrotizante

##### Enfermedades oclusivas arteriales

- Arteriosclerosis de las extremidades
- Enfermedad de Buerger (tromboangeitis obliterante)
- Tromboembolismo
- Síndrome de la salida torácica

##### Desórdenes neurológicos

- Síndrome del túnel carpiano
- Distrofia simpática refleja
- Ictus
- Lesiones de los discos intervertebrales
- Siringomielia
- Poliomielitis

##### Discrasias sanguíneas

- Síndrome de hiperviscosidad
- Crioglobulinemia
- Criofibrinogenemia
- Enfermedades mieloproliferativas

##### Trauma

- Exposición a herramientas vibratorias
- Descarga eléctrica
- Lesión térmica
- Síndrome del martillo hipotenar

##### Fármacos

- Alcaloides del ergot
- Vinblastina
- Bleomicina
- Antagonistas  $\beta$ -adrenérgicos

##### Otras

- Hipotiroidismo
- Fistula arteriovenosa
- Hipertensión pulmonar

El distinguir el fenómeno de Raynaud primario del secundario plantea dificultades diagnósticas. La falta de una causa subyacente del fenómeno de Raynaud a juzgar por los antecedentes y la exploración física; un antecedente familiar positivo de fenómeno de Raynaud, la falta de necrosis de los tejidos de los dedos, ulceración o gangrena; y una prueba negativa para los anticuerpos antinucleares apoyan el diagnóstico de **fenómeno de Raynaud primario**.

El **secundario** tiende a presentarse a una mayor edad (>30 años), clínicamente es más grave (los episodios son más frecuentes, prolongados y dolorosos) y a menudo se asocian a lesiones isquémicas e infarto en los dedos de las manos (fig.8)

Tabla 2. Fenómeno de Raynaud secundario

El fenómeno de Raynaud no sólo se atribuye a fenómenos vasoespásticos, también a la presencia de lesión estructural de los vasos sanguíneos (Kahaleh et al 1999). Dicha lesión estructural es visible mediante la técnica de la *capilaroscopia ungueal* (fig. 9), en la que los capilares cutáneos en el lecho ungueal pueden visualizarse bajo una gota de aceite de inmersión grado B utilizando un microscopio estereoscópico de baja resolución.



Fig. 8 Necrosis de pulpejo de los dedos.

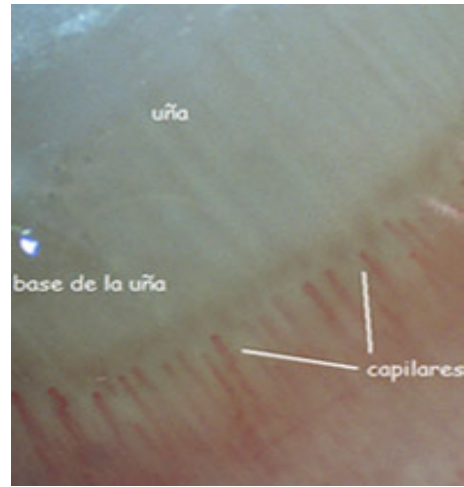


Fig.9 Capilaroscopia ungueal.

El examen microscópico del pliegue ungueal es de utilidad en el fenómeno de Raynaud; los pacientes con *fenómeno primario* suelen tener capilares normales con un aspecto de asas vasculares paralelas espaciadas a intervalos regulares, en tanto que en paciente con *fenómeno secundario*, asociado a ES y otras enfermedades del tejido conjuntivo, los capilares del lecho ungueal están distorsionados con asas ensanchadas e irregulares, luz dilatada y zonas de "deserción" vascular.

En los pacientes con ES, la reactividad vascular anormal semejante al fenómeno de Raynaud puede afectar a múltiples lechos vasculares, incluyendo también a vasos de gran calibre. Se ha documentado vasoespasmo episódico provocado por el frío en las circulaciones pulmonar (con implicación en la génesis de *hipertensión arterial pulmonar* no asociada a afectación del parénquima pulmonar), renal (*crisis renal esclerodérmica*), gastrointestinal y coronaria (*Raynaud coronario*, que se puede poner de manifiesto mediante la inducción de vasoespasmo por frío en la gammagrafía de perfusión con Tc-99)(Cruz et al 2000).

## **B.2) Manifestaciones cutáneas:**

El engrosamiento de la piel (esclerodermia) clínicamente evidente es el dato distintivo de la ES que la distingue de otras enfermedades del tejido conjuntivo. La distribución del engrosamiento de la piel por lo general es simétrica y bilateral y evoluciones en tres fases: *edematosa*, *esclerótica* o *indurativa* y finalmente *atrófica*.

El endurecimiento de la piel en las zonas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas o *acroesclerosis*, proporciona el diagnóstico en el 90% de los casos; sin embargo, la esclerodactilia por sí sola no permite el diagnóstico.

En las primeras etapas de la ESD, el edema es reemplazado gradualmente por el engrosamiento de la piel, que de manera característica avanza rápidamente, e meses, desde la parte distal hasta la proximal de las extremidades en forma centrípeta ascendente. En los pacientes con *formas limitadas*, la afectación cutánea comienza por los dedos de las manos y los pies, y evoluciona lentamente durante años a antebrazos, cara y cuello.

En las zonas afectadas, la piel está firme, correosa y engrosada. Las extremidades y el tronco tienen una pigmentación oscura (“sal y pimienta”). En algunos pacientes, el bronceado difuso sin exposición a la luz solar es una manifestación muy incipiente de la afección cutánea. La esclerosis dérmica debida a la acumulación de colágeno produce obliteración de los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las glándulas sebáceas, lo cual ocasiona pérdida de pelo, disminución de la sudación y sequedad de la piel.

Los pliegues transversos en el dorso de los dedos desaparecen. En los dedos se presentan *contracturas por flexión* constante, que ocasionan una disminución en la movilidad de la mano y atrofia muscular (fig.10).





El engrosamiento de la piel en combinación con fibrosis de los tendones subyacentes contribuye a las contracturas de muñecas, codos y rodillas.

**Fig. 10. Induración cutánea y contracturas en flexión.**

Las arrugas gruesas del cuello debido a la adherencia firme de la piel al músculo subcutáneo subyacente interfieren en la extensión del cuello. La cara asume un aspecto de "cabeza de ratón" característico con piel tensa y brillante, pérdida de las arrugas y en ocasiones un rostro inexpresivo debido a la disminución en la movilidad de los párpados, las mejillas y la boca.

El adelgazamiento de los labios con la acentuación de los dientes incisivos centrales y arrugas finas (surco radial) alrededor de la boca completan el cuadro clínico. La abertura de la boca se reduce considerablemente (*microstomía*) (fig.11) lo que interfiere en la ingestión de alimentos y en la higiene oral. La nariz asume un aspecto pinchado, en forma de pico de ave.



**Fig. 11 Microstomía**



**Fig. 12. Telangiectasia facial**

Es frecuente la *telangiectasia macular*, sobre todo en la ESL. Estas lesiones cutáneas, que semejan a las de la telangiectasia observada en la hemorragia hereditaria, son prominentes en cara, manos, labios y cavidad oral (fig. 12).

La degradación de la piel atrófica origina úlceras de cicatrización lenta que son más comunes en las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales. Las úlceras crónicas son indoloras y experimentan infección secundaria, lo cual produce osteomielitis. La pérdida de tejido blando en las yemas digitales debida a isquemia es frecuente y se acompaña de una resorción notable de las falanges terminales (*acroosteólisis*) (fig. 13).



Fig. 13 Acroosteolisis



Fig. 14. Calcinosis

Los depósitos de calcio se presentan en la piel y en los tejidos blandos, sobre todo en pacientes con ESL que son positivos para los anticuerpos anticentrómero. Los depósitos, que varían de tamaño, desde pequeñísimas lesiones punteadas hasta grandes masas conglomeradas, constan de cristales de hidroxapatita de calcio y fácilmente se visualizan en las radiografías simples. Las lesiones frecuentes incluyen los cojinetes de los dedos, palmas, superficies extensoras de los antebrazos y el olécranon y las bolsas prerrotulianas. Los depósitos calcificados generalmente se observan como masas subcutáneas firmes, no dolorosas, persistentes y en ocasiones se ulceran a través de la piel superpuesta, produciendo secreción de un material blanco cretáceo, dolor e inflamación local (fig. 14).

### **B.3) Manifestaciones pulmonares:**

La afección pulmonar se documenta en la mayoría de los pacientes con ES y en la actualidad es la *principal causa de mortalidad*. Puede adoptar varias formas, pero los dos principales tipos de afección pulmonar importantes son la *neumopatía intersticial* (NI) y la *hipertensión arterial pulmonar* (HAP).

Menos frecuente son otras manifestaciones pulmonares que incluyen la neumonitis por broncoaspiración que complica al reflujo gastroesofágico, hemorragia pulmonar debida a telangiectasia endobronquial, bronquiolitis obliterativa, reacciones pleurales, defecto ventilatorio restrictivo debido a fibrosis de la pared torácica y neumotórax espontáneo. La frecuencia de cáncer pulmonar, sobre todo carcinoma broncoalveolar, aumenta en pacientes con ES.

La afección pulmonar se mantiene asintomática hasta que se encuentra en una etapa avanzada. Los síntomas de presentación más frecuente de la afección pulmonar como la disnea de esfuerzo, fatiga y reducción en la tolerancia al ejercicio, a menudo son sutiles y lentamente progresivos.

Es posible que se presente una tos seca y crónica. La exploración física revela la presencia de crepitaciones de tipo "velcro" a la auscultación pulmonar. Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) son un método sensible para detectar la afección pulmonar inicial en pacientes asintomáticos. Las anomalías más comunes son reducciones en la capacidad vital forzada (CVF) y/o en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO).

La afectación intersticial (NI) es la variedad más común, presentándose en series de necropsia de hasta el 90% de los casos de ES y en la tomografía computadorizada de alta resolución (TACAR) hasta en un 85% de los casos. Aparece con más frecuencia en la ESD y fumadores, y se asocia a síndrome de Raynaud grave, úlceras digitales y roces de fricción tendinosos (Clements et al 2007).

La NI clínicamente importante sobreviene en un 16 a 43% de los pacientes con ES, y la frecuencia depende del método de detección que se utilice y de las características de la población de los pacientes.

Los factores de riesgo incluyen sexo masculino, raza negra, afección difusa de la piel, reflujo gastrointestinal grave y la presencia de autoanticuerpos de topoisomerasa I, así como una CVF o una DLCO bajas al inicio del cuadro clínico.

En los pacientes que presentan NI importante, el avance más rápido en la neumopatía ocurre en las etapas incipientes de la evolución de la enfermedad (en los primeros tres años), cuando la CVF declina un promedio de 32% por año.

Las radiografías torácicas pueden mostrar desde un patrón en *vidrio deslustrado* en las fases iniciales o más frecuentemente un *patrón reticular* o *micronodular* más acentuado en los dos tercios inferiores, que en fases avanzadas progresa hacia el típico patrón en *panal*. Pero en muchas ocasiones la radiografía simple de tórax puede ser normal.

La TACAR del tórax es más sensible y muestra alteraciones hasta en un 44% de los pacientes que presentan una radiografía normal. Se pueden observar opacidades lineales reticulares de predominio en los nodulos inferiores, incluso en los pacientes asintomáticos (fig.15). Los datos adicionales incluyen linfadenopatía mediastínica, nódulos y defectos en panal de abeja.

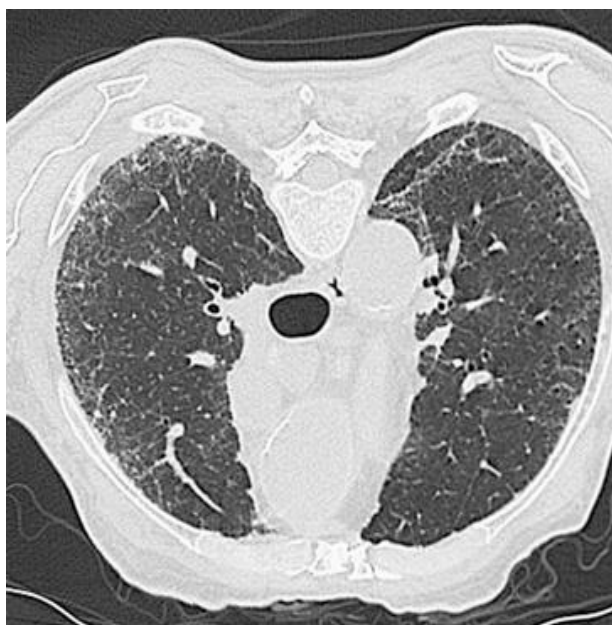


Fig.15 TACAR-Neumonitis intersticial

Aproximadamente del 12 al 25% de los pacientes con ES tienen datos de HAP. En estos pacientes, la HAP generalmente se presenta simultáneamente con la neumopatía intersticial o con una anomalía pulmonar independiente. La evolución natural de la HAP relacionada con la ES es variable, pero muchos pacientes tienen una evolución de agravamiento inexorable con la aparición de insuficiencia cardíaca derecha y una mortalidad significativa.

Los factores de riesgo para la aparición de hipertensión pulmonar arterial incluyen afección cutánea limitada con anticuerpos anticentrómero, edad tardía al inicio de la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave y la presencia de anticuerpos U1-RNP, U3-RNP (fibrilarina) y B23.

Las características fisiopatológicas, la clínica, diagnóstico y tratamiento de la HAP será desarrollado más adelante en los capítulos correspondientes.

#### ***B.4) Manifestaciones gastrointestinales:***

El sistema gastrointestinal está afectado hasta en el 90% de los pacientes con ES. La afección gastrointestinal se caracteriza por una motilidad anormal de esófago, estómago e intestinos delgado y grueso. Las manifestaciones patológicas son similares en todo el sistema gastrointestinal, siendo prominentes la atrofia y la fibrosis de músculo liso y la vasculopatía obstructiva de pequeño vaso.

Las manifestaciones orofaríngeas son frecuentes y se deben a una combinación de xerostomía, disminución de la apertura de la boca y enfermedad periodontal. Los síntomas de reflujo gastroesofágico (RGE) sobrevienen en las primeras etapas. La mayoría de los pacientes presentan pirosis, regurgitación y disfagia. Una combinación de descenso de la presión del esfínter esofágico inferior, alteraciones de la depuración esofágica del contenido y el retardo del vaciamiento gástrico, constituyen la causa del RGE.

El RGE crónico puede complicarse con estenosis esofágicas y esófago de Barrett. Dado que el esófago de Barrett se asocia a adenocarcinoma, los pacientes con ES que tienen esta lesión deben someterse a exámenes endoscópicos periódicos y biopsia. También se presentan manifestaciones extraesofágicas del reflujo gastroesofágico, como son disfonía y tos crónica, así como neumonitis por broncoaspiración que agrava a la neumopatía intersticial.

La gastroparesia es común y puede ocasionar saciedad incipiente, dolor abdominal y distensión, así como agravamiento de los síntomas de reflujo. La ectasia vascular gástrica se presenta en el antro. Estos pacientes tienen episodios recidivantes de hemorragia gastrointestinal oculta, que da por resultado una anemia a veces no explicable por otras causas. La alteración en la motilidad ocasiona absorción deficiente y diarrea crónica consecutiva a proliferación bacteriana. Sobreviene absorción deficiente de grasas y proteínas y deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D, que a veces culmina en una desnutrición grave.

Los trastornos en la función motora intestinal también ocasionan pseudoobstrucción intestinal. Los pacientes presentan episodios recidivantes de dolor abdominal agudo, náuseas y vómitos.

La afección colónica produce estreñimiento, incontinencia fecal y prolapso rectal. En la ES en las etapas tardías se presentan divertículos de boca amplia en el colon, los cuales pueden perforarse y sangrar.

La cirrosis biliar primaria (foto derecha) puede presentarse simultáneamente con la ES en su forma limitas (ESL) en un 17% de los casos y se han descrito casos de hiperplasia nodular hepática (Rigamonti et al. 2006).



### **B.5) Manifestaciones renales:**

La *crisis renal esclerodérmica*, es la complicación más temida de la ES. Se presenta en el 10 a 25% de los pacientes, generalmente con formas de ESD, muy comúnmente en los primeros cuatro años de iniciada la enfermedad y suele hacerlo en fases de afectación dérmica rápidamente progresiva, siendo poco frecuente en la ESL.

Hasta el advenimiento de los *inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina* (IECAs) y los *antagonistas de los receptores de la angiotensina II* (ARA-II), la supervivencia a corto plazo de los pacientes con crisis renal esclerodérmica era de <10% y constituía la principal causa de muerte en estos pacientes.

La patogenia de la crisis renal esclerodérmica implica una vasculopatía obliterativa de las arterias corticales renales. La reducción gradual en el flujo sanguíneo renal, que se agrava con vasoespasmo, lleva a hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, secreción de renina y activación del eje renina-angiotensina, con una vasoconstricción renal adicional que origina un ciclo vicioso, el cual culmina en una hipertensión arterial maligna.

Los factores que afectan más el flujo sanguíneo renal ya de por sí alterado, como son la deshidratación y la hipotensión, son importantes para desencadenar una crisis renal esclerodérmica. Los factores de riesgo comprenden raza negra, sexo masculino, afección cutánea difusa y de evolución rápida y autoanticuerpos contra polimerasa de RNA III.

La detección de roces de tendones mediante palpación, derrame pericárdico, una anemia reciente inexplicable y trombocitopenia, permiten predecir una crisis renal esclerodérmica inminente. Existe también una relación significativa entre el empleo de glucocorticoides y el inicio de una crisis renal esclerodérmica.

En un 50% de los casos, se presentan otro tipo de alteraciones de la función renal, como proteinuria, alteraciones en el sedimento, disminución del filtrado glomerular o hipertensión arterial (O'Callaghan 2006).

Es característico que los pacientes presenten *hipertensión maligna* de instauración brusca. Se quejan de cefalea intensa, visión borrosa y dolor torácico y presentan una elevación notable en la presión arterial. El examen de orina muestra proteinuria y hematuria microscópica; se observa trombocitopenia y datos de una hemólisis microangiopática con eritrocitos fragmentados. Por lo general sobreviene una insuficiencia renal oligúrica de evolución rápida.

En algunos pacientes, la crisis renal esclerodérmica se diagnostica erróneamente como púrpura trombocitopénica trombótica. Un valor de creatinina de >3 mg/100 ml en la presentación predice un pronóstico desfavorable, con hemodiálisis permanente y una mortalidad elevada. El tratamiento intensivo rápido con IECAs o ARA-II para lograr el control de la presión arterial antes de la insuficiencia renal permite obtener un pronóstico significativamente mejor.

#### ***B.6) Manifestaciones cardíacas:***

La afección cardíaca aparece en aproximadamente un 10% de los pacientes, siendo más frecuente en la forma de ESD y se manifiesta por *miocardiopatía*, *pericardiopatía* y *anormalidades en el sistema de conducción*. La afección cardíaca también es consecutiva a la HAP y a la crisis renal esclerodérmica.

Pese a la presentación de vasculopatía obliterativa difusa, en la ES, no está elevada la frecuencia de arteriopatía coronaria clínica o patológica y de hecho, la mayoría de los pacientes con afección cardíaca se mantienen asintomáticos hasta que ocurre insuficiencia cardíaca o arritmia grave.



Cuando aparecen signos manifiestos de afección cardiaca en la ES, se acompañan de un aumento en la mortalidad. Los estudios de perfusión con talio documentan un riesgo sanguíneo cardiaco anormal en la mayoría de los pacientes. Se ha descrito un vasoespasmo episódico de las arterias coronarias similar al fenómeno de Raynaud.

Son frecuentes los datos ecocardiográficos de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. La disfunción diastólica puede deberse a hipertensión o fibrosis miocárdica, pero no está clara su importancia clínica. La miocarditis sobreviene asociada a polimiositis inflamatoria.

Se observan defectos en la conducción y arritmias secundarias a fibrosis o isquemia del sistema de conducción. Se presentan derrames pericárdicos que ocasionan síntomas, como dolor torácico y, raras veces, taponamiento.

### ***B.7) Manifestaciones musculoesqueléticas:***

La forma de afectación articular más frecuente en la ES es la contractura articular secundaria a la fibrosis y retracción de la piel. La artralgia y la rigidez generalizada destacan en las primeras fases de la enfermedad, afectando tanto a grandes como a pequeñas articulaciones y disminuyendo la movilidad de las articulaciones de forma progresiva. Estas manifestaciones son especialmente frecuentes en pacientes con ESD.

Resultan afectadas con más frecuencia las manos, en las que sobrevienen contracturas en las articulaciones interfalángicas proximales y en las muñecas, que a veces se acompañan de roces de tendones caracterizados por crepitación correosa que puede escucharse o palparse con el movimiento pasivo. Los roces de los tendones se deben a la fibrosis difusa y a la adherencia de las vainas tendinosas y los planos aponeuróticos de la articulación afectada.

A menudo está reducido el movimiento de codos, hombros y rodillas. Es rara la inflamación articular verdadera (artritis); sin embargo, algunos pacientes desarrollan fenómenos inflamatorios de características similares a la artritis reumatoide y, raras veces, poliartritis asimétrica erosiva grave de las articulaciones en las manos.

La afectación muscular más frecuente es la atrofia por desuso secundaria a la limitación en la movilidad articular y agravada en casos avanzados por la desnutrición acompañante. Es menos común que ocurra miositis inflamatoria indistinguible de la polimiositis idiopática.

La resorción ósea, una complicación tardía frecuente, es más común en las falanges terminales, donde produce pérdida de los penachos distales (acroosteólisis) por hipovascularización e isquemia, semejando a una artritis mutilante, pudiendo afectar también a nivel del radio y cúbito, mandíbula y la porción superior de las costillas posteriores y a la parte distal de las clavículas (Avouac et al 2006).

#### ***B.8) Otras manifestaciones:***

Hasta un 20% de los pacientes con ES desarrollan un *síndrome seco* con afectación de ojos y boca. La biopsia de glándulas salivales menores puede mostrar tanto fibrosis como infiltración linfocítica focal, característica del síndrome de Sjögren primario.

El hipotiroidismo es común y por lo general se debe a inflamación linfocitaria o fibrosis de la glándula tiroides. En las formas de ESL se ha descrito neuropatía del trigémino sensorial y de otros pares craneales, que se manifiesta por la instauración gradual de dolor y entumecimiento. Es frecuente la disfunción eréctil en varones con ES y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad.

## I.6. DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

En 1980 fueron publicados los criterios diagnósticos del Grupo Cooperativo de la Asociación Americana de Reumatología (*American Rheumatism Association*) (ARA) para el estudio de la ES (Rodnan GP et al. 1979; Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee 1980). Estos criterios (Tabla 3) presentan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98%, requiriéndose un criterio mayor o la combinación de dos menores para el diagnóstico.

<b>Criterios Diagnósticos de la ES (ARA 1980)</b>
<b>Criterio MAYOR</b>
<b>- Esclerosis cutánea proximal</b>
<b>Criterios MENORES</b>
<b>- Esclerodactilia</b>
<b>- Cicatrices puntiformes en pulpejos de dedos</b>
<b>- Fibrosis pulmonar bibasal</b>

Tabla 3. Criterios Diagnósticos de ES

El diagnóstico de ES se establece principalmente con base en los datos clínicos y por lo general es directo en pacientes con enfermedad documentada. La induración cutánea, con una distribución simétrica característica asociada a manifestaciones típicas de órganos viscerales, permite establecer el diagnóstico con un alto grado de certeza. Además de la exploración física, será necesaria la realización de una serie de exploraciones complementarias generales y otras más específicas para confirmar la sospecha clínica y establecer el grado de afectación orgánica.

En ocasiones está indicada la biopsia cutánea de todo el espesor de la piel para establecer el diagnóstico de esclerodermia, escleromixedema o fibrosis generalizada nefrótica.

En la ESL un antecedente de fenómeno de Raynaud y de síntomas de reflujo gastroesofágico, aunado a la presentación de esclerodactilia, a menudo en combinaciones con telangiectasia y calcinosis cutánea, ayuda a documentar el diagnóstico. El encontrar cicatrices punteadas en las yemas de los dedos y datos radiográficos de fibrosis pulmonar en los lóbulos inferiores es de gran ayuda diagnóstica.

El fenómeno de Raynaud primario es un trastorno común que debe diferenciarse de la ES incipiente o limitada. El examen microscópico del pliegue ungueal por capilaroscopia es muy útil en esta situación, ya que en el fenómeno de Raynaud primario los capilares del pliegue ungueal son normales, en tanto que en la ES pueden detectarse anomalías capilares antes de otras manifestaciones propias de la edad.

Establecer el diagnóstico de ES en las primeras etapas de la enfermedad puede representar un reto. En los pacientes con ESD, los síntomas iniciales a menudo no son específicos y guardan relación con la inflamación. El fenómeno de Raynaud puede no presentarse en esta etapa y los pacientes se quejan de fatiga, edema, dolor vago y rigidez; la debilidad muscular y el adelgazamiento pueden ser intensos.

La exploración física revela edema difuso e hinchazón de los dedos de las manos. A los pacientes a veces se les diagnostica artritis reumatoide incipiente, lupus eritematoso generalizado, miositis o, con más frecuencia, alguna enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciada. En un término de semanas a meses, sobreviene el fenómeno de Raynaud, y la enfermedad asume sus manifestaciones clínicas características con una induración cutánea que avanza.

Entre los datos de laboratorio destaca la *anemia*, siendo muy frecuente en pacientes con ES y puede obedecer a diferentes causas. Es común en la forma *normocítica* o *microcítica leve* debida a inflamación crónica. Las concentraciones séricas de hierro son bajas o normales, en tanto que las de ferritina se encuentran elevadas.



La anemia de perfil ferropénico indica hemorragia gastrointestinal causada por telangiectasias de la pared del estómago (“estómago en sandía”, foto izquierda) o esofagitis crónica. La anemia macrocítica, es causada por deficiencia de folato y vitamina B12 a causa de la proliferación bacteriana en el intestino delgado y de la absorción deficiente, o de los medicamentos que interfieren en el metabolismo celular de DNA, como el metotrexato o los alquilantes.

La anemia hemolítica microangiopática aguda, causada por el traumatismo mecánico y la fragmentación de los eritrocitos durante su paso a través de vasos microscópicos cubiertos de fibrina o de trombos plaquetarios, a menudo acompaña a la crisis renal esclerodérmica. La trombocitopenia y la leucopenia son raras y por lo general indican toxicidad de fármacos.

Los *autoanticuerpos antinucleares* se detectan en casi todos los pacientes con ES y se presentan al inicio de la enfermedad. Algunos de estos autoanticuerpos, como los dirigidos contra la topoisomerasa I (Scl-70) y el centrómero, tienen una gran especificidad para la ES y son mutuamente excluyentes.

Asimismo, un perfil de autoanticuerpo específico del paciente se mantiene estable en el transcurso del tiempo. Cada uno de los ocho autoanticuerpos distintivos descritos en la ES muestra una relación intensa con un fenotipo de enfermedad particular (Tabla 4).

Se detectan anticuerpos *antitopoisomerasa I* en el 31% de los pacientes con ESD, pero en sólo 13% de los pacientes con ESL; por el contrario, se detectan anticuerpos *anticentrómero* en 38% de los pacientes con ESL, pero en sólo 2% de los pacientes con ESD.

Los anticuerpos antitopoisomerasa I, por lo general se presentan en pacientes con ESD y NI de inicio reciente. Los anticuerpos anticentrómero se presentan en pacientes con ESL con HAP, en tanto que la afección cardíaca y renal y la neumopatía intersticial significativa son raras en estos pacientes. Los enfermos con anticuerpos antitopoisomerasa I tienen una menor supervivencia en comparación con los que no tienen este anticuerpo, en tanto que los pacientes con anticuerpos anticentrómero tienen una mejor sobrevivencia que aquellos que no presentan este anticuerpo.

No se ha documentado alguna intervención patogénica directa de los autoanticuerpos relacionados con la ES; sin embargo, estudios recientes indican que los títulos de anticuerpos se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y fluctúan con la actividad de ésta.

Ag. Diana	Forma ES	Clínica relacionada
Topoisomerasa I	ESD	Neumopatía intersticial, afección cardíaca, crisis renal esclerodérmica
Proteínas centrómeras	ESL	Isquemia digital, calcinosis, HAP aislada
U3-RNP	ESD	HAP, neumopatía intersticial, crisis renal esclerodérmica, miositis
Th/T0	ESL	Neumopatía intersticial, HAP
PM/ScI	ESL	Calcinosis, miositis
U1-RNP	EMTC	HAP
Polimerasa-RNA III	ESD	Afección difusa de la piel, crisis renal esclerodérmica

**Tabla 4. Autoanticuerpos en ES. (Ag= antígeno)**

## **I.7. TRATAMIENTO, EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ESCLEROSIS SISTÉMICA**

### ***A) Generalidades del tratamiento:***

Al tratarse de una enfermedad de etiología desconocida, hasta el momento, no se ha demostrado que ningún tratamiento específico modifique en grado importante la evolución natural en la ES. No existe por tanto tratamiento curativo, aunque, las múltiples intervenciones llevadas a cabo para tratar muchos de los síntomas derivados de las distintas manifestaciones de la enfermedad, sí han demostrado su eficacia, no sólo en el control de la sintomatología, sino también en tornar lento el avance de la afectación sobre órganos y sistemas (Allanore et al 2007).

Se ha observado una reducción significativa en la mortalidad relacionada con la enfermedad durante los últimos 25 años. Debido a la heterogeneidad notable en los cuadros clínicos, los pacientes con ES requieren investigación cuidadosa, y la evaluación y los enfoques terapéuticos deben ajustarse de forma individual de acuerdo con las necesidades específicas de cada paciente.

El tratamiento óptimo incorpora los siguientes principios: diagnóstico rápido y preciso; clasificación y estratificación del riesgo con base en la valoración clínica y los datos de laboratorio; reconocimiento de las complicaciones de órganos en las primeras etapas y valoración de su magnitud, gravedad y posibilidad de deterioro; vigilancia periódica constante para valorar evolución, actividad de la enfermedad y respuesta al tratamiento, y formación constante del paciente.

Para minimizar la lesión orgánica irreversible debe asumirse una actitud activa en el control de las complicaciones potencialmente fatales, con detección sistemática periódica e instauración de intervenciones terapéuticas apropiadas a la mayor brevedad posible.

En vista de la naturaleza tan compleja y multiorgánica de la ES, es recomendable un enfoque integral que incorpore la asistencia por especialistas de múltiples disciplinas. La mayoría de los pacientes se tratan con combinaciones de medicamentos que ejercen su acción en diferentes aspectos de la enfermedad.

Es importante que los pacientes se familiaricen con toda la gama de complicaciones potenciales, que comprendan con detalle las opciones terapéuticas y la evolución natural de la enfermedad y que se les estimule para que colaboren con sus médicos en su tratamiento. Es típico que esto requiera de una relación a largo plazo entre el paciente y el médico, con asesoría y estímulo constante.

### ***B) Tratamiento modificador de la enfermedad:***

Los ***glucocorticoides*** disminuyen la rigidez y el dolor en los pacientes con ESD en las etapas iniciales pero no influyen en el avance de la afección de la piel o de órganos internos. Asimismo, el empleo de glucocorticoides en dosis altas conlleva un mayor riesgo de crisis renal esclerodérmica. Por tanto, se evitará en lo posible los glucocorticoides; cuando sea absolutamente necesario se administrarán a la dosis más baja posible y sólo por periodos breves.

También se ha estudiado bastante la ***ciclofosfamida***, dada su eficacia en el tratamiento de la vasculitis, lupus eritematoso generalizado y otras enfermedades autoinmunitarias.

Se ha valorado la eficacia de la ciclofosfamida oral diaria e intravenosa intermitente en bolos, en la NI relacionada con ES, demostrándose que la ciclofosfamida disminuye el avance de la NI en pacientes con enfermedad sintomática incipiente, y logrando la estabilización con una mejoría modesta de las pruebas funcionales respiratorias y de las alteraciones observadas en la TACAR. Asimismo, se ha observado una mejoría en la magnitud de la induración cutánea.



La ciclofosfamida en general se administra durante 6 a 12 meses, pero no se ha establecido la duración óptima del tratamiento. Los beneficios de la ciclofosfamida deben sopesarse considerando su toxicidad potencial. Los efectos adversos reconocidos incluyen supresión de la médula ósea, infecciones oportunistas, cistitis hemorrágica y cáncer vesical, insuficiencia ovárica prematura y tumores malignos secundarios de aparición tardía.

Otros fármaco empleado a pequeña escala, es el **metotrexato**, un antimetabolito utilizado ampliamente en el tratamiento de la artritis reumatoide; pero los efectos profibróticos potenciales del metotrexato, manifestados como cirrosis hepática rara y neumopatía intersticial, despiertan preocupación en torno a su empleo en un trastorno cuya manifestación principal es la *fibrosis*.

La inmunomodulación terapéutica de la ES con el empleo de inmunosupresores como la **ciclosporina**, **azatioprina** o la **rapamicina** en la actualidad no está bien respaldada por los estudios publicados en la literatura sobre el tema.

Se ha llevado a cabo la ablación inmunitaria utilizando quimioterapia en dosis elevadas, seguida de la reconstitución con célula madre periférica análoga, en pacientes con ES. Dado que estudios no comparativos han demostrado que el trasplante de célula madre en enfermos de ESD y un pronóstico desfavorable se acompañó de una respuesta clínica variable, esta forma de intervención en la actualidad, en vista de su sustancial morbilidad y mortalidad, en la ES se considera en etapa experimental.

En virtud de que la fibrosis generalizada de los tejidos produce lesión orgánica progresiva en la ESD, los fármacos que interfieren en el proceso fibrótico representan un enfoque razonable en el tratamiento. Se ha utilizado ampliamente la **D-penicilamina** en la ES, habiéndose demostrado que debido a su actividad inmunosupresora y capacidad para prevenir el enlace cruzado de fibras de colágeno extracelular, la D-penicilamina estabilizó y mejoró la induración de la piel,

previno la nueva afección de órganos internos y mejoró la supervivencia; y es por tanto en la actualidad en el *tratamiento de elección* en la fibrosis cutánea establecida.

### **C) Tratamiento de la afectación de órganos:**

**C.1) Afección vascular:** El objetivo del tratamiento vascular es controlar los episodios de fenómeno de Raynaud, prevenir la aparición e intensificar la curación de las complicaciones isquémicas y lentificar el avance de la vasculopatía ocliterativa.

Para el tratamiento del fenómeno de Raynaud, se recomiendan una serie de medidas generales como no fumar, utilizar prendas tibias, reducir al mínimo la exposición al frío y el estrés, y evitar medicamentos que pudieran desencadenar o exacerbar los episodios vasoespásticos (betabloqueantes, anfetamínicos o ergotamínicos).

Los fármacos recomendados son los **antagonistas de los canales del calcio** como el *nifedipino* o el *diltiazem*, asociados a **antiagregantes**, como el *ácido acetilsalicílico* (AAS) a dosis bajas o el *dipiridamol* (Furst 2000). A pesar de su frecuente uso, muestran una eficacia moderada, y su empleo a menudo es limitado por sus efectos secundarios (palpitaciones, edema gravitacional, mareos).

En casos resistentes al tratamiento vasodilatador, se han empleado también tratamientos **vasoactivos adicionales**, como el empleo de **antagonistas de los receptores adrenérgicos** (prazosina, doxazosina), **nitroglicerina tópica**, **prostaglandinas intravenosas**, o el uso de **inhibidores de la recaptación de serotonina** (fluoxetina, paroxetina) (Coleiro et al 2001).

En los pacientes con ulceraciones isquémicas en los dedos de las manos asociadas al fenómeno de Raynaud, se ha demostrado que el empleo de fármacos como el **antagonista del receptor a la endotelina 1 (bosentan)**, y de **inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (sildenafil)**, disminuye la aparición de nuevas úlceras (Fries et al. 2005; Moore et al. 2007).

La **simpatectomía selectiva de las arterias digitales** es eficaz en algunos pacientes con fenómeno de Raynaud grave asociado a isquemia, en el caso de fracaso de las medidas médicas. Cuando exista oclusión de las arterias radial o cubital, puede estar indicada la revascularización microquirúrgica. En algunos casos, es necesaria la amputación.

El tratamiento empírico a largo plazo con **estatinas** y **antioxidantes** puede retardar la evolución de la lesión vascular y la obliteración.

Tratamiento de complicaciones gastrointestinales.

**C.2) Afectación gastrointestinal:** El RGE suele ser la principal manifestación clínica de los pacientes con ES, e incluso está presente aun cuando no hay síntomas. Se recomendará a los pacientes que eleven la cabecera de la cama y que ingieran comidas pequeñas y frecuentes.

Los **inhibidores de la bomba de protones** (omeprazol) y los **antagonistas de los receptores H2** (ranitidina) son eficaces y están indicados en el tratamiento del RGE y la esofagitis péptica; siendo necesario administrarlos muchas veces en dosis relativamente elevadas. En casos evolucionados, cuando se establece una estenosis péptica esofágica, están indicadas las **dilataciones periódicas por vía endoscópica**.

La hemorragia recidivante por ectasia vascular en el antro gástrico (estómago en sandía) es susceptible de tratamiento mediante *fotocoagulación con láser*.

La proliferación bacteriana debida a dismotilidad del intestino delgado produce meteorismo y diarrea y puede llevar a absorción deficiente y desnutrición grave. El tratamiento intensivo con esquemas breves de *antibióticos de amplio espectro* que se rotan, como *metronidazol*, *eritromicina* y *tetraciclina*, permite erradicar la proliferación bacteriana. La *nutrición parenteral* estará indicada cuando sobreviene desnutrición. La hipomotilidad crónica del intestino delgado responde al tratamiento con *proquinéticos (octreótido)*.

**C.3) Tratamiento de la afectación pulmonar:** La presencia de afectación pulmonar intersticial en forma de *alveolitis*, requiere la terapia conjunta con *corticoides (prednisona)* e *inmunosupresores (ciclofosfamida)* (Tashkin et al. 2006). También se puede emplear el *micofenolato de mofetilo* (Plastiras et al. 2006).

A los pacientes con ES se les vigilará con regularidad para detectar la presentación de HAP. El tratamiento de la HAP se desarrolla ampliamente en el capítulo correspondiente.

El trasplante pulmonar sigue siendo una opción con fines curativos en algunos casos de ES cuando la fibrosis pulmonar está establecida y no responden al tratamiento.

**C.4) Tratamiento de la crisis renal:** La crisis renal esclerodérmica representa una urgencia médica en virtud de que su pronóstico depende en gran parte de la magnitud de la lesión renal en el momento que se inicia el tratamiento intensivo. Por tanto, es esencial el reconocimiento inmediato de la crisis renal esclerodérmica inminente o incipiente, y se hará lo posible por evitar su presentación.

En la crisis renal, los fármacos de elección son los ***inhibidores de la enzima convertora de angiotensina*** (IECAs), o en su defecto los *antagonistas de los receptores de angiotensina II* (ARA-II); sólo o asociados a nifedipino o nitroprusiato intravenoso.

Es importante evitar fármacos *nefrotóxicos* como los *antiinflamatorios no esteroideos* (AINEs) y en la medida de lo posible los *glucocorticoides*. La hipertensión arterial (HTA) asociada a ES responde bien a los IECAs, siendo éstos de primera elección, pudiendo potenciar el tratamiento con *alfabloqueantes* (doxazosina) para el mejor control de la HTA.

La diálisis a corto plazo puede ser apropiada, sobre todo porque puede ocurrir una recuperación renal sustancial después de la crisis renal, y es posible que los pacientes puedan suspender la diálisis. El trasplante renal se considera en los enfermos que no pueden interrumpir la diálisis después de uno a dos años.

**C.5) Tratamiento de las lesiones cutáneas:** Dado que la afección de la piel en la ES, se estabiliza y puede incluso experimentar regresión espontánea con el tiempo, el tratamiento global de la enfermedad no estará determinado por sus manifestaciones cutáneas.

Los síntomas inflamatorios de la afección cutánea incipiente pueden controlarse eficazmente con *antihistamínicos generales* y el empleo cauteloso de *glucocorticoides en dosis bajas* (<5 mg/día de prednisona) por periodos breves, siendo conveniente que se evita al máximo la sequedad de la piel con empleo de pomadas hidratantes y aceites de baño.

Los estudios retrospectivos han demostrado que la **D-penicilamina** redujo la magnitud y la evolución de la induración cutánea; sin embargo, estos beneficios no pudieron fundamentarse en un ensayo prospectivo comparativo. Asimismo, se ha demostrado que la **ciclofosfamida** y el **metotrexato** tienen efectos modestos en la induración de la piel.

La telangiectasia plantea un problema estético, sobre todo cuando ocurre en la cara. El tratamiento a base de *láser con colorante pulsado* es eficaz.

Las ulceraciones en las yemas de los dedos habrán de protegerse mediante apósitos oclusivos para favorecer la cicatrización y evitar la infección. Las úlceras cutáneas infectadas se tratan con *antibióticos tópicos*. El desbridamiento quirúrgico en ocasiones es necesario. No se ha demostrado que algún tratamiento sea eficaz para prevenir la formación de depósitos de calcio en los tejidos blandos o para favorecer su disolución.

**C.6) Tratamiento de la afectación musculoesquelética:** Para la miositis, se recomienda la utilización de *prednisona* a dosis de 1 mg/kg de peso/día. Las artralgias, artritis o tendosinovitis, requieren el uso de AINEs (con precaución) y el reposo.

**C.7) Tratamiento de la afectación cardíaca:** La *pericarditis* se trata con AINEs, y en caso de ausencia de respuesta tras 48-72 horas de tratamiento, está indicado el empleo de *prednisona*. Las situaciones de insuficiencia cardíaca requerirán de las medidas terapéuticas específicas en tal caso.

## ***D) EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LA ES:***

La evolución natural de la ES es muy variable y difícil de predecir, sobre todo en las primeras etapas, cuando no está claro el subtipo de enfermedad específica, forma cutánea difusa o limitada. Los pacientes con ESD tienen una enfermedad de evolución más rápida y un peor pronóstico que aquellos con ESL.

En la ESD, los síntomas inflamatorios iniciales como fatiga, edema, artralgias y prurito, tienden a desaparecer dos a cuatro años después del inicio de la enfermedad, y el grado de engrosamiento de la piel alcanza una meseta después de la cual por lo general muestra una regresión lenta. Durante la etapa edematosa incipiente, que por lo general dura menos de tres años, sobreviene y avanza la afección de órganos viscerales. La crisis renal esclerodérmica casi siempre ocurre en los primeros cuatro años de iniciada la enfermedad.

En la etapa tardía de la ESD (más de seis años), la piel suele ser blanda y atrófica. Es característico que ocurra regresión de la lesión cutánea en un orden que es inverso a la afección inicial, con reblandecimiento en el tronco seguido de la parte proximal y luego distal de las extremidades. La esclerodactilia y las contracturas de los dedos de las manos por lo general persisten. Son comunes la telangiectasia cutánea y la calcinosis.

Los pacientes con ESL tienen una evolución clínica diferente y conlleva un mejor pronóstico. En este subgrupo, es típico que el fenómeno de Raynaud anteceda a otras manifestaciones de la enfermedad por años e incluso decenios. Las complicaciones de órganos viscerales como la HAP sobrevienen en una etapa tardía y tienden a una evolución lenta.

La ES, en sus dos formas principales, conlleva un aumento sustancial de la mortalidad, siendo las tasas de mortalidad ajustadas por edad y sexo de cinco a ocho tantos más elevadas que en la población general.

Las principales causas de defunción en la ES son la HAP, la fibrosis pulmonar (foto derecha) y la crisis renal esclerodérmica. En las últimas décadas se ha observado un cambio en el patrón de mortalidad, con un descenso significativo en las derivadas de crisis renales y un aumento en las producidas por complicaciones pulmonares (Stten et al. 2007).



Los **indicadores de mal pronóstico** en estos pacientes son, *sexo masculino, edad de inicio de la enfermedad más avanzada, raza negra, engrosamiento difuso de la piel con afección troncal* (foto izquierda) *datos de afección significativa o progresiva de órganos viscerales y la presentación de anticuerpos de topoisomerasa I (Scl-70)*. (Simeon et al 1997; Ferri et al. 2002; Teixeira et al. 2007).

La gravedad de la HAP por sí sola guarda una importante relación con la mortalidad, y los pacientes con ES que tuvieron una PAPs > 45 mmHg mostraron una supervivencia a tres años del 33%. Es por ello, que el estudio y diagnóstico precoz de la HAP sean la base para mejorar la supervivencia de estos pacientes.



## **II. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR**

---

## II.1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) es una elevación anormal de la presión arterial pulmonar (PAP) que puede encontrarse en diversas situaciones clínicas, y que se ha definido clásicamente por la elevación crónica de la PAP media ( $PAP_m$ )  $> 25$  mmHg en reposo o  $> 30$  mmHg durante el ejercicio (Hatano et al 1975).

Este valor de  $PAP_m$  superior a 25 mm Hg en reposo medido por cateterismo se ha utilizado para seleccionar a pacientes en los ensayos controlados de distribución aleatoria y registros de HP (Humbert M et al. 2006, Peacock et al. 2007). La reciente reevaluación de los datos disponibles ha demostrado que la  $PAP_m$  normal en reposo es  $14 \pm 3$  mmHg, con un límite máximo normal de aproximadamente 20 mmHg (Badesch et al. 2009). La importancia de una PAP normal entre 21 y 24 mmHg no está clara y los datos publicados no respaldan de forma concluyente la definición de la HP durante el ejercicio como una  $PAP_m > 30$  mmHg calculada por cateterismo derecho; de hecho, en individuos sanos se pueden llegar a alcanzar valores muchos más altos (Hachulla et al. 2005, Bidart et al 2007, Kovacs et al 2009). Es por eso que en este momento existe cierta controversia al respecto y no se puede proporcionar una definición exacta para la HP durante el ejercicio calculada por cateterismo cardiaco derecho (Galiè et al. 2009)

La HP es una enfermedad de curso progresivo y mal pronóstico para la que no existe un tratamiento curativo. Se caracteriza principalmente por la proliferación obstructiva de las capas media e íntima de las arteriolas pulmonares. La elevación consiguiente de la resistencia vascular pulmonar (RVP) conduce a la disfunción y finalmente al fracaso del ventrículo derecho (VD) y al fallecimiento del paciente (Galiè et al. 2004; Simonneau et al 2004). Actualmente, la existencia de tratamientos más específicos y el avance en las técnicas diagnósticas han permitido aumentar la esperanza de vida de los pacientes afectados de HP sobre la

existente en décadas pasadas; como a principios de los ochenta, en donde la media de vida tras el diagnóstico de los pacientes de hipertensión pulmonar primaria no superaba los 3 años (D`Alonzo et al 1991). A pesar de ello, sigue siendo la principal causa de mortalidad en muchos procesos y es el diagnóstico precoz y el desarrollo de nuevas terapias, objeto de incesante investigación al respecto.

La definición de HP que hoy es conocida y aceptada por todos tiene sus comienzos a finales del siglo XIX. Es Romberg en 1891 quien describe la HP por primera vez en la necropsia de un paciente con fallo cardíaco derecho, como una «*esclerosis de las arterias pulmonares de origen indeterminado*». Posteriormente, a mediados del siglo pasado, Dresdale (Dresdale et al 1951) acuñó el término «*hipertensión arterial pulmonar primaria*» para identificar un grupo de pacientes en los que se comprobaba una vasculopatía hipertensiva limitada a la circulación pulmonar sin ninguna causa demostrable, en contraposición a la «*hipertensión arterial pulmonar secundaria*» que se relacionaba con la observada en las alteraciones parenquimatosas pulmonares, la enfermedad tromboembólica y la patología cardíaca evolucionada.

Fue posteriormente Paul Wood (Wood 1952) quien la describió como un cuadro predominante en mujeres de 20 a 30 años, aunque también observable a mayor edad y en hombres, que se caracterizaba por clínica de disnea de comienzo insidioso con hipertensión pulmonar que atribuyó a vasoconstricción pues respondía a la acetilcolina, señalando a su vez, que se llegaba al diagnóstico cuando la enfermedad ya está avanzada.

En un primer momento de clasificación de la HP, durante el *Primer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar* (Génova 1973), se establecieron 2 categorías para la HP. La primera denominada «*hipertensión arterial pulmonar primaria*», cuando se excluían todas las causas conocidas y definida por un valor de PAPm >

25 mm Hg en reposo y una presión capilar enclavada (PCP) < 15 mm Hg; y por otro lado, la «*hipertensión pulmonar secundaria*».

En años posteriores, durante la *Segunda Reunión Mundial de Hipertensión Pulmonar* celebrada en la localidad de Evian (Francia) en 1998, se elaboró la conocida como “*Clasificación Evian de la HP*” (Rich S., 1998), más descriptiva que la anteriormente aceptada y que permitía una mejor orientación en el proceso diagnóstico y el tratamiento. Esta clasificación establecía 5 grupos clínicos: el primero de ellos contemplaba a la *hipertensión arterial pulmonar* propiamente dicha, que incluía tanto la *forma primaria* (esporádica y familiar) como la *asociada* (consumo de anorexígenos, infección VIH, hipertensión portal y enfermedades autoinmunes sistémicas). El resto de los grupos hacía referencia a aquellas formas de HP secundarias a enfermedades del corazón izquierdo, neumopatías, tromboembolismo crónico o patología vascular pulmonar (Gómez-Sánchez MA et al. 2002)

Para evitar esta confusión, en la clasificación de Venecia (2003) (Simonneau et al. 2004) se abandonaron los términos tanto «secundaria» como «primaria», sustituido actualmente por «*idiopática* », y sobre los 5 grupos etiológicos establecidos previamente en Evian, se realizaron algunos cambios que recientemente han sido nuevamente actualizados en el *4º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar* celebrado en Febrero de 2008 en la localidad de Dana Point (California, EEUU) (Simonneau G. et al 2009). Esta nueva clasificación clínica aporta algunas modificaciones de tipo conceptual con respecto a las anteriores. Para evitar posibles confusiones entre los términos *Hipertensión pulmonar* (HP) e *Hipertensión arterial pulmonar* (HAP), se define a la HAP (grupo 1) como una enfermedad clínica caracterizada por la presencia de HP precapilar en ausencia de otras causas de HP precapilar, como la HP causada por enfermedades pulmonares (grupo 3), HP tromboembólica crónica (grupo 4) u otras enfermedades raras (grupo 5) (Esquema 1) (Galié N et al .2009)

Definición	Características	Grupos clínicos <sup>b</sup>
Hipertensión pulmonar (HP) HP precapilar	PAP media $\geq$ 25 mmHg PAP media $\geq$ 25 mmHg PEP $\leq$ 15 mmHg; GC normal o reducido <sup>c</sup>	Todos 1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP causada por enfermedades pulmonares 4. HP tromboembólica crónica 5. HP por mecanismo poco claro o multifactorial
HP poscapilar Pasiva Reactiva (fuera de proporción)	PAP media $\geq$ 25 mmHg; PEP > 15 mmHg; GC normal o reducido <sup>c</sup> GPT $\leq$ 12 mmHg GPT > 12 mmHg	2. HP causada por cardiopatía izquierda

GC: gasto cardiaco; GPT: gradiente de presión transpulmonar (PAP media – PEP media); PAP: presión arterial pulmonar; PEP: presión de enclavamiento pulmonar.

<sup>a</sup>Todos los valores medidos en reposo.

<sup>b</sup>Según la tabla 4.

<sup>c</sup>Puede haber un GC alto en casos de enfermedad hiperquinética, como los cortocircuitos sistémicos-pulmonares (solo en la circulación pulmonar), la anemia, el hipertiroidismo, etc.

### Esquema 1. Definiciones Hemodinámicas de la HP (valores en reposo)

La mayoría de los cambios afectan al grupo 1 (Hipertensión Arterial Pulmonar), en donde destaca la sustitución del término *Hipertensión arterial pulmonar familiar* (HAPF) por el de HAP *heredable*, en base a que se han identificado mutaciones genéticas específicas en casos esporádicos sin antecedentes familiares. Este aspecto se tratará más adelante en el capítulo de fisiopatología de la HAP. También se ha actualizado la clasificación de las cardiopatías congénitas causantes de HAP, para incluir tanto el aspecto clínico como el anatómico y fisiopatológico, aunque no son objetos de estudio en este trabajo.

La HAP *asociada* (HAPA) incluye enfermedades que pueden tener una presentación clínica similar a la HAP *idiopática esporádica* (HAPI) con manifestaciones histopatológicas similares y que también se explicarán en el apartado de fisiopatología de la HAP. En la HAPA están incluidos la mayoría de los pacientes con HAP del grupo 1 y dentro de ellas, la más frecuente es la HAPA a conectivopatías, siendo en este contexto donde nos encontramos nosotros: punto 1.4 de la Clasificación de Dana Point. (Esquema 2)

De aquí en adelante, trataremos la fisiopatología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar propiamente dicha (HAP), centrándonos de forma específica en la asociada a conectivopatías, en donde la esclerosis sistémica es la principal protagonista.

## **ESQUEMA 2: CLASIFICACIÓN ACTUALIZADA DE LA HIPERTESIÓN PULMONAR**

(Dana Point ,2008)

### **1. Hipertensión Arterial Pulmonar**

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Hereditaria (BMP2 / ALK1 / Endoglin / Desconocida)
- 1.3. Inducida por drogas o toxinas
- 1.4. Asociada (HAPA) a: conectivopatías, infección VIH, Hipertensión portal, cortocircuito sistémico-pulmonar por enfermedad cardíaca congénita, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica.
- 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
- 1.6. (1') Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar.

### **2. Hipertensión Pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda**

- 2.1. Disfunción sistólica
- 2.2. Disfunción diastólica
- 2.3. Valvulopatías

### **3. Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia**

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos.
- 3.4. Síndrome de apnea obstructiva del sueño y enfermedades con hipoventilación alveolar
- 3.5. Exposición crónica a elevada altitud
- 3.6. Asociada a anomalías del desarrollo

### **4. Hipertensión Pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica**

### **5. Hipertensión Pulmonar de causa no aclarada o mecanismo multifactorial**

- 5.1. Enfermedades hematológicas: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Enfermedades sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis, neurofibromatosis
- 5.3. Enfermedades metabólicas: depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas.
- 5.4. Otras: Obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, diálisis crónica

## II.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Las alteraciones fisiopatológicas que caracterizan a la HAP en sus distintas formas, se fundamentan en el incremento de la resistencia vascular pulmonar (obstrucción progresiva de arterias pulmonares pequeñas y arteriolas) que conduce al aumento de la postcarga ventricular derecha, insuficiencia cardíaca y muerte prematura.

Aunque los procesos biopatológicos responsables del inicio y progresión de estos cambios obstructivos vasculares pulmonares en la HAP no son bien conocidos, sí se reconoce que los distintos tipos de HAP los comparten, dada la frecuente similitud de las lesiones anatomopatológicas encontradas (Humbert et al 2004), siendo la obstrucción de la microcirculación pulmonar el hallazgo común a todos ellos (Pietra et al 2004).

Entre los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el incremento de la resistencia vascular pulmonar, podemos destacar los siguientes grupos: 1) *Vasoconstricción*, 2) *Remodelación proliferativa de la pared del vaso pulmonar*, 3) *Inflamación*, 4) *Trombosis* y 5) *Genéticos*.

Todos ellos provocarán cambios hemodinámicos y estructurales cardíacos progresivos, y de su conocimiento se deriva el poder entender mejor la fisiopatología y las manifestaciones clínicas consiguientes, pudiendo comprender así los efectos terapéuticos de los fármacos que se emplean en el manejo de la enfermedad (anticálcicos, prostanoídes, inhibidores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa, anticoagulantes, diuréticos, inotrópicos, oxígeno) y las posibilidades futuras. Dichos mecanismos, se exponen a continuación:

## 1. Vasoconstricción

Clásicamente se ha considerado uno de los mecanismos principales y primeros componentes del proceso de la HAP y la mayoría de las estrategias terapéuticas han ido y van dirigidas a combatirla; pero su papel no es igual de relevante en todos los tipos de HAP (solo un 10% de los pacientes responden a los test vasodilatadores agudos, generalmente la HAP idiopática).

La vasoconstricción pulmonar excesiva se ha relacionado con: a) alteración de los canales del K<sup>+</sup> en las células musculares lisas (Yuan et al 1998), b) disfunción endotelial (Budhiraja et al 2004) y c) cambios en los niveles plasmáticos de sustancias vasoactivas (Petkov et al 2003):

**a. Alteración de los canales de K<sup>+</sup>:** Provoca aumento de calcio intracelular con activación del aparato contráctil provocando vasoconstricción y posiblemente iniciando la proliferación de células musculares lisas.

**b. Disfunción endotelial:** Las células endoteliales modulan la actividad de las células musculares lisas a través de la producción de vasodilatadores/antimicóticos, como la prostaciclina y el óxido nítrico (NO) y de vasoconstrictores/mitógenos, como el tromboxano A<sub>2</sub> y la endotelina-1 (ET-1). La disfunción endotelial produce un desbalance con sobreexpresión de tromboxano A<sub>2</sub> y la ET-1. El NO actúa elevando los niveles de GMPc, que tienen efecto vasodilatador. Esta es degradada por fosfodiesterasas (predominantemente la 5 - PDE5-) modulando sus efectos biológicos. El NO, generado por la actividad catalítica de la NO sintasa endotelial (eNOS) sobre la L-arginina, modula la función y estructura vascular. Para la activación óptima, la eNOS se debe unir a una invaginación de la superficie de membrana plasmática conocida como *caveola*, presente en varios tipos de células, incluidas las endoteliales. La caveolina-1, proteína mayor del complejo *caveola*, regula la actividad de la eNOS, siendo el medio por el que podría jugar en papel importante en la patogenia de la HAP (Mathew et al 2007).



**c. Cambios en los niveles plasmáticos de sustancias vasoactivas:** En pacientes con HAP se han detectado alteraciones en los procesos metabólicos relacionados con la Serotonina (5-HT) (potente vasoconstrictor pulmonar almacenado en las plaquetas y mitógeno de células musculares lisas), observándose niveles plasmáticos elevados de 5-HT y disminución de Péptido Intestinal Vasoactivo (VIP) (potente sustancia vasodilatadora y antiproliferativa) captada por el tejido pulmonar (Eddahibi et al 2001).

## 2. Remodelación Vascular Proliferativa

Además de la vasoconstricción, intervienen mecanismos adicionales en la génesis de los cambios hemodinámicos que observados en la HAP, y uno de ellos es la remodelación vascular, tanto arterial como venosa. El proceso de remodelado vascular afecta a todas las capas de la pared del vaso (fig.16) y se caracteriza por cambios proliferativos en los distintos tipos de células (endoteliales, musculares lisas y fibroblastos), generando las lesiones histopatológicas propias de la arteriopatía pulmonar, que incluyen la hipertrofia de la media, engrosamiento de la íntima y de la adventicia, y las lesiones complejas (Humbert et al 2004).

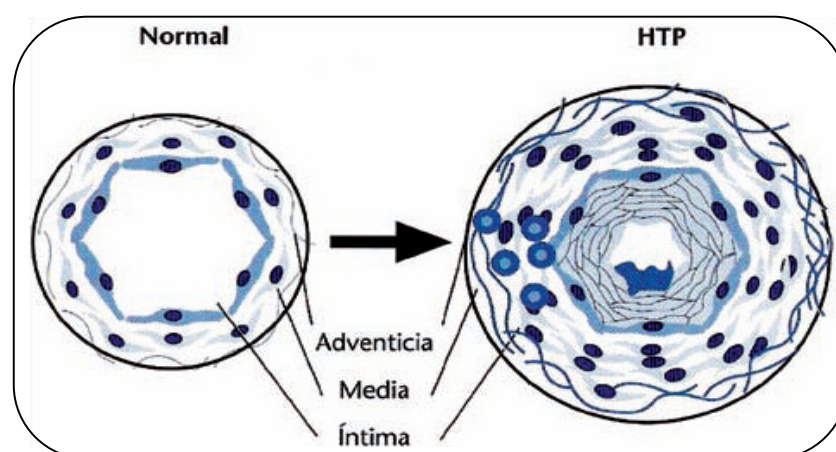


Fig.16 Cambios proliferativos y obstructivos de todas las capas de la pared vascular

**2.1.Remodelación Arterial:** Afecta a las distintas capas de la pared del vaso (fig.2): a) Adventicia y matriz extracelular y b) Cambios proliferativos de la media y de la íntima.

**a. Adventicia y matriz extracelular:** Existe engrosamiento de la adventicia de las arterias pulmonares pequeñas y arteriolas en la HAP junto a un aumento de colágeno, elastina, fibronectina y tenascina de la matriz extracelular con aumento de la rigidez vascular pulmonar (Cowan et al 2000). Se detectan liberación aumentada de mitógenos, como factores de crecimiento de fibroblastos y metaloproteasas las cuales pueden activar las plaquetas y aumentar la formación de vasoconstrictores e inhibir la acción de vasodilatadores endógenos. Existe hiperactivación de factores angiogénicos, como la angiopoyetina-1, que se correlaciona directamente con la severidad de la HAP (Du et al 2003).

**b. Cambios proliferativos de la media y la íntima:**La enfermedad vascular pulmonar se caracteriza por obstrucción progresiva de la luz de las arterias pequeñas y arteriolas debida a hipertrofia de la media y cambios proliferativos de la íntima (concéntricos y/o excéntricos) (fig.18 y 19). El aumento de grosor de la media es debido a acumulación excesiva de células musculares lisas que también emigran a las otras capas contribuyendo a la expansión de la adventicia y a las lesiones obstructivas de la íntima. Mención aparte precisan las lesiones plexiformes típicas de la HAP, similares a los glomérulos renales, que ocurren, al parecer, distalmente a las lesiones obstructivas vasculares.

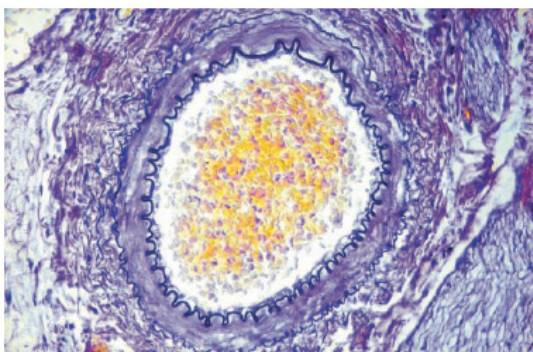


Fig.17 Tinción de Gieson. Arteria pulmonar normal

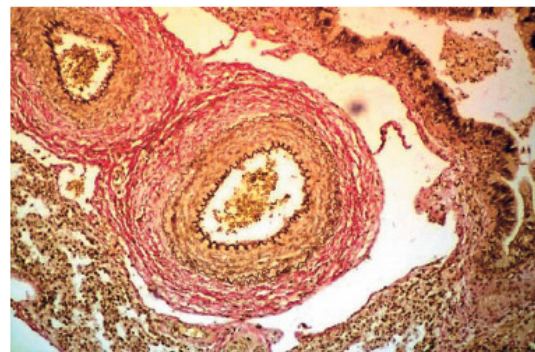


Fig.18. Hipertrofia marcada de la capa muscular

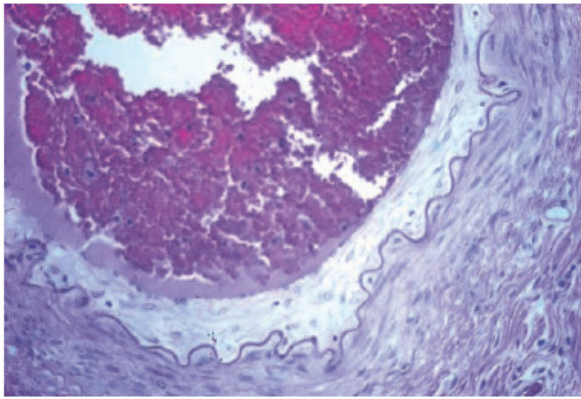


Fig.19. Hiperplasia intimal

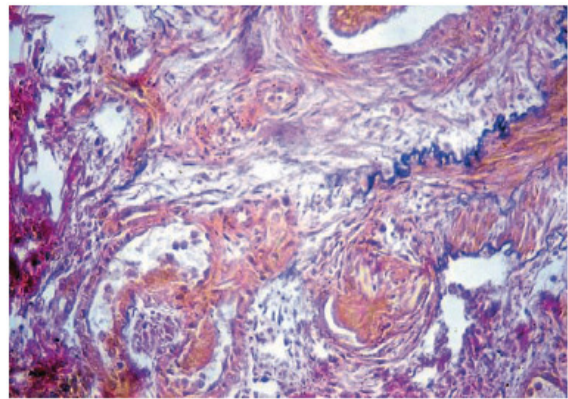


Fig.20. Lesiones plexiformes

- En lo referente a las lesiones complejas, la *lesión plexiforme* (fig.20) es la proliferación focal de canales endoteliales alineados por miofibroblastos, células musculares lisas y matriz extracelular del tejido conectivo. Característicamente, estas lesiones se encuentran en lugares de bifurcación arterial o en el origen de una arteria supranumeraria, distales al engrosamiento intimal obliterativo de la arteria original. La arteritis puede estar asociada con las lesiones plexiformes y se caracteriza por necrosis de la pared arterial con infiltración de células inflamatorias y depósito fibrinoide.
- **2.2.Remodelado Venoso:** Aunque menos llamativos que el remodelado arteriolar, la venopatía oclusiva pulmonar, consistente en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares de distinto tamaño, también está presente en la HAP. La oclusión puede ser sólida o excéntrica. Además la media también puede estar engrosada. Se suele acompañar del remodelado arteriolar.

### **3. Inflamación**

Los mecanismos inflamatorios tienen un papel importante en el inicio y en la progresión de los cambios vasculares de la HAP. Es posible detectar autoanticuerpos circulantes, como anticuerpos antinucleares, así como niveles elevados de citocinas proinflamatorias (Dorfmueller et al 2003).

La histología pulmonar revela presencia de células mononucleares en infiltración linfocitaria en las diversas lesiones plexiformes de la HAP grave. Las células inflamatorias y las citoquinas pueden interactuar con los otros mecanismos que intervienen en la biopatología favoreciendo la mitogénesis y la trombosis (fig.21).

### **4. Trombosis**

Se ha demostrado un estado protrombótico en pacientes con HAP, en parte secundario a la propia tensión ejercida sobre la paredes vasculares, que convierte al endotelio pulmonar en una superficie trombogénica (Friedman et al 1997). También se ha observado la presencia de trombos en la microcirculación y en las arterias pulmonares elásticas.

En pacientes con HAP idiopática se encuentran elevados marcadores de actividad de la trombina (fibrinopéptido A) y la excreción urinaria de metabolitos del tromboxano, que refleja la activación plaquetaria (Christman et al 1992). Es posible que la embolización periférica de los trombos proximales pueda favorecer la progresión de los cambios obstructivos en vasos más pequeños.

No se sabe si la presencia de lesiones microtrombóticas en las arterias pulmonares pequeñas es consecuencia o la causa de la HAP, pero en cualquier caso, los cambios trombóticos probablemente contribuyen a la progresión de la enfermedad.

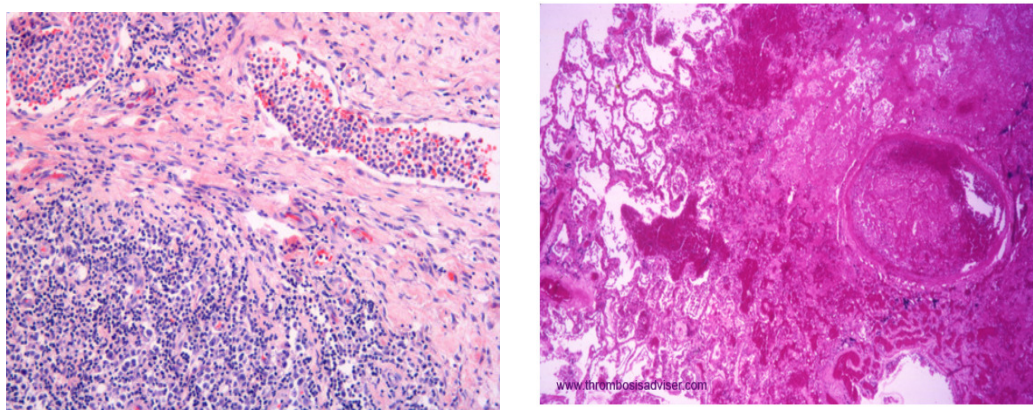


Fig.21. Fenómenos de inflamación y trombosis de la vasculatura pulmonar

## 5. Genética

Un porcentaje considerable de los casos de la HAP, que alcanza hasta el 25% en algunos estudios, puede tener antecedentes de historia familiar. Mutaciones en el gen del receptor tipo II de las proteínas morfogenéticas óseas (BMP2), componente de la familia de los factores de crecimiento celular, han sido identificadas como causantes de la HAP familiar (HAPF), dicho de otra forma, cuando la HAP ocurre en un *contexto familiar*, se detectan mutaciones de línea germinal en el gen de este receptor hasta en un 70% de los casos (Machado et al 2006). Sin embargo, la penetración de la HAPF es escasa (solo el 20% de los portadores del la mutación del BMP2 manifiestan enfermedad), por lo que deben existir otros desencadenantes adicionales o estímulos capaces de alterar el control del crecimiento de las células vasculares pulmonares y el posterior desarrollo de la enfermedad clínica. Estos mecanismos podrían tratarse de mutaciones somáticas secundarias en la vía BMP2 (Thomson et al 2000), polimorfismos de genes relacionados con la HAP, como el gen transportador de la serotonina (Eddahibi et al 2001), gen de la carbamilfosfato sintasa (Pearson et al 2001) o cualquier estímulo capaz de interferir en el control del crecimiento de las células vasculares pulmonares. También pueden estar implicados otros genes relacionados con la vía el Factor de Crecimiento Tumoral Beta (TGF- $\beta$  v), aún por identificar, pero en donde se han identificados mutaciones en los receptores TGF- $\beta$  v y en la

endotelina en pacientes con HAP y antecedentes familiares o personales de telangiectasia hemorrágica hereditaria (Trembath et al 2001, Chaouat et al 2004).

No obstante, en la mayoría de los casos de HAP familiar, existen lagunas e incertidumbre para establecer una clara relación entre las alteraciones genéticas y el desarrollo de HAP (Austin et al 2007, Lane et al 2000). Es por ello, que hoy en día está en desuso el término HAP familiar, siendo modificado por el de *heredable*. Hoy sabemos que las mutaciones del gen del BMPR2 pueden detectarse entre el 11-40% de los casos aparentemente esporádicos, representando así el factor genético más importante que predispone para la HAP

Aunque se han identificado todos estos mecanismos biopatológicos en la patogénesis de la HAP, las interacciones exactas entre ellos (fig.22) para el inicio y la progresión de la enfermedad no son del todo conocidos. Parece estar demostrado que provocan un desequilibrio a favor de los factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores con respecto a los antimitóticos y vasodilatadores, iniciando y perpetuando así los cambios fisiopatológicos y hemodinámicos que conducen al aumento de las RVP, sobrecarga del VD y a su claudicación final, con la consiguiente muerte del paciente.

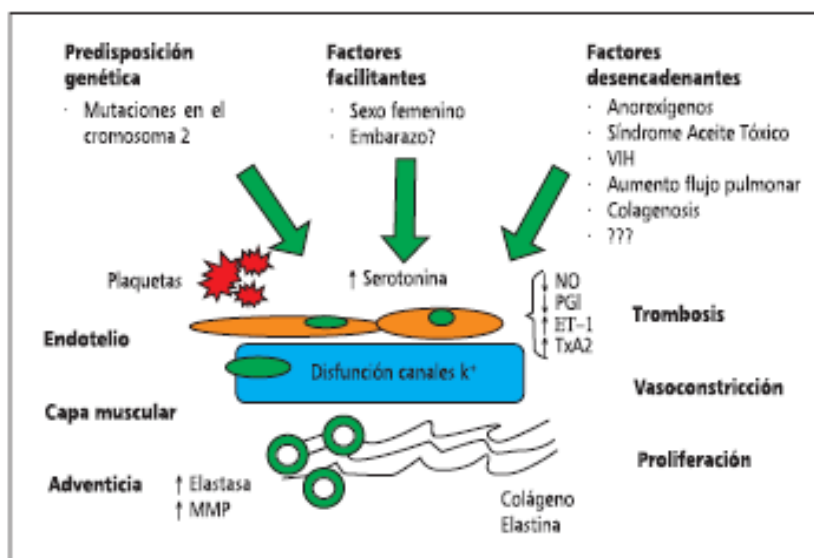


Fig.22. Interacción de los diferentes mecanismos fisiopatológicos en la génesis de la HAP

## **II.3. CAMBIOS HEMODINÁMICOS Y ESTRUCTURALES DEL CORAZÓN EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Los cambios obstructivos fijos y funcionales de los vasos de resistencia pulmonar conducen a una sobrecarga de presión ventricular crónica. Esta provocará insuficiencia cardíaca derecha, principal causa de muerte de los pacientes con HAP grave y uno de los marcadores pronósticos más importantes del proceso (Eddahibi et al 2002).

Los cambios estructurales de las cámaras cardíacas incluyen hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho (VD), agrandamiento auricular derecho y regurgitación tricúspide funcional causada por dilatación del anillo de la válvula y por tracción de las cuerdas tendinosas debido al incremento de la cavidad ventricular. La insuficiencia de la válvula tricúspide provoca una sobrecarga de volumen que presumiblemente también contribuye a provocar mayor dilatación anular y remodelado ventricular derecho (Stephen et al 2008).

No es despreciable para la progresión de la disfunción ventricular la aparición de isquemia miocárdica secundaria a una reducción del flujo coronario por la elevación de la presión ventricular diastólica. El ventrículo izquierdo (VI) también se afecta por la íntima relación anatómica de ambos ventrículos y por su interdependencia funcional. El VI sufre una reducción de sus dimensiones, una reducción en su llenado y desplazamiento hacia la izquierda del tabique interventricular.

Todas estas alteraciones justifican los cambios hemodinámicos y la sintomatología de la enfermedad: disminución del gasto cardíaco y de la presión arterial sistémica en reposo junto a una amortiguación en el incremento de estos durante el ejercicio.

La importancia de la progresión de la insuficiencia de VD sobre la evolución de los pacientes con HAP está demostrada por el impacto pronóstico de la presión auricular derecha, el índice cardíaco y la presión de la arteria pulmonar, los tres determinantes principales de la función de bomba del VD.

El perfil hemodinámico y el pronóstico de los pacientes con HAP están relacionados con las complejas interacciones fisiopatológicas entre la velocidad de progresión (o regresión) de los cambios obstructivos de la circulación pulmonar y la adaptación compensadora del VD sobrecargado.

Inicialmente la hipertrofia ventricular derecha compensa el aumento de la postcarga. El VD empieza a fallar cuando la velocidad de progresión de la postcarga supera los mecanismos compensadores como la hipertrofia y la dilatación.

La evolución particular de cada paciente hacia la insuficiencia cardiaca, es muy individual y depende de factores constitucionales, la evolución de la progresión y la evolución del incremento de la postcarga.

Entre los factores constitucionales, hay evidencia de que determinantes genéticos pueden influir en los cambios estructurales y funcionales compensadores del VD. De hecho se han demostrado que polimorfismos específicos del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) se correlacionan con diferentes velocidades de progresión de la insuficiencia ventricular izquierda en pacientes con miocardiopatía dilatada y también en la disfunción del VD, concretamente, los pacientes con HAP Idiopática con genotipo DD-ECA tienen una peor estabilidad hemodinámica y mayor presencia de disfunción diastólica del VD que los pacientes con el genotipo II o ID. Una posible explicación es una inducción más potente del sistema renina-angiotensina miocárdico que conduciría a un mayor estímulo para el montaje del sarcómeros y una respuesta hipertrófica del VD más apropiada.



La importancia de la evolución del incremento de la postcarga y su velocidad de progresión en la remodelación del VD puede explicar diferencias en la adaptación hemodinámica en diversos tipos de HAP. De hecho en pacientes con cardiopatías congénitas con derivaciones, el VD está adaptado desde el período de vida intrauterina con hipertrofia ventricular derecha fetal «fisiológica» permitiendo una adaptación efectiva durante décadas (como se observa en el Síndrome de Eisenmenger).

En contraste, en pacientes con HAP adquirida durante la vida adulta (como la forma idiopática y la mayoría de formas asociadas) la hipertrofia «compensadora» al parecer es menos apropiada y más corta.

La progresión clínica en relación con los cambios hemodinámicos que ocurren en los pacientes con HAP se han dividido, de un modo hipotético en 3 fases, tal como se muestran de forma esquemática en la figura 23: Asintomática (Preclínica), Sintomática (Clínica) y Progresiva (Terminal). La duración de cada fase puede variar enormemente entre los pacientes y según el tipo de HAP.

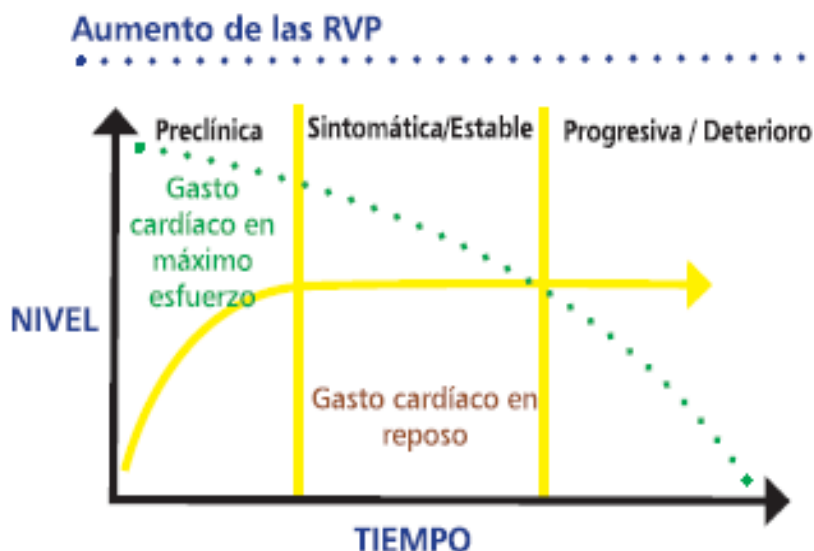


Fig. 23. Progresión clínica hipotética según los cambios hemodinámicos en pacientes con HAP

Se piensa que en la fase asintomática existe un incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar, con la consiguiente sobrecarga de presión en VD y elevación de la presión arterial pulmonar. En esta fase los cambios estructurales compensadores del VD pueden permitir el mantenimiento de una función de bomba apropiada y del gasto cardíaco en reposo o con una actividad física leve o moderada. Sin embargo puede haber limitación al incremento del gasto con esfuerzos intensos y también pueden aparecer síntomas (como episodios sincopales) en esta fase.

El fundamento de nuestro estudio precisamente se basa en conseguir detectar pacientes en este primer estadio de la enfermedad, en donde aún no han desarrollado HAP basal pero pueden hacerlo durante un esfuerzo provocado, pudiendo así identificar pacientes de riesgo sobre los que actuar de forma precoz.

La fase sintomática manifiesta se caracteriza por un mayor incremento de la resistencia vascular pulmonar debido a la progresión de los cambios obstructivos y por una disminución del gasto cardíaco en reposo o en ejercicios leves o moderados, que reflejan el fracaso inicial de la respuesta compensadora del VD.

El diagnóstico en la mayoría de los casos suele hacerse en esta fase y los pacientes presentan diferentes grados de afectación clínica y hemodinámica según la precocidad del diagnóstico.

En la fase de progresión/descompensación, el VD es incapaz de mantener el gasto cardíaco incluso en repos y aparecen signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva grave y mala perfusión de órganos. Los valores de la presión en arteria pulmonar pueden disminuir en esta fase debido a la marcada reducción del gasto cardíaco y el pronóstico del paciente es claramente malo.

## II.4. DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El proceso diagnóstico de HAP debe ser riguroso, iniciándose en la sospecha clínica, continuándose con la aplicación sistemática y lógica de las técnicas y pruebas complementarias para intentar llegar a la etiología de la HAP y clasificar así al paciente en alguno de los grupos conocidos de HAP (Clasificación de Dana Point, 2008), para poder establecer la indicación del tratamiento más adecuado en cada caso y conocer el pronóstico del paciente afecto con HAP.

Generalmente, el diagnóstico se inicia tras la sospecha clínica de un paciente de riesgo, o por hallazgos patológicos en pruebas complementarias realizadas en muchas ocasiones por otros motivos o indicaciones.

De modo didáctico, dividiremos el proceso diagnóstico en 3 apartados: **a) características clínicas, b) pruebas complementarias y c) test funcionales**. Posteriormente se completará el estudio de la HAP con la **evaluación pronóstica** y el **tratamiento de la HAP**.

### **A. CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON HAP:**

Los síntomas producidos por la HAP ocasionan una limitación de las actividades de la vida cotidiana de los pacientes. La valoración objetiva de estos factores es de importancia para determinar la gravedad del proceso en el momento del diagnóstico y establecer un pronóstico, así como, para evaluar la evolución de la enfermedad y la eficacia de las intervenciones terapéuticas.

El grado de limitación en las actividades de la vida cotidiana producido por la enfermedad empleando la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA), que ha sido adaptada a los síntomas que presentan los pacientes con HAP (Rich S et al. 1998).

Se ha demostrado que la clasificación funcional en la escala NYHA se correlaciona con la supervivencia de los pacientes (D'Alonzo GE et al. 1991) y con la respuesta al tratamiento (Rubin LJ 1997).

Por este motivo es importante que en el momento del diagnóstico se registre la clase funcional (CF), a fin de establecer el grado de severidad de la enfermedad y la pauta de tratamiento más adecuada (Tabla 5). En las visitas de seguimiento de estos pacientes, también está indicado el registro de la CF a fin de tener en cuenta una referencia de la evolución del proceso.

<b>Tabla 5. Valoración de la CF en HAP. Adaptada de la NYHA</b>	
<b>CF I</b>	HAP que no produce limitación de la actividad física ordinaria; dicha actividad no produce disnea, fatiga, dolor torácico ni presíncopes.
<b>CF II</b>	HAP que produce ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncopes.
<b>CF III</b>	HAP que produce marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo, pero con actividad incluso menor a la ordinaria presentan disnea, fatiga, dolor torácico o presíncopes.
<b>CF IV</b>	HAP con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia derecha. Existe disnea/fatiga en reposo y son frecuentes síntomas de dolor torácico y episodios pre/sincopales.

El síntoma más frecuente es la *disnea de esfuerzo*, y al igual que la limitación de la actividad física, se va incrementándose en el tiempo y conforme progresa la enfermedad, llega a hacerse a mínimos esfuerzos e incluso de reposo en situaciones terminales.

Para la valoración de la disnea, no es común que se evalúe su intensidad empleando escalas de valoración objetivas en HAP, tal y como se realiza en otras enfermedades respiratorias (Barberá JA et al. 2001). En la valoración de la disnea aguda producida por una actividad determinada suelen emplearse escalas analógico-visuales o escalas categóricas (Borg G. 1982). En la valoración de la disnea crónica pueden emplearse escalas categóricas simples como la del British Medical Research Council (BMRC) o bien cuestionarios multidimensionales más complejos (Mahler DA et al. 1984). En la práctica clínica diaria, puede ser suficiente el empleo de escalas simples como la del BMRC (Tabla 6) o la más comúnmente empleada escala de la NYHA para disnea en los mismo términos que se emplea en la insuficiencia cardíaca izquierda.

<b>Tabla 6. Escala de disnea. Modificada del British Medical Council</b>	
<b>Grado 0</b>	Ausencia de sensación disneica excepto al realizar ejercicio físico intenso
<b>Grado 1</b>	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
<b>Grado 2</b>	Incapacidad para mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
<b>Grado 3</b>	Tener que parar a descansar al andar unos 100 m ò a los pocos minutos de andar en llano
<b>Grado 4</b>	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse.

Otros síntomas frecuentes son el cansancio, astenia, debilidad, distensión abdominal y anorexia; menos frecuentes podemos encontrar la angina y el síncope, aunque como antes se ha dicho, éstos aparecen en fases muy avanzadas de la enfermedad (Rich and Dantzker et al 1987).

En la exploración clínica de estos pacientes encontraremos los hallazgos propios de la enfermedad de base, destacando desde el punto de vista cardiológico la presencia de soplo sistólico de regurgitación tricúspide en borde paraesternal derecho, que se incrementa con la inspiración (maniobra de Rivero-Carballo) y un segundo ruido intenso (Tabla 7).

En fases avanzadas de la HAP, las manifestaciones clínicas corresponden a las derivadas del fallo del VD, con distensión venosa yugular, hepatomegalia, ascitis, edemas y astenia secundaria a la disminución del gasto cardíaco, mejorando la sintomatología de disnea por edema pulmonar, ya que la fibrosis progresiva del lecho vascular pulmonar lo hace más resistente al aumento de la presión capilar pulmonar, protegiendo al intersticio y al alveolo de la congestión pulmonar.

Como antes se ha dicho, unido a estos signos y síntomas, están los propios de la enfermedad basal. Por tanto, en pacientes de riesgo de padecer HAP, debemos buscar la presencia de estos hallazgos para intentar detectar la HAP en fases tempranas, incluso realizando exámenes médicos periódicos si fuera necesario, como postulan algunos autores (MacGregor et al 2001).

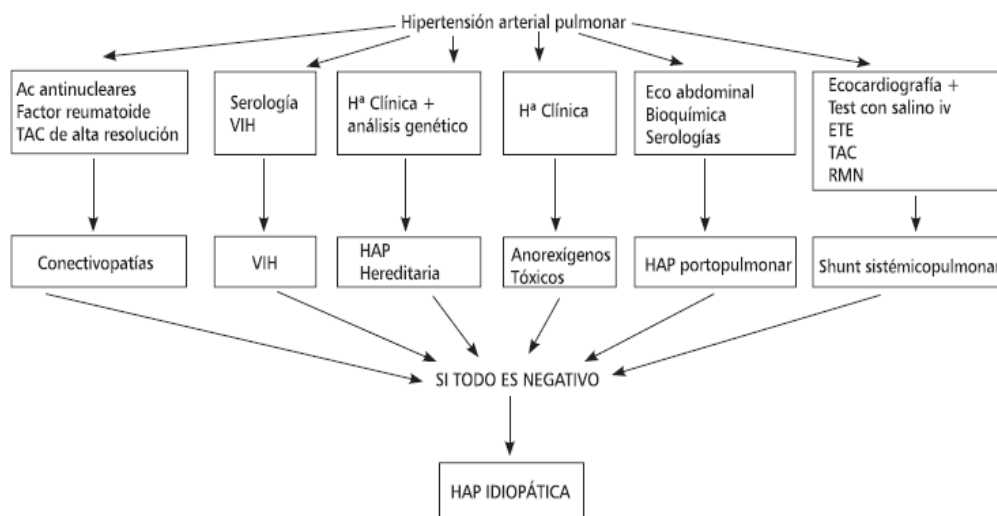
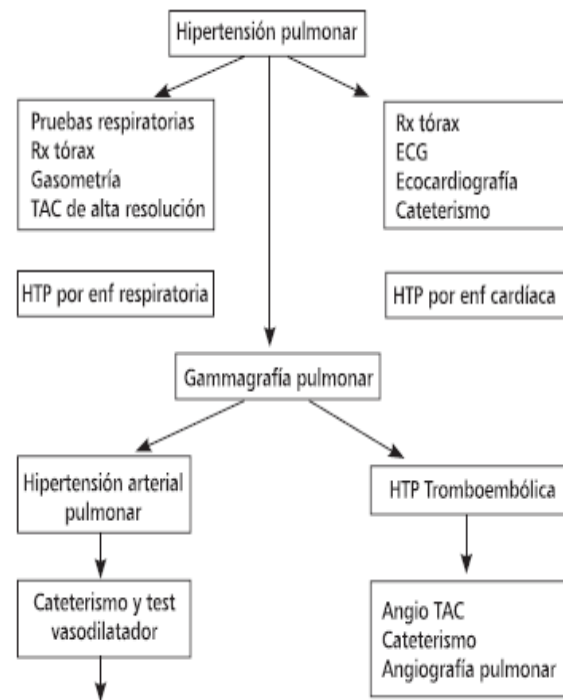
<b>Segundo ruido reforzado en foco pulmonar</b>
<b>Galope ventricular derecho por cuarto tono</b>
<b>Frémido palpable en BPE (Hipertrofia de VD)</b>
<b>Pulso venoso con onda "a"</b>
<b>Pulso venoso con onda "v"</b>
<b>Presión venosa yugular elevada</b>
<b>Signos de insuficiencia cardíaca derecha</b>
<b>Soplo de Graham-Steell</b>
<b>Galope ventricular derecho por tercer tono</b>

**TABLA 7. Signos físicos en la HAP**

## B. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

Ante un paciente con sospecha clínica de padecer HAP, debemos objetivar la presencia de HAP y posteriormente su diagnóstico diferencial con las posibles patologías responsable, llegando al diagnóstico de HAP idiopática cuando el resultado de todas las pruebas complementarias pertinentes es negativo.

Tal como viene reflejado en los esquemas expuestos, para todos los pacientes con sospecha de HAP, el estudio debe iniciarse con la realización de un electrocardiograma (ECG), una radiografía de tórax (RxT) y una ecocardiografía transtorácica (ETT); indicando el resto de estudios complementarios en función de la sospecha clínica inicial y de la etiología más posible para la HAP:



### **B.1. Electrocardiograma:**

Puede mostrar la presencia de hipertrofia de VD (fig.24) y dilatación de aurícula derecha (AD), con patrones qR o qRS en las derivaciones precordiales derechas del ECG. La desviación del eje a la derecha con hipertrofia de VD está presente en el ECG en más del 85% de los casos de HAP (Rich et al 1987), aunque la sensibilidad y especificidad del ECG son bajas, y un trazado normal no excluye la presencia de HAP severa, por lo que, a pesar de su utilidad y la información complementaria que proporciona el ECG no debe ser un método utilizado para la detección ni el control de los pacientes con HAP (Ahearn et al 2002). Las arritmias ventriculares son raras y las supraventriculares, en especial el flúter auricular, suelen estar presentes en fases avanzadas.

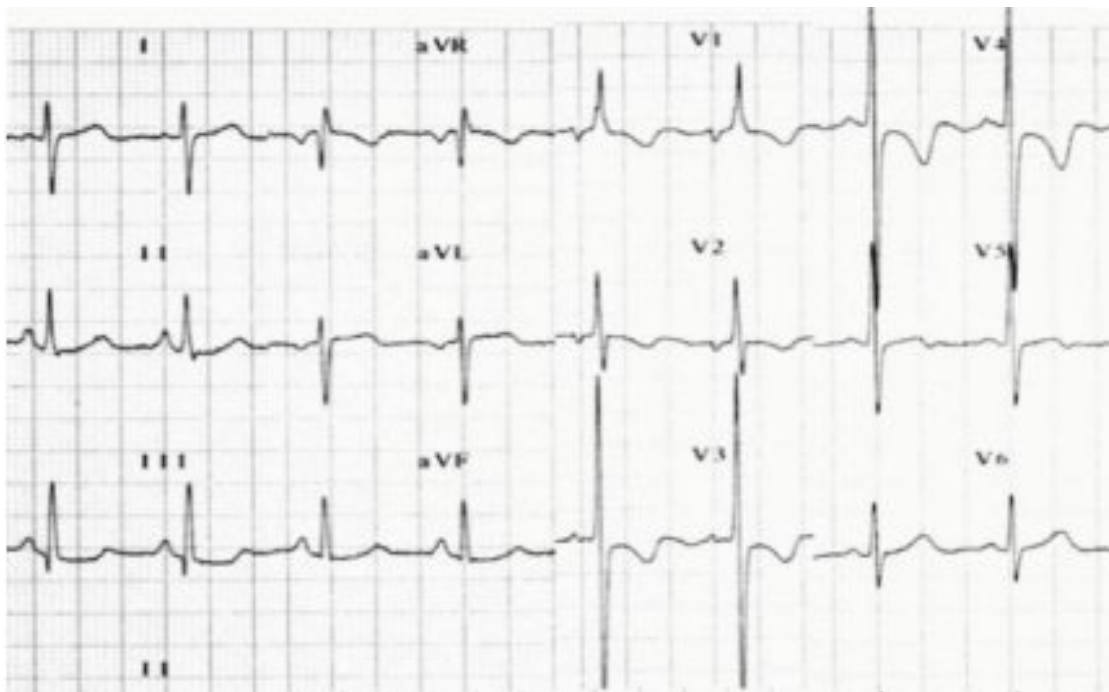


Fig.24. ECG con patrón de Hipertrofia de ventrículo derecho



## **B.2 Radiografía de tórax:**

La mayoría de los pacientes con diagnóstico establecido de HAP presentan alteraciones en la RxT. Los hallazgos más característicos son la dilatación de la arteria pulmonar a nivel central (“cono de la pulmonar”) con amputación de los vasos sanguíneos de la periferia (fig.25). También es frecuente encontrar crecimiento de cavidades derechas (fig.26).

En la RxT se pueden observar causas secundarias de HAP, principalmente la patología del *corazón izquierdo* y alteraciones del parénquima pulmonar como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Al igual que el ECG, la información que aporta la RxT es importante, pero su normalidad no excluye la presencia de HAP en sus formas iniciales o más leves.



**Fig. 25. Dilatación de arteria pulmonar**



**Fig.26. Crecimiento de ventrículo derecho**

### **B.3 Ecocardiografía:**

La ecocardiografía-doppler transtorácica (ETT) es una prueba no invasiva y de fácil acceso, considerada actualmente como técnica de elección para el estudio de pacientes con HAP, tanto en su diagnóstico inicial como en la valoración de la severidad y repercusión cardíaca.

La ETT es además la técnica ideal de screening de la HAP en grupos de riesgo, siendo su aplicación de enorme importancia debido al mal pronóstico de la enfermedad y a que el diagnóstico generalmente se realiza de forma tardía (80% de los casos en clase III-IV con un tiempo medio desde el inicio de los síntomas al diagnóstico de algo más de 3 años) (Humbert et al 2006).

Mediante la ETT podemos estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), a través del cálculo de la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD), que en ausencia de obstrucción al tracto de salida pulmonar es equivalente a la PAPs. Para su estimación, utilizamos la «**Ecuación de Bernouille**», que establece que el gradiente de presión ( $\Delta P$ ) generado entre dos cámaras, es igual a cuatro veces el cuadrado de la velocidad ( $v$ ) del flujo a su través:

$$\Delta P = 4 \cdot V^2$$

En función de lo expuesto, la PAPs se obtiene tras calcular la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea ( $V_{\max RT}$ ) y sumando el valor estimativo de la presión existente en la aurícula derecha (PAD), tomando como valor estándar 5-6 mm Hg, para condiciones normales de tamaño y de colapso inspiratorio de la vena cava inferior (Ommen et al 2000):

$$\text{PAPs} = \text{PSVD} = 4 \cdot (\text{V max RT})^2 + \text{PAD}$$

Una dificultad técnica de la ETT es la visualización de un flujo de RT lo suficientemente válido para la obtención de un registro de velocidad máxima adecuado. En general, el flujo transtricuspidé de regurgitación (figs.27 y 28) suele ser visible en más del 80% de los pacientes con HAP (Borgeson et al 1996), aunque frecuentemente es necesario el empleo de potenciadores de señal (suero salino agitado o contraste) para obtener una imagen aceptable de doppler espectral.

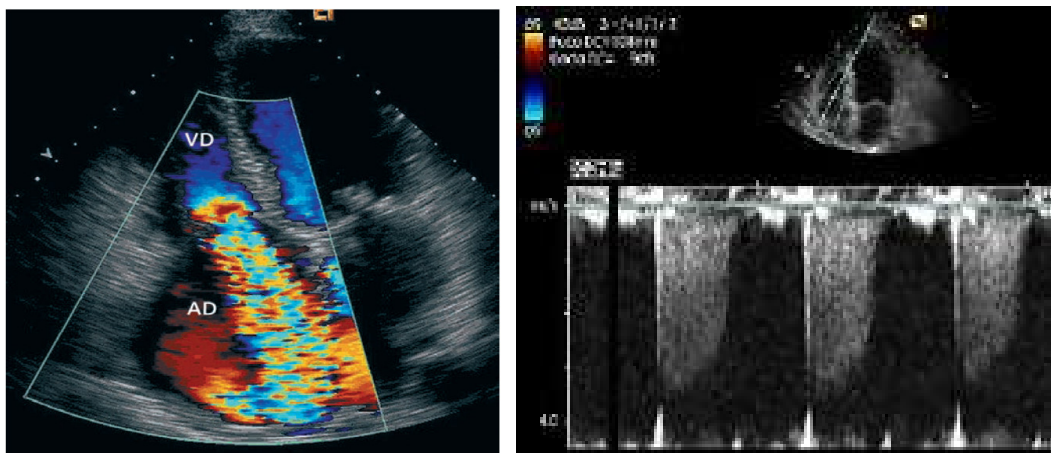


Fig.27.Flujo-color de insuficiencia tricúspide severa Fig.28. Doppler espectral de insuficiencia tricúspide

La medida de la PAPs mediante ETT aplicando la formula de Bernoulli es aceptablemente válida y fiable, con coeficientes de correlación que oscilan entre 0,57 y 0,95 entre las mediciones por ETT y las realizadas por cateterismo cardíaco derecho (Denton et al 1997, McGoon et al 2004).

No obstante, la validez de la PAPs medida por ETT depende de múltiples factores (técnicos, dependientes del operador, características del paciente), siendo posible situaciones tanto de sobreestimación como de infraestimación con respecto a la PAPs medida con catéter (Mukerjee et al 2004).

Para el diagnóstico de HAP mediante ETT, como también en el terreno del screening, es importante establecer valores concretos de corte para la valoración del paciente con HAP, evitando así la presencia de excesivos falsos positivos, al mismo tiempo que se puede establecer un valor de corte de la PAPs por encima del cual se debería indicar un cateterismo cardiaco derecho.

El rango de la PAPs en sujetos sanos ha sido bien caracterizado en distintos estudios sobre una amplia población de ambos sexos y edades comprendidas entre los 18-90 años, con un valor promedio de normalidad de  $28 \pm 5$  mm Hg, teniendo en cuenta que la PAPs se incrementa con la edad y con el índice de masa corporal (McQuillan et al 2001).

En la práctica clínica, la severidad de la HAP medida por ETT se puede clasificar según los siguientes valores: *HAP ligera: PAPs = 35-40 mmHg; HAP moderada = 40-60 mm Hg; HAP severa = PAPs > 60 mm Hg.*

Se sabe que en pacientes de riesgo, con valores de HAP dentro de un rango ligero o moderado (PAPs ~ 35-50 mmHg), la ecocardiografía de esfuerzo puede detectar elevaciones patológicas, mejorando la sensibilidad y especificidad de la ETT en reposo para detectar HAP (McQuillian et al 2001), aunque aún sus indicaciones, metodología y el valor de sus resultados no están suficientemente estandarizados, y sobre todo, se conoce poco si la realización de una ecocardiografía de esfuerzo en sujetos que todavía no presentan HAP en situación basal podría aportar información para el diagnóstico.

Esto hace que nuestro trabajo pueda aportar una información muy valiosa hasta ahora poco conocida, sobre la utilidad de la ecocardiografía de esfuerzo en el diagnóstico precoz de la HAP en aquellos pacientes considerados de riesgo, anticipándonos a las fases más avanzadas de la enfermedad, en donde desgraciadamente el diagnóstico de HAP se realiza una vez establecida ésta y sus consecuencias.

Además de la estimación de la PAPs, la ecocardiografía permite estimar la presión pulmonar media ( $PAPm = PAPs \times 0,49$ ) y la resistencia vascular pulmonar (RVP), ambos con buena correlación con las medidas obtenidas con cateterismo (Lee KS et al. 2007).

En el estudio ecocardiográfico del paciente con HAP, deben prestarse atención a otros signos indirectos de HAP, además del valor de la PAPs; tanto para el diagnóstico en sí, como para la valoración de la severidad y repercusión hemodinámica y estructural sobre el corazón de la HAP.

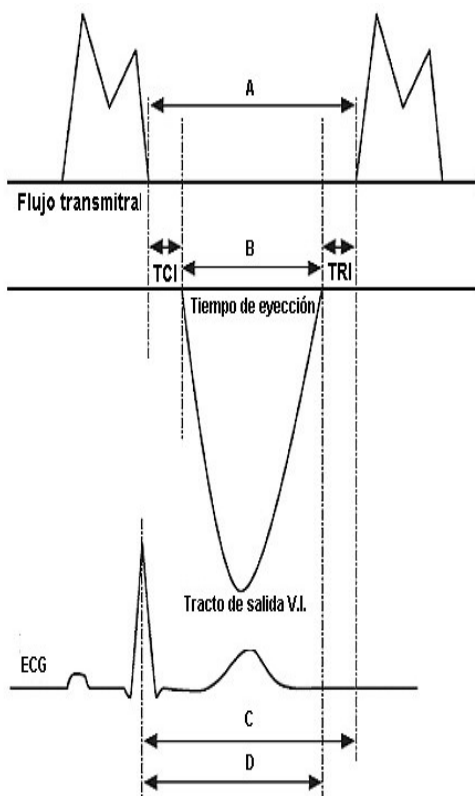
La presencia de un septo interventricular aplanado o de un flujo en el tracto de salida del ventrículo derecho con tiempo de aceleración acortado y colapso mesosistólico, son altamente sugestivos de HAP.

Cuando la medida de la PAPs no es posible, la medición del intervalo de relajación isovolumétrica en el anillo lateral tricúspide (IVRT) con Doppler tisular es de utilidad, ya que esta medida se correlaciona bien con la PAPs. Un IVRT próximo a cero (continuidad entre la onda S y la onda E) prácticamente descarta la presencia de HAP (Dambrauskaite V et al. 2005).

Como antes se ha expuesto, en el paciente ya diagnosticado de HAP, la ecocardiografía es útil para la valoración de la severidad y estratificación pronóstica, fundamentalmente a través de parámetros que evalúan la función del VD, determinante fundamental de la evolución de la enfermedad.

También son importantes en la valoración de la severidad de la HAP, otros datos ecocardiográficos que se pueden obtener con la ETT, como las alteraciones valvulares, función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (VI), dimensiones de la vena cava inferior (VCI), el tamaño auricular y la presencia de derrame pericárdico (DP) (Hinderliter et al 1997; Galie et al 2003).

El análisis del VD mediante ecocardiografía presenta notables limitaciones, por su localización retroesternal de difícil acceso al ultrasonido, por su forma no asimilable a un modelo geométrico, por su superficie endocárdica trabeculada de difícil delimitación y por el fino grosor de su pared. Es por ello que las mediciones geométricas del VD (volúmenes, áreas, acortamiento porcentual etc) no son suficientes para anticipar la evolución de la enfermedad. A pesar de ello, varios parámetros ecocardiográficos directa o indirectamente relacionados con la función del VD son de utilidad pronóstica.



El *índice de Tei* (fig.29) valora de forma combinada la función sistólica y diastólica, representando la relación entre los tiempos «perdidos» del ciclo cardiaco (contracción y relajación isovolumétricas) y el tiempo de eyección (Tei et al 1996). Un índice de  $Tei < 0,24$  es sugerente de normalidad, mientras que un valor del  $Tei > 0,86$  es un indicador independiente de peor pronóstico en la HAP (Yeo TC et al. 1998). En pacientes con ES, un índice  $Tei > 0,36$  en combinación con una PAPs  $> 35$  mm Hg por ecocardiografía tiene un valor predictivo positivo  $> 95\%$  para la confirmación diagnóstica de HAP mediante cateterismo derecho (Vonk MC et al 2007).

Fig.29. Cálculo del índice Tei

La presencia y cuantía del *derrame pericárdico* (fig.30), como signo de fallo derecho, es otro de los marcadores pronósticos independientes en la HAP (Eysmann et al 1989; Raymond RJ et al. 2002).

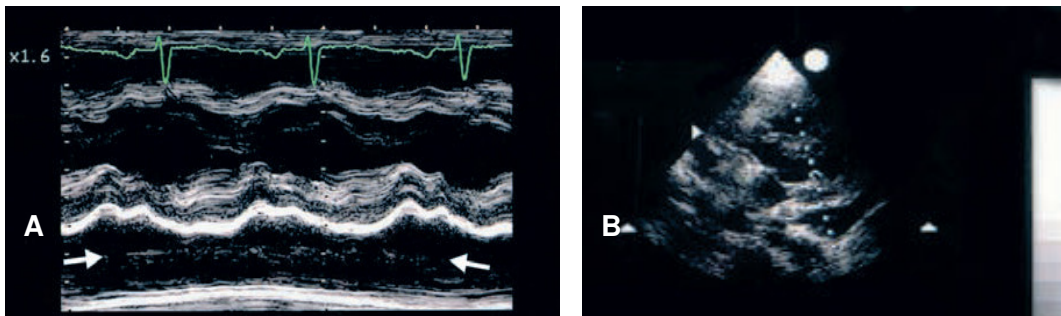


Fig.30. Derrame pericárdico (flechas) localizado en cara posterior del VI (A ETT modo M. B. ETT modo 2D)

Así mismo, el incremento del *área de la aurícula derecha* corregida por la talla (incremento de 5cm<sup>2</sup>/m) y el índice de excentricidad ventricular izquierda, son predictores independientes de muerte o trasplante (Raymond RJ et al 2002).

La *desviación del septo interventricular* hacia el VI medida por el índice de excentricidad, también se relaciona con el pronóstico aunque no de forma independiente (Raymond RJ et al. 2002).

El *desplazamiento longitudinal del anillo lateral tricuspide* medido con modo M (TAPSE) es un método sencillo de estimación de la contractilidad y función sistólica del VD, considerándose también un valor normal > 20 mm, y siendo su decremento un predictor independiente de muerte (Forfia PR et al. 2006).

Otras técnicas ecocardiográficas como el análisis de la *deformación miocárdica regional del VD (strain)* pueden aportar en el futuro información pronóstica en la HAP.

Existen algunos resultados preliminares que muestran que la función sistólica en la pared libre del VD medida con strain está notablemente disminuida en la HAP y que la presencia de strain postsistólico (pico sistólico de deformación posterior al cierre pulmonar), es predictor de eventos combinados (muerte, síncope y fallo derecho) (Ernade et al. 2007).

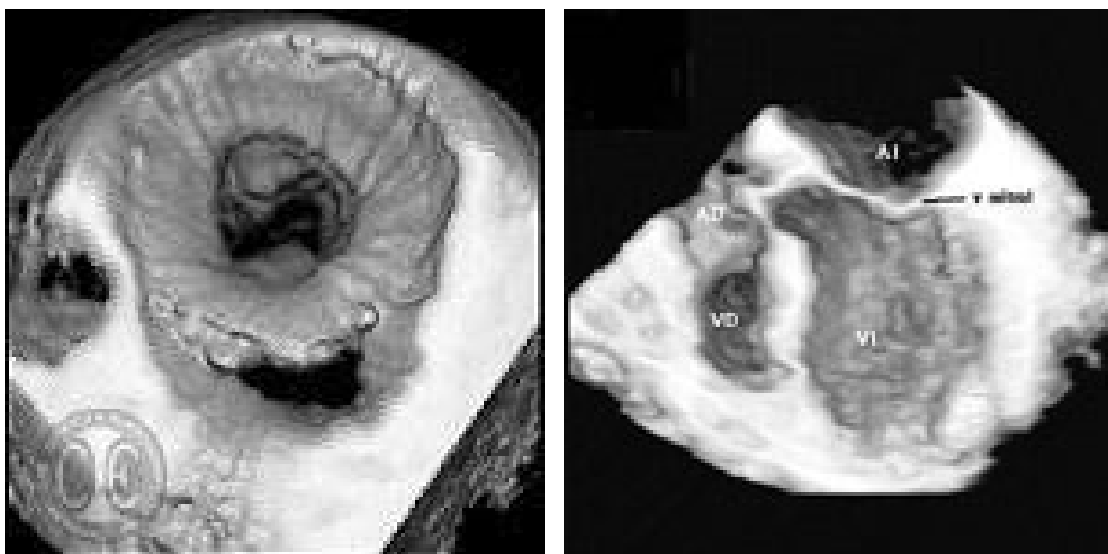


Fig.31. Ecografía 3D. A. Visión auricular de la válvula mitral. B. Reconstrucción del corazón en visión 4C

La *ecocardiografía tridimensional* (Eco 3D) (fig.31) en tiempo real puede potencialmente superar las limitaciones anteriormente expuestas para la medición fiable del volumen y fracción de eyección del VD, ya que no realiza asunciones geométricas y muestra una resolución espacial aceptable.

Los resultados muy preliminares de estudios que comparan los volúmenes y fracción de eyección (FE) del VD medidos por eco 3D con los medidos por resonancia cardíaca (RMN) (patrón oro) son positivos, con índices de correlación que oscilan entre 0,79 y 0,84 y variabilidad entre el 3 y el 10% (Graspa et al. 2007).



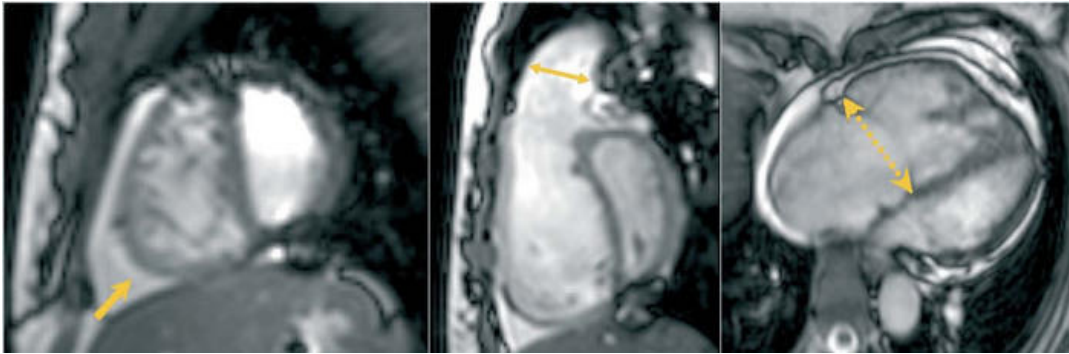
## **B.4 Otras técnicas de imagen en HAP:**

### *B.4.1 Resonancia magnética cardíaca (RM):*

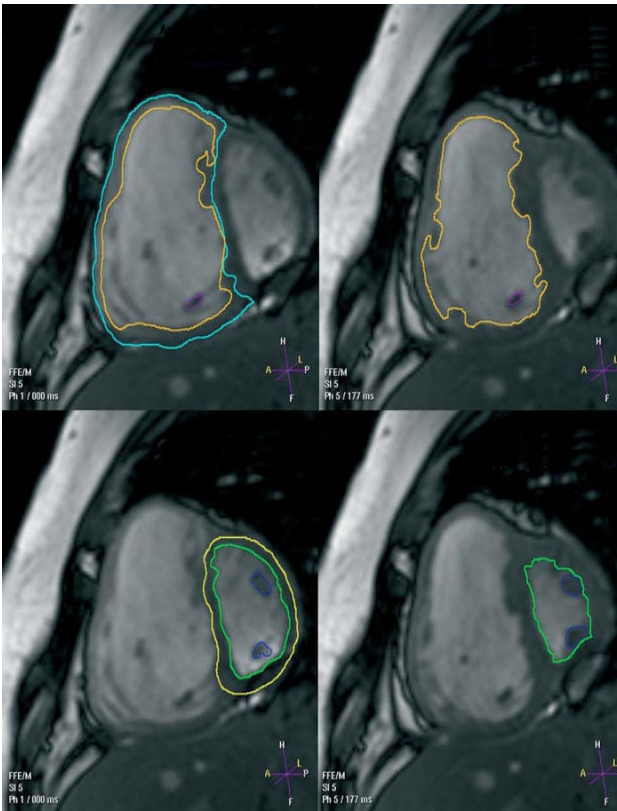
La RM cardíaca permite estudiar imágenes estáticas o secuencias de cine (15-20 imágenes) de alta resolución espacial, con una medición muy precisa del volumen, grosor y función sistólica del VD, permitiendo valorar los cambios funcionales y fisiopatológicos producidos tanto en el corazón como en la circulación pulmonar (Ley et al. 2004). La validez y reproducibilidad de la RM es por tanto superior al resto de técnicas, convirtiéndola en el patrón oro del análisis de la función y remodelado del VD en la HAP. Estudios con RM han mostrado que los volúmenes y la masa del VD están muy aumentados en la HAP, mientras que los volúmenes del VI están disminuidos (McLure LE et al. 2007; Pamboucas C et al. 2006).

La RM es una modalidad atractiva para analizar la compleja geometría del VD, puesto que no es preciso hacer asunciones de la forma o localización de la estructura que se está estudiando. Este procedimiento se ha utilizado satisfactoriamente como un instrumento preciso y reproducible para cuantificar los volúmenes y masas ventriculares en individuos tanto sanos como con HAP, y se han establecido límites normales (Lorenz CH et al. 1999; Grothues F et al. 2004).

Progresos tecnológicos recientes han llevado al desarrollo de secuencias de precesión libre en estado de equilibrio (*steady-state free precession*; SSFP), que proporcionan una relación señal/ruido sustancialmente superior al obtenido con las técnicas eco de gradiente, junto con un excelente contraste entre el miocardio y la sangre (Alfakih K et al. 2003) (fig. 32). La técnica SSFP se está convirtiendo rápidamente en la secuencia de RMC más utilizada para obtener datos volumétricos de los ventrículos izquierdo y derecho (fig. 33).



**Fig. 32. Imágenes de cine-RM en eco gradiente adquiridas usando la secuencia *steady-state free precession* (SSFP) en pacientes con HAP severa. Izquierda:** imagen de eje corto que muestra aumento de tamaño del VD junto con un aumento de la trabeculación y una configuración septal interventricular en forma de D. Destacar que este aplanamiento septal persiste durante todo el ciclo cardiaco, lo que indica una sobrecarga ventricular derecha tanto sistólica como diastólica. Se observa derrame pericárdico (flecha), signo de pronóstico adverso en pacientes con este proceso. **Centro:** visión modificada del tracto de salida de VD en el que se identificaba la deformidad en forma de D y la curvatura hacia la izquierda del tabique. También se ve una dilatación del anillo pulmonar (doble flecha). **Derecha:** visión de las 4 cámaras que demuestra la hipertrofia de VD. La aurícula derecha es prominente y el anillo tricúspide está marcadamente dilatado (doble flecha de puntos).



**Fig. 33. Imágenes de cine-RM de *steady-state free precession* (SSFP) en HAP severa.** Los volúmenes y masa de VI y VD se determinan con cortes en eje corto, abarcando ambos ventrículos desde la base a la punta. Los límites endocárdicos de VI y VD se localizan en telediástole y telesístole. Los bordes epicárdicos se localizan en telediástole. Conociendo el grosor de cortes, en cada fase cardiaca se suman los volúmenes contenidos dentro de todos los bordes endocárdicos y se calcula el volumen total automáticamente. Para calcular la masa, se valora informáticamente el volumen del miocardio contenido dentro de los bordes epicárdicos y endocárdicos y se multiplica por la densidad específica del miocardio (1,05 g/ml). Este método de determinación es independiente de la forma de la cavidad e ideal para el VD.

Una de las ventajas de la RM es que proporciona determinaciones e índices anatómicos no influidos por los factores y variables que afectan a la ecocardiografía. Estos índices anatómicos se relacionan con parámetros hemodinámicos que se correlacionan con la gravedad de la HAP, desde un punto de vista clínico, como es el caso de la presión media de la arteria pulmonar. El índice de masa ventricular (cociente entre la masa del VD y la masa ventricular izquierda) es una de estas variables derivadas de la RM, que proporciona un medio preciso y práctico de estimar de modo no invasivo la presión media de la arteria pulmonar en la HAP y ofrece una estimación más precisa que la ecocardiografía (Saba TS et al. 2002).

En la figura 18 se describe el método de cálculo de la masa ventricular a partir del que se deriva este índice. En el cateterismo derecho el índice de masa ventricular se correlaciona ( $r = 0,81$ ) con la presión media de la arteria pulmonar, y su sensibilidad y especificidad para la hipertensión pulmonar son del 84 y el 71%, respectivamente, comparado con el 89 y el 57% para la ecocardiografía.

Como antes se ha dicho, el uso de la RM para valorar la función del VD en la HAP es creciente y en fase de generalización, limitada sólo por los habituales problemas de disponibilidad que afectan a esta técnica.

Varios estudios han mostrado que la RM detecta el remodelado favorable (reducción de volúmenes y masa y mejoría de la FE) del VD tras el tratamiento con bosentan o sildenafil (Van Wolferen et al. 2006), siendo el valor del volumen del VD como su reducción al año tras tratamiento, un factor pronóstico independiente (Van Wolferen et al 2007).

Otras aplicaciones de la RM en la HAP se refieren a estudios con contraste de fase, que permiten medir la velocidad y el flujo de la sangre, derivándose el cálculo del volumen minuto, volumen latido y relación entre el gasto cardíaco

pulmonar y el sistémico (QP/QS). Estas mediciones son incluso superiores a las del cateterismo (temodilución) cuando existe insuficiencia tricúspide importante. El estudio de contraste de fase sirve también para el estudio de la distensibilidad de las arterias pulmonares, el cálculo indirecto de presión pulmonar media y de la resistencia vascular pulmonar (Pamboucas C et al. 2006; McLure LE et al. 2007).

Con frecuencia, la función vascular pulmonar y la del VD determinan la morbilidad y mortalidad en pacientes con formas primarias o persistentes de HAP secundaria, y para una óptima toma de decisiones es esencial su monitorización precisa.

Por lo tanto, los parámetros anatómicos y hemodinámicos derivados de la RM pueden ser útiles en el estudio de pacientes con HAP para decidir si debe practicarse un cateterismo y para el seguimiento de los cambios hemodinámicos asociados al tratamiento médico, como el tratamiento vasodilatador a largo plazo (Wilkins M et al. 2005).

Finalmente las técnicas de RM y realce tardío con gadolinio han mostrado un patrón típico de fibrosis miocárdica en la HAP, que afecta al VD en los puntos de anclaje con el septo y al propio septo interventricular. La extensión de la fibrosis se correlaciona con una peor función y remodelado del VD y con niveles de PAPs y RVP mas elevados (Blyth KG et al. 2005).

El empleo de gadolinio como agente de contraste permite también el análisis angiográfico del árbol vascular pulmonar mediante RM y, aunque menos empleado que la angio-TAC, descartar la presencia de trombos crónicos en las arterias pulmonares.

#### **B.4.2. Tomografía computerizada (TC):**

La TC de alta resolución pulmonar (TACAR) permite obtener imágenes detalladas del parénquima pulmonar, y está especialmente indicada para el diagnóstico de las enfermedades intersticiales y el enfisema. La presencia de marcadores intersticiales similares a los observados en el fallo ventricular izquierdo avanzado, tales como opacificaciones difusas centrales con forma de “reloj de arena” o el engrosamiento del septo interlobular, sugieren la presencia de enfermedad veno-oclusiva pulmonar (Resten et al. 2003).

No obstante, y aunque los equipos multidetectores pueden ofrecer imágenes de calidad de los ventrículos, su carácter estático y la exposición a radiación son claros inconvenientes respecto a la RMN.

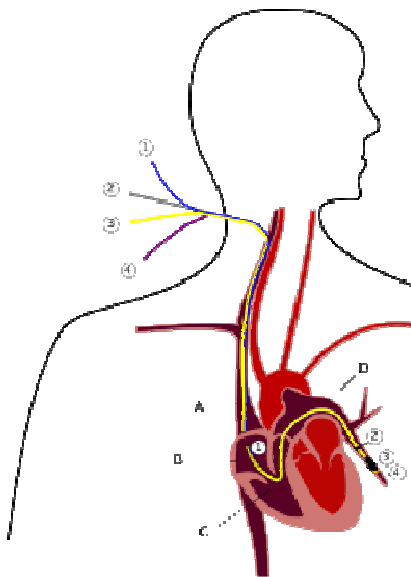
#### **B.5. Estudio Hemodinámico:**

La evaluación hemodinámica es necesaria en todos los pacientes que se estudien por HAP, para confirmar el diagnóstico, valorar la severidad y realizar diferentes test diagnósticos (vasorreactividad de la circulación pulmonar) que conllevan importantes implicaciones terapéuticas (ACCP consensus statement 1993; Gaine SP et al. 1998).

El estudio hemodinámico (cateterismo derecho), debe realizarse de forma programada, en un Centro especializado en el manejo de esta patología. Para su correcta interpretación, se debe llevar a cabo una vez suspendido todo tratamiento vasodilatador que haya sido pautado previamente, y a ser posible, cuando el paciente permanezca estable bajo tratamiento convencional.

Los parámetros hemodinámicos que deben valorarse incluyen la *frecuencia cardíaca* (Fc), *presión arterial sistémica* (TA), *presión media de aurícula*

derecha (PAD), presión arterial pulmonar (PAP) (sistólica, diastólica y media), presión capilar pulmonar (PCP) (presión de enclavamiento pulmonar), gasto cardíaco (GC), presión en VD (sistólica y telediastólica), resistencias vasculares pulmonares (RVP) y resistencias sistémicas (RVS), y la saturación de oxígeno arterial y venosa.



El cateterismo del corazón derecho (fig.34) se realiza usando un catéter balón tipo *Swanz-Ganz*, accediendo por vía venosa central (yugular y subclavia generalmente). La TA se monitorizará, cuando sea posible, de forma invasiva, sin embargo, se considera válido su registro externo.

**Diagrama del catéter de la arteria pulmonar in situ. 1. Luz proximal, 2. Termistor, 3. Luz de inflado del balón, 4. Luz distal. A. Vena cava superior, B. Aurícula derecha, C. Ventrículo derecho, D. Arteria pulmonar.**

**Fig. 34. Esquema de cateterismo derecho**

La determinación de la PCP permitirá excluir HAP secundaria a cardiopatías del lado izquierdo. En aquellos casos de HAP por vasculopatía pulmonar, la PCP media será  $\leq 12$  mm Hg. Sin embargo, debido a que en algunos casos de HAP por vasculopatía pulmonar existe disfunción diastólica asociada del VI, se pueden obtener valores de PCP entre 16-12 mmHg, siempre y cuando se descarte por métodos no invasivos (ecocardiografía) la existencia de patología del lado izquierdo. Cuando no sea posible registrar una adecuada PCP utilizando un catéter de Swanz-Ganz, se podrá estimar directamente la presión de llenado del VI.

La determinación del gasto cardíaco mediante termodilución es el método habitual y se considera válido; sin embargo, cuando sea posible y debido al error que introduce la termodilución en los estados de bajo gasto o en las situaciones de cortocircuitos sistémico-pulmonares, es deseable el método de Fick.

La *resistencia vascular* es la relación que existe entre la presión y el flujo sanguíneo. De acuerdo con la **Ley de Poiseuille**, “ *el flujo laminar (Q) de un fluido típico, a través de un tubo rígido, es proporcional a la diferencia de presión entre sus extremos (P<sub>1</sub> - P<sub>0</sub>), y a la cuarta potencia del radio del mismo (r); e inversamente proporcional a la longitud del tubo (l) y a la viscosidad del líquido (n)*”, de manera que:

$$Q = (P_1 - P_0) r^4 / 8nl$$

Si llamamos resistencia (R) a la expresión  $8nl/r^4$ , tendremos que:

$$R = (P_1 - P_0)/Q$$

Ahora si bien los vasos pulmonares no son rígidos, ni la sangre un fluido típico, se acepta la utilización de la fórmula de Poiseuille para expresar la relación presión / flujo en la circulación pulmonar, de manera que la resistencia vascular pulmonar (RVP) se calcula como:

$$RVP = (PAP - PAI) / Q_p$$

Siendo PAP - PAI el gradiente entre la arteria pulmonar y aurícula izquierda y Q<sub>p</sub> el flujo sanguíneo pulmonar, que en condiciones normales equivale al gasto cardíaco. Si la presión de perfusión pulmonar equivale a 13 mmHg y el gasto cardíaco es de 5 a 7L/min tenemos que la **RVP es de 1.8 - 2.6 mmHg/L/min (Unidades Wood)**

La HAP se define como una PAP media  $> 25$  mmHg en reposo o  $> 30$  mmHg durante el ejercicio, para una PCP  $\leq 15$  mm Hg y RVP  $> 2.6$  mmHg/l/min (unidades Wood). Como antes se ha comentado, el cateterismo izquierdo se realizará en aquellas situaciones en las que no se pueda estimar la PCP de forma segura.

Se recomienda que a todos los pacientes con HAP sometidos a cateterismo derecho, se les realice un test vasodilatador agudo durante el estudio hemodinámico. Se acepta que una respuesta positiva hemodinámica a dicho test de vasorreactividad pulmonar, permite identificar pacientes que pueden responder positivamente al tratamiento crónico oral con vasodilatadores (Rubin LJ 1997; Sitbon et al. 1998); sin embargo, en la actualidad se postula, que la identificación definitiva de los pacientes que realmente se beneficien del tratamiento oral, requieren tanto la demostración de dicha respuesta vasodilatadora como la confirmación de una respuesta favorable y sostenida a largo plazo al tratamiento oral (Sitbon and Humbert et al 2003).

El test de vasodilatación aguda se realiza con fármacos de acción rápida, siendo los más utilizados en la actualidad los *prostanoides* (prostaciclina iv), *adenosina* iv y el *óxido nítrico* inhalado (Galie et al. 1995; McLaughlin et al. 1998). Aunque cualquiera de estos vasodilatadores son aceptables, es posible que el óxido nítrico inhalado (por su mayor selectividad por el lecho vascular pulmonar) sea el más utilizado en la práctica estándar en la mayoría de los centros (British Cardiac Society Guidelines (BCSG) 2001).

La respuesta vasorreactiva aguda positiva se define como una reducción de la PAP media  $\geq 10$  mmHg (o reducción de al menos un 20%) para alcanzar un valor absoluto de PAP media  $\leq 40$  mmHg con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios (Sitbon and Humbert et al. 2003; Barst et al. 2004; Galie et al. 2004).



Aunque la definición de respuesta vasodilatadora considera sobre todo la respuesta en PAP, el comportamiento de las RVP es importante. Así, una reducción del 20% de las RVP, aún en ausencia de una respuesta de esa magnitud en la PAP, puede reflejar una forma de respuesta vasodilatadora (BCSG 2001).

Una u otra forma de respuesta positiva al test agudo vasodilatador se produce en un 10-25% de pacientes con HAP, según las series. En estos pacientes, existe una mayor probabilidad de respuesta sostenida a largo plazo al tratamiento con dosis altas de antagonistas del calcio de forma segura. El tratamiento empírico sin la realización previa del test vasodilatador no se aconseja dado los posibles efectos adversos.

## **C.TEST FUNCIONALES:**

### **C.1. Pruebas funcionales respiratorias (PFR):**

El objetivo de la exploración funcional respiratoria en los pacientes con HAP es doble. Por un lado detectar una posible enfermedad respiratoria subyacente, tanto de las vías aéreas como del propio parénquima pulmonar, y por otro, evaluar la repercusión del proceso sobre la función pulmonar.

Dado que la hipoxemia crónica es un potente estímulo para la HAP, la realización de una **gasometría arterial** es un examen obligado en todos los pacientes en quienes se sospeche la enfermedad.

En estos casos, podremos observar una presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) normal o ligeramente disminuída y una presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) disminuída como consecuencia de la hiperventilación alveolar.

En los casos de hipoxemia, ésta se produce por el desequilibrio en las relaciones *ventilación-perfusión* ( $V_A/Q$ ) pulmonar, debido al desequilibrio de unidades alveolares con una relación  $V_A/Q$  reducida o bien por la presencia de cortocircuito (*shunt*) intrapulmonar (unidades alveolares no ventiladas con cociente  $V_A/Q$  igual a cero (Dantzker DR et al. 1979).

Las alteraciones en la relación  $V_A/Q$  pueden explicarse por la combinación de varios factores: la *sobreperfusión de unidades alveolares normales*, el *efecto compresivo sobre la vía aérea* que pueden ejercer las arterias pulmonares dilatadas adyacentes y el flujo sanguíneo que discurre por los *canales vasculares anómalos* que conforman las lesiones plexiformes.

En situaciones con resistencia vascular pulmonar muy elevada en las que llega a producirse la apertura espontánea del *foramen oval*, el paso de sangre de la aurícula derecha a la izquierda también comporta un aumento en la proporción del shunt.

La *fracción de shunt* ( $Q_S/Q_T$ ) puede estimarse con fiabilidad aceptable a partir de una gasometría arterial efectuada mientras el paciente respira oxígeno a una concentración del 100% (Cotes JE et al. 1993) y puede ser de interés en la evaluación de los pacientes con hipoxemia severa.

El descenso del gasto cardíaco (GC) secundario a la HAP da lugar a una reducción significativa de la *presión venosa de oxígeno* ( $PvO_2$ ), hecho que constituye uno de los principales factores determinantes de la hipoxemia. Esta situación se agrava si se asocia desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$  (Dantzker DR et al. 1979).

No es infrecuente que la administración de vasodilatadores se acompañe de un descenso de la *presión arterial de oxígeno* ( $\text{PaO}_2$ ) debido al empeoramiento de las relaciones  $V_A/Q$ , que se produce al inhibirse la vasoconstricción pulmonar hipóxica por la acción de dichos fármacos.

Sin embargo, este efecto puede verse compensado por el aumento del GC que se produce al reducirse la resistencia vascular pulmonar (RVP), lo que comporta un aumento de la  $\text{PvO}_2$  (Dantzker DR et al. 1981; Melot C et al. 1983).

Por estos motivos, es recomendable realizar una gasometría arterial en todos los pacientes a quienes se instaura tratamiento vasodilatador. En aquellos que presenten *hipoxemia severa* ( $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg) estará indicada la administración de oxígeno suplementario.

La hipocapnia resulta del estado de hiperventilación crónico dirigido a compensar la presencia de unidades alveolares cuya perfusión es escasa (unidades con cocientes  $V_A/Q$  elevados) o nula (*espacio muerto*). Es posible que la hiperventilación también obedezca al estímulo de receptores pulmonares sensibles al aumento de la presión intravascular y el consiguiente aumento de actividad vagal aferente.

En la tabla 8 se muestran los exámenes funcionales respiratorios recomendados para descartar posibles enfermedades respiratorias que pueden cursar con hipoxemia y por consiguiente producir HAP.

El cuadro clínico y las alteraciones funcionales son característicos en la mayoría de los procesos señalados, por lo que es posible establecer el diagnóstico con facilidad.

Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que las alteraciones funcionales respiratorias en las neumopatías intersticiales son similares a las que se observan en la HAP, por lo que puede ser difícil diferenciar el origen del trastorno funcional en aquellas situaciones en que concurren ambos procesos, como por ejemplo en las enfermedades del tejido conectivo.

<b>Patología Neumológica</b>	<b>Exámenes recomendados</b>
<b>Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica (EPOC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Espirometría forzada</li> <li>- Gasometría arterial</li> </ul>
<b>Neumopatías Intersticiales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Espirometría forzada</li> <li>- Volúmenes estáticos</li> <li>- Capacidad de difusión del CO<sub>2</sub> (DLCO)</li> <li>- Gasometría arterial</li> </ul>
<b>Enfermedades Restrictivas (deformidades torácicas / enf. Neuromusculares)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volúmenes pulmonares estáticos</li> <li>- Función diafragmática</li> </ul>
<b>Síndrome Apnea-hipoapnea del sueño (SAOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Polisomnografía nocturna</li> </ul>
<b>Síndrome Hipoveilación Alveolar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gasometría arterial</li> <li>- Estudio de respuesta a hipercapnia</li> </ul>

**Tabla 8. Exámenes funcionales para el estudio de la HAP asociada a enfermedades respiratorias**

En la HAP es relativamente frecuente observar una alteración ventilatoria restrictiva con descenso de la capacidad vital forzada (CVF) y de la capacidad pulmonar total (CPT) (Rich and Dantzker et al. 1987).

Por este motivo es recomendable la realización de una **espirometría forzada** y la medición de los volúmenes pulmonares estáticos en todos los pacientes. La alteración restrictiva habitualmente es de grado moderado, por lo que se deberá sospechar otra patología en los casos en que la restricción sea de grado severo.

Una de las alteraciones de la función respiratoria más frecuente en la HAP es la alteración de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), presentando normalmente una DLCO disminuída.

Dicha disminución resulta de un menor volumen capilar disponible para el intercambio gaseoso, debido a la oclusión total o parcial de los segmentos periféricos del lecho vascular pulmonar.

La DLCO es un examen sensible del estado de la microcirculación pulmonar por lo que su medición está indicada tanto en el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con HAP. La presencia de volúmenes pulmonares reducidos y disminución de la DLCO, es compatible con el diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI).

La monitorización oximétrica durante la noche y la polisomnografía permiten diagnosticar la presencia de un síndrome de apnea/hipoapnea obstructiva del sueño (SAOS).

### ***C.2. Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ):***

La gammagrafía pulmonar debe realizarse en los pacientes con HAP para el despistaje de la HAP tromboembólica crónica, en la que suelen existir uno o más defectos de perfusión de gran tamaño (Fedullo et al. 2001).

En la HAP primaria, la gammagrafía puede ser completamente normal o presentar pequeños defectos de perfusión, no segmentarios y periféricos con ventilación normal, presentando disparidad en la relación  $V_A/Q$ . Estos defectos de perfusión con ventilación normal, también se pueden observar en la enfermedad venooclusiva.

### ***C.3 Ventriculografía Isotópica:***

La ventriculografía isotópica puede utilizarse para valorar la función sistólica del VD. Sin embargo, en la mayoría de los casos de HAP severa, la dilatación y superposición de la aurícula derecha y el desplazamiento del VD impiden una correcta medición de su volumen, disminuyendo notablemente la aplicabilidad de esta técnica, desplazada hoy con el uso de la RM.

### ***C.4 Pruebas de esfuerzo:***

La menor tolerancia al ejercicio es uno de los síntomas principales que aquejan los pacientes con HAP. Por este motivo la medición objetiva del grado de tolerancia al esfuerzo y de los cambios fisiológicos que se producen durante el mismo, constituye un elemento básico en la valoración del estado funcional de estos pacientes (Rich S et al. 1998), la severidad de la enfermedad (Myamoto et al. 2000; Wensel et al. 2002) y el efecto del tratamiento (Galie and Manes et al. 2002; Peacock et al. 2004).

Así también, las pruebas de esfuerzo pueden ser útiles en la detección de alteraciones en sujetos asintomáticos en quienes no se objetiva HAP en reposo (Grünig E et al. 2000).

Las pruebas de ejercicio más utilizadas habitualmente se pueden dividir en <<pruebas de marcha>> y <<prueba de esfuerzo cardiopulmonar>>.

#### C.4.1. Pruebas de marcha:

Dentro de las pruebas de marcha se incluyen la *prueba de marcha o test de 6 minutos* (T6MM) y la *prueba de lanzadera* o “*shuttle test*”. Las principales ventajas de este tipo de pruebas son la posibilidad de realización sin necesidad de instrumental complejo (sólo es necesario disponer de un pulsioxímetro) y la ausencia de invasividad, lo que facilita que puedan efectuarse de forma repetida en los pacientes con el fin de monitorizar la evolución clínica.

Entre las desventajas cabe citar que no están adecuadamente estandarizadas, que la información fisiológica que proporcionan es limitada y que no existen valores de referencia convenientemente contrastados (Roca J et al. 2001).

El T6MM es técnicamente sencillo y fácilmente reproducible, siendo el mayormente utilizado en los ensayos clínicos y estudios en HAP (Guyatt et al 1985), y se ha demostrado, que sus resultados guardan relación con la supervivencia de los paciente con HAP primaria (Miyamoto et al. 2000).

Este tipo de pruebas proporciona información acerca del posible descenso en la saturación arterial de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) durante el ejercicio, lo que permite detectar a aquellos pacientes que pueden beneficiarse del empleo de un sistema de administración de oxígeno portátil; además de tener valor pronóstico, puesto que una reducción de la SatO<sub>2</sub> de > 10% durante el T6MM se asocia con un incremento de de cerca de 3 veces más en los siguientes 3 años (Paciocco et al. 2001).

De todas las variables analizadas en las pruebas de marcha, reflejadas en la tabla 9, es la *distancia recorrida* en el T6MM, la empleada con más frecuencia para la valoración de la eficacia terapéutica (Channick R et al. 2001; Barst RJ et al. 1996) y relacionado con la supervivencia. De hecho, una distancia recorrida en el T6MM menor a 332 metros, se asocia con mayor mortalidad (Miyamoto et al. 2000).

<b>Tabla 9. Pruebas de Marcha</b>	
<b>Prueba de marcha de 6 minutos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Distancia recorrida</li> <li>- Saturación de oxígeno arterial (inicio, medio y final)</li> <li>- Frecuencia cardíaca (inicio, media, final)</li> <li>- Escala de disnea (inicial y final)</li> </ul>
<b>Prueba de lanzadera (shuttle test)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Número de "episodios" realizados</li> <li>- Saturación de oxígeno arterial (inicio, medio, final)</li> <li>- Frecuencia cardíaca (inicio, media, final)</li> </ul>
<b>Prueba de esfuerzo cardiopulmonar</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carga tolerada</li> <li>- Consumo máximo (pico) de oxígeno</li> <li>- Umbral láctico</li> <li>- Pulso de oxígeno en el máximo esfuerzo (pico)</li> <li>- Eficiencia ventilatoria</li> </ul>

Las pruebas de esfuerzo, por la facilidad en su ejecución y la información que proporcionan, son recomendables en el estudio del paciente con HAP, tanto en su valoración inicial como su repetición periódica durante el seguimiento clínico (Rich S. 1998).



#### *C.4.2. Prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PE):*

La PE es el test de ejercicio que proporciona mayor información acerca de los factores fisiológicos limitantes de la tolerancia al esfuerzo en pacientes con HAP. Para su realización se precisa de un ergómetro (cicloergómetro o tapiz rodante), equipos de medida del flujo o volumen del aire espirado, analizadores de gases espirados, registro electrocardiográfico y pulsioximetría. Se aconseja también la realización de una gasometría arterial en el máximo esfuerzo tolerado (pico), al menos en el estudio inicial del paciente. (Roca J et al. 2001).

Habitualmente se emplea un protocolo de aumento de carga incremental hasta la máxima carga tolerada por el paciente, siendo una prueba capaz de ser realizada sin complicaciones por la mayoría de los pacientes (Sun XG et al. 2001).

La PE permite medir la ventilación y el intercambio gaseoso durante el ejercicio, proporcionando información adicional a la prueba de esfuerzo convencional. En los pacientes con HAP, se observa una reducción de la carga máxima tolerada, una disminución del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) máximo (pico) y no aumento de dicho  $VO_2$  con el incremento de la carga de trabajo y una disminución de la tasa de pico de ejercicio. También se observa un umbral anaeróbico disminuido y una ineficiencia ventilatoria (Wensel et al. 2002).

Las alteraciones en la PE se correlacionan con el estado funcional, evaluado mediante la escala NYHA (Sun XG et al. 2001) y con la situación hemodinámica pulmonar (Rhodes J et al. 1991). También se ha observado una relación pronóstica con el pico de  $VO_2$  en pacientes con HAP (Wensel et al. 2002).

La PE estaría indicada en aquellos casos en que sea de interés una valoración detallada y objetiva del estado funcional del paciente y en el seguimiento pormenorizado de las intervenciones terapéuticas.

A pesar de ello, y de que la PE ha sido empleada en estudios recientes, el T6MM sigue siendo la prueba de marcha más empleada (Barst et al 2003; Barst et al 2004) en este sentido, tanto por la facilidad de reproducción, como por la mayor experiencia en su aplicación.

Se sabe que portadores asintomáticos de la *mutación del gen* de la *hipertensión pulmonar primaria familiar*, presentan un incremento anómalo de la PAP durante el esfuerzo (Grünig E et al. 2000). Se desconoce en qué medida esta alteración hemodinámica tiene repercusión sobre otros parámetros obtenidos en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

Sin embargo, es previsible que la respuesta al esfuerzo también sea anómala en estos sujetos por lo que la PE puede convertirse en un instrumento sensible para la detección de HAP en pacientes con factores de riesgo para desarrollarla.

Estos fundamentos, unidos al valor que aporta la ecocardiografía en la valoración del paciente con HAP, justifican y aportan un tremendo interés a la realización del presente trabajo, en donde pretendemos conocer la utilidad de un test de esfuerzo combinado con una prueba de imagen, ambos perfectamente validados en el estudio de la HAP, para realizar un diagnóstico precoz de forma no invasiva en pacientes de riesgo para el desarrollo de HAP.

## II.5. PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El pronóstico de la HAP no tratada es infausto. La media de supervivencia tras el diagnóstico, sin tratamiento, es de 2,5 años, aunque hay pacientes que pueden sobrevivir más tiempo, particularmente con el uso de nuevos fármacos, y sobre todo, por que cada vez se realiza el diagnóstico en fases más tempranas de la enfermedad. En este sentido, se dirigen actualmente las recomendaciones; hacia un diagnóstico precoz para una instauración del tratamiento lo más pronto posible, hecho que se piensa podría influir favorablemente en el pronóstico a largo plazo (Rich S., Evian World Symposium 1998 )

Los predictores de supervivencia a largo plazo en la HAP incluyen los indicadores clásicos de severidad de la enfermedad: datos hemodinámicos, ecocardiográficos, clase funcional y respuesta al tratamiento, habiéndose incorporado en los últimos años, importante información sobre el pronóstico de la HAP con la inclusión de nuevas técnicas de imagen y de biomarcadores plasmáticos.

En la Tabla 10, se recogen a modo esquemático, los principales indicadores de mal pronóstico de la HAP, y en la figura 35 su relación con las curvas de supervivencia:

<b>Clase Funcional III-IV de la NYHA</b>
<b>PAP m &gt; 85 mmHg</b>
<b>PAD m &gt; 20 mmHg</b>
<b>IC<sub>o</sub> &lt; 2 l/min/m<sup>2</sup></b>
<b>Fenómeno de Raynaud</b>
<b>Distancia recorrida en T6MM &lt; 380 m</b>
<b>Pico VO<sub>2</sub> &lt; 10 ml/kg/min</b>

Tabla 10. Indicadores de mal pronóstico en la HAP

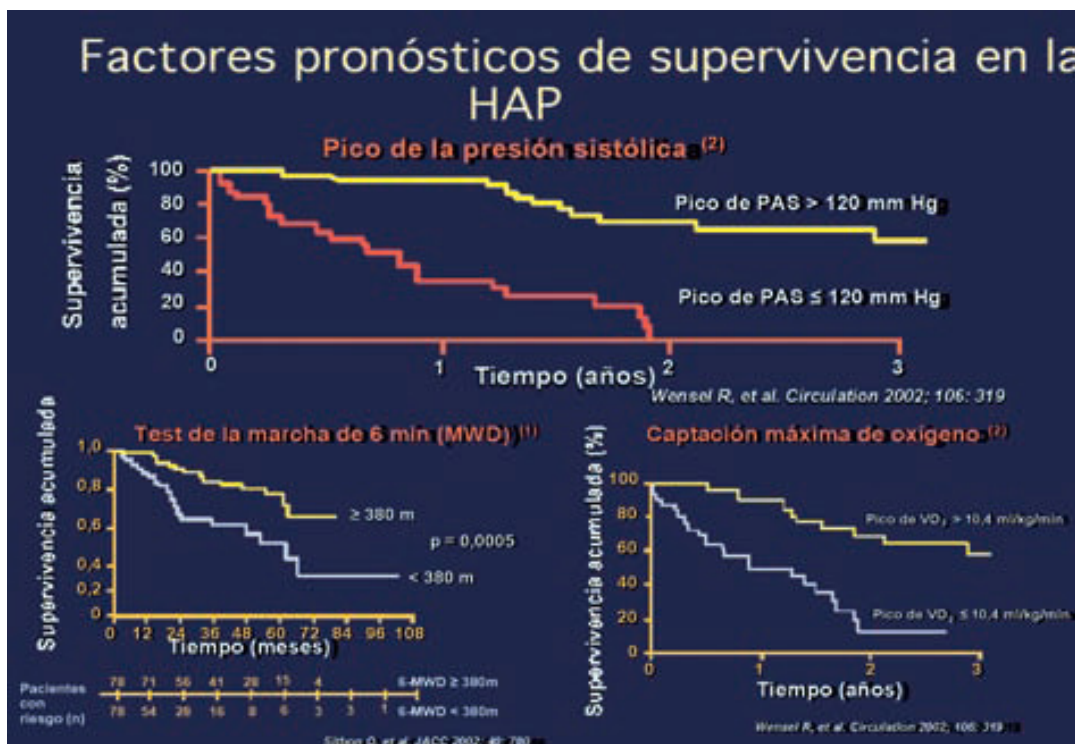


Fig. 35. Factores Pronósticos en HAP. Curvas de supervivencia (Sitbon O et al. 2002).

De modo esquemático, dividiremos este apartado en función de los diferentes factores de riesgo y marcadores de morbimortalidad de la HAP en: A) *Factores Hemodinámicos*, B) *Plasmáticos*, C) *Ecocardiográficos*, D) *Técnicas de imagen*, E) *Pruebas de ejercicio*, D) *Clase funcional* y G) *Otros*:

### A) FACTORES HEMODINÁMICOS

La hemodinámica está claramente relacionada con la gravedad de la HAP. Desde los años ochenta sabemos que las cifras de presión en la aurícula derecha (PAD), del índice cardíaco ( $IC_o$ ) o de la presión media en arteria pulmonar (PAPm) tienen una buena correlación con la supervivencia (D'Alonzo GE et al. 1991).

Los pacientes con respuesta aguda positiva al test vasodilatador tienen mejor pronóstico que los que no la tienen (MacLaughlin VV et al. 2003; Galie et al. 1995; Raffy et al. 1996).

Estos resultados iniciales se han validado en varias series más recientes en las que el tratamiento médico ha influido (Sitbon O et al. 2002; MacLaughlin VV et al. 2002; Kuhn KP et al. 2003; MacLaughlin VV et al. 2005). De hecho, hemos de considerar siempre que los pacientes con peor función ventricular derecha son los que van a tener mayor riesgo de muerte a pesar del tratamiento médico.

También sabemos que cuando la hemodinámica mejora con el tratamiento, la supervivencia aumenta (Sitbon O et al. 2002; Provencher S et al. 2006). El aumento del IC, descenso de la PAP y de la PAD tras iniciar *epoprostenol* *endovenoso* se correlaciona con una mejor supervivencia (MacLaughlin VV et al. 2002).

En este sentido, el grupo de París ha demostrado que un aumento de las resistencias pulmonares totales tras tratamiento con *epoprostenol* o *bosentán* se asocia a un incremento del riesgo de mortalidad (Sitbon O et al. 2002; Provencher S et al. 2006).

También se ha observado que, un bajo IC<sub>o</sub>, una PAD alta y unas resistencias pulmonares elevadas tras tratamiento con *iloprost*, se asocia a un mayor riesgo de mortalidad (Optiz CF et al. 2005).

Desde esta perspectiva, parece claro que los parámetros hemodinámicos podrían ser excelentes objetivos subordinados de la supervivencia en los ensayos clínicos.

Quizás el estudio que mejor documenta esta clara relación es el primer gran ensayo multicéntrico realizado con *epoprostenol*, en el que se observa una clara mejoría de los parámetros hemodinámicos y en mortalidad (Barst RJ et al. 1996).

Después de este estudio, ningún ensayo clínico más ha conseguido demostrar diferencias en mortalidad. Otros ensayos clínicos, diseñados siempre con una corta duración de entre 12 y 16 semanas y que incluyen *treprostinil subcutáneo*, *beraprost* e *iloprost* inhalado, han mostrado pequeños efectos hemodinámicos beneficiosos y ninguna diferencia en mortalidad, necesidad de trasplante o de tratamiento con *prostaciclina endovenosa* (Galie N. et al 2002; Rubin LJ et al. 1990; McLaughlin VV et al. 2003; Olschewski H. et al. 2002; Simonneau G. et al. 2002).

Los ensayos realizados con *bosentán* y *sildenafil* han demostrado diferencias hemodinámicas entre el fármaco y placebo parecidas a las que se vieron en el estudio inicial con *epoprostenol* pero no se han observado diferencias en la necesidad de tratamientos agresivos (epoprostenol, trasplante) o supervivencia.

Esta imposibilidad de correlacionar las diferencias hemodinámicas halladas en estos últimos ensayos con la mortalidad hace que se deba plantear si la hemodinámica es un buen factor pronóstico o no. Por otra parte, para que los parámetros hemodinámicos sean totalmente útiles es necesario que estén bien estandarizados, se disponga de ellos con gran facilidad y sean biológicamente plausibles.

Por otra parte, las incomodidades para el paciente, la invasividad de estas medidas, los riesgos y costos hacen que sea difícil una monitorización hemodinámica todo lo continuada que el clínico deseara.

## **B) MARCADORES PLASMÁTICOS**

Los marcadores plasmáticos ideales en HAP deberían reflejar exactamente la extensión de la enfermedad pulmonar o el grado de disfunción ventricular derecha. Existen muchas sustancias circulantes que presentan niveles elevados en los pacientes con HAP.

En este sentido, se ha descrito que niveles elevados del *factor de Von Willebrand* se correlacionan con mayor mortalidad (Kawut SM et al. 2005).

También varios marcadores relacionados con la función cardíaca como la *troponina*, el *ácido úrico*, el *péptido natriurético cerebral (Brain Natriuretic Peptide (BNP))* o neurohormonas, como la *serotonina (5-HT)*, *noradrenalina (NA)* y la *endotelina 1 (ET-1)* han sido estudiados en los pacientes con HAP y se ha establecido correlación entre sus valores plasmáticos y el pronóstico de la enfermedad.

La *hiperuricemia* se observa con frecuencia en pacientes con HAP y guarda relación con alteraciones de parámetros hemodinámicos, como por ejemplo, la elevación de la PAD y mayor mortalidad en la HAP primaria (Nagaya N. et al. 1999; Voekel et al 2000).

Las concentraciones de *troponina*, tanto previas al inicio del tratamiento específico, como una vez instaurado, guardan también relación pronóstica con la HAP, siendo su elevación un marcador de daño miocárdico y por consiguiente indicativo de peor pronóstico (Torbicki A et al. 2003).

Niveles elevados de NA, 5-HT o de ET-1, se correlacionan con peor pronóstico en pacientes con HAP (Lederer DJ et al. 2008).

Quizás los marcadores mejor estudiados son los *péptidos natriureticos*, producidos por el estrés de los cardiomiocitos y que, potencialmente, son indicadores de la función cardíaca. Los niveles circulantes de BNP y pro-BNP se incrementan en los pacientes con HAP y se relacionan estrechamente con la progresión de la enfermedad (Nagaya N et al. 2000). De hecho, los niveles basales de Pro-BNP y sus variaciones se han relacionado con el riesgo de empeoramiento y muerte (Fijalkowska A et al. 2006; Andreassen AK et al. 2006).

En el estudio SERAPH en el que se aleatorizaron pacientes en dos brazos, sildenafil y bosentan, se observaron descensos de Pro-BNP en los dos grupos sin diferencias significativas (Wilkins MR et al. 2005). Esta aproximación no se ha realizado en el resto de ensayos clínicos que han aportado los fármacos de que disponemos hoy.

### **c) PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS**

Existen diversos parámetros ecocardiográficos que se relacionan con la mortalidad por HAP. Gran parte de éstos se han desarrollado previamente en el apartado correspondiente al estudio ecocardiográfico de la HAP. En resumen, podemos destacar que la presencia de *derrame pericárdico*, especialmente si de grado moderado-severo, se relaciona con incremento de la mortalidad (Eysmann et al 1989; Raymond et al. 2002). Presente en un 15% de los pacientes con HAP en el momento del diagnóstico, en fases avanzadas aparece hasta en el 50% de los casos y se asocia a la presencia de fracaso del VD (Hinderliter AL et al. 1999).

Otros parámetros ecocardiográficos predictivos del curso evolutivo de los pacientes con HAP y relacionados con una mayor mortalidad son, el incremento del *tamaño de la aurícula derecha* (AD) y el *índice de excentricidad del VI* (Raymond et al. 2002) (fig. 36)



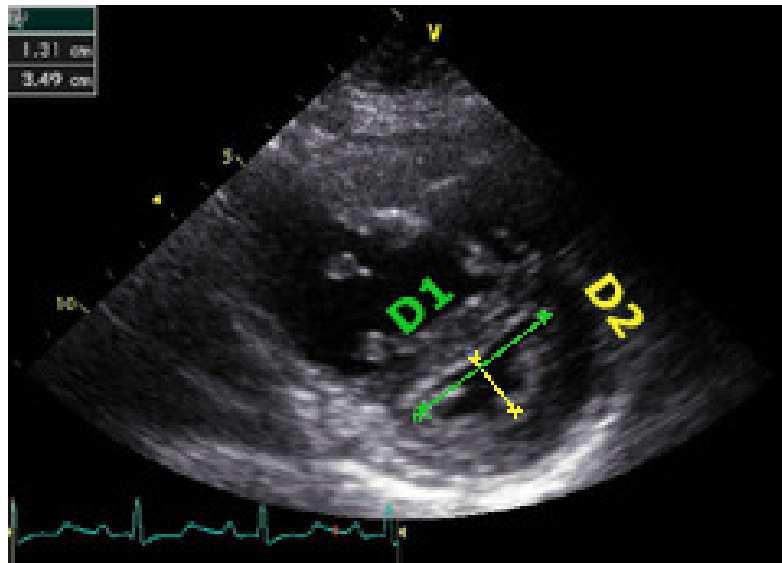


Fig. 36. Cálculo del índice de excentricidad ventricular (Lei)  $Lei = D1/D2$ . Valor normal = 1.

Así mismo, un menor *desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo* (TAPSE) (fig. 37) y un aumento del *índice Tei*, también consituyen un marcador de mal pronóstico (Yeo TC et al. 1998; Forfia PR et al. 2006; Vonk MC et al. 2007).

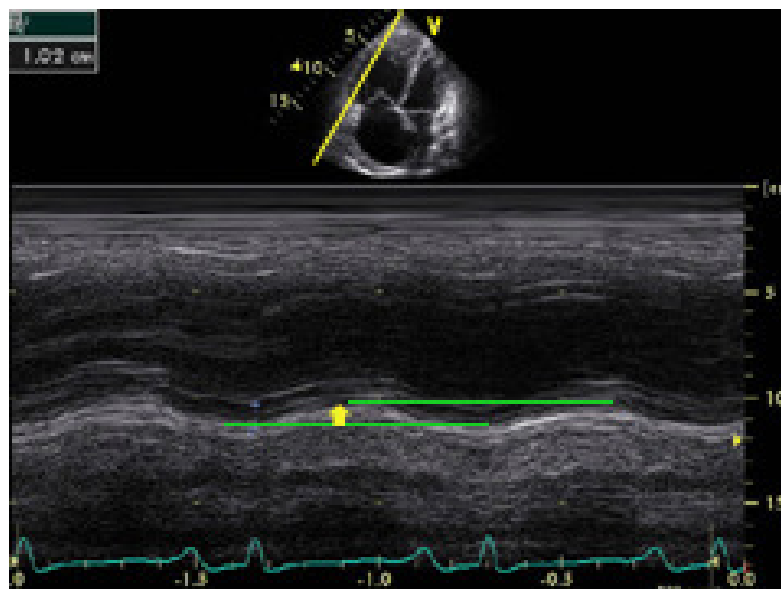


Fig. 37 Cálculo del valor TAPSE con ETT en modo M

## **D) OTRAS TÉCNICAS DE IMAGEN**

El uso de radioisótopos para medir la *fracción de eyección* del VD, era una técnica ampliamente utilizada, para el estudio de los pacientes que iban a ser sometidos a trasplante pulmonar.

Existe una correlación inversa entre la fracción de eyección derecha medida por isótopos y mortalidad en HAP (Kawut and Horn 2005). A pesar de estos conocimientos, hoy en día, es una exploración que no se utiliza en la clínica diaria para seguir a los pacientes; siendo la *RM cardíaca* la técnica de elección y considerada «*patrón oro*» entre las técnicas no invasivas, para evaluar las dimensiones de la aurícula y ventrículo derechos, la masa ventricular, la motilidad ventricular y el gasto cardíaco (Boxt LM et al. 1992; Hoeper MM et al. 2001).

## **E) PRUEBAS DE EJERCICIO**

Está demostrado que una capacidad de ejercicio disminuída de los pacientes con HAP se relacionada con una menor supervivencia (Sitbon O et al. 2002; Provencher et al. 2006). Varios estudios apoyan esta relación entre la capacidad de esfuerzo y la supervivencia, con mayor experiencia en la aplicación del T6MM, en donde se demostró que los pacientes con HAP que caminaban distancias menores a 330 metros, presentaban una tasa de supervivencia menor que aquellos capaces de recorrer mayor longitud. (Miyamoto et al. 2000).

La medición de la Sat.O<sub>2</sub> medida durante el T6MM es también pronóstica, puesto que una desaturación de > 10% durante el test aumenta 2,9 veces el riesgo de mortalidad en los siguientes 2 años (Paciocco et al. 2001)

En la clínica diaria, cuando un adulto camina mas de 350 metros en seis minutos, suele transmitir una relativa sensación de tranquilidad. Sin embargo,

pacientes que caminan más de 500 metros pero que presentan síncope han de ser extremadamente preocupantes. Por otra parte, 200 metros en una paciente de edad avanzada con esclerodermia podría considerarse un éxito. Es por eso, que el T6MM, a pesar de ser una prueba útil en la clínica y que ayuda a establecer el pronóstico de los pacientes, debemos considerarla siempre de manera individualizada en cada caso.

Como se expuso anteriormente en el apartado correspondiente, la PE también ha sido utilizada en pacientes con HAP. Sin embargo, la complejidad de la exploración requiere de una gran especialización que no está siempre disponible, y por otra parte, muchos pacientes con HAP no van a ser capaces de realizar un esfuerzo máximo lo que hace que la exploración sea poco útil en los pacientes más graves.

## ***F) CLASIFICACIÓN FUNCIONAL***

En el manejo habitual de estos pacientes se utiliza la clasificación funcional de la NYHA. Varios estudios de cohorte apoyan claramente la conexión clara de la clase funcional (CF) de los pacientes con la supervivencia (D'Alonzo et al. 1991; Sitbon O et al. 2002; MacLaughlin VV et al. 2002; Kuhn KP et al. 2003; McLaughlin et al. 2005).

Todos los fármacos aprobados para la HAP han mostrado en los ensayos clínicos una mejora en la clase funcional de entre un tercio y la mitad de ellos. En cualquier caso, la ausencia de mejoría en la CF tras el tratamiento no está totalmente claro que anuncie una peor supervivencia, a la luz de el importante número de pacientes que no presentaron un cambio en la clase funcional y buena evolución en algunos estudios (MacLaughlin VV et al. 2002; Provencher S et al. 2006).

A pesar de todas estas consideraciones, cabe añadir que cualquier tratamiento que dado a un paciente con HAP en el que el paciente aprecie un cambio clínico favorable de su CF debe ser interpretado como una mejoría importante, tanto por el médico como por el paciente, independientemente de que esto tenga o no trascendencia en la supervivencia.

### **G) OTROS MARCADORES PRONÓSTICOS**

Existen otras medidas en HAP que se pueden intentar relacionar con el pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, la medida de la *calidad de vida* relacionada con la salud.

La valoración de la calidad de vida relacionada con la salud aporta una estimación global del impacto de las alteraciones relacionadas con la enfermedad sobre el estado de salud y de bienestar de los pacientes con HAP. En los últimos años ha crecido el interés acerca del uso de instrumentos de medida que evalúen la calidad de vida percibida por el paciente con el fin de ampliar el espectro de variables que permitan valorar el beneficio de una intervención terapéutica.

Los instrumentos de medida empleados para valorar la calidad de vida relacionada con la salud consisten en cuestionarios sencillos, sobre actividades de la vida cotidiana de fácil interpretación y respuesta.

Actualmente no se dispone de ningún instrumento de medida de la calidad de vida validado y que sea específico de HAP, siendo utilizado en este sentido, cuestionarios de uso general como el *Cuestionario de Salud SF-36*, o el *Test de Minnesota*, empleado en pacientes con insuficiencia cardíaca, y en donde puntuaciones más bajas se relacionan con peor evolución y supervivencia.

## II.6. TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El tratamiento de la HAP se había caracterizado clásicamente por la escasez de tratamientos que fueran realmente eficaces; y si bien es verdad que la HAP sigue siendo una enfermedad de difícil respuesta a la terapia aplicada, en la actualidad se dispone de un amplio abanico de posibilidades terapéuticas, que van desde las medidas generales y tratamiento convencional, hasta el uso de nuevos fármacos específicos que han aportado una luz de esperanza en el oscuro pronóstico asociado a la HAP.

De modo esquemático, hablaremos del tratamiento de la HAP en los siguientes apartados: *A) Medidas generales, B) Tratamiento médico específico y C) Tratamiento no convencional.*

### **A) MEDIDAS GENERALES:**

Este tipo de medidas, incluyen recomendaciones destinadas a evitar el efecto deletéreo de ciertas actividades y/o situaciones que pueden empeorar la situación clínica de los pacientes con HAP, así como, las indicaciones para el empleo de fármacos de uso fundamentalmente sintomático y preventivo para complicaciones frecuentes asociadas a la enfermedad.

La evidencia en cuanto al beneficio obtenido por la aplicación de estas medidas es escasa, no estando probada su utilidad con estudios científicos rigurosos, estando basada su indicación en la opinión de expertos, aunque de forma general, el consenso es favorable a la aplicación de las mismas.

### **A.1) Actividad física y embarazo:**

Se desconoce con exactitud si la actividad física pueda tener consecuencias negativas en los pacientes con HAP. Es lógico pensar, que la actividad física competitiva o realizar un sobreesfuerzo intenso han de estar contraindicados en todo paciente con HAP, independientemente de la situación basal y clase funcional en la que se encuentre, puesto que habría que evitar situaciones que pudieran generar compromiso hemodinámico vital.

No obstante, una actividad física diaria adecuada, continuada, regular y de carácter suave o moderado, ajustada a las condiciones basales del paciente, puede mejorar la calidad de vida y reducir la frecuencia de síntomas.

El objetivo del ejercicio físico ha de ser mantener un tono muscular y un control del peso adecuado, junto con la ejercitación de la capacidad pulmonar. La aparición de cualquier síntoma (disnea, dolor torácico o síncope) con el ejercicio, ha de suponer la suspensión de la práctica del mismo y la valoración médica correspondiente.

Una situación especialmente delicada es el embarazo y parto de las pacientes con HAP. Ambas situaciones se asocian con un incremento de la morbimortalidad materno-fetal (Manes et al. 2003).

Dados los riesgos existentes tanto para la madre como para la viabilidad del embarazo, se debe recomendar evitar la concepción, bien con métodos de barrera o esterilización quirúrgica. Los anticonceptivos hormonales, sobre todo aquellos de composición pura o mayoritariamente estrogénica, por su efecto protrombótico tampoco se recomiendan.

## **A.2) Tratamiento médico convencional:**

*a.2.1) anticoagulación:* En la HAP se produce un estado de hipercoagulabilidad y predisposición a la trombosis debido al incremento de la agregabilidad plaquetaria y a las alteraciones de la hemostasia (aumento de niveles de 5-HT, inhibidor de activador del plasminógeno y del fibrinopéptido tipo A, etc.) (Eisenberg et al 1990; Friedman et al 1997). La *trombosis in situ* se encuentra con frecuencia en la microcirculación pulmonar y en las arteriolas de los pacientes con HAP (Pietra et al. 1989; Pietra et al. 2004).

La anticoagulación con dicumarínicos demostró hace años una reducción de la mortalidad significativa en los pacientes con HAP (Fuster et al. 1984), aunque se trataba de estudios retrospectivos, unicéntricos y desarrollados en pacientes con *HAP primaria* y en aquella *asociada al consumo de anorexígenos*. En pacientes con HAP secundaria a *cardiopatías congénitas* y la *asociada a enfermedades del colágeno*, se ha objetivado un estado de hipercoagulabilidad y lesiones trombóticas similares, siendo razonable asumir un efecto beneficioso del tratamiento anticoagulante (Simon J et al. 2001).

Por tanto, en pacientes con HAP, salvo contraindicaciones al empleo de anticoagulantes, se debe recomendar su uso de forma crónica, manteniendo niveles de INR entre 2-2,5 veces el control, y entre 2,5-3 veces el control en los pacientes con HAP de etiología tromboembólica crónica.

*a.2.2) Oxigenoterapia:* La hipoxemia causa vasoconstricción en el lecho pulmonar y empeora la HAP. El tratamiento con oxígeno mejora la clase funcional si existe hipoxemia significativa, aunque no se disponen de ensayos clínicos controlados que demuestren un aumento de la supervivencia.

En los pacientes con HAP son frecuentes los episodios de desaturación nocturna y durante el ejercicio (Simon J et al. 2001). La oxigenoterapia puede mejorar el índice cardíaco y las resistencias vasculares pulmonares, estando indicado el aporte de oxígeno en todos los pacientes con  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg basal y en los que presentan episodios significativos de desaturación nocturna, con el objetivo de mantener estable una saturación de oxígeno del 90%.

*a.2.3) Diuréticos y digital:* Los signos y síntomas clínicos derivados de la HAP son secundarios a la presencia de *insuficiencia cardíaca de predominio derecho* (ICD), con retención hidrosalina, aumento de la presión venosa central con ingurgitación yugular, congestión de órganos abdominales con hepatoesplenomegalia y congestión intestinal, edemas periféricos y, en casos avanzados, ascitis.

La presencia de ICD requiere de tratamiento diurético, que aporta un claro beneficio clínico y sintomático. Éste debe administrarse a dosis bajas y lentamente progresivas, siendo el uso de *diuréticos de asa (furosemida y torasemida)* asociado o no a *antialdosterónicos (espironolactona)* los de primera elección.

La *digoxina* ha demostrado en los pacientes con HAP incrementar el gasto cardíaco (GC) y disminuir los niveles de noradrenalina (NA) circulante, si bien, de forma ligera en y cuando es administrada en fases agudas e intravenosa (Rich et al. 1998). No existen datos sobre los efectos del tratamiento crónico en pacientes con HAP, pero podemos extrapolar los resultados obtenidos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica de distintas etiologías, en donde el tratamiento con digoxina mejora la capacidad funcional y disminuye el número de reingresos hospitalarios. El beneficio mayor se obtiene en aquellos pacientes con semiología de fallo ventricular izquierdo y que asocian fibrilación auricular.

Otros inotrópicos, como la *dobutamina* y el *isoproterenol*, están indicados en fases agudas de descompensación de insuficiencia cardíaca (IC), siendo de uso hospitalario y en unidades de vigilancia intensiva.



## B) TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO:

### B.1) Antagonistas de los canales del calcio:

Los calcioantagonistas producen vasodilatación sistémica y pulmonar. Su uso está indicado en aquellos pacientes con HAP que resultan respondedores al test de vasodilatación aguda, siendo en estos pacientes en donde los efectos clínicos y pronósticos del tratamiento con calcioantagonistas han sido demostrados (Rich et al. 1987; Rich et al. 1992; Raffy et al. 1996; Sitbon et al. 2003).

Desgraciadamente, sólo un 20-25% de los pacientes con HAP son respondedores, y además están contraindicados en aquellos pacientes que presentan ICD, bajo gasto o hipoxemia severa (fig.38)

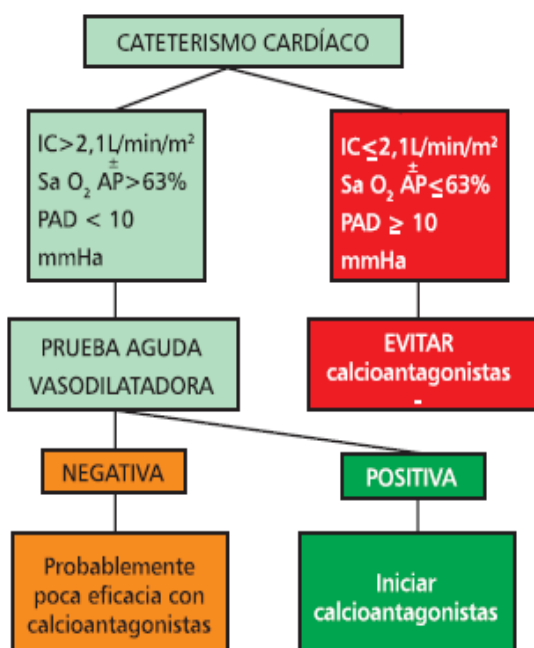


Fig. 38. Tratamiento con AGCCa<sup>2+</sup>

Los fármacos más utilizados en los diferentes estudios son el **nifedipino** y el **diltiazem**, su uso crónico a dosis altas en los pacientes respondedores, produce una significativa mejoría clínica, con reducción mantenida de los parámetros hemodinámicos, regresión de la hipertrofia del VD y una importante reducción de la mortalidad a largo plazo (Rich et al. 1987; Rich et al. 1992). La escalada de dosis debe realizarse de forma lenta y cuidadosa para no desencadenar IC.

En casos de no poder emplear diltiazem, el **amlodipino**, al tratarse de una dihidropiridina sin efecto inotrópico negativo y que no incrementa morbimortalidad en IC, es una alternativa útil en estos pacientes; en donde ha demostrado eficacia vasodilatadora del lecho pulmonar, aunque la experiencia en su uso crónico es menor (Woodmansey PA et al. 1996, Simon J et al. 2001).

### **B.2) Prostaciclina y análogos:**

Los *prostanoides* han cambiado la historia de la enfermedad y es hoy en día una terapéutica fundamental en pacientes con HAP, en donde existe una alteración del metabolismo de la *prostaciclina*, con déficit de la misma debida a una reducción de la actividad de la enzima *prostaciclín-sintetasa* a nivel de arterias pulmonares (Galie and Manes 2003).

La prostaciclina es un potente vasodilatador endógeno, antiagregante y antiproliferativo. Sus acciones más importantes se asocian al remodelado del lecho vascular pulmonar, disminuyendo la disfunción endotelial y la hipercoagulabilidad (Friedman R et al. 1997).

El uso clínico de la prostaciclina en pacientes con HAP es generalizado en la práctica actual, gracias en gran medida, al desarrollo y síntesis de *análogos* estables, con propiedades farmacocinéticas diferentes pero con eficacia similar entre todos ellos (fig. 39)

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL (LAB.)	EMPLEO	SEMIVIDA
Epoprostenol	Flolan (Glaxo S.K., USA)	i.v.	5 min
Iloprost	Llomedin (Schering A.G. Germany)	i.v. ó inhal	>13min
Treprostinil	Remodulin (United therapeutics, USA)	s.c	180 min
Beraprost	(Toray Industries Inc., Japan)	v.o.	35-40 min

Fig. 39. Análogos de prostaciclina

**b.2.1) Epoprostenol:** El tratamiento crónico con epoprostenol mejora significativamente el perfil hemodinámico (disminuyendo las RVP e incrementando el GC), la calidad de vida y la capacidad de esfuerzo de los pacientes con HAP (Barst RJ et al. 1994; Barst RJ et al. 1996). El mayor beneficio lo obtienen los pacientes con las formas más severas de la enfermedad y los “no respondedores” en el test vasodilatador agudo (McLaughlin VV et al. 1998). Los efectos beneficiosos del tratamiento crónico con epoprostenol se han documentado en la HAP asociada a enfermedades del colágeno, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cardiopatías congénitas, hipertensión porto-pulmonar y patología tromboembólica de ramas periféricas (McLaughlin et al. 1999, Rosenzweig EB et al. 1999; Kuo et al. 1997; Stricker H et al. 1997; Badesh D et al. 2000). Los efectos secundarios del tratamiento a largo plazo son frecuentes, entre los que destacan diarrea, dolor mandibular, rubor, cólico abdominal y en ocasiones edemas, derrame pleural y ascitis por incremento de la permeabilidad vascular.

**b.2.2) Iloprost:** Análogo estable de la prostaciclina, con efecto vasodilatador de mayor duración que epoprostenol. Se administra por vía intravenosa y por inhalación con efecto vasodilatador selectivo sobre el lecho vascular pulmonar, provocando una reducción entre un 10-20% de la PAP media, con una duración entre 30-90 minutos (Olschewski H et al. 1996; Wensel R et al. 2000, Hoeper et al. 2000). Los efectos secundarios que produce son escasos, leves y transitorios (tos, cefalea, enrojecimiento facial,...), que generalmente no obligan a la retirada del tratamiento. Es una alternativa para el tratamiento de los pacientes con HAP en clase III de la NYHA, no respondedores, y para aquellos respondedores que no evolucionan adecuadamente con calcioantagonistas.

**b.2.3) Teprostiniil:** Otros nombres son el *UT-15* o *uniprost*. Es un análogo estable del epoprostenol, potente vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Se puede administrar por vía intravenosa y subcutánea, produciendo una mejoría de la capacidad de ejercicio y de los eventos hemodinámicos y clínicos (Ewert et al. 2000). Su administración subcutánea se realiza mediante bomba de infusión implantada en el tejido celular subcutáneo del abdomen, es de fácil manejo para el paciente, que prepara la medicación, modifica dosis y cambia el lugar de infusión. El uso de teprostiniil ha demostrado mejoría de los signos y síntomas de la enfermedad, así como de la calidad de vida, con efectos secundarios tolerables (los comunes a la prostaciclina y los propios de la vía de administración subcutánea a nivel local), y está indicado en pacientes con HAP en clase II-IV de la NYHA, no respondedores al test de vasorreactividad o que se deterioren con el tratamiento calcioantagonista (Lázaro MT et al. 2001; Simonneau G et al. 2002).

**b.2.4) Beraprost:** Es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y oralmente activo. Posee efecto vasodilatador, antiagregante plaquetario y antiproliferativo sobre las células musculares lisas, además de efecto protector sobre el endotelio vascular e inhibidor de la producción de citoquinas (Saji T et al. 1996; Nagaya et al. JACC 1999; Vizza CD et al. 2001). Los mayores efectos beneficiosos ocurren durante los primeros seis meses con mejoría de los síntomas y de la capacidad de ejercicio, así como de parámetros hemodinámicos y de la clase funcional, siendo más evidente esta mejoría en pacientes con HAP primaria. En contra, presenta una atenuación con el tiempo de su efectividad, no existiendo mejoría a partir de los 12 meses en el T6MM. Los efectos secundarios aparecen durante la fase de titulación y disminuyen con el mantenimiento, en ningún caso son graves y en general no obligan a suspender el tratamiento. A pesar de la comodidad de su posología, su empleo no está tan extendido como otros análogos prostanoides.

### B.3) Antagonistas de la endotelina:

La endotelina-1 (ET-1), es un mediador patogénico fundamental en la génesis y mantenimiento de la HAP (fig.40)

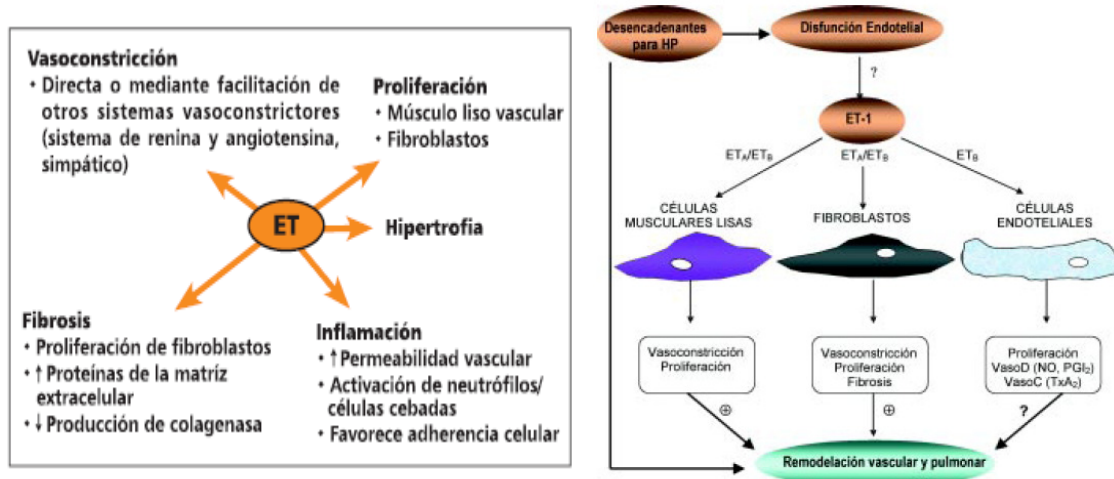


Fig. 40. Mecanismos de acción de la endotelina-1 (ET-1)

La ET-1 es un péptido producido fundamentalmente por las células endoteliales vasculares, con actividad profibrótica y mitógena del músculo liso, produciendo por tanto un aumento del tono vascular e hipertrofia (Galie and Manes 2004). Las concentraciones de ET-1 están elevadas en la HAP. Las acciones de los antagonistas de la ET-1 consisten en disminuir la reacción inflamatoria, prevenir el incremento en la permeabilidad vascular pulmonar y la fibrosis, disminuyen la PAP y la hipertrofia vascular y del VD, sin producir vasodilatación sistémica. Los antagonistas de la ET-1 actualmente disponibles son el **bosentán**, del que se tiene mayor experiencia clínica, **sitaxsentan** y **ambrisentán**, estos dos últimos sólo están disponibles actualmente para su uso en ensayos clínicos.

**b.3.1) Bosentán:** Antagonista oral de los receptores A y B de la ET-1. Su uso ha demostrado mejoría en la capacidad de ejercicio, clase funcional, parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos y en la evolución de la enfermedad (Channick et al 2001; Rubin et al. 2002; Galie and Hinderliter 2003). Su uso está indicado en el tratamiento de la HAP idiopática en CF III de la NYHA y en la HAP asociada a *esclerodermia* (indicación de clase I con nivel de evidencia A). El tratamiento con bosentán obliga al control periódico de niveles de transaminasas y del hematocrito, no se recomienda su uso durante la gestación, dado el potencial teratógeno y puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales así como causar atrofia testicular e infertilidad en el varón. Inicialmente se utilizaba en aquellos pacientes que presentaban mala respuesta o efectos secundarios severos al tratamiento con prostanoides (Kim et al. 2003, Hoeper MM et al. 2003). En los últimos años, se propone como tratamiento de primera línea en pacientes con HAP y CF III-IV (Hoeper MM et al. 2006).

#### **B.4) Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5):**

El **sildenafil** bloquea la PDE-5, la cual interviene en la degradación del GMPc en su paso a GMP. La acción resultante del sildenafil al inhibir la PDE-5, es aumentar los niveles de GMPc y por consiguiente, se produce una disminución del calcio intracelular, estimulando así la vasodilatación con el consiguiente descenso de la PAP y RVP (Corbin et al. 1999) (fig.41).

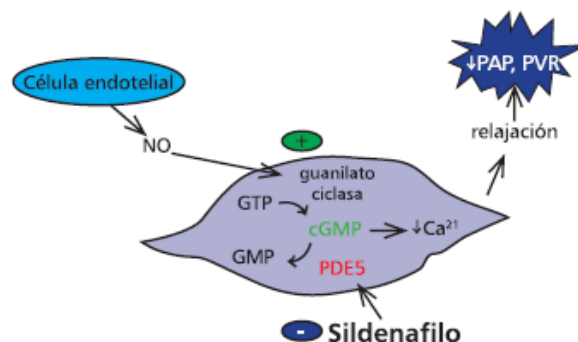


Fig. 41 Acción del sildenafil

La introducción de tratamiento con sildenafil todavía es cuestión de estudio, pero su uso tanto en monoterapia, como asociado a prostanoïdes disminuye de forma significativa la HAP. Sea cual sea el tratamiento empleado, se debe buscar incidir sobre los aspectos fisiopatológicos de la HAP (fig. 43) y el objetivo médico ha de ser siempre alcanzar *factores de buen pronóstico* (fig. 42), los cuales deben marcar las pautas de actuación en cuanto al empleo de fármacos, dosis y combinación de los mismos en los pacientes con HAP.

PARÁMETRO HEMODINÁMICO	SUPERVIVENCIA
Presión pulmonar media en mm Hg	< 55: supervivencia media 48 meses > 85: supervivencia media 12 meses
Presión de aurícula derecha en mm Hg	> 20: supervivencia media 1 mes < 10: supervivencia media 46 meses
Índice cardíaco l/min/m <sup>2</sup>	< 2,0: supervivencia media 17 meses > 4,0: supervivencia media 43 meses
Saturación de O <sub>2</sub> en arteria pulmonar	< 63%: 17% de supervivencia en 3 años > 63%: 55% de supervivencia en 3 años

Fig. 42. Factores pronósticos y objetivos a conseguir con el tratamiento de la HAP

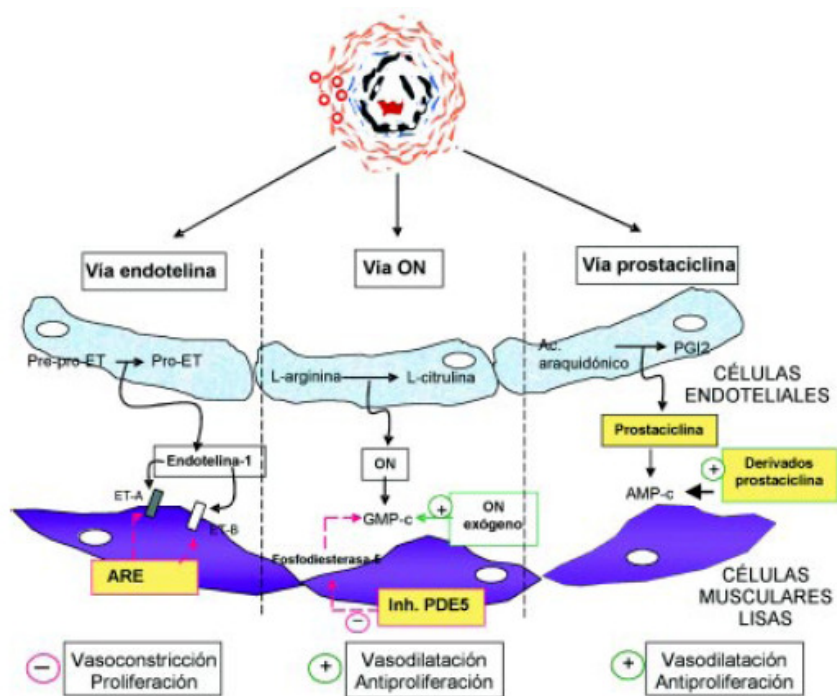


Fig. 43. Mecanismos de acción de los fármacos en la HAP

### C) TRATAMIENTO NO CONVENCIONAL:

En este apartado incluiríamos las *técnicas invasivas*, como son la **angioplastia pulmonar percutánea** (Sandoval J et al. 2001; Reichenberger F et al. 2003; Kurzyna M et al. 2003) y la *cirugía*, que incluye la **tromboendarterectomía** (Mayer E et al. 2006; Wray CJ et al. 2006; Auger WR et al. 2007), la **septostomía auricular** (Doyle RL et al 2004; Klepetko W et al. 2004) y el **trasplante pulmonar** y de **pulmón-corazón** (Klepetko W et al. 2004; Hoeper MM and Mayer 2006; Orens et al. 2006) . El empleo de dichas técnicas está limitado a casos muy seleccionados y en los que han fracasado todos los tratamientos previos realizados. Los resultados dependen en gran medida de la experiencia clínica de los Centros de referencia, siendo escasas las series disponibles.

Nos remitimos a las referencias bibliográficas para la profundización de dichas opciones terapéuticas, quedándonos a modo de resumen con las *indicaciones de tromboendarterectomía* (fig. 44), *trasplante* (fig.45), junto con el algoritmo de tratamiento (fig. 46) para los pacientes con HAP (Galiè N et al. 2009).

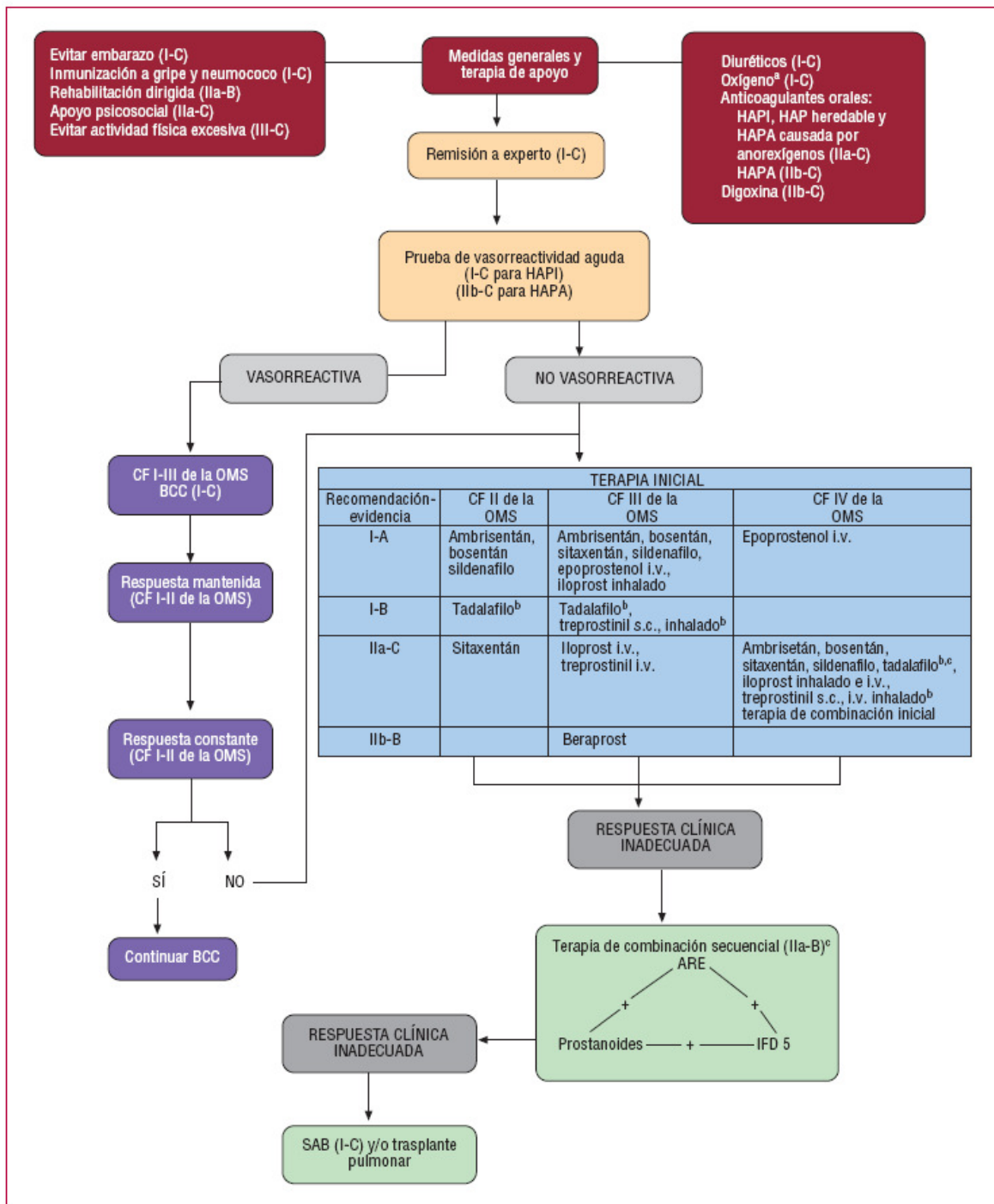
INDICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Clase funcional NYHA III ó IV</li> <li>· Trombos accesibles a la cirugía</li> <li>· Ausencia de comorbilidad significativa</li> <li>· Anticoagulación correcta durante más de 6 meses</li> <li>· RVP preoperatoria &gt; 300 dinas·s·cm<sup>-5</sup></li> </ul>
FACTORES DE BUEN PRONÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Antecedente conocido de embolia pulmonar y/o trombosis venosa profunda</li> <li>· Fase silenciosa</li> <li>· Lesiones angiográficas en las arterias pulmonares proximales o en ramas lobulares</li> <li>· RVP proporcionales al grado de obstrucción anatómica</li> <li>· Proliferación de la circulación sistémica</li> </ul>
FACTORES DE MAL PRONÓSTICO
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Ausencia de antecedentes de eventos tromboembólicos agudos</li> <li>· Presencia de catéteres intravasculares (marcapasos, etc.)</li> <li>· Lesiones distales en las técnicas de imagen (angiografía o angio TAC)</li> <li>· Desproporción entre datos hemodinámicos y lesiones angiográficas</li> <li>· Arterias bronquiales normales</li> <li>· Comorbilidad significativa (enfermedad cardíaca o pulmonar, obesidad)</li> <li>· Edad avanzada</li> </ul>

Fig.44. Indicaciones de tromboendarterectomía en la HAP.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA
Edad menor de 55 años
Empeoramiento reciente de la disnea o deterioro de los parámetros hemodinámicos: PAD > 12 mmHg, PmAP > 60, IC < 2.2 L/min/m <sup>2</sup> o índice de resistencia pulmonar > 30 UI
Situación funcional clase III-IV de la NYHA
Afectación vascular distal
Fracaso del tratamiento médico específico (3 meses), fracaso de la tromboendarterectomía o imposibilidad de la misma por comorbilidad cardiopulmonar significativa
Expectativa de vida menor de 1 año
HIPERTENSIÓN PULMONAR NO TROMBOEMBÓLICA
Persistencia en clase funcional NYHA III o IV con tratamiento médico máximo
Prueba de caminar 6 minutos < 350 metros o en evolución descendente
Fallo del tratamiento con Epoprostenol intravenoso o equivalente
IC < 2.2 L/min/m <sup>2</sup>
PAD > 15 mmHg
Diagnóstico de HTP secundaria a afectación venosa o capilar significativa (enfermedad venoclusiva o hemangiomatosis capilar pulmonar)

Fig. 45. Indicaciones de Trasplante en la HAP.





**Fig. 2.** Algoritmo de tratamiento basado en la evidencia para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (sólo para el grupo 1). ARE: antagonista del receptor de endotelina; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; CF de la OMS: clase funcional de la Organización Mundial de la Salud; HAPA: hipertensión arterial pulmonar asociada; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; IFD 5: inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5; SAB: septostomía auricular con balón.

<sup>a</sup>Para mantener la presión de O<sub>2</sub> en sangre arterial (8 kPa ≥ 60 mmHg).

<sup>b</sup>Bajo revisión reguladora en la Unión Europea.

<sup>c</sup>IIa-C para la CF II de la OMS.

**Fig. 46.** Esquema de tratamiento escalonado de la HAP

## II.7. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS

La HAP asociada a *enfermedades autoinmunes sistémicas* (EAS), vendría incluida en la Clasificación de Dana Point (2008), en el apartado 4 dentro del grupo 1, referente a la HAP asociada a *enfermedades del tejido conectivo* (conectivopatías).

En la década pasada, se consideraba una frecuencia de HAP en 2 casos por millón de habitantes. Posteriormente, estudios epidemiológicos (Humbert M et al. 2006) mostraron que tal valor estaba infraestimado, obteniendo resultados en torno a 15 casos por millón de habitantes.

Hoy se piensa que una cifra en torno a los 50 casos por millón de habitantes se aproxima más a la realidad. A pesar de ello, la frecuencia es demasiado baja para llevar a cabo un cribaje sistemático de la población general, aunque esta afirmación cambia cuando nos referimos a *grupos de riesgo*, en donde la prevalencia de HAP se eleva considerablemente.

En el citado estudio de Humbert et al, sólo el 39% de los casos de HAP se correspondían con la *forma idiopática* (HAPI); en el resto de pacientes (61%), se trataba de *formas asociadas*, en donde la asociación con las EAS estaba en el 15,3% de los casos.

La frecuencia de esta asociación (HAP-EAS) asciende en el *Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar* al 17,9%, con resultados más elevados, en torno al 35%, cuando se trata de *Unidades Especializadas* (Sánchez-Román J. et al 2008) y variables según las series consultadas, aunque mostrando valores similares.

Así por ejemplo, en el estudio *TRAX PMS* (vigilancia post-marketing de bosentán) (Segal E et al 2006), se objetivó asociación de HAP y EAS en un 28% de los casos. De estos, el 75% se correspondía con *esclerosis sistémica* (ES), el 7% con *lupus eritematoso sistémico* (LES), el 9% con la *enfermedad mixta del tejido conectivo* (EMTC), y el 12% restante con otras EAS.

En series correspondientes a Unidades Especializadas (Sánchez-Román J. et al 2008.), estos porcentajes son un poco diferentes; la asociación entre HAP y ES es del 53% de los casos, en el 31% se relacionó con el LES; un 6 % con dermatitis o polimiositis (DM/PM), artritis reumatoide (AR) y síndrome de Sjögren (SS) respectivamente y el 3% con la EMTC.

Es por tanto en estos grupos de riesgo, y especialmente en pacientes con ES, en donde estaría justificada una valoración periódica para la detección precoz de HAP, si bien, la evidencia disponible de esta afirmación está basada únicamente en opiniones de expertos (McGoon M et al. 2004).

### **A) HAP ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA:**

Dentro de las variantes de EAS, la que se asocia con mayor frecuencia a HAP es la ES. La afectación pulmonar en pacientes con ES es frecuente y contribuye de forma significativa al deterioro progresivo y empeoramiento de la enfermedad, siendo en la actualidad una de las principales causas de muerte. Dicha afectación pulmonar su puede manifestar como enfermedad intersticial, enfermedad de la vía aérea, bronquiectasias, hemorragia pulmonar y como HAP, lo que ensombrece enormemente el pronóstico.

### **A.1) Prevalencia de la HAP en ES:**

La prevalencia estimada de HAP asociada a ES es muy variable y depende, entre otros factores, de la población estudiada, del método empleado para el diagnóstico y del punto de corte escogido para la presión pulmonar. Los estudios de los que se dispone basan el diagnóstico casi exclusivamente en la valoración de la PAP mediante *ecocardiografía-Doppler* (eco-D).

Así por ejemplo, Koh et al (Koh et al 1996) mostró en una serie retrospectiva de 344 pacientes con ES y sintomáticos, estudiados con eco-D, una prevalencia del 4,9%. Battle et al (Battle et al 1996) comunicaron una prevalencia de HAP del 35% en una cohorte de 44 pacientes con ES, empleando un punto de corte de PAPs mayor a 35 mmHg.

Más recientemente, en la serie de Wigley et al.(Wigley et al. 2005) se obtuvo una prevalencia de HAP del 26,7%, definiendo la HAP como PAPs superior a 40 mmHg y utilizando también la eco-D como técnica diagnóstica.

Inicialmente se consideró que la HAP era una manifestación más frecuente y precoz en pacientes con *formas limitadas* de ES, aunque en la actualidad se ha descrito igualmente en pacientes con la *forma difusa* sin diferencias significativas en la prevalencia de HAP en las distintas expresiones de la enfermedad .

Así por ejemplo, Pope et al. (Pope et al. 2005) encontraron una prevalencia de HAP en el 21% de los pacientes con formas limitadas y 26% en los pacientes con formas difusas, con una prevalencia del 40% en el grupo de pacientes clínicamente sintomáticos.

Launay et al. (Launay et al. 2007), describió igualmente una prevalencia del 18,6% de HAP en pacientes con ES en su forma limitada y del 18% de los casos

en la forma difusa. Ambos grupos, utilizaron la eco-D como método de estudio y un punto de corte de 40 mmHg de PAPs para su diagnóstico.

Sin embargo, la utilización de criterios ecocardiográficos de forma exclusiva para valorar la presencia de HAP, en pacientes con ES, presenta ciertos inconvenientes. Mediante eco-D se registra una PAPs >40 mm en el 6% de los individuos mayores de 50 años y en un 5% de los individuos con sobrepeso (índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>), todos ellos sanos (McQuillan BM et al. 2001).

Por otro lado, la PAPs suele sobreestimarse en pacientes con HAP leve o ausente (Naeije R et al. 1995) y tiende a subestimarse en aquellos con HAP grave (McGoon M et al. 2004).

Por otra parte, la eco-D no discrimina entre HAP e HAP relacionada con fibrosis pulmonar o disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, circunstancias muy comunes en la ES, sobre todo en los casos en donde se objetive una alteración de la función diastólica. La presencia de una HAP debida a arteriopatía o a fibrosis pulmonar, en pacientes con ES, no son mutuamente excluyentes.

Hachulla et al (Hachulla E et al. 2005), empleando un algoritmo (fig.47) que combina datos clínicos, de función respiratoria, ecocardiográficos y hemodinámicos, observan una prevalencia de HAP de 7,85 % (excluyendo pacientes con fibrosis pulmonar o disfunción ventricular izquierda) en un estudio multicéntrico sobre 599 pacientes con ES entre los que figuraban 29 con HAP previamente conocida y 18 diagnosticados a lo largo del estudio.

En Unidades Especializadas (Sánchez-Román J et al 2008) se objetiva una presencia en el 12,5% de los casos, tomando una serie de pacientes con ES no diagnosticados previamente de HAP, y utilizando una sistemática de estudio semejante a la de Hachulla et al (Hachulla E et al. 2005)

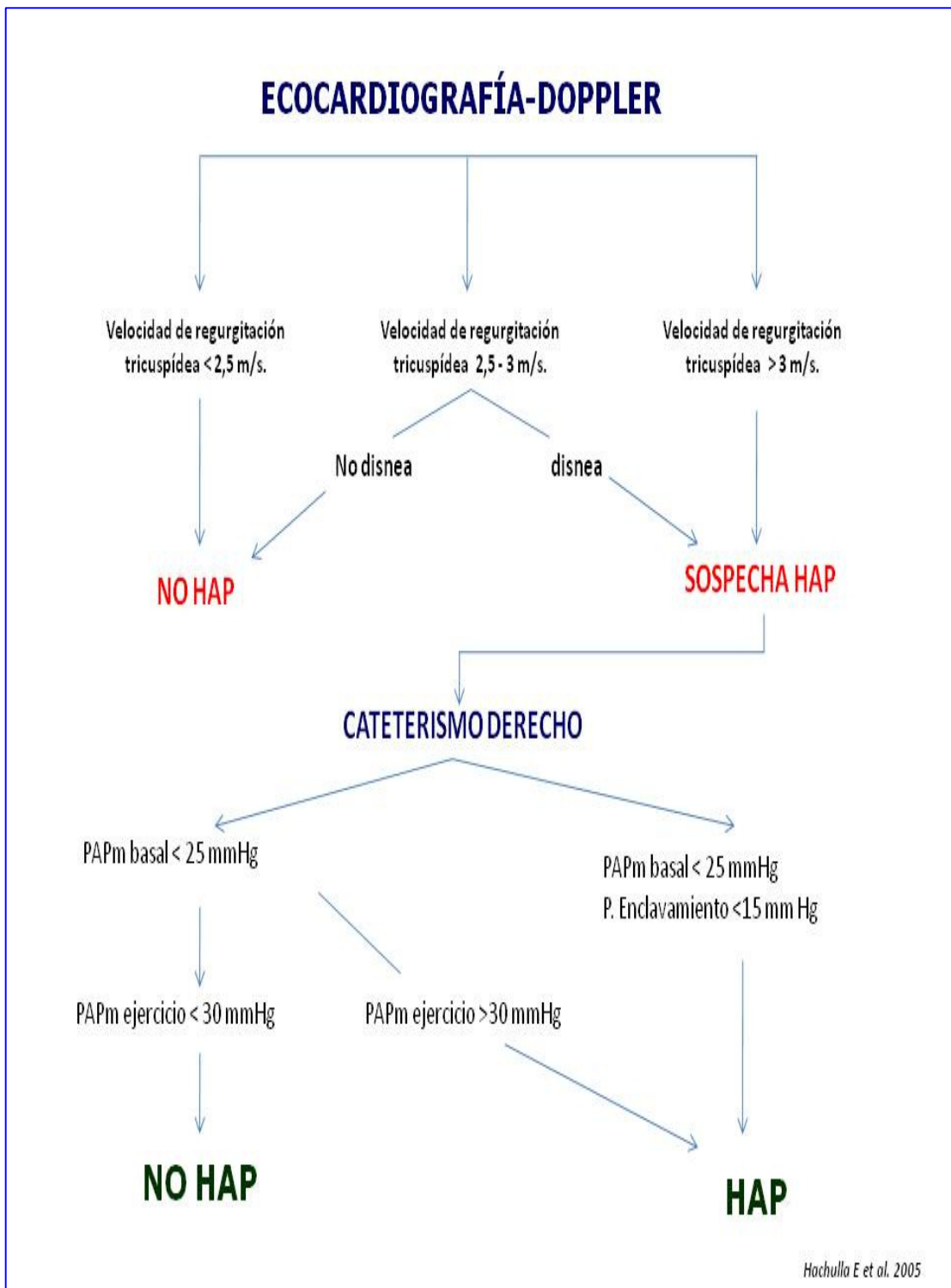


Fig. 47. Algoritmo diagnóstico de la HAP

## **A.2) Etiopatogenia de la HAP asociada a ES:**

La patogenia y fisiopatología de la HAP asociada a ES es muy similar a la descrita en la HAP idiopática (HAPI) (Pietra et al 1994; Humbert et al 2004). Como se ha expuesto en el capítulo de *Fisiopatología de la HAP*, en el desarrollo de las lesiones proliferativas arteriales que conducen a la HAP actúan diferentes mecanismos no completamente conocidos, que darían como resultado final un desbalance entre los *factores vasoconstrictores vs vasodilatadores y proliferativos* frente a los *antiproliferativos*, con un predominio resultante de los primeros respectivamente.

Los cambios anatomopatológicos vasculares que pueden observarse en los casos relacionados con EAS son muy similares a los que están presentes en pacientes con HAPI (Fernández J et al 1998; Garrido R et al 2006), lo que hace suponer que existen mecanismos fisiopatológicos comunes. No obstante, hay que destacar que existen factores patogenéticos implicados en la HAPI que carecen de influencia en el grupo de HAP asociado a EAS.

Así por ejemplo, no se han descrito en estas últimas, anomalías en los polimorfismos genéticos para BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor), ni se ha observado relación con infección por *Herpesvirus Humano-8* (HVH-8); circunstancia invocada en la patogenia de la HAPI aunque puesta muy en duda actualmente (Laney AS et al. 2005). Tampoco se ha observado la existencia de proliferación monoclonal de células endoteliales en los casos de HAP asociada a EAS, como sí se ha descrito en pacientes con HAPI (Lee SD et al 1998). La posibilidad de un *vasoespasmo mantenido*, como causante de lesiones arteriolares persistentes, en pacientes con HAP asociada a ES, también ha sido desechada (Mukerjee D et al. 2004).

La posibilidad de una *disregulación de la respuesta inmune* como factor determinante del desarrollo de HAP en pacientes afectos de EAS es actualmente la teoría etiopatogénica más aceptada. Se ha detectado la presencia de anticuerpos antinucleares, complemento y factor reumatoide, en vasos de pacientes con HAP asociada a EAS, así como infiltrados inflamatorios compuestos por macrófagos y linfocitos en las lesiones plexiformes.

El papel que puede jugar el incremento de *autoanticuerpos circulantes* en la patogenia de la HAP asociada a ES es cuestión de estudio. Yoshio et al (Yoshio T et al. 1994) encuentran títulos elevados de *anticuerpos anticélulas endoteliales* (aACE) en pacientes con LES activo, especialmente en aquellos que presentan HAP, vasculitis digital, fenómeno de Raynaud o serositis y especulan que, ya que todas estas manifestaciones suelen estar asociadas, los aACE pueden estar involucrados en la patogenia de la lesión vascular y dar lugar a todas estas manifestaciones. Los aACE pueden promover apoptosis y, simultáneamente, proliferación reactiva de células endoteliales anómalas resistentes a la apoptosis (Nicolls MR et al 2005).

Entre los diferentes autoanticuerpos presentes en la ES, destacan los *anticuerpos antifibrilarina* (U3-RNP), relacionados con la presencia de HAP (Okano et al 1992; Sacks et al 1996) y los *anticuerpos anti-Sc170* , relacionados con el desarrollo de fibrosis pulmonar (Reveille et al 2003; Cepeda EJ et al. 2004)

Los *anticuerpos antifosfolípidos* están presentes en varias EAS, fundamentalmente en el LES. La prevalencia de dichos anticuerpos en la ES es variable, según las series consultadas, llegando a alcanzar hasta el 41% de los casos (Fonollosa et al. 1991; Passaleva et al 1991).

Distintos autores, han establecido relación entre la positividad de anticuerpos anticardiolipina y la presencia de HAP en la ES (Assous et al 2005; Sanna et al 2006).



La capacidad de los anticuerpos antifosfolipídicos de activación de las células endoteliales, así como de la expresión del activador del plasminógeno, moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias, provocaría un estado procoagulante e inflamatorio que influiría en la aparición de la HAP.

Otros autores (Nicolls et al 2005) consideran que muchos de los procesos asociados a HAP tales como infecciones (VIH, virus C de hepatitis o HVH-8) o diferentes EAS (ES, LES, EMTC, SS, DM/PM o tiroiditis de Hashimoto) se caracterizan por una disminución selectiva del compartimento de células T reguladoras CD4+CD25, situación que conduce a la activación de células T y B autorreactivas y, por ende, fenómenos de autoinmunidad mediados por anticuerpos.

Las células T CD4 activadas, expresan en su superficie la molécula CD40 ligando (CD40L), con capacidad de unión a las células B y de estimular la síntesis de moléculas de adhesión. La escisión de CD40L da lugar a su forma soluble (sCD40L) que es biológicamente activo y detectable en plasma. Las concentraciones de sCD40L están incrementadas en las EAS, incluyendo la ES, y se correlaciona con la presencia de HAP (Valentín et al 2000; Allanore et al. 2005).

A pesar de todo lo expuesto, las alteraciones autoinmunes exclusivamente no justificarían el desarrollo de HAP en las EAS y por tanto en la ES, ya que a pesar de ser constante la alteración de la inmunidad en dichas enfermedades, no todos los pacientes desarrollan HAP, por lo que se supone que estas alteraciones en la inmunorregulación ejercen tan sólo un efecto «permisivo» y que, para el desarrollo pleno de la enfermedad, son necesarios otros factores como un determinado genotipo o circunstancias agresoras (nutricionales, infecciosas, estrés vascular transitorio) que no están presentes en todos los individuos (Nicolls MR et al 2005).

## B) HISTORIA NATURAL DE LA HAP ASOCIADA A EAS:

La presencia de HAP ensombrece considerablemente el pronóstico de los pacientes con EAS, llegando a ser llamada la «*bestia negra de las enfermedades difusas del tejido conectivo*» (LeRoy EC 1991). La supervivencia de los pacientes con EAS que presentan HAP es considerablemente menor que aquellos con HAPI, así por ejemplo, McLaughlin et al (McLaughlin et al 2004) (fig.48) comunican que mientras los porcentajes de supervivencia a 1, 2 y 3 años, para pacientes con HAPI, son de 79, 66 y 59%, respectivamente, en casos con HAP asociada a EAS dichos porcentajes descienden a 67, 40 y 37%, siendo estas desventajas especialmente llamativas en pacientes con ES. Otros autores (Kawut et al. 2003) observan también que la supervivencia continúa siendo muy desfavorable en pacientes con ES, con respecto a pacientes con HAPI, tras ajustarla por variables demográficas, hemodinámicas y de tratamientos empleados

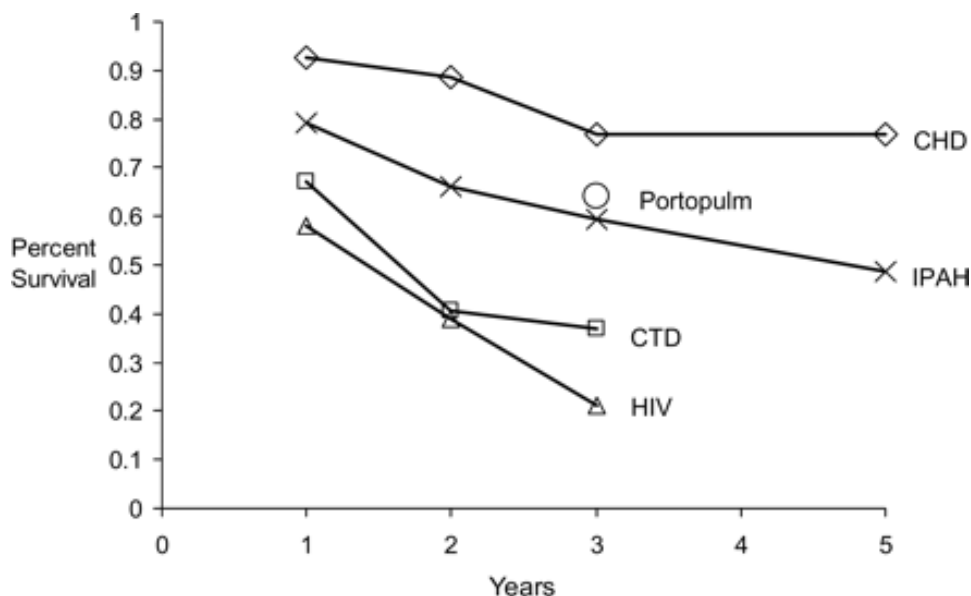


Fig. 48. Supervivencia de los pacientes con HAP según la etiología

CHD indicates congenital heart disease; CTD, connective tissue disease; HIV, human immunodeficiency virus related; IPAH, idiopathic pulmonary arterial hypertension; and Portopulm, portopulmonary hypertension.

Adapted from McLaughlin et al. 2004

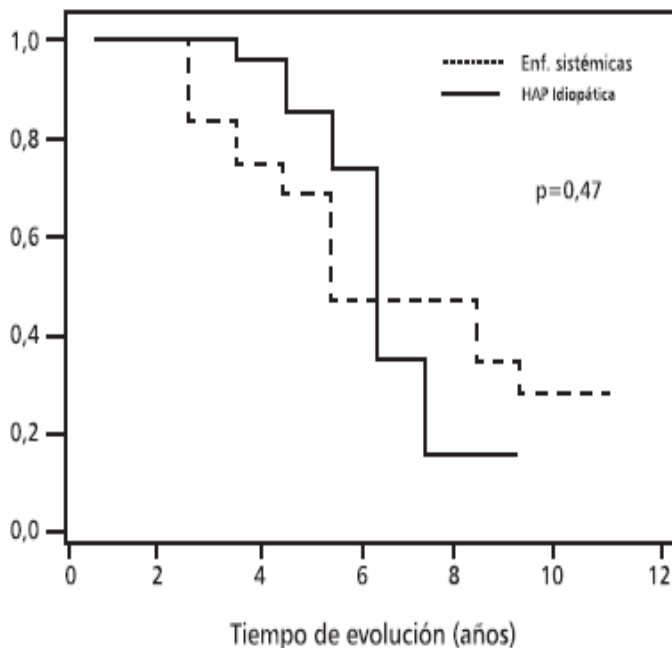


Fig. 49. Supervivencia actual de pacientes con HAP asociada a EAS comparada con la HAPI.

No obstante, en el mismo año se describe (Mukerjee D et al. 2003) en un estudio sobre una cohorte de 794 pacientes con HAP asociada a ES, que la supervivencia está inversamente relacionada con el valor de la PAPm pero que es semejante a la observada en pacientes con HAPI cuando los pacientes se tratan activamente.

En la experiencia de Unidades Especializadas (Sánchez-Román J et 2008), la supervivencia de pacientes con HAP asociada a EAS y la de pacientes con HAPI no difieren de forma estadísticamente significativa (fig 49.), llegándose incluso a observar una tendencia a una evolución más favorable en los primeros.

En estudios recientes (Carrington et al 2008), se comunica una fuerte tendencia a la reducción en la tasa de letalidad, a lo largo de los últimos veinte años, en los pacientes con HAP, siendo esta reducción más acusada en el subgrupo de pacientes con HAP asociada a EAS que en pacientes con HAPI. Probablemente, este dato sea debido a la mejor utilización de los métodos diagnósticos (eco-D, eco de esfuerzo y RM) y a los nuevos agentes terapéuticos con los que se cuenta actualmente, lo que haya contribuido a la mejoría de esta tendencia al permitir una actuación terapéutica más precoz y eficaz.

### **C) TRATAMIENTO DE LA HAP ASOCIADA A EAS:**

Los pacientes con HAP asociada a EAS se benefician también de las normas terapéuticas tanto *generales* (anticoagulación, rehabilitación, oxigenoterapia, fármacos inotropos, etc.) como *específicas* (vasodilatadores, prostanoides, antagonistas de la endotelina, etc) recomendadas para los casos de HAPI y que han sido expuestas en el capítulo correspondiente (Lee SH et al 2005).

La elección del tratamiento más adecuado para pacientes con HAP asociada a EAS resulta de la culminación de un proceso diagnóstico en el que se excluyen, por una parte, otras causas de HAP secundarias y diferentes de la HAPI, y por otro lado, establece con precisión la mayor o menor gravedad del paciente en el momento del diagnóstico (características hemodinámicas, clase funcional y capacidad de respuesta) (Sánchez-Román J et al. 2008).

Una vez establecido el diagnóstico de HA, hay que realizar la valoración hemodinámica para la aplicación del tratamiento más efectivo. Se debe proceder a la realización durante el cateterismo derecho del *test vasodilatador agudo*, y actuar en función de la respuesta obtenida.

Los pacientes «respondedores» (definida por un descenso en la PAP media  $\geq$  10 mmHg ò reducción de al menos un 20%, para alcanzar un valor absoluto de PAP media  $\leq$  40 mmHg con un gasto cardíaco aumentado o igual al inicial durante la prueba aguda con cualquiera de los fármacos vasodiladores pulmonares ON, PGI<sub>2</sub> o adenosina) tienen una supervivencia excelente cuando se tratan con antagonistas del calcio.

Pero desgraciadamente esta respuesta es muy poco común; se observa en un 10%-20% de los pacientes con HAP (según las series) y es casi exclusiva de pacientes con HAPI. Sólo un 4% con otras variantes de HAP son «respondedores agudos » y, de ellos, menos de un 15 % responden a largo plazo.

Por tanto, rara vez los pacientes con HAP asociada a EAS son susceptibles de tratarse con calcioantagonistas (Lee SH et al 2005).

Actualmente se cuenta con 10 agentes vasodilatadores específicos que han sido aprobados por una u otra agencia internacional para el tratamiento de la HAP. Aunque aproximadamente en una quincena de ensayos clínicos se ha demostrado su efectividad a corto plazo, no hay ningún estudio aleatorizado con una duración superior a las 16 semanas, que haya demostrado claramente un beneficio clínico sostenido o reducción de la mortalidad. No obstante, el conjunto de la documentación clínica existente permite afirmar que se han conseguido resultados cada vez más favorables en la supervivencia de estos pacientes, tanto en casos de HAPI como en pacientes con HAP asociada a EAS.

Estos últimos se incluían inicialmente como subgrupo junto a casos mucho más numerosos de HAPI (Sánchez-Román J et al. 2007). En los últimos años, no obstante, son más frecuentes las publicaciones que analizan, específicamente, el impacto de los distintos tratamientos sobre la HAP asociada a EAS.

Klings et al (Klings ES et al. 199) valoraron la evolución de 16 pacientes con HAP asociada a ES tratados con perfusión continua intravenosa de *epoprostenol*. La PAP experimentó a corto plazo una reducción  $\geq 25\%$  en más del 80% de los pacientes. La respuesta hemodinámica continuó siendo favorable en 4 y 2 pacientes controlados a 1 y 2 años respectivamente.

Badesch et al (Badesch DB et al. 2000) en un estudio multicéntrico controlado, abierto y randomizado sobre 111 pacientes con HAP asociada a ES tratados con *epoprostenol*, observan, a las 3 semanas, una mejoría significativa de la capacidad de esfuerzo siendo la evolución de la clase funcional, del grado de disnea, de la intensidad y frecuencia del fenómeno de Raynaud y la reducción de nuevas úlceras digitales, más favorable también en el grupo tratado con *epoprostenol*.

Williams et al (Williams MH et al 2006) realizan un estudio retrospectivo acerca de la supervivencia en 45 pacientes con ES e HAP tratados con *bosentán*, comparada con la de 47 controles históricos sometidos a tratamiento básico. Los pacientes tratados con bosentán tuvieron una mejor supervivencia (81 y 71 % a 1 y 2 años respectivamente) que los históricos (68 y 47%;  $p=0,016$ ) y una reducción mantenida de la RVP frente a un incremento en los históricos (-16 versus +147 dinas/s/cm-5;  $p<0,006$ ).

El efecto de *sildenafil* en pacientes con HAP asociada a EAS fue valorado por Badesch et al (Badesch DB et al. 2007), en un análisis posthoc de 84 pacientes, 45% con ES, 23% con LES y 32% con otras EAS. Tras 2 meses de tratamiento se comprobó una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y la clase funcional. En nuestro medio (García-Hernández FJ et al. 2004), el empleo de sildenafil como tratamiento combinado de rescate en pacientes no respondedores a la prostaciclina intravenosa, demostró mejoría de CF, incremento en la distancia recorrida en el T6MM y una reducción del valor de PAPs cercano al 30%, manteniéndose el efecto durante el seguimiento

La posibilidad de emplear *glucocorticoides y/o inmunosupresores* en determinados pacientes con HAP asociada a EAS, especialmente LES y EMTC, es un tema muy debatido y los resultados comunicados en diferentes trabajos son contradictorios. Se postula que sólo en los pacientes menos graves se puede intentar el tratamiento inmunosupresor aislado pero siempre con precaución (Jais X et al. 2008).

En opinión de expertos (Sánchez-Román J et al. 2008), existen dudas en cuanto a que el tratamiento inmunosupresor exclusivo sea suficiente. Se ha descrito una anatomía patológica en los pacientes con HAP grave asociada a EAS idéntica a la que se describe en pacientes con HAPI, con predominio de la proliferación y no de la inflamación (Garrido-Rasco R et al 2006) y actualmente no

hay trabajos que describan la anatomía patológica vascular-pulmonar de estos pacientes cuando se encuentran en clase I-II, clase en la que, por otra parte, el inicio de tratamiento vasodilatador es aún motivo de controversia.

Por tanto, la actitud final es la de tratar a los pacientes con HAP asociada a EAS, cuando se considere que exista indicación, con tratamiento vasodilatador, y la asociación o no de tratamiento inmunosupresor dependerá de la existencia o inexistencia de actividad de la enfermedad de base.

Los pacientes con HAP asociada a EAS que no responden al tratamiento médico pueden ser candidatos a trasplante combinado (pulmón-corazón) o pulmonar. La supervivencia postrasplante parece ser idéntica a la de los pacientes sin EAS asociada y, hasta la fecha, no se ha comprobado recidiva de HAP en el pulmón trasplantado (Varga J et al. 2002).

En conclusión, la HAP es una grave complicación de los pacientes con EAS y su frecuencia es en ellos, mucho mayor que en la población general. El pronóstico de la HAP asociado a EAS considerado hasta hace muy pocos años mucho más grave que en el resto de las modalidades de HAP, está cambiando por dos razones fundamentales. La primera de ellas es la posibilidad de realizar valoraciones periódicas en estos pacientes, que permiten diagnosticarlos en estadios asintomáticos de la enfermedad, por pertenecer a grupos de riesgo conocidos. En segundo lugar, por la eficacia demostrada de los distintos agentes vasodilatadores empleados en la HAP, útiles también en estos pacientes en fases precoces de la enfermedad.

### **III. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

---



### III. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Los aspectos clínicos, diagnósticos, pronósticos y de tratamiento, en relación tanto con la ES, como con la HAP en sus diferentes formas, han sido desarrollados ampliamente en los capítulos correspondientes de la *introducción*.

A continuación, expondremos los antecedentes concretos y la literatura existente, en torno al estudio de la HAP en ES con ecocardiografía de esfuerzo, para que ,en este contexto, el planteamiento de nuestro trabajo aporte la información necesaria para conocer aspectos hasta ahora no estudiados y que seguro nos aportarán nuevas ideas y conocimientos sobre una patología, aunque poco prevalente, sí de consecuencias importantes, en donde todo lo que podamos realizar de forma precoz, influirá notablemente en mejorar la calidad de vida y pronóstico de nuestros pacientes.

Aunque, como se ha señalado en la *introducción*, la ecocardiografía se ha establecido como un test de screening para el diagnóstico de HAP en pacientes con ES, el proceder habitual con esta técnica presenta limitaciones.

La medida utilizada para considerar HAP es la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) a partir del gradiente sistólico transtricuspidé calculado a partir de la velocidad del flujo de la insuficiencia tricúspide. El punto de corte de este gradiente para distinguir normales de patológicos no está bien definido, y ha sido variable en los numerosos estudios publicados, complicando la comparación de los distintos trabajos.

Además es sabido que este gradiente varía según la edad y el índice de masa corporal (McQuillan BM et al. 2001), por lo que sería preciso considerar ambos a la hora de interpretar los valores.

Por otro lado, se ha comprobado que otras medidas obtenidas mediante ecocardiografía, como la resistencia vascular pulmonar (RVP) estimada mediante el cociente entre la velocidad de la regurgitación tricúspide (VRT) y la integral velocidad-tiempo en el tracto de salida del ventrículo derecho (IVT-TSVD), descrita por Abbas et al (Abbas et al. 2004), clasifican mejor a los pacientes con HAP que el gradiente transtricuspídeo (Ulett KB et al. 2005).

Finalmente, algunos estudios han comprobado que un significativo porcentaje de los pacientes con ES que desarrollan HAP presentan en los años e incluso meses previos valores normales o sólo ligeramente elevados de presión pulmonar en la ecocardiografía (Steen V et al. 2003). Esto podría ser debido a que la presión pulmonar, en lugar de ir incrementándose progresivamente a lo largo del tiempo, lo haría, al menos en algunos pacientes, de forma rápida, quizás en respuesta a algún estímulo.

Este hecho establece la necesidad de disponer de mejores predictores que la simple estimación de la presión pulmonar a través del gradiente transtricuspídeo mediante ecocardiografía en reposo.

El incremento de la presión arterial pulmonar medido con ecocardiografía de esfuerzo ha demostrado ser útil para identificar pacientes portadores del gen de la HAP familiar, permitiendo ello el diagnóstico precoz de la enfermedad (Grünig E et al. 2000).

Algunos autores como Collins et al (Collins et al. 2006) y Alkotob et al (Alkotob et al. 2006) han examinado el papel del ecocardiograma de estrés en pacientes con ES. Ambos encuentran un alto porcentaje de HAP inducida por el ejercicio (46% y 59% respectivamente). Sin embargo estos estudios están limitados por el hecho de que se consideró simplemente el incremento de la PAPs para diagnosticar HAP.

Se conoce que la PAPs aumenta con el ejercicio incluso en sujetos sanos, pudiendo en atletas llegar a superar los 60 mmHg (Hachulla E et al. 2005), un nivel que sería interpretado como patológico por cualquier médico.

Se ha comprobado que en sujetos sanos el incremento de la PAPs con el esfuerzo se debe a un aumento en el gasto cardíaco sin que aumenten las RVP (Bidart C et al. 2007). La incorporación del cálculo de la RVP, mediante el método descrito por Abbas et al (Abbas et al. 2004), durante el ecocardiograma de esfuerzo es fácil, y ha sido estudiado en atletas y en sujetos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Bidart C et al. 2007) mostrándose cómo este cociente aumenta con el esfuerzo en los enfermos respiratorios crónicos y no en los atletas, pese a que en ambos aumenta la PAPs.

Ningún estudio ha utilizado esta medida independiente del flujo para analizar si existe HAP en el ecocardiograma de esfuerzo en una población con ES.

En nuestro medio, autores como Callejas et al (Callejas et al. 2008) han llevado a cabo un análisis parecido a nuestro planteamiento, realizando ecocardiografía de esfuerzo en pacientes con ES. Sus conclusiones son que todos los pacientes incrementan el valor de la PAPs con el esfuerzo (todos superan los 40 mmHg), y dependiendo del punto de corte establecido para la PAPs, la prevalencia de HAP varía. Al igual que los anteriores trabajos relacionados, este estudio carece de una correcta discriminación entre aquellos pacientes que incrementaron la PAPs con el esfuerzo de modo patológico (incremento de las RVP) con aquellos que la incrementaron en relación a una respuesta fisiológica adaptativa al ejercicio debido al consiguiente incremento del gasto cardíaco. Así mismo, aunque lo plantean, no realizan seguimiento posterior de los pacientes.

En nuestro trabajo, se corrigen estos conceptos, al diferenciar aquellos pacientes con elevación de la PAPs con el ejercicio de forma patológica, con aquellos que lo hacen en respuesta a un incremento adaptativo del gasto cardíaco, observando la evolución posterior de los pacientes en un seguimiento de año y medio.

También es de destacar, que la disponibilidad de un *cicloergómetro* (fig. 51) adaptable a la posición de decúbito lateral izquierdo, permite realizar las mediciones del gradiente trasntricuspídeo pico en el máximo esfuerzo en tiempo real, eliminando así el error de medición que se produce al cambiar al paciente de posición, teniendo que tumbarse en la camilla de exploraciones para registrar los valores ecocardiográficos. En ninguno de los anteriores estudios se utiliza esta tecnología de la que disponemos.

El péptido natriurético tipo B (BNP) y el fragmento amino-terminal de su precursor (NT-proBNP) son hormonas cardíacas que se segregan a la sangre en respuesta al estiramiento de la pared del ventrículo o a la isquemia. Debido a la sobrecarga de presión del ventrículo derecho, los pacientes con HAP presentan valores elevados de péptidos natriuréticos, y esta elevación se correlaciona con la clínica y la severidad hemodinámica, además de poseer un valor pronóstico (Leuchte HH et al. 2004).

En sujetos sanos los péptidos natriuréticos se elevan escasamente en respuesta al ejercicio (Foote RS et al. 2004). En pacientes con enfermedad coronaria, la isquemia inducida por el esfuerzo provoca un notorio incremento de estos marcadores, pudiendo ser útil para el diagnóstico de cardiopatía isquémica la incorporación de la medición de los péptidos natriuréticos a los parámetros habituales de la prueba de esfuerzo (Foote RS et al. 2004). En este sentido cabría esperar un aumento de estos marcadores a medida que se eleva la presión pulmonar con el ejercicio, como consecuencia del aumento de la tensión parietal del ventrículo derecho.

En resumen, la HAP es el principal condicionante de la supervivencia de los pacientes con ES. Su diagnóstico precoz, incluso la identificación de sujetos sin HAP pero con riesgo de desarrollarla, es clave para el diseño futuro de estrategias terapéuticas cuyo objetivo sea evitar el desarrollo y progresión de la HAP, y con ello aumentar la supervivencia de estos pacientes.

La medida de la PAPs mediante ecocardiografía convencional es el test actualmente en uso para el screening diagnóstico de HAP en estos pacientes. Sin embargo, esta estrategia tiene muchas limitaciones, por lo que se hace necesario investigar otras pruebas que puedan servir para un mejor despistaje de HAP en su fase inicial o incluso de los sujetos predispuestos a desarrollar HAP.

## **IV. OBJETIVOS**

---

## IV. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Los objetivos de nuestro trabajo se definen en los siguientes apartados:

- **Objetivo Principal:**

Conocer si la respuesta de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) al esfuerzo medida por ecocardiografía y los valores del péptido natriurético plasmático (NT-proBNP) permiten predecir el desarrollo futuro de Hipertensión arterial pulmonar (HAP) de una forma precoz en pacientes con esclerosis sistémica (ES).

- **Objetivos secundarios:**

- a) Observar el comportamiento de la PAPs con el ejercicio en pacientes con ES y estudiar si la elevación de la misma es debida a un incremento fisiológico del gasto cardíaco o secundaria a un aumento patológico de las resistencias vasculares pulmonares (RVP).
- b) Determinar si el valor del NT-proBNP en situación basal y tras un esfuerzo máximo, permite establecer un nivel de referencia válido que identifique a aquellos pacientes con ES con mayor riesgo de desarrollar HAP de forma más precoz.
- c) Identificar los aspectos clínicos, bioquímicos y ecocardiográficos, que pudieran ser de utilidad como predictores de riesgo para el desarrollo de HAP de forma más precoz en los pacientes con ES que aún no han manifestado la enfermedad.

## V. METODOLOGÍA

---



## V. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

### ***V.1. Diseño del estudio:***

Estudio analítico, de cohorte y prospectivo, de una muestra de pacientes con el diagnóstico de ES y sintomatología de disnea de esfuerzo, que no presentan HAP en el momento de la inclusión.

### ***V.2. Ámbito de estudio:***

Estudio realizado en la Unidad de Imagen y Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla en colaboración con la Unidad de Hipertensión Pulmonar y Colagenosis del Servicio de Medicina Interna del mismo Hospital.

### ***V.3. Pacientes:***

Los pacientes proceden de la Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar del Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Rocío (HUVR), en donde a fecha actual son evaluados un total de 164 pacientes con diagnóstico de ES en base a los criterios diagnósticos establecidos del *American College of Rheumatology*.

Esta Unidad Clínica es Centro de Referencia en Hipertensión Pulmonar y Colagenopatías, constituyendo por tanto, una fuente amplia y representativa de pacientes para la realización de nuestro estudio. Se procedió a la revisión de la historia clínica de *todos* estos pacientes, excluyendo a aquellos que cumplían alguno de los criterios de exclusión.

#### **V.4. Criterios de Exclusión:**

Tras la revisión sistemática de todas las historias clínicas de los pacientes estudiados en la Unidad, aquellos que presentan algunos de los siguientes criterios, han sido excluidos del estudio inicial:

- Diagnóstico ya establecido de HAP.
- Edad inferior a 18 años o superior a 75 años.
- Embarazo.
- Presencia de enfermedad cardíaca o pulmonar significativas.
- Enfermedad terminal que limite el pronóstico de vida.
- Incapacidad física para realizar la prueba de esfuerzo.
- Imagen ecocardiográfica de calidad inadecuada.
- Negativa a firmar el consentimiento informado.

#### **V.5. Sistemática de estudio:**

- A todos los pacientes de la consulta con ES que no tenían ningún criterio de exclusión se les realizó un *ecocardiograma basal*, considerándose para el estudio los pacientes que presentaron un gradiente transtricuspídeo < 35 mmHg. Se estimó un período de 3 meses para la realización del ecocardiograma de inclusión a todos los pacientes candidatos. Los pacientes seleccionados para el estudio fueron sometidos a una *ecocardiografía de esfuerzo*.

- Tras ello, se llevó a cabo un seguimiento medio de 18 meses, realizándose un ecocardiograma de reposo cada 6 meses, de forma que todos los pacientes de la muestra disponen de 5 estudios ecocardiográficos: 1 basal de inclusión, 1 ecocardiograma de esfuerzo y 3 estudios ecocardiográficos de reposo en el seguimiento.
- Una vez completado el seguimiento, los pacientes en los que apareció un *gradiente transtricuspídeo basal*  $> 35 \text{ mmHg}$  en algún momento del seguimiento fueron considerados como que han podido desarrollar HAP.
- Aquellos pacientes, que durante el seguimiento desarrollaron HAP medida por ecocardiografía, fueron confirmados mediante la realización de estudio hemodinámico con medición directa de la PAPs (cateterismo derecho), lo que permitirá determinar la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía como test diagnóstico de HAP en estos pacientes.
- De esta manera, tras completar el seguimiento se crearon 2 grupos de pacientes: aquellos que desarrollaron una respuesta patológica de la PAPs con el ejercicio (grupo A) y los que no (grupo B) (fig. 50).
- Finalmente, los pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento, se consideraron como *Grupo Problema*, que incluye a pacientes tanto del Grupo A como del Grupo B, si bien, nuestra hipótesis es que la mayoría de pacientes que desarrollan HAP (grupo Problema) tienen una respuesta patológica de la PAPs en el test de esfuerzo (grupo A)

### ***V.6 Protocolo de recogida de datos:***

Una vez seleccionados los pacientes con ES para su estudio, se procedió a la recogida de todas las variables de interés y su codificación informática en una base de datos creada al respecto para su análisis posterior.

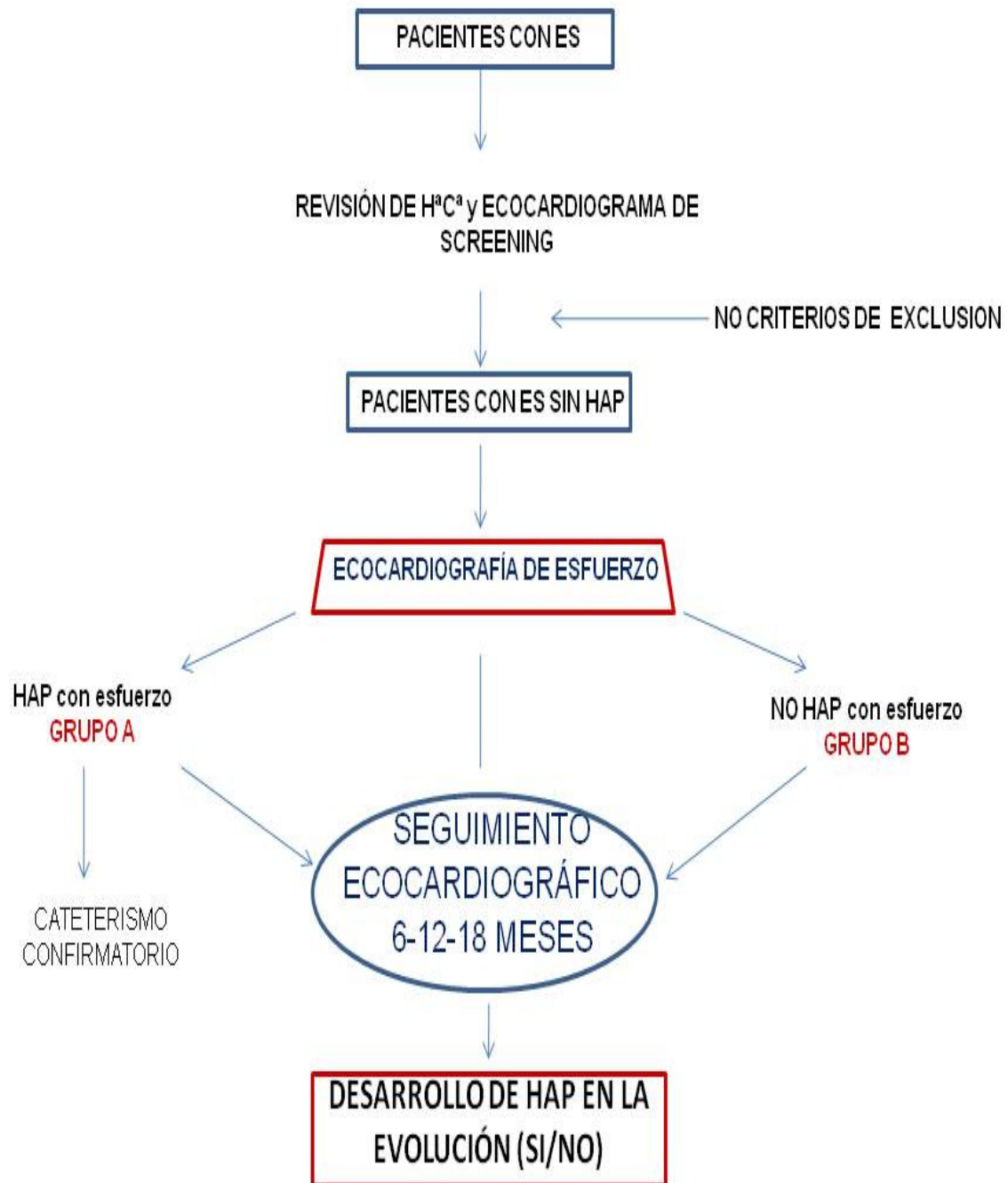


Fig. 50. Diagrama de flujo. Sistemática de estudio

### ***V.6.1 Variables clínico-demográficas:***

- Edad, sexo, peso, talla, IMC y superficie corporal.
- Presencia de factores de riesgo vascular (Diabetes mellitus (DM), dislipemia, hipertensión arterial (HTA), tabaquismo).
- Forma clínica de la ES y tiempo de evolución.
- Principales manifestaciones clínicas asociadas a la ES.
- Clase funcional (NYHA) al inicio del estudio y durante su seguimiento.
- Tratamiento que realizan.

### ***V.6.2 Parámetros bioquímicos y analíticos:***

- Bioquímica básica con perfil glucémico, renal, hepático y tiroideo.
- Lípidos y Proteinograma completo.
- Hemograma completo con estudio de coagulación.
- Anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa.
- Péptidos natriuréticos (NT-proBNP). En reposo, antes de iniciar el ecocardiograma de esfuerzo, y 1 minuto después de su finalización se extrajo sendas muestras de sangre para determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP mediante técnica de ELISA (Kit de análisis de Roche-Diagnostics®).

### **V.6.3 Ecocardiografía y test de esfuerzo:**

- Todos los ecocardiogramas se realizaron con un equipo *Philips IE33* por un operador experto. Las imágenes y clips de videos se han almacenado digitalmente para su revisión, cuantificación y posterior revisión si fuera preciso. En los casos en los que la señal Doppler de la insuficiencia tricúspide (IT) fue débil y no permitía un buen registro, se inyectó por una vena periférica suero salino agitado o contraste inocuo (Levovist® ò Sonovue®) para potenciar la señal.
- En la ecocardiografía basal y las de seguimiento se cuantificó la VRTmax. que sirvió para calcular la PAPs, la IVT-TSVD y el cociente VRT/IVT-TSVD del que se obtuvo la estimación de las RVP.
- También se realizó una medida del calibre de la vena cava inferior y de su reducción en la inspiración, para estimar la presión en aurícula derecha, así como una medida del tamaño (ejes anteroposterior y longitudinal) y volumen de la aurícula derecha.
- Los parámetros empleados para cuantificar la función del VD, tanto sistólica como diastólica, fueron: el acortamiento fraccional del área del ventrículo derecho en 4 cámaras y el movimiento anterior del anillo lateral tricuspídeo (TAPSE). También se analizaron los diámetros y volúmenes telediastólicos y telesistólicos del VD y el índice Tei.
- A todas estas medidas se añadieron los parámetros habituales de evaluación de las cavidades izquierdas, incluyendo dimensiones, grosor parietal del ventrículo izquierdo, FE, velocidades E y A del llenado mitral y cociente E/E' para estimar las presiones de llenado izquierdas.

- La ecocardiografía de esfuerzo se realizó con un cicloergómetro modificable a posición de decúbito lateral, modelo Variobike 2000 de Schiller® (fig.51).
- Se aplicó un protocolo por etapas de 3 minutos comenzando por una potencia de 25W con incrementos en cada etapa de 25W.
- Durante la prueba se monitorizó la TA y el ECG de 12 derivaciones, se canalizó una vía venosa periférica y se realizó el estudio en el Laboratorio de Ecocardiografía, con presencia complementaria de personal de enfermería y dotación para una asistencia médica especializada.
- Los criterios para detener la prueba serán por agotamiento o síntomas limitantes por parte del paciente, alcanzar la frecuencia cardíaca máxima teórica ( $220 - \text{edad}$ ), caída de la tensión arterial o síntomas de bajo gasto cardíaco, o HTA  $> 220/110$  mmHg.
- Las medidas que se han señalado para el ecocardiograma de reposo se repitieron en el máximo esfuerzo. Se consideró una respuesta patológica cuando el cociente  $V_{\text{maxRT}}/IVT_{\text{TSVD}}$  con el esfuerzo fue  $\geq 0.2$  (Bidart C et al. 2007).



Fig. 51. Cicloergómetro Variobike 2000, adaptable a posición de decúbito lateral.

#### ***V.6.4 Test funcionales y otras pruebas de imagen:***

- Se registraron los parámetros obtenidos de los test funcionales respiratorios (Difusión de monóxido de carbono (DLCO), capacidad vital forzada (CFV), FEV<sub>1</sub>%).
- También se registró si hubo pacientes que fueron sometidos a la realización de test de 6 minutos marcha (T6MM), así como, si se le fue realizada tomografía computerizada de alta resolución (TACAR).

#### ***V.6.5 Grupo control de voluntarios sanos:***

- Se llevó a cabo las mismas mediciones antes expresadas sobre un grupo de controles sanos, para obtener la respuesta de la PAPs con el esfuerzo y los niveles alcanzados de péptidos natriuréticos.

#### ***V.6.6 Análisis estadístico:***

- Las variables continuas se expresaron como media  $\pm$  SD y las categóricas mediante porcentajes. Las diferencias entre variables se analizaron mediante el test de Mann-Whitney para las variables que no siguieron una distribución normal. Las variables categóricas se compararon mediante el test de la  $\chi^2$ , y el test exacto de Fisher para frecuencias inferior a la esperada.
- Se realizó un análisis bivalente de regresión logística con cada una de las variables clínicas, ecocardiográficas y bioquímicas para estudiar el poder predictor de cada variable en el desarrollo de HAP. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS.16.



## **VI. RESULTADOS**

---

## VI. RESULTADOS

### ***VI.1. Características clínico-demográficas de la población de estudio:***

Para la obtención de la población de estudio, se llevó a cabo una revisión de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de ES que son seguidos en la Unidad de HAP y Colagenosis de nuestro Centro de Trabajo. Se evaluaron un total 164 historias clínicas de pacientes con ES, y de éstos, se seleccionaron inicialmente un total de 75 pacientes en los que se desconocía el diagnóstico previo de HAP. Todos estos pacientes fueron sometidos a entrevista clínica y ecocardiografía basal de screening para obtener la muestra de estudio.

De los 75 pacientes inicialmente seleccionados, tras la entrevista clínica y ecocardiografía de screening, fueron rechazados 42 pacientes por cumplir algún criterio de exclusión. La **muestra final** de sujetos que fueron sometidos a nuestro protocolo de estudio fue de **33 pacientes**.

Del total de los pacientes, 30 (90,9%) eran **mujeres**, mientras que sólo 3 pacientes (9,1%) fueron **hombres** (fig.52). La **edad media** general fue de **54±12 años**, con un rango de edad comprendido entre 27 a 70 años.

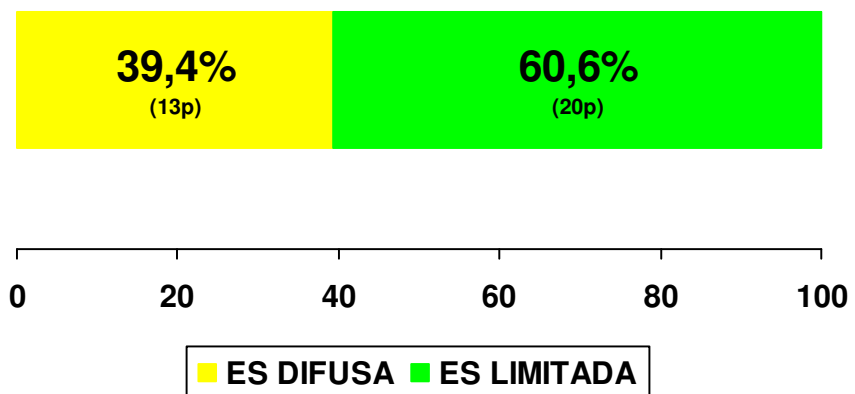
La **forma limitada de ES** (ESL) fue la más frecuente en nuestra muestra, con un total de 20 pacientes (60,6%), mientras que el número de pacientes con **forma difusa** (ESD) fue de 13 pacientes (39,4%) (fig.53).

En la Tabla 11, se muestran las **características clínicas principales** de los pacientes de la muestra, en donde cabe destacar que el 100% de los casos presentaba *fenómeno de Raynaud*, siendo catalogado como *grave* (con necrosis distales) en 21 pacientes (63,6%).

Fig.52. Distribución por Sexo



Fig. 53. Forma de ES



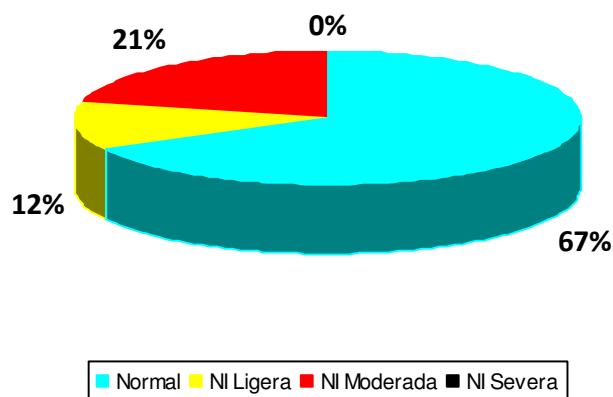
**Tabla 11. Características Clínicas**

MANIFESTACIONES CLÍNICAS	N (%)
Raynaud	33 (100%)
Esofagitis	25 (75,8%)
Necrosis distales	21 (63,6%)
Afectación Osteoarticular	15 (45,5%)
Afectación cardíaca	6 (18,2%)
Acroosteolisis	3 (9,1%)
Crisis esclerodérmica	3 (9,1%)
Neumopatía intersticial	11 (33,3%)

La *afectación cardíaca*, consistió en la presencia de *derrame pericárdico* objetivado por ecocardiografía o antecedentes de *pericarditis*, mientras que la *afectación osteoarticular* incluyó tanto las *artralgias* como fenómenos inflamatorios agudos (*artritis*) objetivados.

En 11 pacientes (33% de los casos) se objetivó la presencia de *neumopatía intersticial*, no siendo en ninguno de ellos de carácter severo. (fig. 54).

**Fig.54. Presencia de Neumopatía Intersticial (NI)**



Se consideraron también 2 variables de interés, el **tiempo de diagnóstico** (tiempo transcurrido desde el diagnóstico definitivo de ES hasta la inclusión en el estudio), y los **años de evolución** (tiempo transcurrido desde el inicio en el paciente de la sintomatología relacionada con la enfermedad, aunque aún no se hubiera establecido el diagnóstico definitivo, y su inclusión en el estudio).

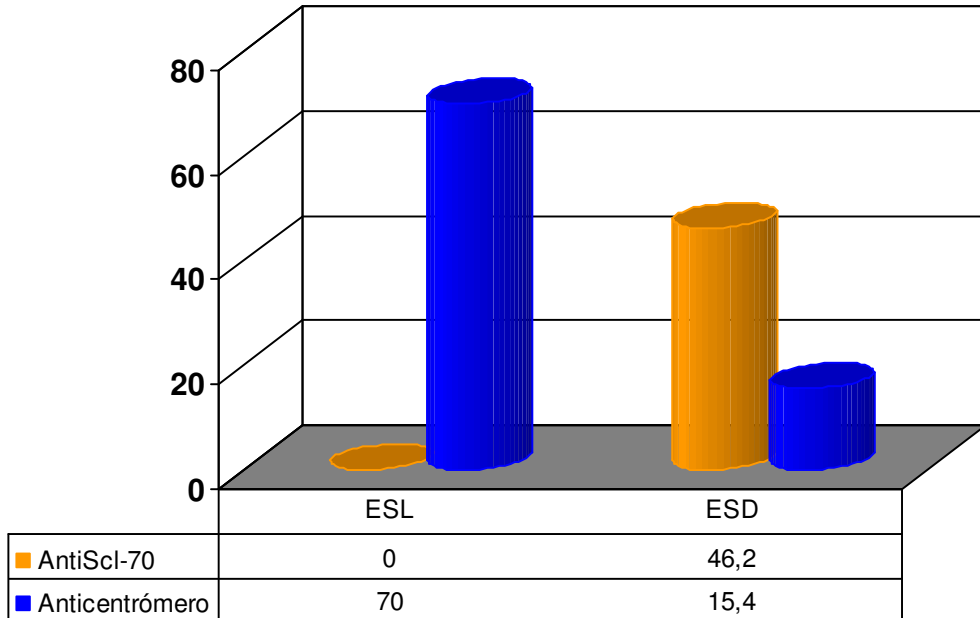
Aunque a simple vista parecen similares, no es del todo así, puesto que la mayoría de los pacientes inician síntomas diversos años antes de culminar el proceso diagnóstico, ocurriendo generalmente en los casos de ESL como luego veremos.

La media de **años de evolución** fue de **13,2±7,8 años**, con una mediana de valores [Me(P<sub>25</sub>,P<sub>75</sub>)] de 10 (7.5;18) y un rango entre 4 y 40 años. El **tiempo de diagnóstico** medio transcurrido hasta su inclusión en el estudio fue de **9,1±8,6 años**, con una mediana de 7(3.5;12.5).

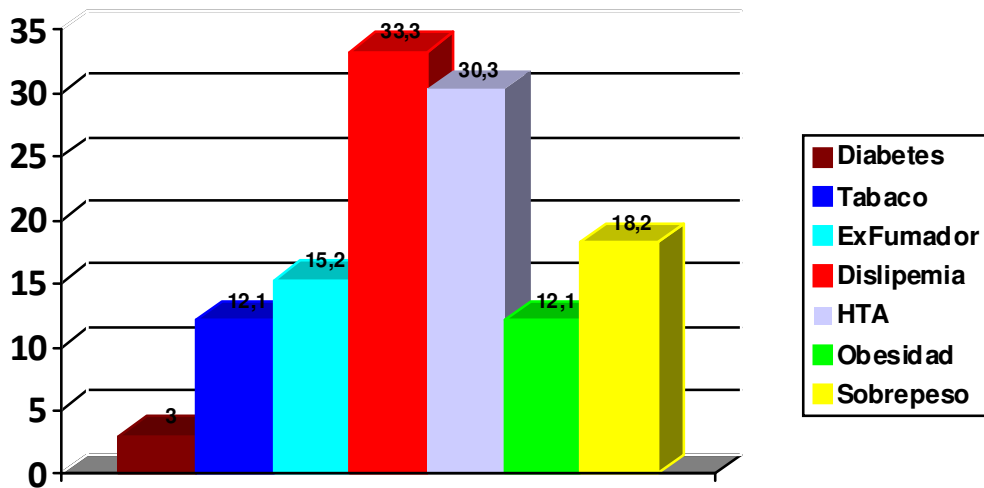
Se analizaron la presencia de anticuerpos **antitopoisomerasa** (*antiScl-70*) y **anticentrómero**, siendo los primeros positivos en 6 pacientes (18,2%) y los anticentrómero en 16 pacientes (48,5%). La distribución de los anticuerpos según la forma de ES se describe en la figura 55, en donde podemos observar como en la forma limitada de ES no se detectan antiScl-70, mientras que en la forma difusa existe presencia de ambos tipos de autoanticuerpos, con mayor presencia, como es propio, de los anticuerpos anticentrómero.

La presencia de **factores de riesgo cardiovascular**, se expone en la figura 56. Predomina la **dislipemia** (definida por hipercolesterolemia con colesterol total > 220 mg/l ò hipertrigliceridemia con triglicéridos > 300 mg/dl), presente en un 33,33% de los casos; siguiéndole la **Hipertensión arterial** (definida por PA>140/90 mm Hg o precisar de tratamiento específico) (30,3% de los casos) y el **sobrepeso** (definido por IMC = 25-30 Kg/m<sup>2</sup>), presente en el 18,2% de los pacientes.

**Fig. 55. Positividad de Autoanticuerpos según formas de ES**



**Fig. 56. Presencia de Factores de Riesgo Vascular**



En la Tabla 12, se resumen las características clínicas antes expuestas en la tabla 11 expresadas según la **forma de presentación de la ES**.

Todos los pacientes presentaban fenómeno de Raynaud. Salvo la *afectación cardíaca* y la aparición de *crisis esclerodérmicas* que se observaron más en la forma ESL, las *manifestaciones extracutáneas* y *viscerales* fueron más frecuentes en la ESD, destacando la presencia de *fenómeno de Raynaud grave (necrosis distales)*, *esofagitis* y *neumopatía intersticial*.

Tabla 12. Características clínicas según la forma de presentación de la ES

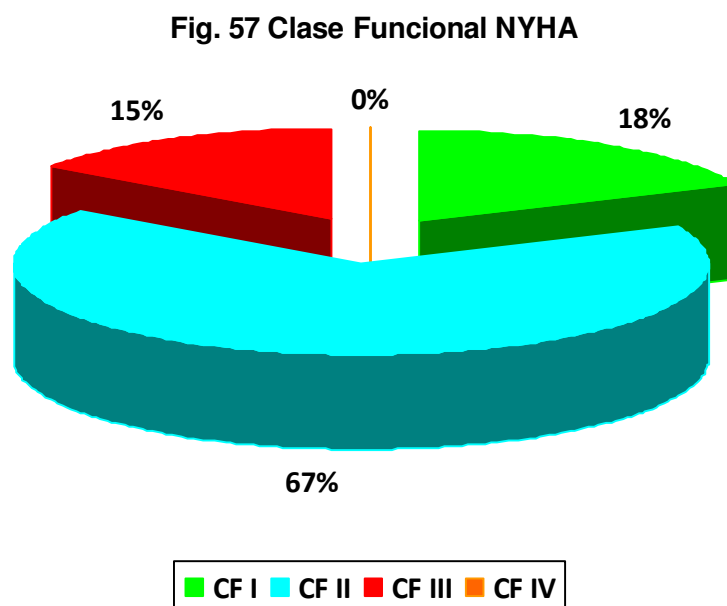
CLÍNICA	ES LIMITADA	ES DIFUSA	VALOR DE P
	N (%)	N (%)	
SEXO	20 ♀ (100%)	10 ♀ (76,9%) / 3 ♂ (23,1%)	<b>P=0.052</b>
Edad media	53,3±13	54±12	P=0.986
Años evolución	12,2±7,9	14,6±7,6	P=0.268
Tiempo diagnóstico (Me)*	6 (1.5;9.5)	9 (4;18)	P=0.169
F.Raynaud	20 (100%)	13 (100%)	-
Afec. Osteoarticular	8 (40%)	7 (53,8%)	P=0.435
Afec. Cardíaca	4 (30,8%)	2 (10%)	P=0.182
Acroosteolisis	1 (5%)	2 (15,4%)	P=0.547
Necrosis distales	8 (40%)	13 (100%)	<b>P=0.01</b>
Esofagitis	12 (60%)	13 (100%)	<b>P=0.012</b>
Crisis esclerodérmica	2 (10%)	1 (7,7%)	P=0.82
Neumopatía intersticial	4 (20%)	7 (53,8%)	<b>P=0.044</b>

(\*) Expresado como mediana de valores (P25,P75)

## VI.2. Características clínico-funcionales de la población de estudio:

La mayoría de los pacientes se encontraban en **clase funcional (CF) I-II** de la NYHA para disnea (fig.57), sólo 5 pacientes (15%), estaban en CF III, aunque hay que destacar que en estos pacientes tal situación no era constante, sino que fluctuaba a lo largo del tiempo con fases de CF II, según manifestaban los pacientes en la entrevista clínica. Ningún paciente presentó una CF IV durante la fase de estudio y seguimiento posterior.

No obstante, se decidió expresar el valor mayor de CF en la que estaban los pacientes en más de un 50% del tiempo de evolución de la enfermedad.



En el análisis por subgrupos, se observó una mayor frecuencia de pacientes en CF I-II en la forma de ESL, mientras que los pacientes con ESD presentaban de manera más frecuente una clase funcional más avanzada, aunque sin diferencias significativas (Tabla 13).

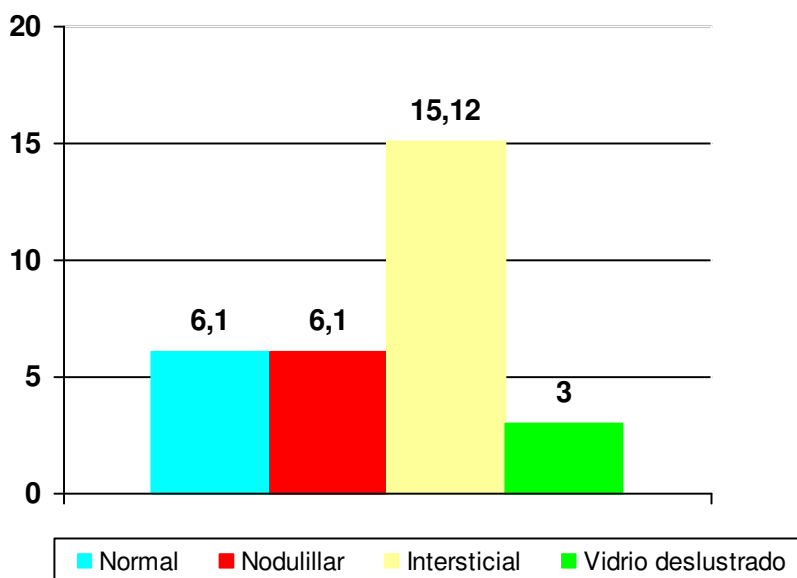


Tabla 13. Clase Funcional (CF) de la NYHA para disnea de esfuerzo en pacientes con HAP

CLASE FUNCIONAL	ESL	ESD	Valor de p
CF I	2 (10%)	4 (30,8%)	P = 0,36
CF II	16 (80%)	6 (46,2%)	P= 0,36
CF III	2 ( 10%)	3 (23,1%)	P= 0,36
CF IV	0 (0%)	0 (0%)	-

En 10 pacientes se indicó la **realización de TACAR**, siendo el patrón de *afectación intersticial* (5 pacientes, 15,12%) el hallazgo más frecuente seguido del *nodulillar* y el patrón *normal* (2 pacientes, 6,1% respectivamente). Un solo paciente (3%), presentó un patrón en *vidrio deslustrado* (fig.58).

Fig. 58 Patrón radiológico TACAR

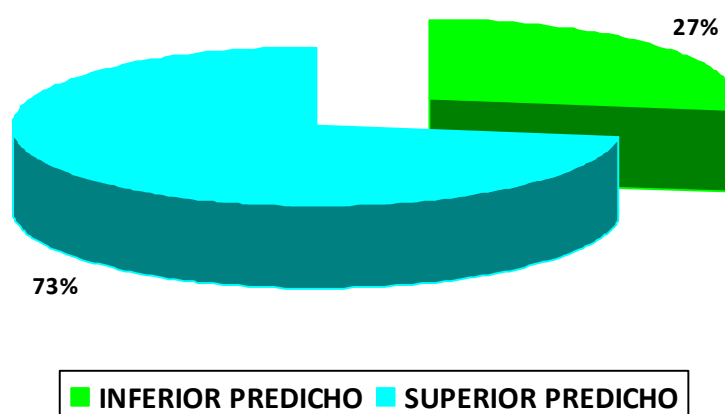


Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista neumológico dentro del protocolo de estudio y tratamiento de pacientes con ES. Todos fueron sometidos a **pruebas funcionales respiratorias** (PFR) en donde se analizó la *capacidad vital total* (CVT), *capacidad vital forzada* (CVF), el *volumen espirado máximo en el primer segundo* (FEV<sub>1</sub>), la *relación FEV<sub>1</sub>/CFV* (índice de Tiffenau) y la *capacidad de difusión de CO* (DLCO), expresada como el porcentaje del valor predicho (Tabla 13). En 9 pacientes (27,3%), el valor de la DLCO fue inferior al 80% del predicho, perteneciendo todos ellos al grupo de pacientes con datos de neumopatía intersticial objetivada. (figura 59).

Tabla 13. Parámetros Funcionales Respiratorios

PARÁMETRO (PFR)	VALOR (Me±DE,rango)
Capacidad Vital Forzada (CVF)	98% ± 20,8 [65,140]
Volumen Máx. Primer segundo (FEV <sub>1</sub> )	91,4% ± 17,3 [52,135]
Índice de Tiffenau (FEV <sub>1</sub> /CVF)	94,3% ± 13,4 [54,120]
DLCO % predicho	81% ± 13,7 [50,118]

Fig. 59 Prevalencia de DLCO < 80% predicho



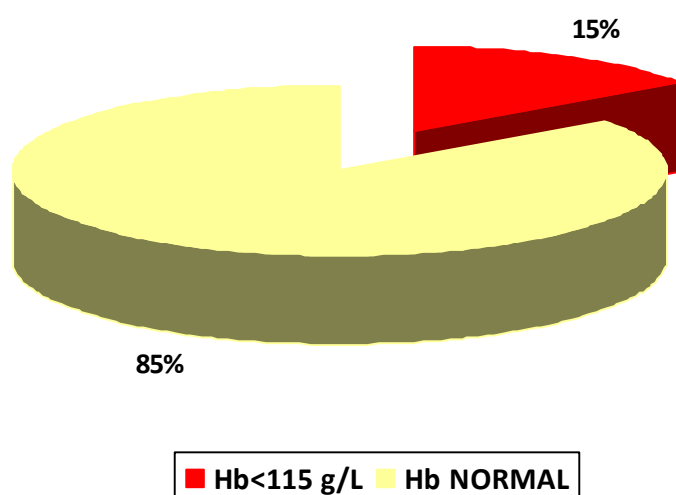
Se analizaron los parámetros bioquímicos básicos, hemoglobina (Hb) (g/L), creatinina (Cr.) (mg/dl), ácido úrico (mg/dl) y péptidos natriuréticos (NT-proBNP) (pg/ml) en situación basal; siendo los valores medios los expresados en la Tabla 14. En donde se muestra la práctica normalidad de los parámetros de función renal y la ausencia de anemia significativa en la mayoría de los pacientes del estudio, siendo únicamente 5 pacientes (15%), los que presentaban un valor de Hb < 115 g/L (figura 60).

**Tabla 14. Valores analíticos**

PARÁMETRO	VALOR
Hemoglobina (g/L)	129,78 ± 13,2 [88, 152]
Creatinina (mg/dl)	0,69 ± 0,16 [0,4; 1,1]
Ácido Úrico	4,39 ± 1,64 [2; 8,6]
NT-proBNP <sub>basal</sub> *	97,90 (31;221)

(\*) Expresado como Mediana (P25,P75)

**Fig. 60 Prevalencia de Anemia (Hb < 115 g/L)**



### VI.3. Variables ecocardiográficas basales de la población de estudio

Como ya se expuso en la metodología, todos los pacientes fueron sometidos a una ecocardiografía basal inicial previa a la inclusión en el estudio para valorar la calidad de la señal doppler de insuficiencia tricuspídea y descartar la existencia de HAP previa. Una vez seleccionados los pacientes para incluir en el estudio, previa a la realización de la ecocardiografía de esfuerzo, se realizó una nueva ecocardiografía en situación basal cuyos parámetros objetivados se exponen a continuación.

Todos los pacientes, tenían un **gradiente pico de regurgitación transtricuspídea** (RT) inferior a 35 mm Hg (fig. 61), con un valor medio de 21,43 mm Hg  $\pm$  6,2 [10,89; 34,11]. La **presión arterial pulmonar basal** (PAPs) resultante tuvo un valor medio de 26,43  $\pm$  6,14 [15,89; 39,11] (fig. 62).

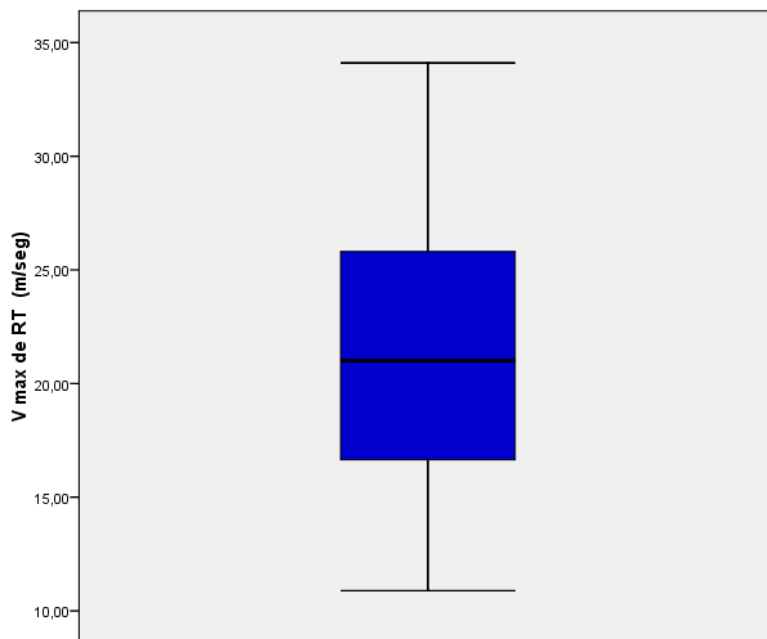
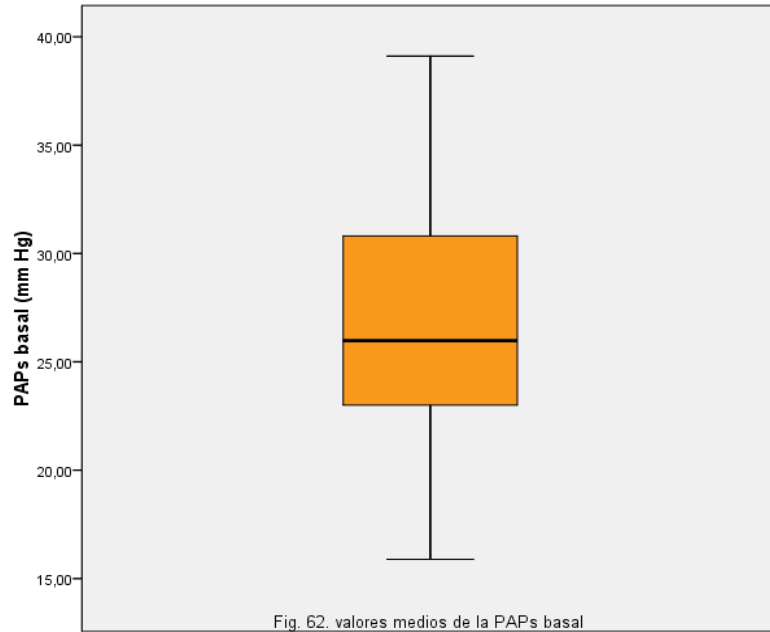
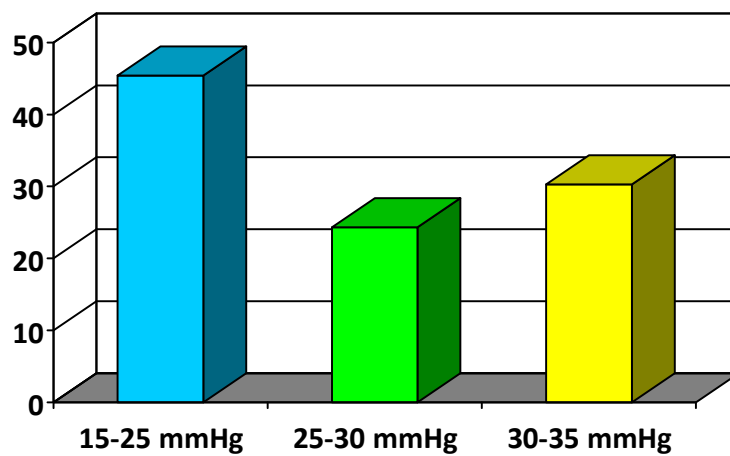


Fig. 61. Valores medios de la Velocidad máxima de RT (basal)



El rango de valores de la PAPs en situación basal, se refleja en la figura 63, en donde se puede observar como la mayoría de los pacientes se encuentra en el rango de valores comprendido entre 15-25 mmHg (15 pacientes) (45.4%), seguido del intervalo de valores entre 30-35 mm Hg (10 pacientes) (30,3%) de PAPs en reposo, siendo el grupo de pacientes con PAPs basal entre 25-30 mmHg (8 pacientes) un 24,2% de los casos.

**Fig. 63. PAPs basal**

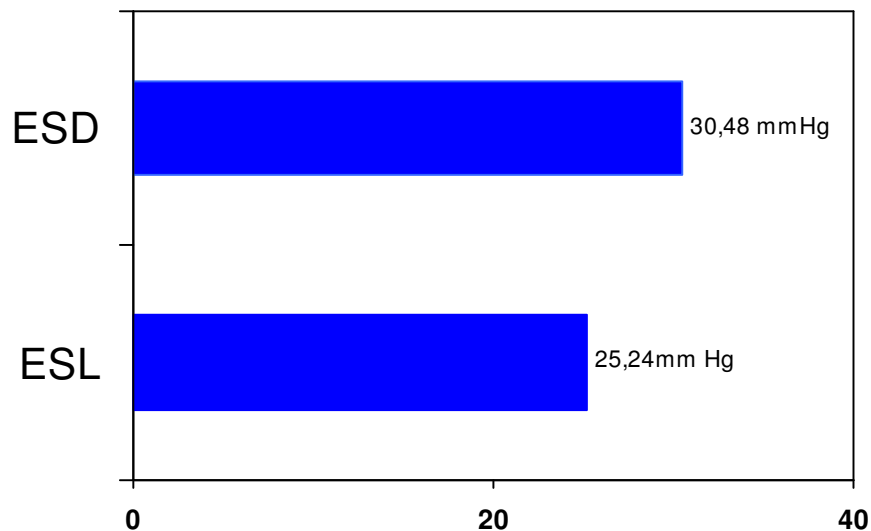


Como se ha expuesto en la metodología, la resistencia vascular pulmonar (RVP) estimada mediante el cociente entre la velocidad de la regurgitación tricúspide ( $V_{max}$  RT) y la integral velocidad-tiempo en el tracto de salida del ventrículo derecho (IVT-TSVD), permite una mejor clasificación de los pacientes con HAP que la valoración únicamente del gradiente transtricuspidé.

Se consideró un valor normal para el **cociente  $V_{max}$ /ITV-TSVD** menor a 0,2. En situación basal, el valor medio obtenido fue de  $0,14 \pm 0,03$ , siendo  $> 0,2$  en un solo paciente antes de iniciar el ejercicio.

De forma significativa, los pacientes con ESD partían de unos valores de PAPs basal mayores que los pacientes con ESL ( $PAPs_{basal\bar{x}}$  (ESD) = 30,48 mm Hg /  $PAPs_{basal\bar{x}}$  (ESL) = 25,24 mm Hg;  $p = 0,016$ ) (fig. 64)

**Fig. 64. PAPs basal media según formas de ES**



Todos los pacientes presentaban **flujo de regurgitación tricúspide (RT)** en situación basal (condición indispensable para su inclusión en el estudio), siendo en todos ellos de **carácter ligero** (área color del jet de RT  $< 4 \text{ cm}^2$ ).

También se analizó la presencia de otras valvulopatías, encontrándose 5 pacientes (15,2% de los casos) con **insuficiencia mitral ligera** (área color del jet de RM  $< 4 \text{ cm}^2$  junto con otros parámetros concordantes) (figuras 65 y 66), y 3 pacientes con **patología de la válvula aórtica**; 2 casos con insuficiencia aórtica (6,1%) y un caso con estenosis aórtica (3%); todos ellos también de **grado ligero y no significativas**.

Fig. 65 Valvulopatía Mitral

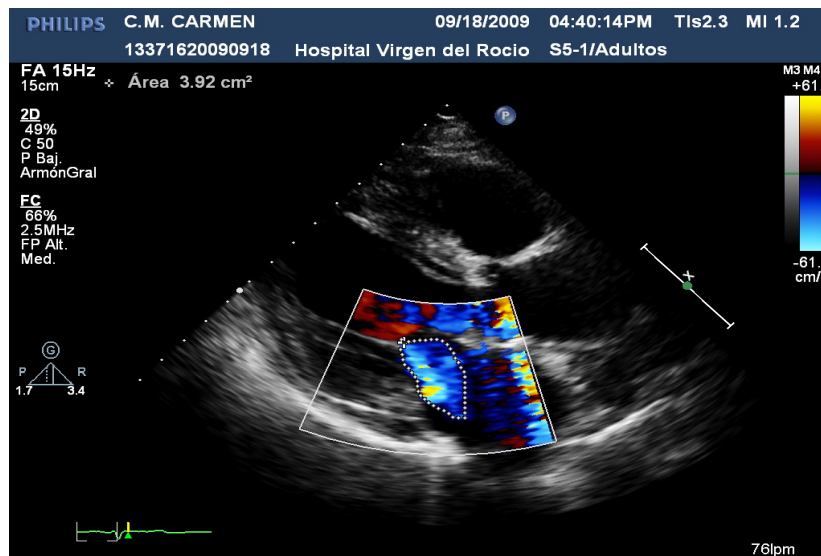
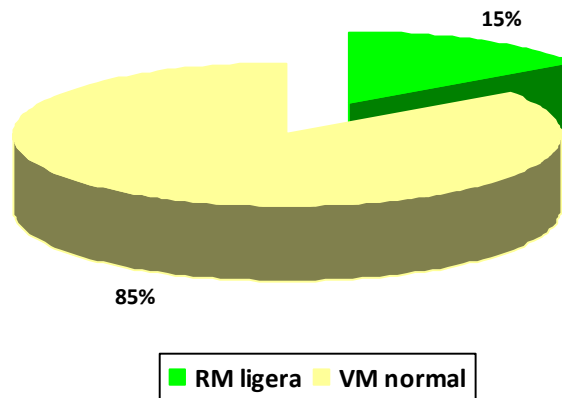


Fig. 66 Imagen de RM con ecocardiografía doppler-color (eje largo paraesternal)

En cuanto a las características morfológicas y funcionales del ventrículo izquierdo (VI), todos los pacientes presentaban en situación basal al inicio del estudio, parámetros morfológicos y dimensiones del VI dentro de los límites normales, con un **diámetro telediastólico del VI (DTD VI)** medio de  $43,05 \pm 4,5$  mm y un **diámetro anteroposterior de aurícula izquierda (AI)** medio de  $28,28 \pm 5,51$  mm (figuras 67 y 68).

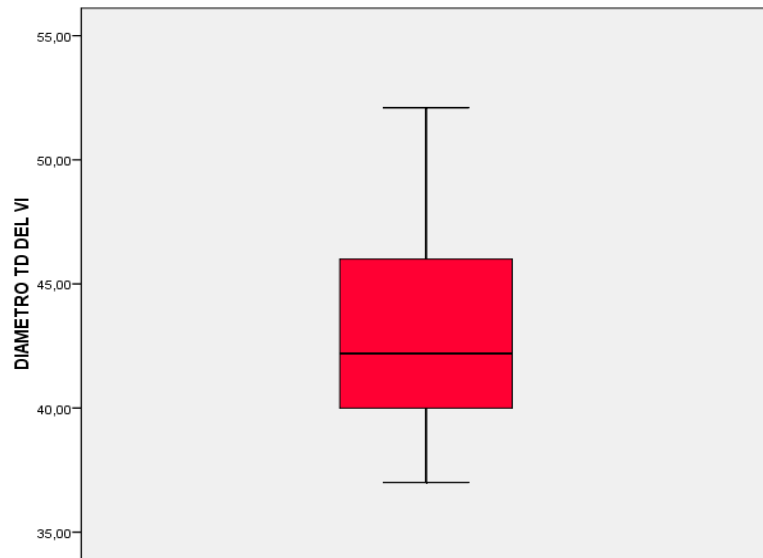


Fig. 67. Valores del DTD VI en situación basal

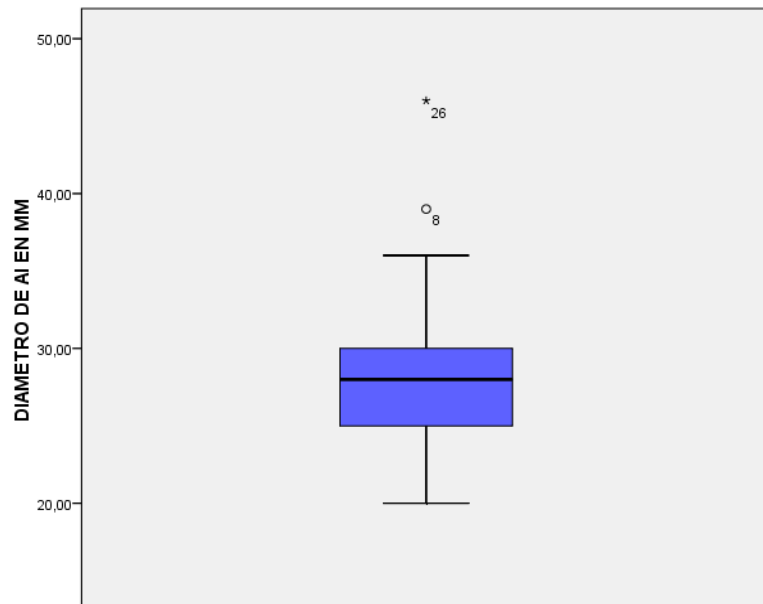


Fig. 68 Diámetro anteroposterior de AI basal



La **función sistólica del ventrículo izquierdo**, expresada por el valor de la **fracción de eyección (FE%)**, fue calculada en todos los pacientes tanto por el **método Teich** (cálculo del acortamiento sistólico) (figura 69), como por el **método Simpson** (cálculo volumétrico).

En todos los pacientes, la función sistólica del VI estaba dentro de los valores normales, con una media de FE= 66,7% ± 4,1 (figura 70). No se apreció en ningún caso defectos segmentarios en la contractilidad del ventrículo izquierdo.

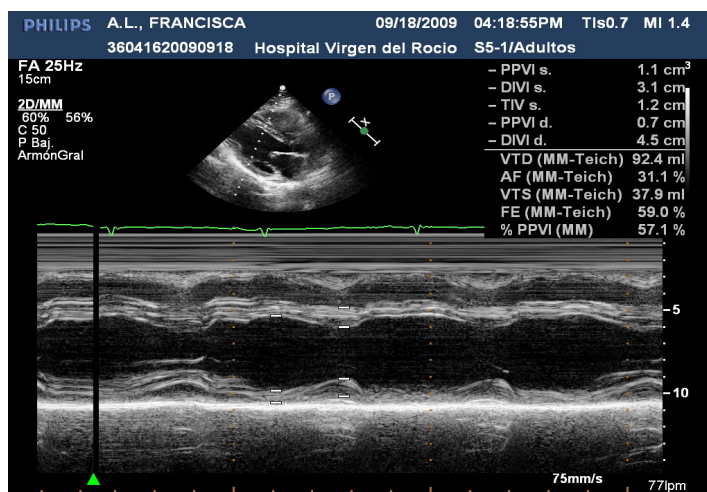


Fig. 69. Cálculo de la FE% por método Teich. Ecocardiograma Modo M.

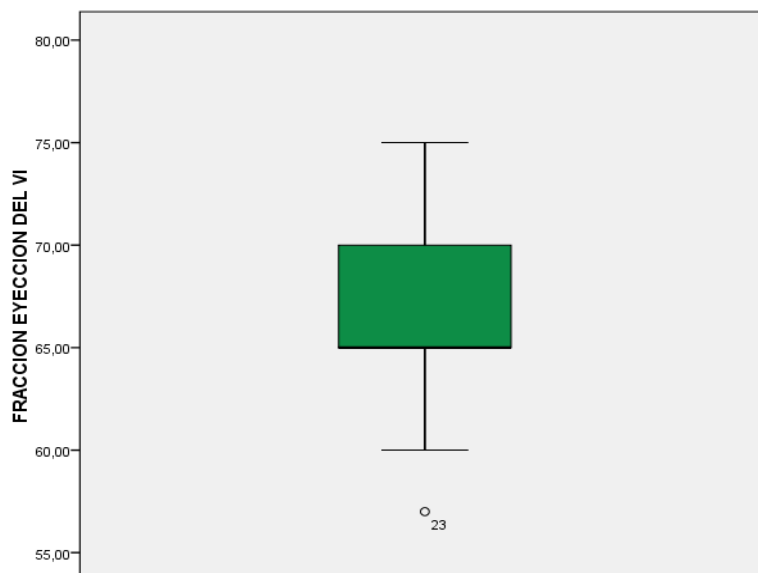


Fig. 70 Valores de la FE% VI basal

La **función diastólica del ventrículo izquierdo** fue estimada mediante el cálculo del patrón del flujo doppler de **llenado diastólico transmitral** y el cociente entre la velocidad pico de la onda E y el pico de velocidad de la onda E' en el **análisis del doppler tisular del anillo mitral (cociente E/E')** (figura 71 A y B respectivamente).

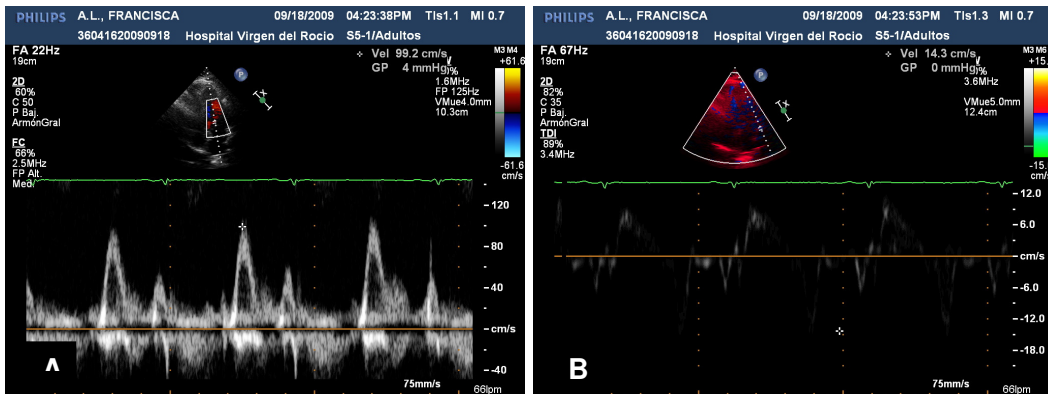


Fig.71. Eco 2D: A. Patrón normal de llenado mitral (Relación E>A). B. Doppler tisular del anillo mitral (Relación E'>A)

El patrón de flujo de llenado mitral más frecuentemente encontrado, fue el de **alteración de la relajación (cociente E/A<1)** (figura 72.A) estando de modo global presente en el 51,5% de los casos, seguido del **patrón de llenado normal (cociente E/A >1)** (fig. 71 anterior) en el 39,4% de los pacientes. En 3 pacientes (9,1%) se objetivó un **patrón pseudonormal reversible** (cociente E/A  $\geq$  1) (figura 72.B).

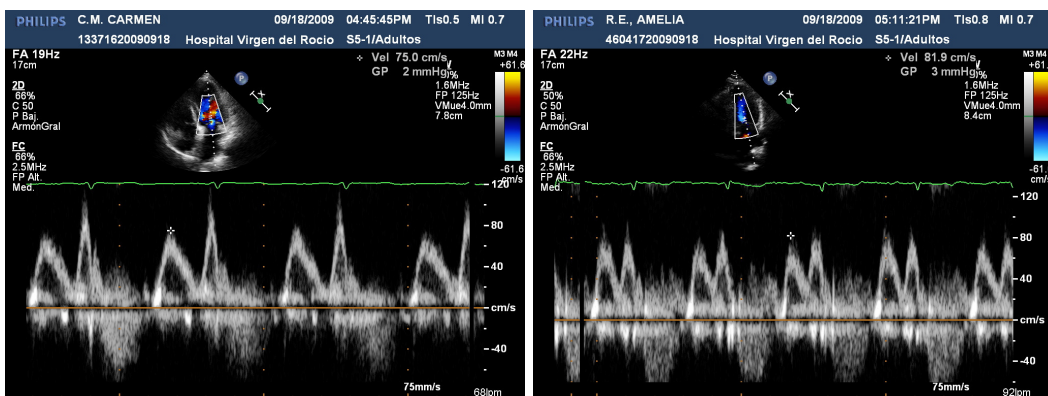
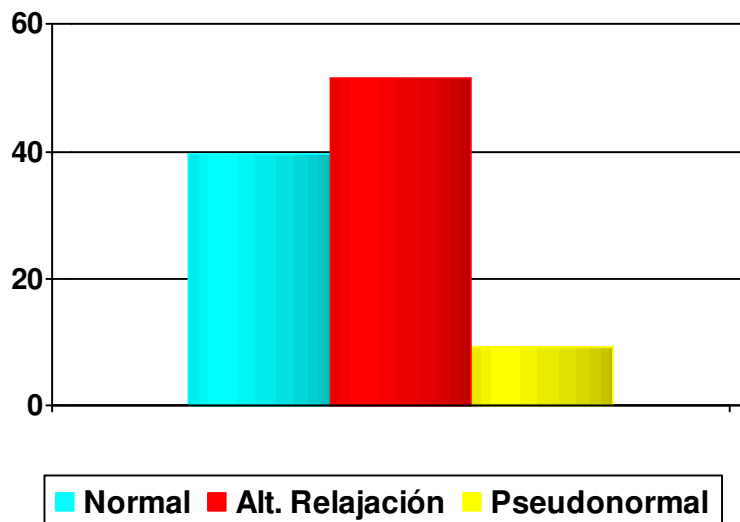


Fig. 72.A: Patrón de alteración de la relajación (E<A). B. Patrón pseudonormal (E $\geq$ A) reversible con maniobras de valsalva.

**Fig.73. Patrones doppler de Llenado Mitral**



A pesar de que la mayoría de los pacientes presentaban un patrón basal de llenado mitral tipo alteración de la relajación (fig. 73); el hallazgo de este patrón doppler no debe traducirse como la existencia inequívoca de una disfunción diastólica significativa, puesto que dicho patrón se modifica con los años, adquiriendo la morfología descrita de onda  $E < A$  conforme aumenta la edad, y es por tanto un patrón frecuentemente encontrado de manera fisiológica en personas mayores de 60 años, como es el caso de un número importante de los pacientes de nuestro estudio.

El valor del *cociente*  $E/E'$  es indicativo del valor de la presión existente en la aurícula izquierda (AI), considerándose normal cuando dicho cociente es  $< 8$ , y patológico cuando es  $> 15$ . Entre el rango de 8-15, deben considerarse otros parámetros para estimar la presión en AI que nos sean indicativos del estado de la función diastólica. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes presentaban una relación  $E/E' < 12$ , únicamente 2 pacientes (6%) tenían un cociente  $E/E' \geq 15$

En la figura 74, se muestra el rango de valores del cociente E/E' obtenidos al inicio del estudio en nuestra muestra; siendo el valor medio de  $8,06 \pm 2,83$  [Me=7,64(6.2, 9.2)].

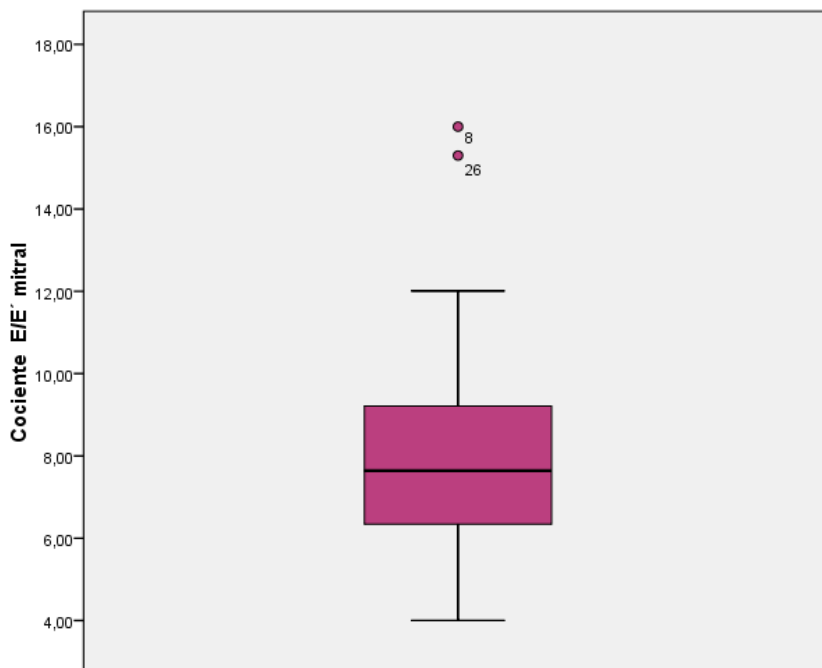


Fig. 74 Relación E/E' basal

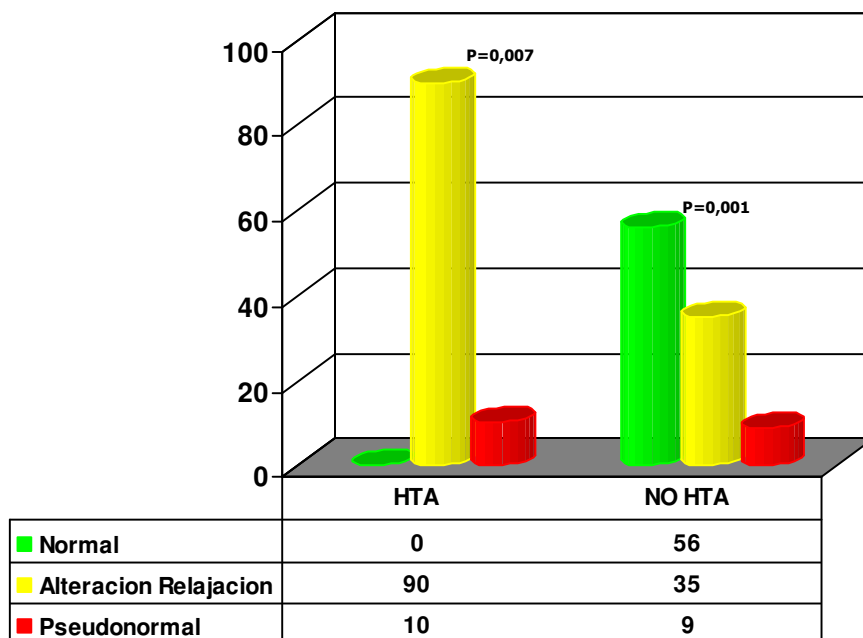
Al analizar por separado aquellos pacientes con antecedentes de hipertensión arterial (HTA) de los que no la padecen, los resultados fueron significativamente distintos entre ambos grupos.

Del total de **pacientes del estudio con HTA** (10 de los 33 pacientes de la muestra), en ninguno de ellos se objetivó un **patrón de llenado mitral normal**, obteniéndose en 9 de estos 10 pacientes con HTA un **patrón de alteración de la relajación** (90%) y en un caso, un **patrón pseudonormalizado** (1 de 10 pacientes, 10%). (fig. 75)

En cambio, los **pacientes sin antecedentes de HTA** (23 de los 33 pacientes de la muestra), tenían una proporción de **patrón normal** del 56,5% (13 de 23 pacientes), significativamente mayor que en pacientes con HTA, ( $p= 0,001$ ), y a su vez, un **patrón de alteración de la relajación** en menor proporción que los pacientes con HTA (34,7% en pacientes sin HTA , frente al 90% en pacientes con HTA,  $p=0,007$ ). No hubo diferencias significativas en cambio, entre los pacientes no hipertensos con **patrón pseudonormalizado** (2 de los 23 pacientes) (8,9%) y los hipertensos con el mismo patrón (fig. 75).

En ningún paciente de la muestra se encontró en situación basal un **patrón de llenado mitral restrictivo** (relación E/A>2, sugerente de elevación de las presiones de llenado en VI) que fuese indicativo de una disfunción diastólica severa.

Fig. 75. Patrones doppler de Llenado Mitral basal



En lo referente a las características morfológicas y funcionales del ventrículo derecho (VD) se obtuvieron los siguientes parámetros ecocardiográficos basales: El **valor de TAPSE** (*desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo*) (fig.76A) fue normal ( $> 18$  mm) en todos los pacientes en situación basal, con un valor promedio de  $24,19 \pm 2,1$  mm.

El **índice Tei** calculado en situación basal en los pacientes de la muestra, se encontró en todos los casos por debajo del valor de 0,8 considerado claramente indicativo de disfunción de VD, con un valor promedio de  $0,20 \pm 0,12$ ; con un rango comprendido entre 0,02 y 0,5. (fig.77)

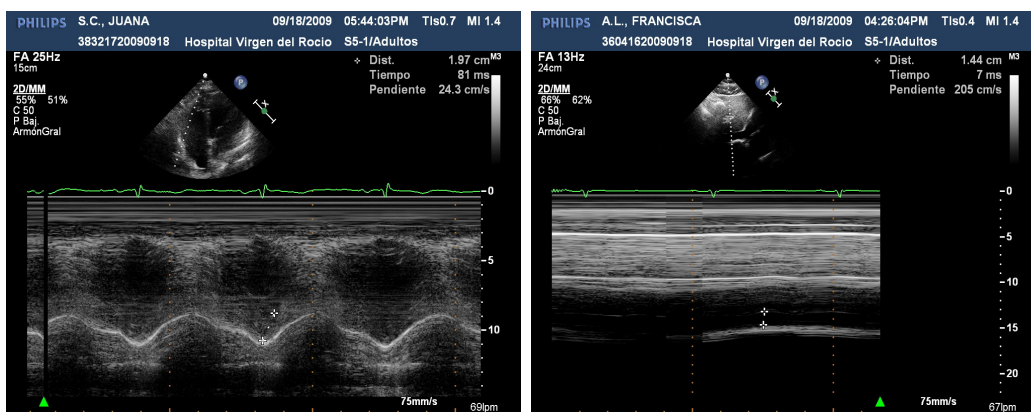


Fig. 76. A Cálculo del valor TAPSE, Modo M. B. Vena cava inferior (tamaño y colapso inspiratorio)

Los **diámetros del VD en situación basal** obtenidos, estaban comprendidos dentro de valores normales, con un **diámetro telediastólico de VD** de  $29,8 \pm 5,7$  mm y un **diámetro telesistólico de VD** de  $19,06 \pm 5,9$  mm. La **aurícula derecha** presentaba un valor medio de  $13,4 \pm 1,1$  cm<sup>2</sup> de área. En todos los pacientes, el tamaño de la **vena cava inferior** estaba dentro de la normalidad ( $<18$  mm), con valor medio de  $14,4 \pm 3,5$  mm., lo que permitió estimar la PAPs basal definitiva, añadiendo 5 mm Hg (equivalente de la Presión en AD) al gradiente AD-VD (fig. 76B).

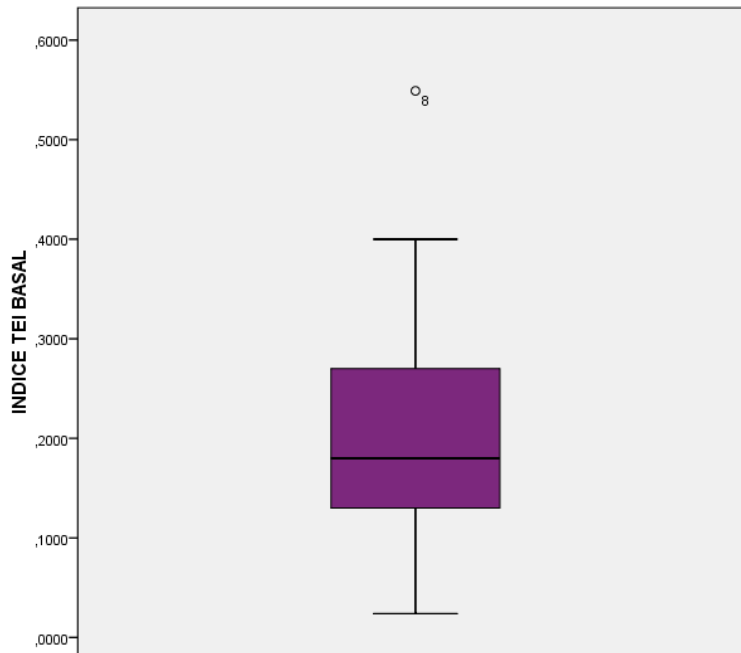
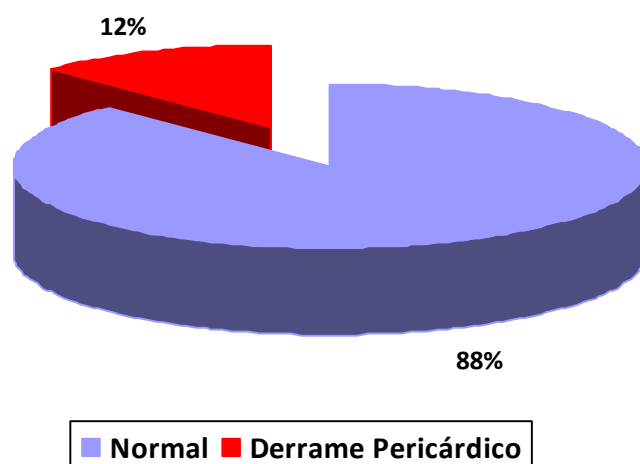


Fig. 77 Índice Tei de VD en situación basal

La presencia de **derrame pericárdico** se halló en 4 pacientes (12,1%), siendo en todos ellos de *carácter ligero* (<5mm). El resto de pacientes de la muestra no presentaba derrame pericárdico en la ecocardiografía basal al inicio del estudio (fig.78).

Fig. 78 Presencia de Derrame Pericárdico



#### VI.4. Variables obtenidas con el ejercicio físico.

Una vez realizado el estudio ecocardiográfico basal, todos los pacientes de la muestra fueron sometidos al test de esfuerzo realizado sobre cicloergómetro (Variobike 2000) (fig. 51), dando por concluido el ejercicio una vez alcanzada la frecuencia cardíaca máxima o por agotamiento del paciente.

Se aplicó un protocolo de ejercicio de incremento progresivo de la carga de trabajo en 25 W cada 3 minutos, partiendo de un valor basal de 25 W. El **tiempo de ejercicio** promedio fue **10,7± 2,9 minutos** (figura 79) , con una mediana de valores de 10,52 (8,6; 12,2) minutos; lo que refleja que el 75% de los pacientes superaron al menos el equivalente a 3 estadios del Protocolo de Bruce para la ergometría convencional.

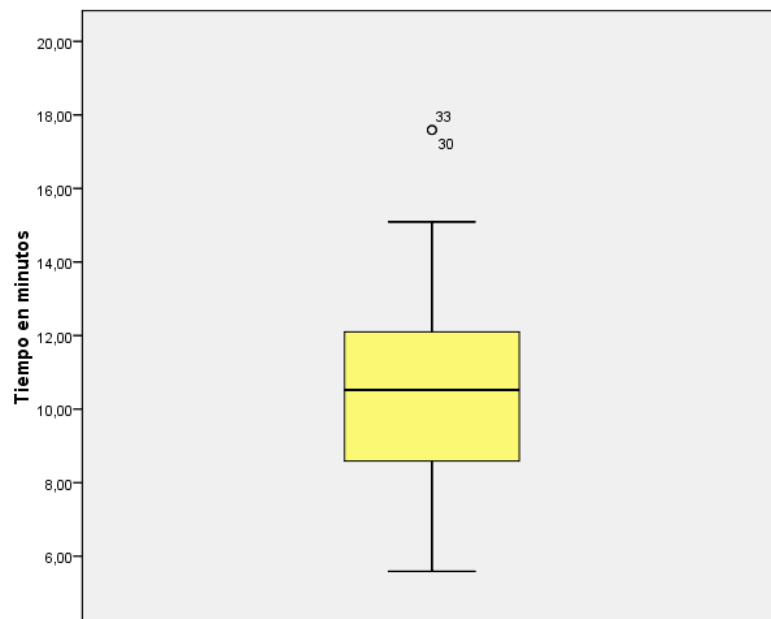
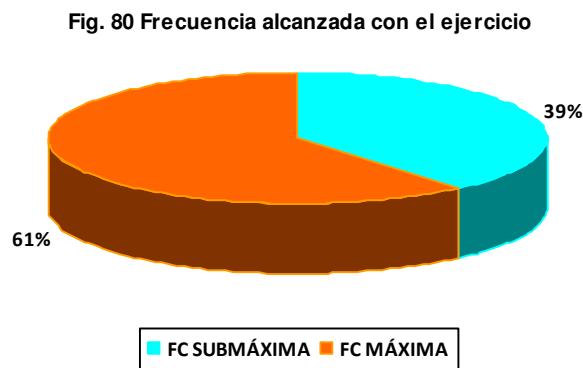


Fig. 79 Tiempo total de ejercicio físico



La mayoría de los pacientes alcanzaron un nivel óptimo de ejercicio, al llegar a la **frecuencia cardíaca máxima** prevista según la edad en el 61% de los casos (Fc máxima teórica = 220-Edad), en el 39% restante, se consiguió alcanzar la **frecuencia submáxima** (85% de la Fc máxima prevista) (fig.80). Esto traduce que la actividad desarrollada sobre el cicloergómetro puede considerarse como significativa y equivalente a la que podrían realizar los pacientes en su vida diaria.



Los **METS totales realizados** (equivalente metabólico que expresa el consumo de O<sub>2</sub> en ml por Kg de peso y por unidad de tiempo, 1 METS= 3,5 mlO<sub>2</sub>/kg/min), viene reflejados en la figura 81, en donde se puede observar como el valor promedio obtenido fue de  $5,36 \pm 1,4$  METS.

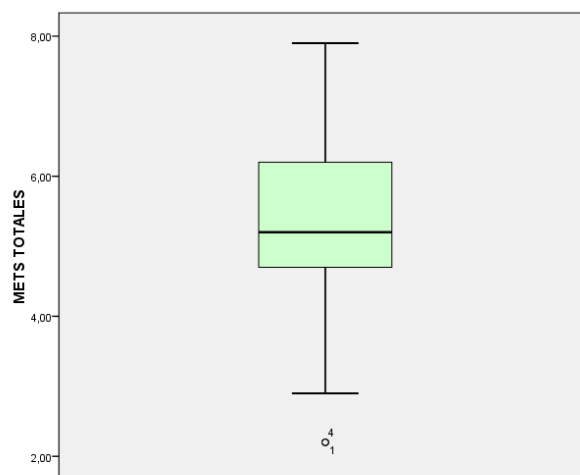


Fig. 81 METS totales realizados

La **respuesta de la tensión arterial al ejercicio** fue normal en la mayoría de los pacientes (75,8%), siendo en 7 pacientes (21,2%) de *tipo hipertensiva* (TA>220/100). Una paciente presentó *hipotensión* al final del máximo esfuerzo (TA < 100/60).

Con el esfuerzo, se observó un incremento del **gradiente máximo de RT**, obteniéndose un valor medio de dicho gradiente en el máximo esfuerzo de **43,5 ± 14,7 mm Hg**, lo que traduce un incremento de la PAPs con el ejercicio de más de 20 mm Hg con respecto a la PAPs basal, obteniéndose unos valores medios de **PAPs con el máximo esfuerzo de 48,75 ± 14,7 mm Hg**, con un rango de valores comprendido entre 25-80 mm Hg de PAPs (figura 82).

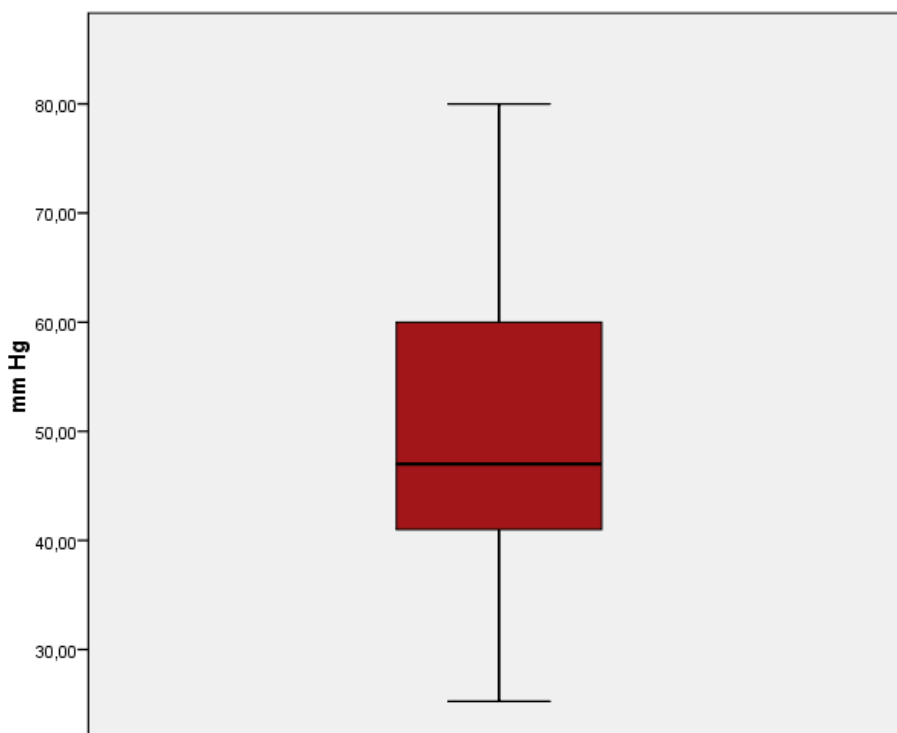
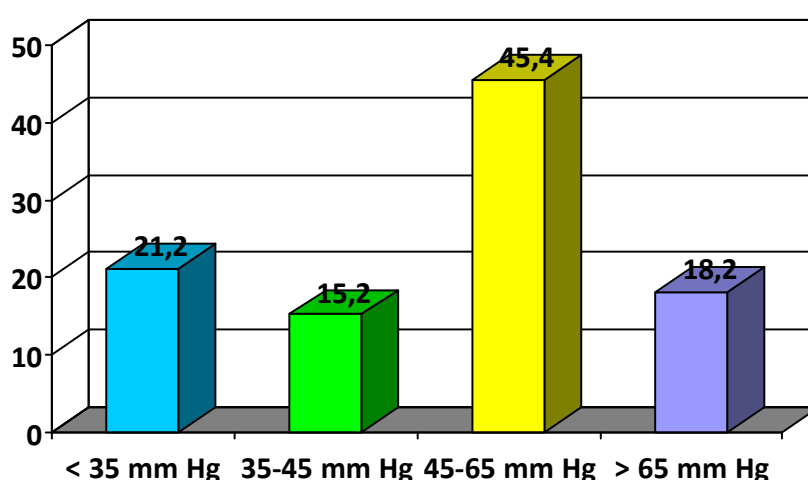


Fig. 82 PAPs con máximo esfuerzo

Si analizamos más detalladamente los valores obtenidos de **PAPs con el esfuerzo**, podemos presentar a los pacientes en 4 grupos de valores de la PAPs según la respuesta al ejercicio tal como refleja la figura 83, en donde se puede apreciar como la mayoría de los pacientes llegaron a valores de PAPs con el esfuerzo considerables, destacando un grupo de pacientes (18,2%) cuyo valor superó los 65 mm Hg.

**Fig. 83. PAPs con el esfuerzo**



Se realizó un análisis individual para hallar el **cociente** entre la **Velocidad máxima de RT (V max. RT)** y la **Integral tiempo-velocidad en el tracto de salida del VD (ITV TSVD)**. El valor de dicho cociente está relacionado con las **resistencias vasculares pulmonares (RVP)**, de forma que, un **valor  $\geq 0,2$** , indicaría que el aumento de la PAPs con el ejercicio (aumento de la V max. RT), no se acompaña de un aumento proporcional del gasto cardíaco pulmonar (ITV TSVD mayor) (véase explicación en Introducción y fig. 84).

**Los pacientes cuyo cociente  $V \text{ max } RT / ITV \text{ TSVD}$  fue  $\geq 0,2$  incrementaron la PAPs con el ejercicio a expensas del aumento de las RVP, siendo considerada dicha respuesta al ejercicio como patológica.**

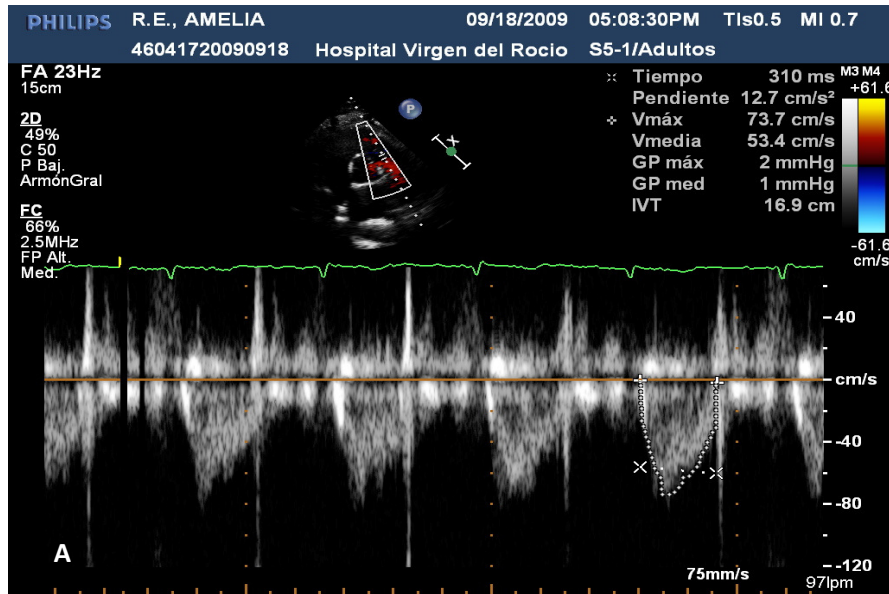
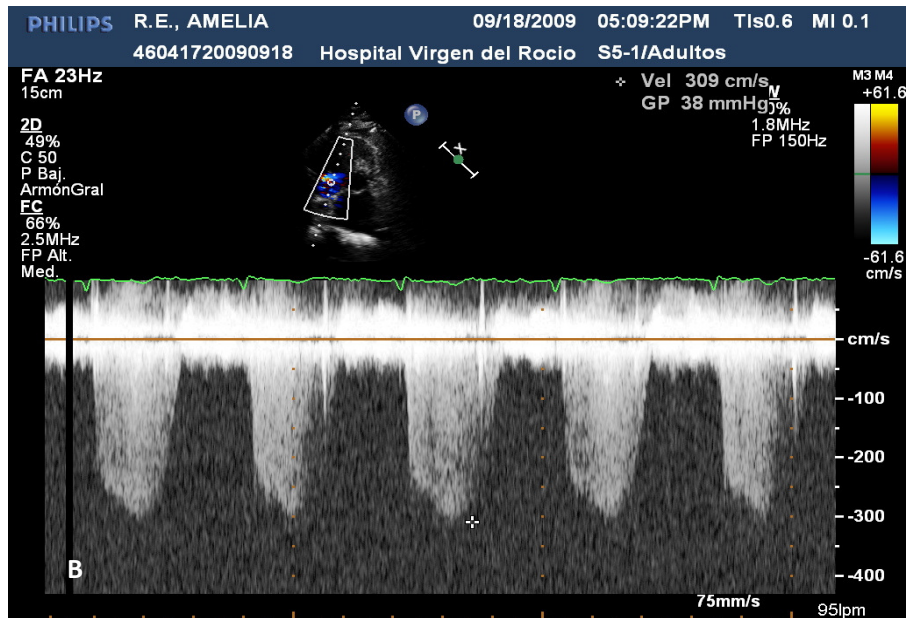
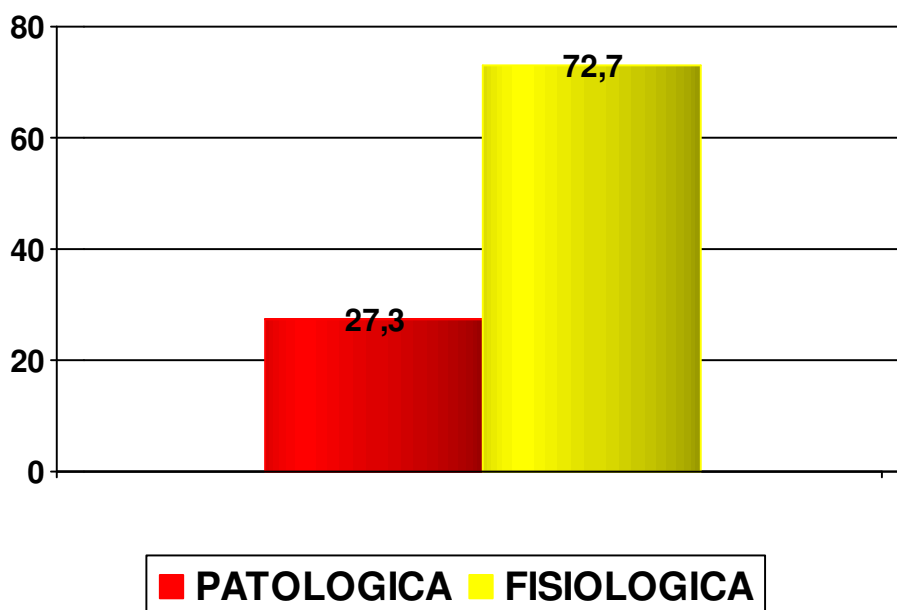


Fig. 84. Cálculo del cociente V max. RT / ITV TSVD. A: Desde el plano paraesternal de grandes vasos, se visualiza el tracto de salida del VD (TSVD), captando el flujo color sistólico a través de la válvula pulmonar y aplicando el doppler pulsado sobre el mismo. Se proyecta bajo la línea de base el doppler espectral, dibujándose con trazo su área y obteniendo la integral resultante: ITV = 16.9 cm. B: Desde el plano apical 4C, se alinea el doppler continuo con el flujo de RT, obteniéndose la imagen espectral que traduce el gradiente AD-VD, siendo la V max, el valor en el pico de máxima velocidad (pico de la curva). Mediante la ecuación de Bernouille ( $\Delta P = 4V^2$ ), el valor de la V max genera el valor correspondiente a la diferencia de presión AD-VD. En este ejemplo: V max= 3,09 m/seg,  $\Delta P = 4 \cdot (3,09)^2 = 4 \cdot 9,5481 = 38,19$  mm Hg. La suma de la presión en AD (calculada indirectamente en función del tamaño y colapso de la vena cava inferior) al valor de  $\Delta P$ , resulta en la PAPs. En dicho ejemplo, el cociente V max / ITV TSVD = 3,09 / 16,9 = 0,18.



Como puede verse en la fig.83, aproximadamente el 80% de los pacientes desarrollaron valores de PAPs con el ejercicio > 35 mmHg. De estos pacientes, y en base a lo expuesto anteriormente, encontramos una **<respuesta patológica de la PAPs con el esfuerzo>** (cociente  $V \max RT / ITV \text{ TSVD} \geq 0,2$ ) en **9 pacientes (27,3%)** (fig. 85).

**Fig.85 Respuesta de la PAPs con el ejercicio**



En el **análisis global**, los valores del **péptido natriurético (NT-proBNP)** se *incrementaron ligeramente con el ejercicio* con respecto a sus valores basales, aunque sin diferencias significativas; con una *mediana de valores* de 100 (47, 228) con el ejercicio (fig.86) frente al valor basal de mediana de 97 (31, 221) (véase tabla 14) ( $p= NS$ ). Como veremos más adelante, en el análisis de grupos, las diferencias se hacen más evidentes según hablemos de pacientes con *respuesta patológica de la PAPs* o de aquellos con una *respuesta adaptativa*.

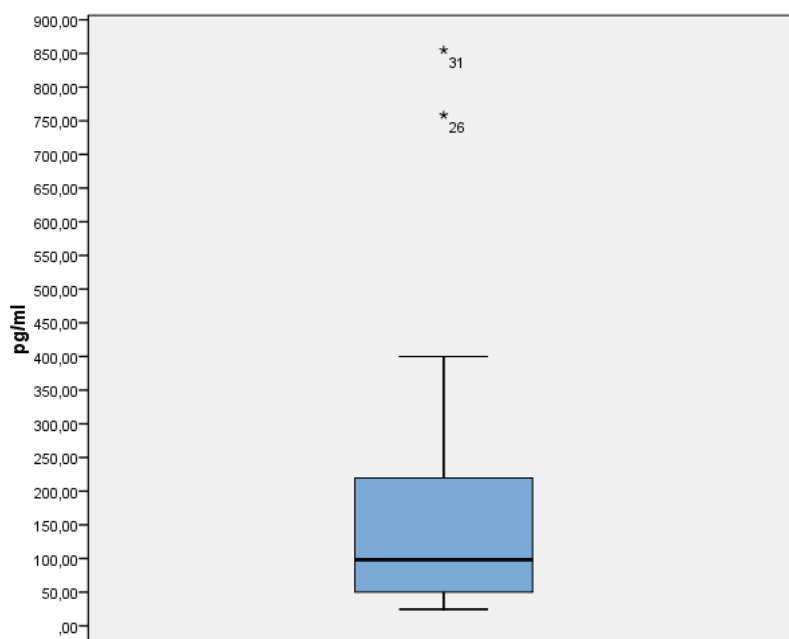


Fig. 86 Valores medios de NT-proBNP post-esfuerzo

Con los resultados obtenidos, hemos clasificado a los pacientes del estudio en **2 grupos**. Tal y como se ha explicado en la metodología, consideramos **Grupo A**, a aquellos ***pacientes que durante la prueba de esfuerzo incrementaron de manera “patológica” la PAPs***, y **Grupo B**, a los ***pacientes cuya respuesta de PAPs con el ejercicio fue considerada “adaptativa” o “fisiológica”***. El Grupo A, consta de 9 pacientes (27,3%) y el Grupo B del resto (24 pacientes, 72,7%) (véase fig. 85).

De aquí en adelante, y siguiendo el diseño del estudio, expresaremos nuevamente y por separado las características clínicas y ecocardiográficas basales de ambos grupos (A y B), la respuesta al ejercicio, los datos referentes a la evolución clínica y ecocardiográfica durante el seguimiento y las diferencias encontradas entre los dos grupos de pacientes con respecto al desarrollo o no de HAP.

### VI.5. Características clínicas de los Grupos de estudio

Como puede observarse en la Tabla 15, no hubo diferencias en las características clínicas de los 2 grupos de pacientes, sólo se encontraron diferencias significativas en los **años de evolución**, siendo mayor la media de los mismos en los pacientes que desarrollaron una respuesta patológica de PAPs (Grupo A).

CLÍNICA	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
	N (%)	N (%)	
Esclerodermia Difusa	4 (44.4%)	9 (37.5%)	P=NS
Esclerodermia Limitada	5 (55.5%)	15 (62.5%)	P=NS
SEXO	9 ♀ (100%)	21 ♀ (87,5%) 3 ♂ (12,5%)	P=NS
Edad media	56,6±12	52,6±12	P=NS
Años evolución	16,1±11	12±6	<b>P=0.02</b>
Tiempo diagnóstico (Me) <sup>*</sup>	8 (4.5; 19.5)	6,5 (3; 11.5)	P=0.05
F.Raynaud	9 (100%)	24 (100%)	-
Afec. Osteoarticular	2 (22,2%)	13 (54,2%)	P=NS
Afec. Cardíaca <sup>**</sup>	2 (22,2%)	4 (16,7%)	P=NS
Acroosteolisis	0 (0%)	3 (12,5%)	P=NS
Necrosis distales	6 (66,7%)	15 (62,5%)	P=NS
Esofagitis	7 (77,8%)	18 (75%)	P=NS
Crisis esclerodérmica	0 (0%)	3 (12,5%)	P=NS
Neumopatía intersticial	3 (33,3%)	8 (33,3%)	P=NS

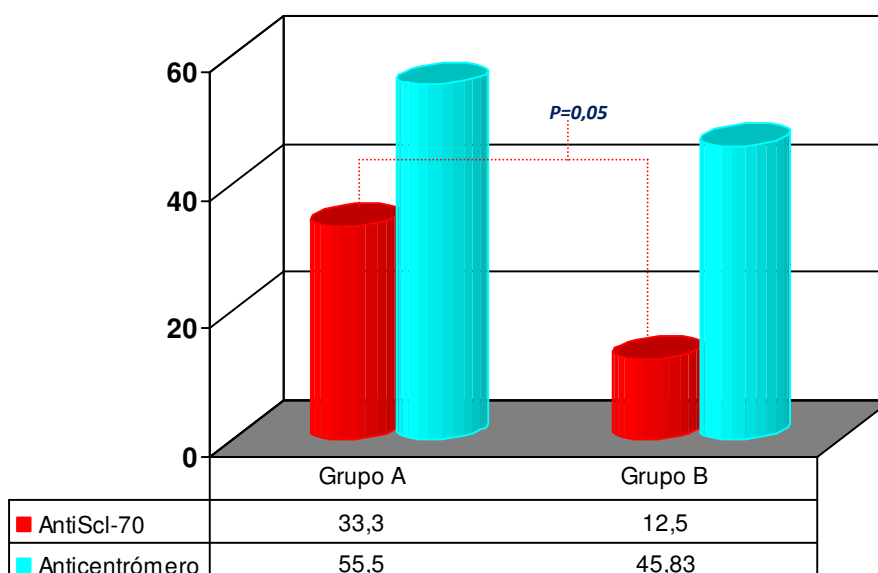
(<sup>\*</sup>) Mediana de valores, expresada como Me(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>) / (<sup>\*\*</sup>) Afectación cardíaca consistente en pericarditis.

**Tabla 15. Características clínicas de los Grupos de estudio**

Como puede observarse en la tabla anterior, la *forma de esclerodermia difusa* (ESD) fue más frecuente entre los pacientes del Grupo A (44.4% vs 37.5%), mientras que la *forma limitada* (ESL) lo fue en el Grupo B (62.5% vs 55.5%), aunque que no se obtuvieron diferencias significativas. Es posible, que un número mayor de pacientes en la muestra hubiera puesto de manifiesto diferencias estadísticamente significativas y que el hecho de padecer una forma difusa de ES, pudiera ser un marcador de una respuesta patológica de la PAPs con el esfuerzo.

La presencia de anticuerpos específicos fue en general más prevalente en el Grupo A, destacando los **anticuerpos antitopoisomerasa I** (Scl-70), cuya positividad fue considerablemente mayor, rozando la significación estadística. Así pues, se obtuvo un 33.3% de positividad en el Grupo A vs un 12.5% en el Grupo B,  $p=0,05$ . La presencia de anticuerpos anticentrómero también fue mayor en el Grupo A (55.5% de positividad) frente al Grupo B (45.83% de positividad) ( $p=NS$ ) (fig 87).

Fig. 87. Positividad de Autoanticuerpos según Grupos de estudio





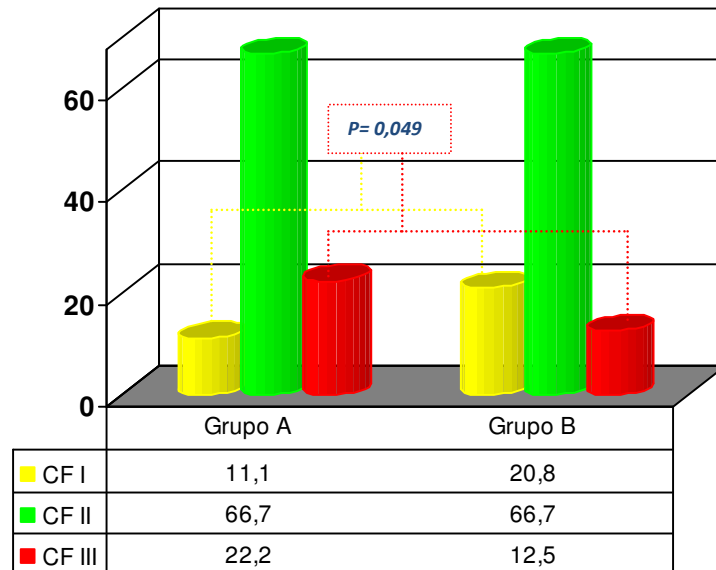
En cuanto a la presencia de *factores de riesgo cardiovasculares* (FRCV), la *HTA* fue ligeramente más prevalente en el Grupo A (33.3% vs 29.2%), aunque sin diferencias significativas. Destaca el dato referente al **sobrepeso y obesidad**, que como es sabido puede incrementar el valor de la PAPs. En nuestro estudio, el porcentaje de pacientes obesos fue sin embargo menor en el Grupo A, en donde sólo hubo un paciente cuyo IMC estaba en rango de sobrepeso (25-30 Kg/m<sup>2</sup>). Si unificamos el total de pacientes con IMC > 25 Kg/m<sup>2</sup>, tal como se expresa en la Tabla 16, de forma significativa los pacientes del Grupo B tenían un mayor índice en exceso de peso corporal que los que desarrollaron HAP. Consideramos que este dato tiene valor, por el hecho de que la elevación de la PAPs no se vió influenciada por un elevado IMC, lo que hubiera podido ser un factor de confusión.

Factores Riesgo CV	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
	N (%)	N (%)	
HTA	3 (33.3%)	7 (29.2%)	P=NS
DISLIPEMIA	3 (33.3%)	8 (33.3%)	P=NS
DIABETES	0 (0%)	1 (4.2%)	P=NS
TABAQUISMO	1 (11.1%)	3 (12.5%)	P=NS
SOBREPESO-OBESIDAD (IMC>25)	1 (11.1%)	9 (37.5%)	<b>P=0.02</b>

**Tabla 16. Factores de Riesgo CV según Grupos de estudio**

En lo referente a la *Clase Funcional* (CF) basal, de los distintos Grupos de estudio, la mayoría de los pacientes se encontraba en CF II, aunque como puede observarse en la figura 88, en el Grupo A, la presencia de pacientes que partían al inicio del estudio con una CF > II fue significativamente mayor que el Grupo B:

Fig. 88. Clase Funcional (NYHA) basal según Grupos de estudio



Los pacientes del Grupo A, partían en su mayoría (66,7%) de una CF II, al igual que los del Grupo B. Sin embargo, tanto el número de pacientes con una CF más avanzada (CFIII) en el Grupo A, como el número de pacientes con mejor situación funcional (CF=I), fueron significativamente diferentes entre ambos Grupos: 22.2% vs 12.5%, ( $p= 0,049$ ), en el primer caso y 11.1% vs 20.8%, ( $p=0,049$ ) en el segundo, respectivamente (figura 88).

Al analizar los distintos parámetros analíticos, no se obtuvieron diferencias significativas entre los valores basales de *función renal*, *presencia de anemia* ni en los *niveles de ácido úrico* (tabla 17) ; sin embargo, los valores medios basales del **péptido natriurético (NT-proBNP)** fueron significativamente mayores en el Grupo A [ $\bar{x} = 251,25$  SEM=35, Me = 294,7 (193.25; 333.8)], frente al Grupo B [ $\bar{X} = 130,32$  SEM= 41,8; Me = 60,65 (28.02; 137.85)] ( $p= 0,035$ ) (fig. 89).

Parámetros analíticos	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
Creatinina (mg/dl)	0,66 ± 0,2	0,7 ± 0,16	P=NS
Ácido Úrico (mg/dl)	4,21 ± 1,1	4,46 ± 1,8	P=NS
Hemoglobina (g/L)	125,24 ± 17	131,41 ± 11,1	P=NS

Tabla 17. Valores medios basales de parámetros analíticos según Grupos de estudio

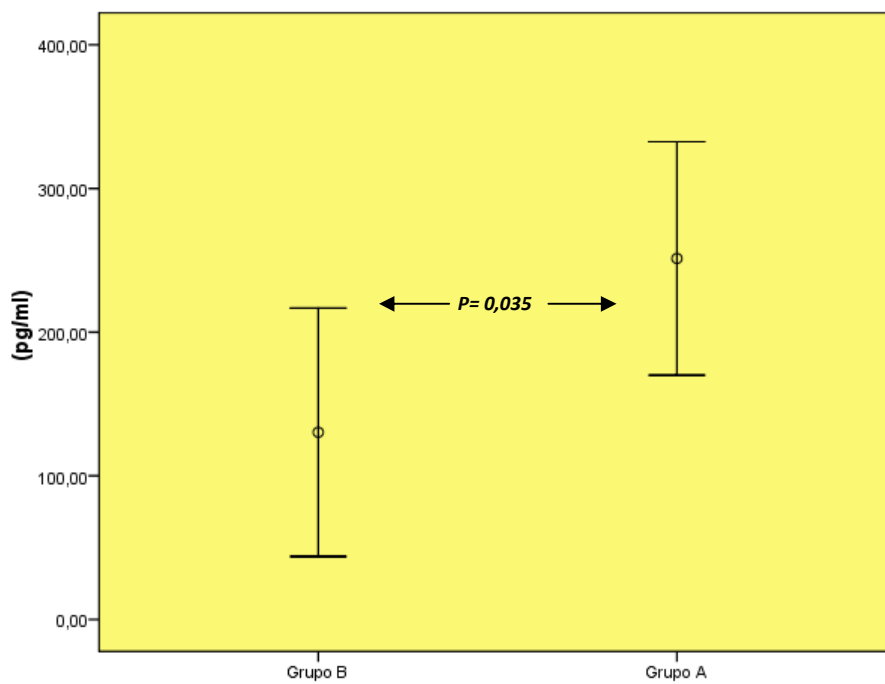


Fig 89. Valores medios basales de NT-proBNP

No se encontraron diferencias significativas entre los Grupos de estudio al analizar las características de las *pruebas funcionales respiratorias* (PFR) realizadas al inicio del estudio (Tabla 18)

PFR	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
CVF(%)	101,06 ± 23,2	97,1 ± 20,3	P=NS
FEV <sub>1</sub> (%)	94,4 ± 13,5	90,4 ± 18,7	P=NS
Tiffenau (%)	0,94 ± 0,1	0,94 ± 0,12	P=NS
DLCO <sub>va</sub> (%)	79,22 ± 10,1	81,6 ± 15,1	P=NS

Tabla 18. Valores medios de la PFR según Grupos de estudio

## VI.6. Variables ecocardiográficas basales de los grupos de estudio

En el análisis de las variables ecocardiográficas basales de ambos grupos, se obtuvieron diferencias significativas en los valores de la PAPs de reposo con la cual partían los enfermos antes del inicio del ejercicio, así pues, los pacientes del Grupo A, tenían un valor medio de **PAPs en situación basal** de  $31,08 \pm 3,8$  mm Hg frente al valor medio basal de  $24,68 \pm 5,9$  mm Hg ( $p=0,006$ ) (fig. 90). En el resto de parámetros ecocardiográficos analizados, no hubo diferencias entre ambos Grupos (Tabla 19).

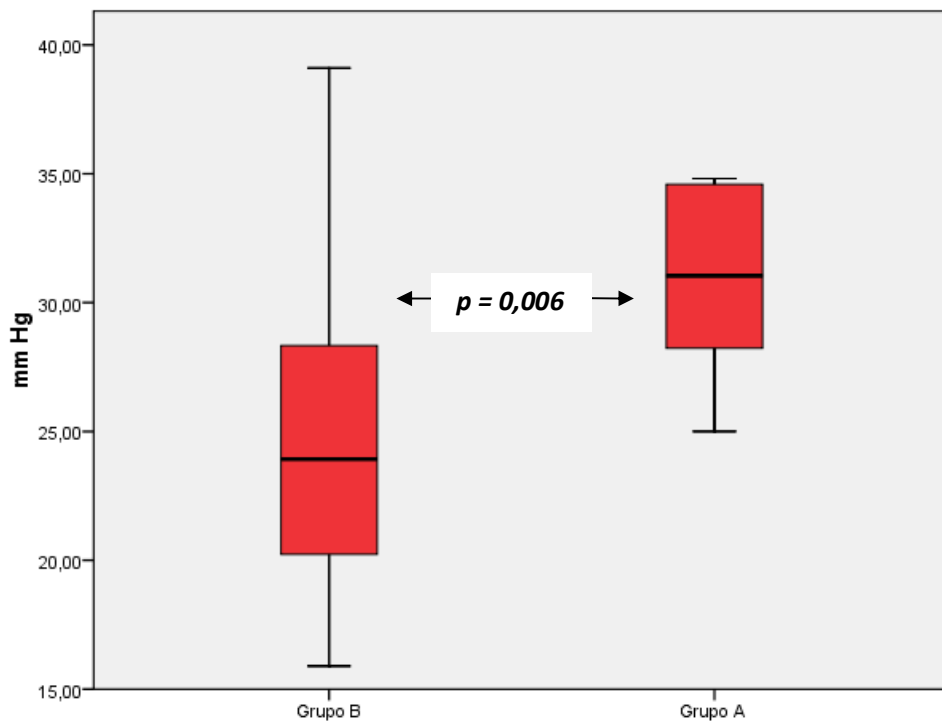
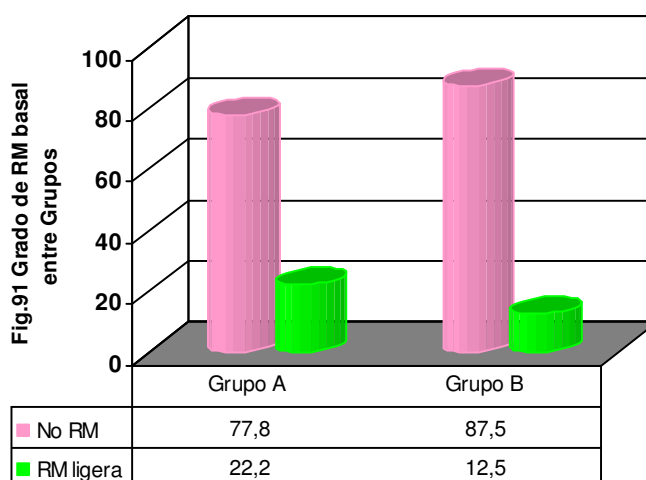


Fig.90 Diferencias de PAPs basal entre Grupos

Parámetros Ecocardiográficos basales	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
FE% del VI	66,77% $\pm$ 3,9	66,66% $\pm$ 4,2	P=NS
TAPSE de VD	24,5 mm $\pm$ 2,1	24,05 mm $\pm$ 2,2	P=NS
DTD de VD	31,7 mm $\pm$ 4,6	29,1 mm $\pm$ 6	P=NS
DTS de VD	20,02 mm $\pm$ 4,4	18,71 mm $\pm$ 6,4	P=NS
ÁREA de AD	13,54 cm <sup>2</sup> $\pm$ 0,9	13,44 cm <sup>2</sup> $\pm$ 1,2	P=NS
Indice Tei VD	0,18 $\pm$ 0,1	0,20 $\pm$ 0,1	P=NS
Relación E/E'	8,07 $\pm$ 1,5	8,06 $\pm$ 3,2	P=NS
DTD de VI	40,75 mm $\pm$ 3,7	43,91 mm $\pm$ 4,5	P=NS

Tabla 19. Parámetros Ecocardiográficos basales

Como se observa en la Tabla 19, los parámetros de función sistólica y diastólica del VI y VD, fueron similares en ambos Grupos al inicio del estudio. En el análisis de otros parámetros ecocardiográficos, la presencia de insuficiencia mitral (RM) fue ligeramente mayor en el Grupo A (22,2% vs 12,5%, p=NS) aunque sin diferencias significativas y siendo en todos los casos de carácter ligero (fig. 91).



## VI.7. Resultados del test de esfuerzo en los Grupos de estudio

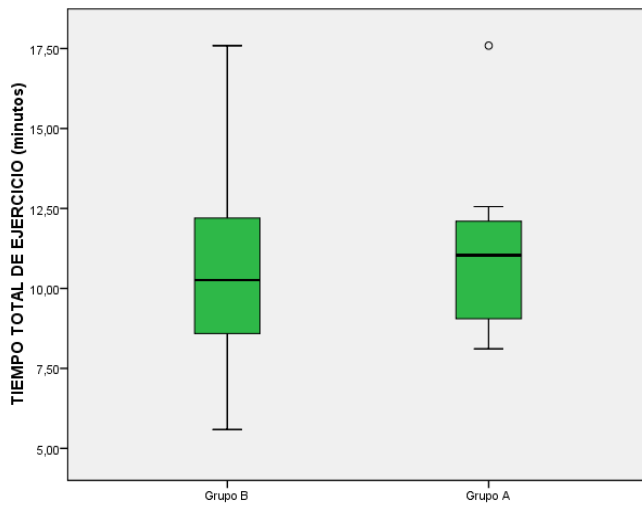


Fig. 92 Diferencias entre Grupos de estudio

El esfuerzo realizado por ambos Grupos fue similar en cuanto al tiempo de ejercicio y METS totales (figs. 92 y 93). Los pacientes del Grupo A, desarrollaron valores de PAPs con el esfuerzo significativamente mayores que los pacientes del Grupo B (61,55 mm Hg  $\pm$  11,8 vs 43,92 mm Hg  $\pm$  12,9,  $p=0,001$ ) (fig.94). De igual forma, aquellos pacientes que tuvieron una respuesta patológica de la PAPs al esfuerzo (Grupo A) presentaron niveles significativamente mayores de péptidos natriuréticos post-esfuerzo que los pacientes que elevaron la PAPs por incremento del gasto cardíaco (Grupo B) (fig 95).

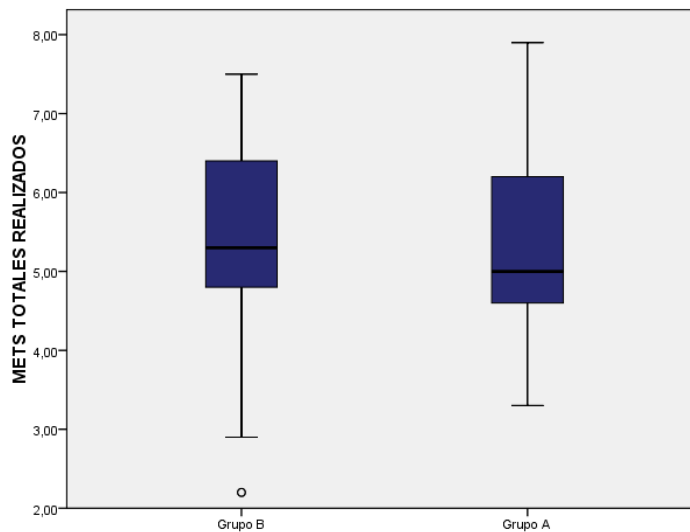


Fig. 93 Diferencias entre Grupos de estudio

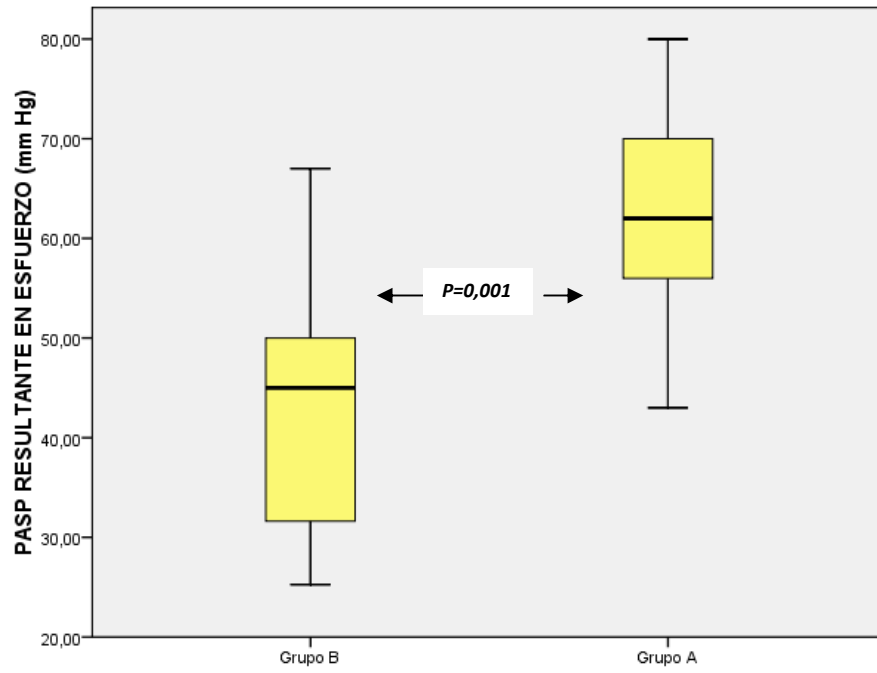


Fig. 94 Diferencias entre los Grupos de estudio

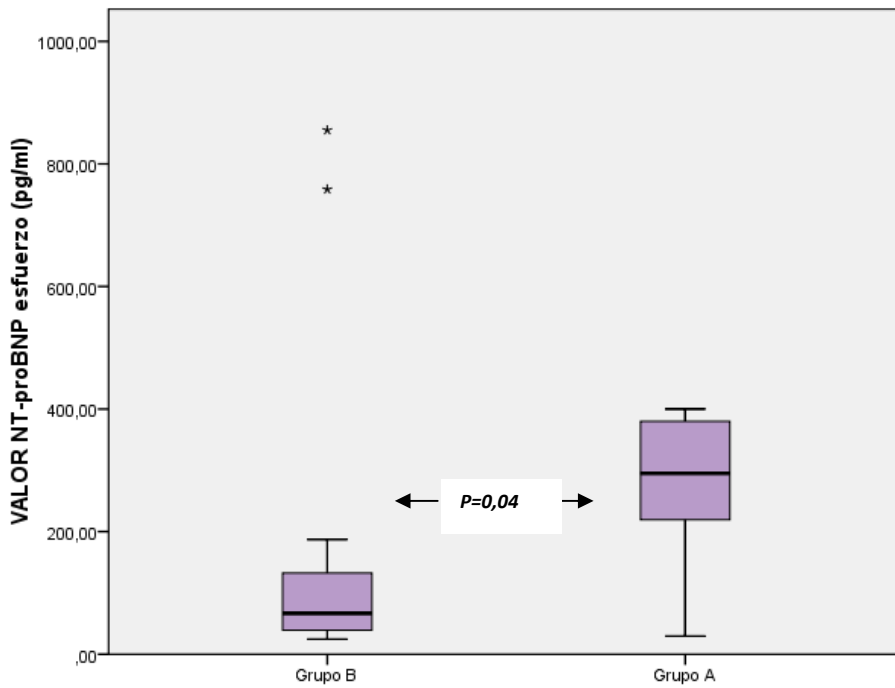


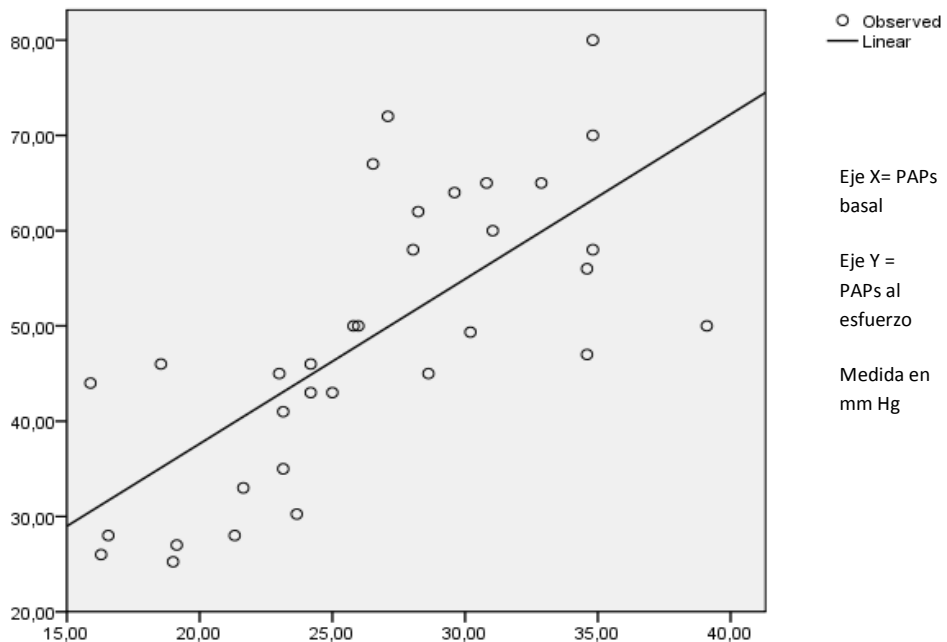
Fig. 95 Diferencias entre los Grupos de estudio



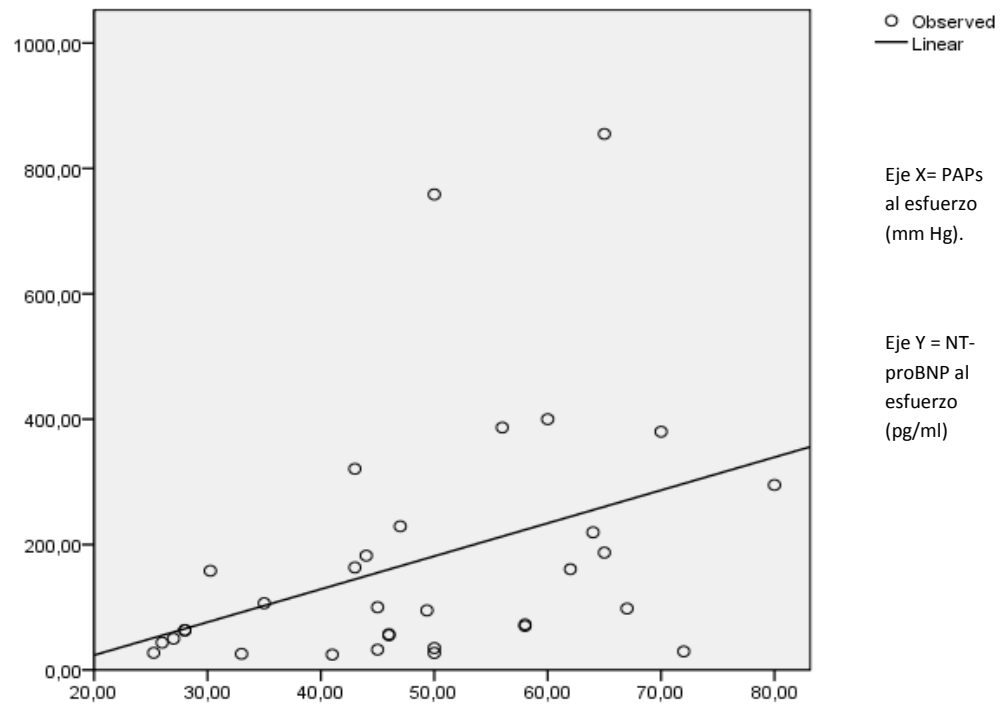
Como se observa en las figuras 96 y 97, se encontró una correlación lineal entre los valores de PAPs basal de la que partían los pacientes y la PAPs que desarrollaron al esfuerzo ( $r= 0,518$ ,  $p=0,0001$ ), tanto en el análisis del total de pacientes como al realizar el análisis por Grupos de estudio.

De igual modo, se obtuvo una correlación lineal, aunque más débil, entre los valores de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) obtenidos con el máximo esfuerzo y los valores de PAPs durante el mismo ( $r=0,153$ ,  $p= 0,024$ ), y al igual que para el global de la muestra, esta correlación lineal también se obtuvo para el análisis por separado de cada Grupo de estudio.

Las figuras 96 y 97 se corresponden con las correlaciones lineales entre PAPs basal y PAPs al esfuerzo y NT-proBNP y PAPs al esfuerzo, para el total de los pacientes estudiados (N=33)



**Fig. 96 Correlación lineal entre PAPs basal y PAPs al esfuerzo**



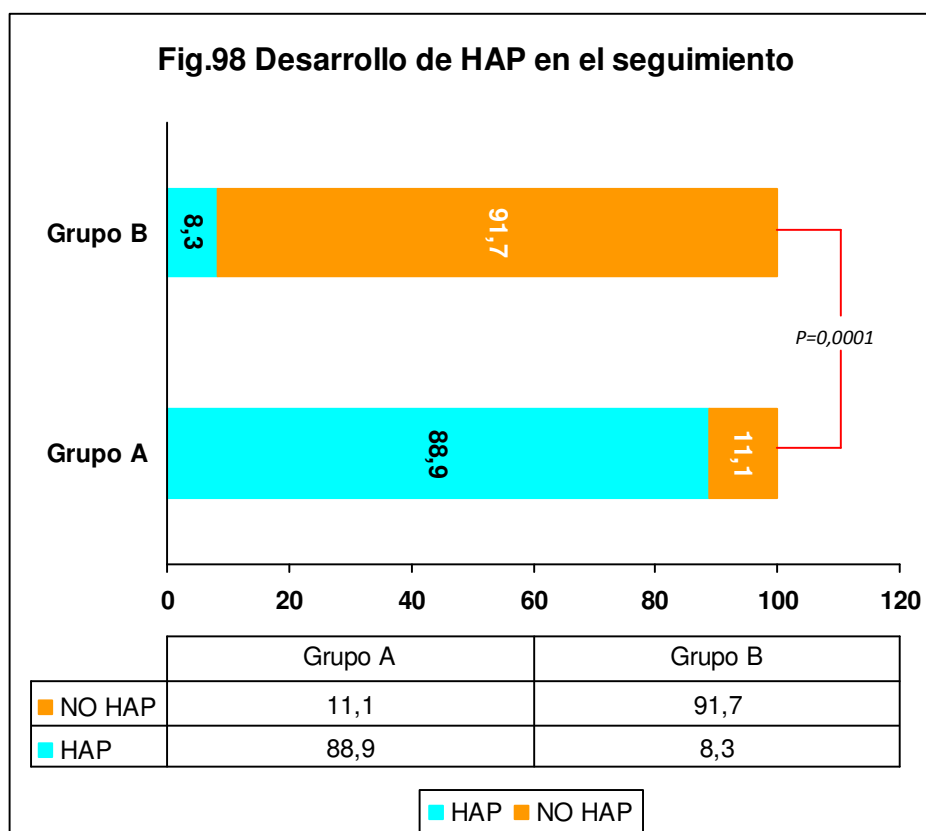
**Fig. 97 Correlación lineal entre los valores de PAPs y NT-proBNP al esfuerzo**

Como hemos visto hasta ahora, no hubo diferencias entre la capacidad de ejercicio desarrollada por ambos Grupos. Los pacientes del Grupo A, partían de valores de PAPs basal más elevados que los del Grupo B, aunque en ambos casos dentro de parámetros de normalidad. Del mismo modo, en el Grupo A, se encontraron valores significativamente mayores de péptidos natiuréticos tanto en situación basal como tras el máximo esfuerzo. En ambos casos, se observó una correlación lineal entre el valor de la PAPs basal y los niveles de NT-proBNP con el valor de la PAPs al esfuerzo; así pues, conforme mayor era el valor basal de la PAPs mayor era el valor alcanzado de la PAPs con el esfuerzo, y dichos valores se correspondían con un mayor nivel de NT-proBNP.

## VI.8. Evolución clínica y ecocardiográfica de los Grupos de estudio

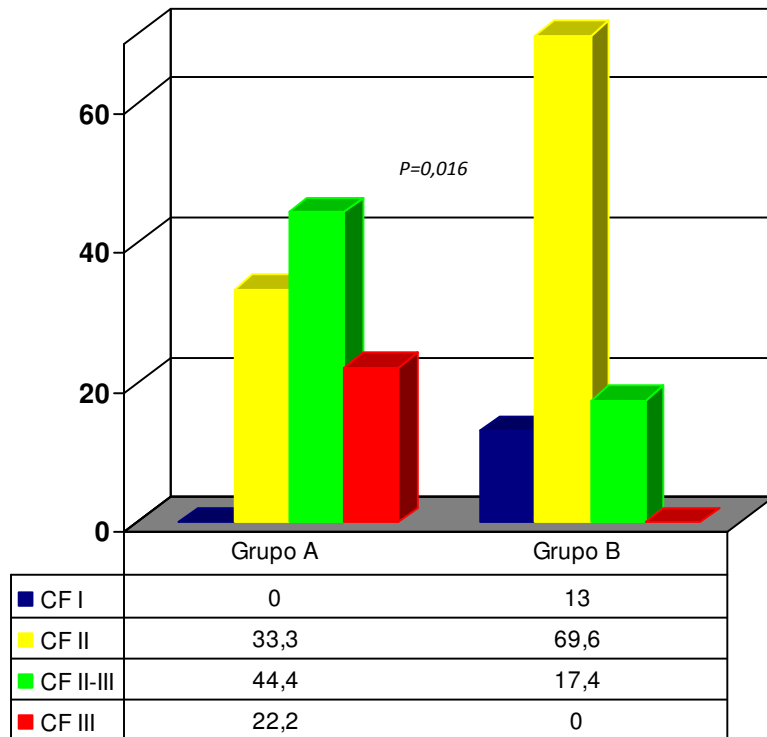
Se llevó a cabo un seguimiento medio de **22,97 ± 7,23 meses** (rango de 12 a 32 meses) realizándose ecocardiografía de reposo en ambos Grupos a los 6, 12 y 18 meses de iniciado el estudio, para determinar cuántos pacientes desarrollaban HAP en el seguimiento. Se consideró la presencia de HAP durante en el seguimiento detectada por ecocardiografía en reposo, al valor del *gradiente de regurgitación tricúspide (RT) > 35 mm Hg*.

De los **9 pacientes del Grupo A**, **8 de ellos (88,9%)** desarrollaron HAP con el esfuerzo, frente a los **pacientes del Grupo B**, donde **sólo 2 de los 24 (8,3%)** pacientes la desarrollaron ( $p=0,0001$ ) (fig. 98).



Los pacientes del Grupo A, presentaban en su seguimiento, una peor situación clínica que los del Grupo B. Como se puede observar en la figura 99, aquellos pacientes que desarrollaron una respuesta patológica de la PAPs al esfuerzo, presentaban una CF más avanzada en el seguimiento clínico posterior que los que tuvieron una respuesta adaptativa. En el Grupo A predominaban pacientes en CF II-III (66,6% de los casos en CF>II), mientras que en el Grupo B, los pacientes estaban en su mayoría en CF I-II (82,6% de los casos en CF<II).

Fig. 99. Clase Funcional en el seguimiento de los Grupos de estudio



Como antes se ha expuesto, los pacientes del Grupo A desarrollaron más HAP en el seguimiento que los del Grupo B. El **valor medio de la PAPs resultante** durante el control ecocardiográfico de estos pacientes fue de **44,22 mm Hg  $\pm$  3 en el Grupo A, frente a 25,95 mm Hg  $\pm$  5 en el Grupo B** ( $p=0,0001$ ).

En lo referente a los parámetros ecocardiográficos de ambos Grupos de estudio durante su seguimiento, pudimos observar como existía una *frecuencia mayor de dilatación de cavidades derechas en los pacientes del Grupo A*, en base al aumento de los diámetros telediastólico y telesistólico del VD, así como del área de la AD.

También se observaron diferencias entre ambos Grupos en lo referente a los parámetros de función de VD, con valores medios del TAPSE menores en el Grupo A, así como con un incremento significativo del Índice Tei, en comparación con el Grupo A (Tabla 20).

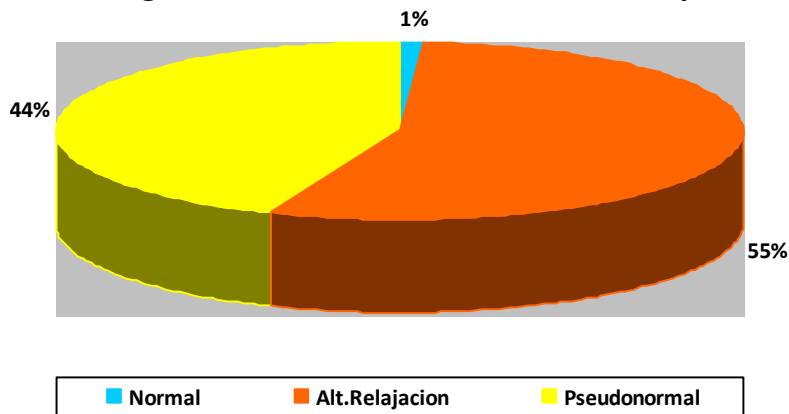
Parámetro ECO	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
DTD VD	33,11 $\pm$ 4,9 mm	29,6 $\pm$ 4,5 mm	P=0,06
DTS VD	26,5 $\pm$ 5,3 mm	19 $\pm$ 4,6 mm	P= 0,003
ÁREA AD	15,01 $\pm$ 1,1 cm <sup>2</sup>	13,2 $\pm$ 1	P=0,0001
Índice Tei	0,33 $\pm$ 0,1	0,18 $\pm$ 0,08	P=0,0001
TAPSE	22,5 $\pm$ 3,1 mm	24,8 $\pm$ 3,2	P=0,09

Tabla 20. Parámetros ecocardiográficos de VD en el seguimiento de los Grupos de estudio

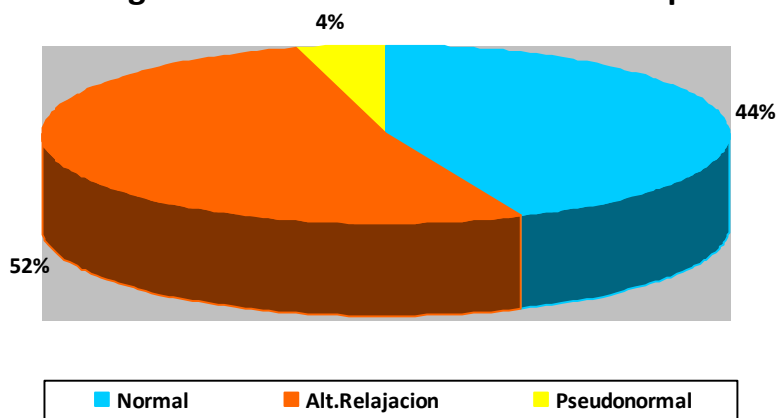
El análisis de la función del VI, mostró diferencias en lo referente a los parámetros de función diastólica, observándose en el Grupo A, una frecuencia mayor de alteración del patrón de llenado mitral así como de una relación significativamente mayor en dicho Grupo del cociente  $E/E'$  frente al Grupo B (figs. 100, 101 y 102) ( $p=0,002$  y  $p=0,035$  respectivamente).

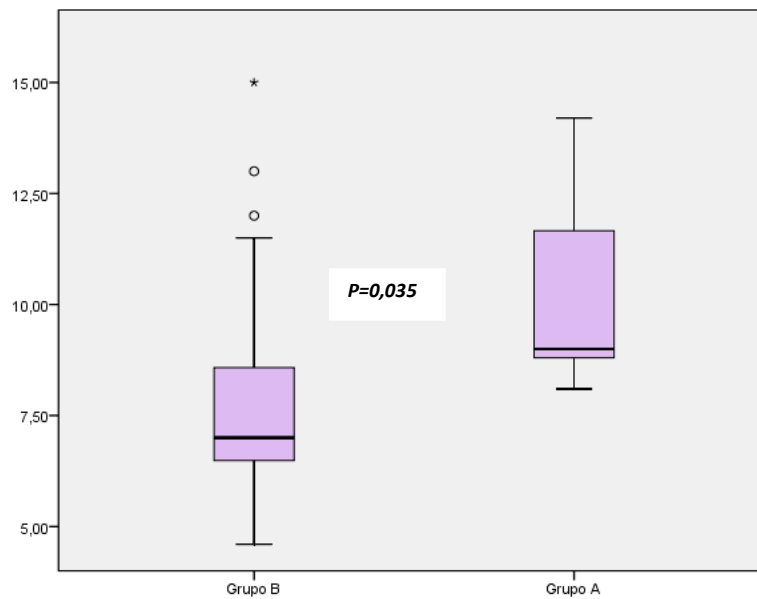
Los diámetros del VI y AI, así como el valor de la fracción de eyección (FE%) como parámetro de función sistólica fueron similares en ambos grupos de estudio (Tabla 21).

**Fig. 100 Patrones Llenado Mitral Grupo A**



**Fig. 101 Patrones Llenado Mitral Grupo B**





**Fig. 102 Relación E/E' entre Grupos de estudio en el seguimiento**

Parámetro ECO	GRUPO A	GRUPO B	VALOR DE P
DTD VI	40,44±4mm	44,1±3 mm	P=NS
Diámetro AI	31,7±3 mm	31,4±5 mm	P= NS
FE% VI	64,6%±1	67,7 ± 5	P=NS

**Tabla 21. Parámetros ecocardiográficos del VI en el seguimiento de los Grupos de estudio**

## VI.9 Desarrollo de Hipertensión Pulmonar en el seguimiento

Como se ha expuesto en el apartado anterior y se refleja en la figura 98, **10 de los 33 pacientes de la muestra** que iniciaron el estudio (30,3% del total), **desarrollaron HAP en el seguimiento posterior**. De estos pacientes, **8 pertenecían al Grupo A** (respuesta patológica de la PAPs con esfuerzo) **y 2 al Grupo B** (respuesta adaptativa de la PAPs con el esfuerzo). En la tabla 22 se describen las principales *características clínicas* de estos pacientes.

Características clínicas	Pacientes con HAP en el seguimiento
Esclerodermia Difusa	5 (50%)
Esclerodermia Limitada	5 (50%)
SEXO	9 ♀ (90%)/1 ♂ (10%)
Edad media	60,6±6,3
Años evolución	17,3±11,3
Tiempo diagnóstico (Me)	8,5 (4.7; 20)
F.Raynaud	10 (100%)
Afec. Osteoarticular	4(40%)
Afec. Cardíaca	4 (40%)
Acroosteolisis	1 (10%)
Necrosis distales	7 (70%)
Esofagitis	8 (80%)
Crisis esclerodérmica	1 (10%)
Neumopatía intersticial	5 (50%)

Tabla 22 . Características clínicas de los pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento



De todas las *características clínicas* arriba expresadas, encontramos *diferencias significativas* en la **edad media** de estos pacientes frente a aquellos que no desarrollaron HAP durante el seguimiento ( $60,6 \pm 6,3$  años vs  $50,5 \pm 13,3$ ;  $p=0,03$ ). Los **años de evolución** también fueron mayores en los pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento ( $17,3 \pm 11,3$  vs  $11,5 \pm 4,9$ ;  $p=0,052$ ). No hubo diferencias en cuanto al **sexo**.

Estos *pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento*, partían en su mayoría al inicio del estudio de una **CF II** en el 70% de los casos, estando el 30% restante en CF III. En cambio, los *pacientes que no desarrollaron HAP en el seguimiento*, partían de una *mejor CF al inicio del estudio* (CF I = 27,3%, CF II = 63,6%), y sólo un 9,1% estaban en CF III ( $p=0,001$ ).

La presencia de anticuerpos **antitopoisomerasa positivos** estaba presente en 3 pacientes (30%), mientras que la mitad de estos pacientes (50%) tenían positivos los **anticuerpos anticentrómero**.

En cuanto a la presencia de **factores clásicos de riesgo vascular**, destaca un 50% de estos pacientes con dislipemia, un 40% de hipertensos, 3 pacientes con sobrepeso (1 de ellos en rango de obesidad) y ningún diabético. Por otro lado, 5 de estos 10 pacientes (50%) presentaban datos compatibles con **neumopatía intersticial**, siendo en 4 de ellos de carácter moderado y ligera en el otro paciente restante. Más de la mitad de estos pacientes (60%), presentaban un **valor de DLCO superior al 80% del predicho** en las pruebas funcionales respiratorias.

Los *pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento*, presentaban en la mitad de los casos (50%) una **forma difusa de esclerodermia (ESD)**, mientras que aquellos que no la desarrollaron eran predominantemente **formas limitadas (ESL)** (68,2%), aunque no encontramos diferencias significativas en este caso.

En cuanto a los **parámetros ecocardiográficos basales**, pudimos observar como los *pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento*, parten de valores basales más elevados de forma significativa de *PAPs, NT-proBNP y diámetros de VD* que aquellos que no la desarrollaron (Tabla 23).

Parámetro ECO	Pacientes con HAP en seguimiento	Pacientes sin HAP	VALOR DE P
PAPs basal	31,8±3,4 mm Hg	23,9±5,6mm Hg	P=0,0001
NT-proBNP basal	317,43±185 pg/ml	97,7±154 pg/ml	P=0,001
DTD VD	33,5±4,5 mm	27,7±4,9 mm	P=0,004
DTS VD	22,3±6,1 mm	17,2±5 mm	P=0,018

Tabla 23. Parámetros ecocardiográficos basales de pacientes que desarrollaron HAP en seguimiento

Los **parámetros ecocardiográficos al esfuerzo**, de los *pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento*, se resumen en la Tabla 24. Aquí podemos ver como estos pacientes alcanzaron un *valor pico de gradiente transtricuspídeo al esfuerzo* y por tanto un valor de *PAPs con el esfuerzo*, significativamente mayor que aquellos pacientes que posteriormente no desarrollaron HAP. Por tanto, y concordante con los resultados expuestos hasta ahora, *la mayoría de estos pacientes pertenecen al Grupo A*, es decir, a aquellos que respondieron al esfuerzo con un incremento de la PAPs a expensas del incremento de las resistencias vasculares pulmonares, y que definimos como un cociente  $V_{max} RT / ITV_{TSVD}$  resultante  $> 0.2$ .

ECO DE ESFUERZO	HAP en seguimiento	NO HAP	P
Gradiente Pico RT	55,2 ± 10 mm Hg	37,7 ± 13 mm Hg	P=0,001
PAPs resultante	60,5 ± 10 mm Hg	42,9 ± 13 mm Hg	P=0,001
Cociente (V <sub>max</sub> RT/ITV TSVD)	0,22 ± 0,04	0,13 ± 0,02	P=0,000
NT-proBNP esfuerzo	331,95 ± 212 pg/ml	108,33 ± 154 pg/ml	P=0,002
Tiempo Ejercicio	10,28 ± 1,6 min	10,99 ± 3,4 min	P=NS
METS totales	5,26 ± 1,5	5,37 ± 1,4	P=NS

Tabla 24. Parámetros de la prueba de esfuerzo de pacientes que desarrollaron HAP en seguimiento

Como se puede observar en la Tabla anterior, los *pacientes que desarrollaron HAP* en el seguimiento tuvieron *niveles mayores de NT-proBNP en el máximo esfuerzo*; y como se expuso al inicio de este apartado de resultados, 8 de estos 10 pacientes (80%) pertenecían al Grupo A, frente a 2 pacientes (20%) pertenecientes al Grupo B (p=0,000).

Estos resultados apoyan la hipótesis que aquellos pacientes que desarrollan una respuesta patológica de la PAPs durante la prueba de esfuerzo, constituyen un grupo de mayor riesgo para desarrollar HAP durante la evolución de la enfermedad de una forma más precoz.

Una vez analizadas las características principales los Grupos de estudio definidos en la metodología (A y B); de ahora en adelante definiremos como **Grupo Problema** a estos pacientes que han desarrollado HAP en el seguimiento, y analizaremos las características de este grupo frente al resto de pacientes del estudio que no desarrollaron HAP en la evolución.

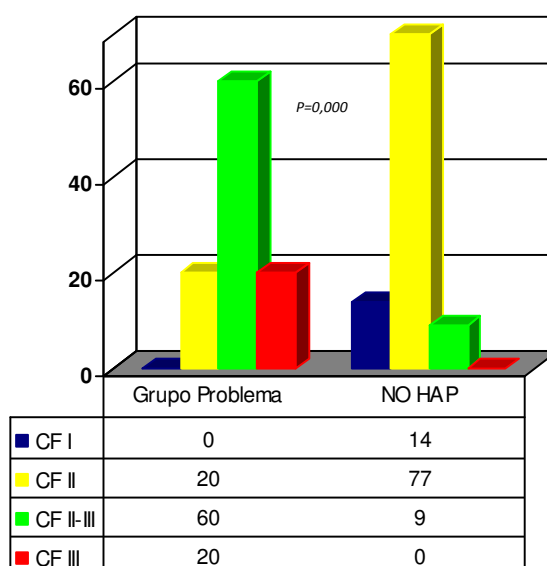
En la Tabla 25, se muestran los *parámetros ecocardiográficos* recogidos durante el *seguimiento posterior* de los pacientes del **Grupo Problema**, comparados con los pacientes que no desarrollaron HAP referidos a la función del VD. Como puede observarse, estos pacientes presentaron de forma significativa una mayor dilatación y empeoramiento de la contractilidad y relajación de VD durante el seguimiento, frente a aquellos que no desarrollaron HAP.

ECOCARDIOGRAFÍA control	Grupo Problema	NO HAP	P
PAPs resultante	44,5 ± 4,8 mm Hg	25,13 ± 3,8 mm Hg	P=0,000
DTD VD	34,1 ± 5,5 mm	28,98 ± 3,4 mm	P=0,003
DTS VD	27,2 ± 5,2 mm	18,4 ± 3,7	P=0,000
TAPSE	20,4 ± 4,4 mm	25,4 ± 2,4 mm	P=0,032
Indice Tei	0,36 ± 0,08	0,17 ± 0,05	P=0,000

Tabla 25. Parámetros de función VD en pacientes con HAP en el seguimiento.

Los pacientes del Grupo Problema, presentaban una CF más avanzada en la *evolución posterior* que aquellos que no desarrollaron HAP; así pues, el número de pacientes en CF > II era del 80% en dicho grupo, frente al 9% de los pacientes sin HAP (p=0,000) (fig. 103).

Fig. 103. CF en pacientes con HAP



### VI.10. Grupo control de voluntarios sanos

Llebamos a cabo un estudio con 20 voluntarios sanos, 12 varones y 8 mujeres, de edades comprendidas entre los 27 y los 38 años, siendo la edad media del grupo de  $32,5 \pm 2,7$  años. Todos gozaban de buena salud y realizaban práctica deportiva habitual. Se les sometió a ecocardiografía basal y posteriormente test de esfuerzo con análisis de la respuesta de la PAPs y medición de los péptidos natriuréticos. A los 6 meses de la prueba de esfuerzo, se les realizó una ecocardiografía basal de control.

CONTROLES SANOS	HOMBRES	MUJERES	VALOR DE P
	N= 12	N=8	
Edad media	$33,75 \pm 0,7$	$32,25 \pm 3,2$	P=NS
IMC	$22,80 \pm 1,55$	$23,7 \pm 1,35$	P=NS
Tiempo ejercicio	$11,3 \pm 0,9$	$11,2 \pm 1$	P=NS
METS totales	$12,5 \pm 1,6$	$10,9 \pm 1,2$	P=NS
PAPs basal	$19 \pm 2,8$	$19,5 \pm 3,5$	P=NS
PAPs esfuerzo	$40,0 \pm 7,6$	$42,25 \pm 9,9$	P=NS
Cociente esfuerzo	$0,10 \pm 0,011$	$0,11 \pm 0,011$	P=NS
NT-proBNP $Me(P_{25}, P_{75})$	20,5 (13, 28)	21 (15,31)	P=NS
Indice Tei	$0,07 \pm 0,044$	$0,09 \pm 0,047$	P=NS
PAPs control	$19,92 \pm 2,4$	$21,88 \pm 2,5$	P=NS

Tabla 26. Parámetros de esfuerzo y ecocardiográficos de los controles sanos

Como se observa en la fig.104, en el máximo esfuerzo se incrementó la PAPs, alcanzando valores de hasta 60 mm Hg en algunos de los controles sanos; siendo en todos ellos un incremento secundario al aumento del gasto cardíaco (cociente  $V_{\max RT}/ITV_{TSVD} < 0,2$ ).

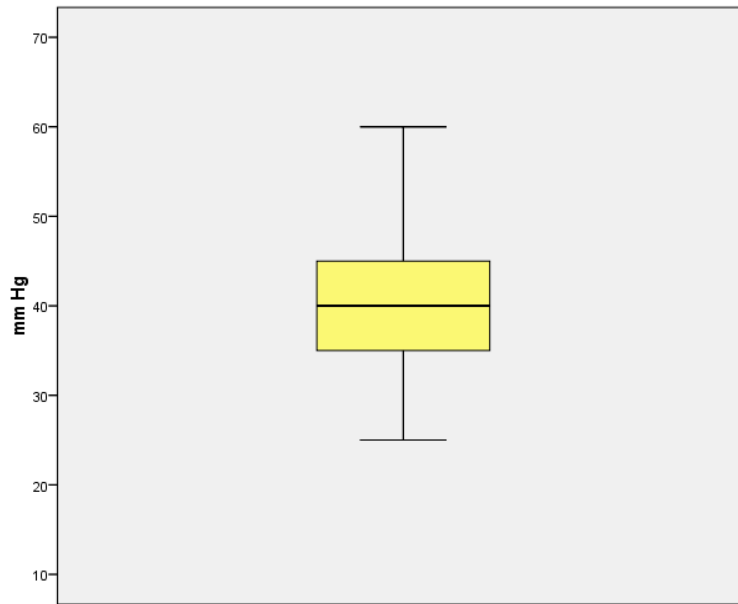


Fig. 104. PAPs con el esfuerzo en controles sanos

En el ejemplo de las fig. 105 y 106, se puede ver como alcanza un gradiente pico de RT de 50 mm Hg (PAPs  $\approx$  60 mm Hg), con un incremento del flujo transpulmonar; lo que permite obtener un cociente  $V_{\max RT}/ITV_{TSVD} = 3,49/29,4 = 0,11$ ; que traduce una respuesta normal de la PAPs, por aumento del gasto cardíaco y normalidad de las resistencias vasculares pulmonares.

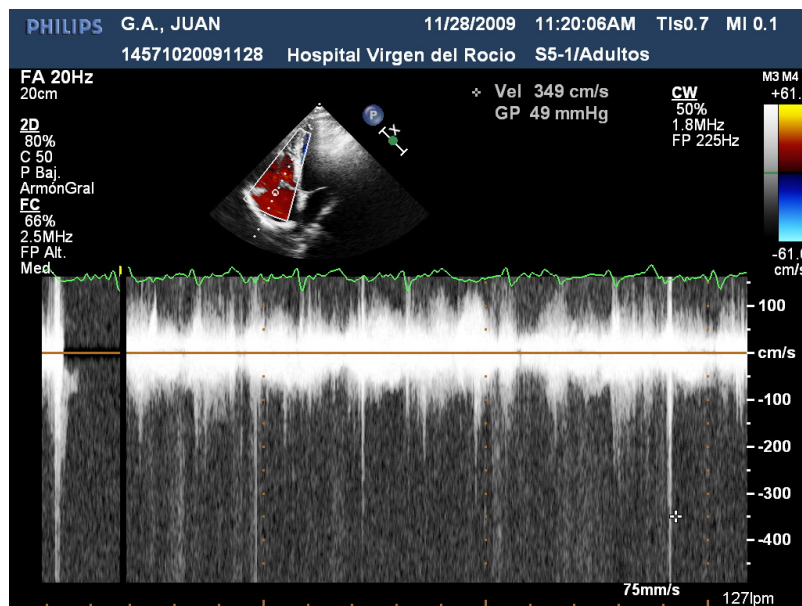


Fig. 105. Cálculo del gradiente máximo de RT en control sano

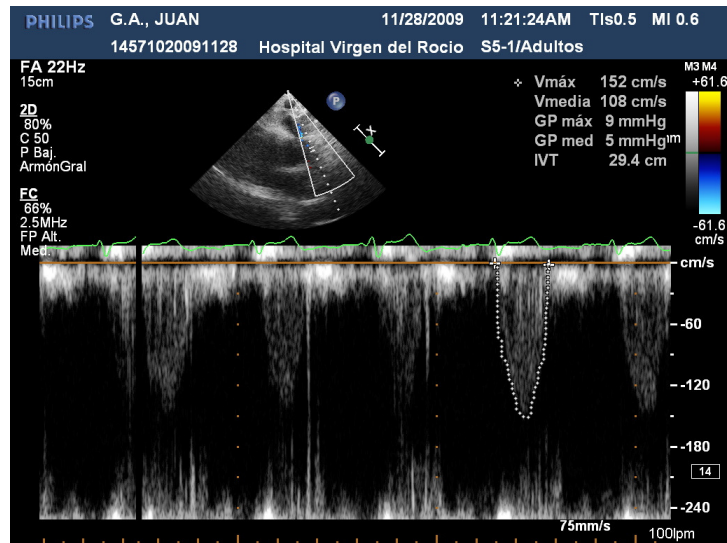


Fig. 106. Cálculo del IVT de esfuerzo en TSVD en control sano

Los valores de los péptidos natriuréticos (NT-proBNP) extraídos tras el máximo esfuerzo, se encontraban en todos los casos en rango de normalidad, con valores < 100 ng/ml en todos los sujetos. Pasados 6 meses del estudio de esfuerzo, los valores de PAPs se mantenían dentro de la normalidad en este grupo de controles sanos, sin variaciones significativas con respecto a los valores basales al inicio del estudio (fig. 107).

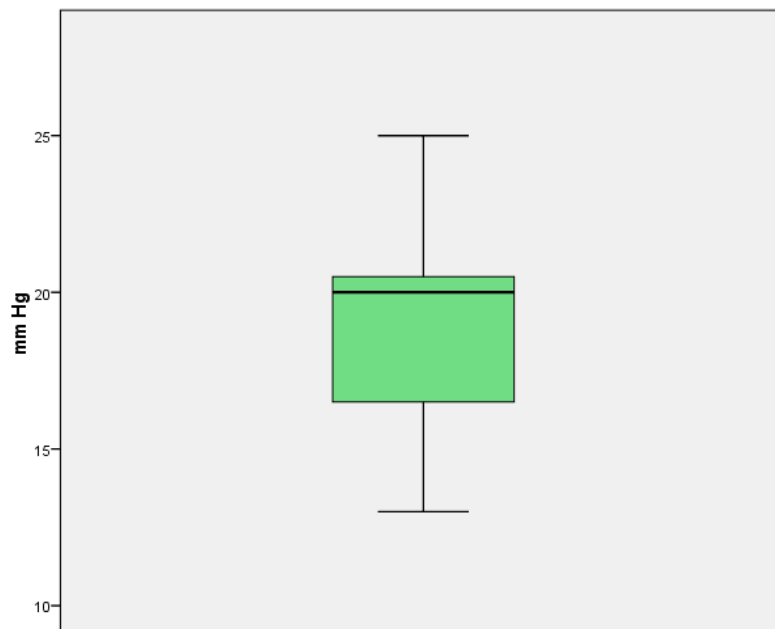


Fig 107. PAPs control basal en sujetos sanos

### VI.11 Correlación entre variables clínicas, ecocardiográficas y bioquímicas y desarrollo de HAP en el seguimiento.

Se llevó a cabo un análisis bivalente de regresión logística, con cada una de las variables tanto clínicas, ecocardiográficas como bioquímicas, y el desarrollo posterior de HAP durante el seguimiento (Grupo Problema). Como se puede observar en las siguientes figuras 108 a 110, los pacientes de *mayor edad* y con más *años de evolución* de su sintomatología, desarrollaron con más frecuencia HAP en el seguimiento; obteniendo únicamente significación estadística en el valor de la edad. El *índice de masa corporal (IMC)* no ejerció ninguna influencia en nuestro estudio, para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar HAP.

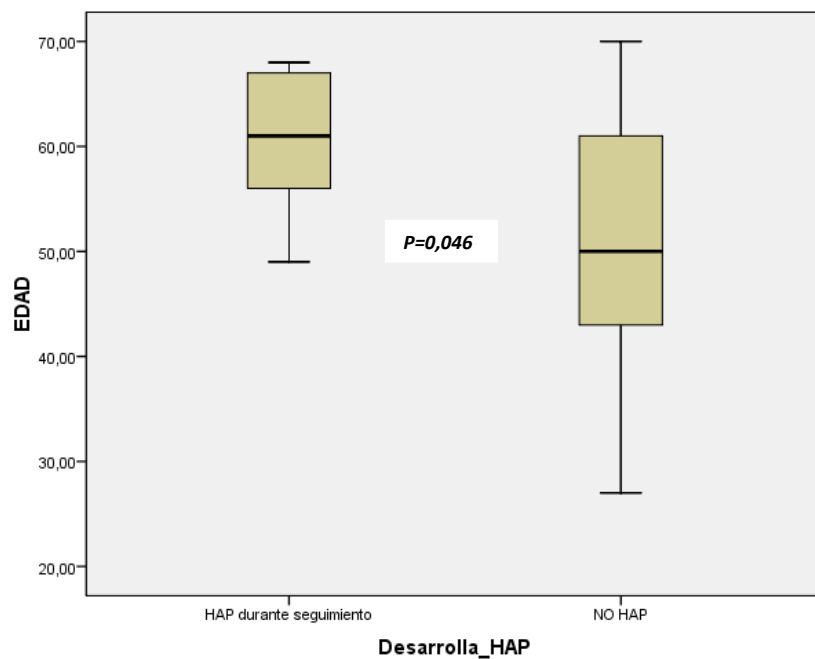


Fig. 108. Edad media en relación con el desarrollo de HAP



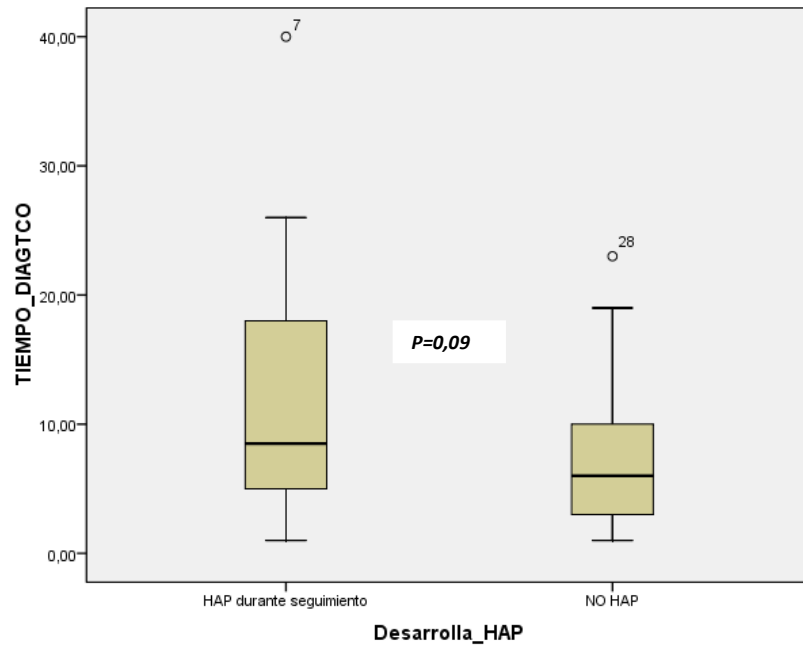
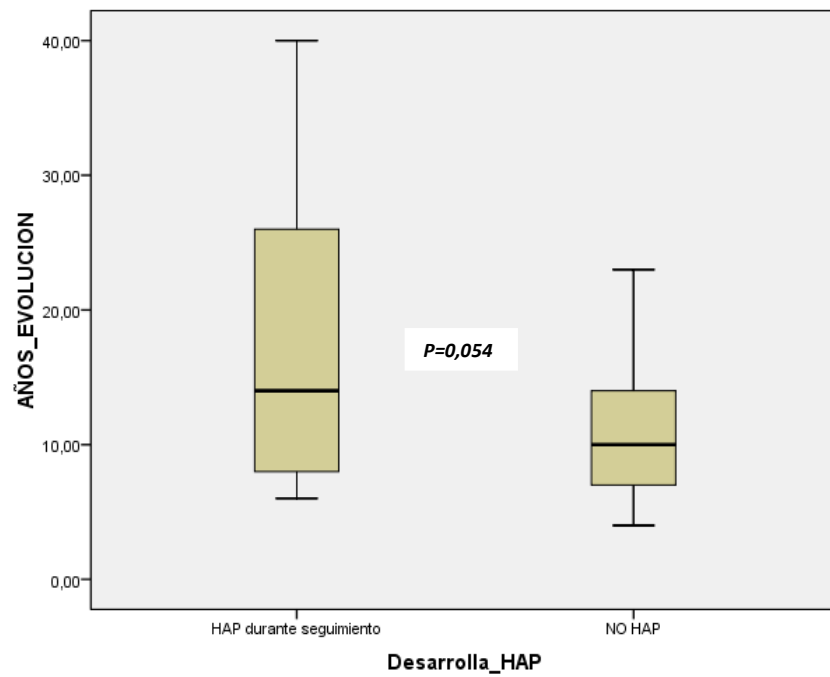


Fig. 109 y 110. Relación años de evolución y tiempo de diagnóstico con el desarrollo de HAP.



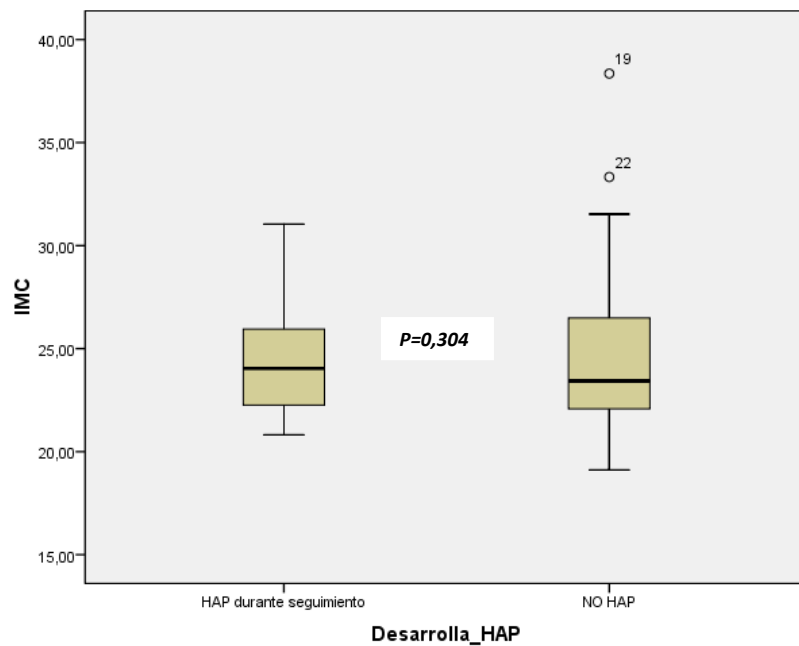


Fig.111 Relación entre el IMC y el desarrollo de HAP

En la tabla 27, además de lo anteriormente dicho, podemos observar la relación existente entre la *forma de esclerodermia*, la presencia de *neumopatía*, el *valor del DLCO* y la *positividad de los anticuerpos antitopoisomerasa y anticentrómero*, con el desarrollo de HAP. Como se puede deducir de los resultados obtenidos, una *forma limitada de ES*, junto con un *valor de DLCO no inferior al 80% del predicho*, podrían constituir **factores de protección frente al desarrollo precoz de HAP**, mientras que la presencia de *neumopatía intersticial* así como la *positividad de los anticuerpos anticentrómero y antitopoisomerasa*, se considerarían **marcadores de riesgo para desarrollar HAP** de forma más precoz. Las diferencias no alcanzaron significación estadística debido al número relativamente pequeño de pacientes de nuestra muestra, hay que tener en cuenta que la muestra aún siendo representativa de una patología poco prevalente como la ES, es escasa para alcanzar la potencia suficiente de los test estadísticos aplicados.

Tabla 27. Variables clínicas relacionadas con el desarrollo de HAP

VARIABLES CLÍNICAS	OR	IC[95%]	VALOR DE P
Edad > 60 años	2,3	[1,2; 10,2]	P= 0,028
Esclerodermia Difusa	1,87	[0,41;8,45]	P=0,41
Esclerodermia Limitada	0,53	[0,12;2,4]	P=0,41
Presencia de Neumopatía	2,83	[0,6;13,3]	P=0,18
DLCO < 80% predicho	2,04	[0,36;11,45]	P=0,42
DLCO > 80% predicho	0,5	[0,09;2,7]	P=0,4
Anti-Sc170 (+)	2,85	[0,4;17,5]	P=0,25
Anti-Centrómero (+)	1,09	[0,2;4,8]	P=0,9

El análisis de los **péptidos natriuréticos** mostró que tanto de forma basal como tras el máximo esfuerzo, los *valores elevados de NT-proBNP* se correlacionan de forma significativa con el desarrollo de HAP, por lo que podrían considerarse como **marcador de riesgo** para la aparición precoz de HAP. Se decidió un **punto de corte de 200 pg/ml**, tanto en su determinación basal como tras el esfuerzo, para diferenciar a aquellos pacientes con *niveles elevados (> 200)* de los que consideramos *normales (<200)*. Como muestra la Tabla 28, los pacientes con niveles basales normales de NT-proBNP, tienen un riesgo 0,011 veces menor (IC[0,011;0,132]; p<0,0001) de desarrollar HAP en el seguimiento; en cambio, si se produce una elevación tras el máximo esfuerzo del NT-proBNP superando el punto de corte establecido de 200 pg/ml, se asumiría un riesgo 32,4 veces mayor de desarrollar HAP durante el seguimiento (IC[3,2;320,3]; p=0,003).

NT-proBNP	OR	IC	VALOR DE P
BNP basal NORMAL	0,011	[0,011;0,132]	P<0,0001
BNP basal ELEVADO	94,5	[7,5;1179]	P<0,0001
BNP esfuerzo NORMAL	0,031	[0,003;0,305]	P= 0,003
BNP esfuerzo ELEVADO	32,4	[3,27;320,3]	P=0,003

Tabla 28. Valores de NT-proBNP basal y al esfuerzo, correlación con el desarrollo de HAP

Las tablas de contingencias (Tablas 29 y 30), entrecruzando los niveles de BNP (basal y post-esfuerzo), con el desarrollo posterior de HAP; nos ofrecen unos datos de *Sensibilidad (S)* y *Especificidad (E)* interesantes en cuanto a la utilización de los péptidos natriuréticos como marcadores de riesgo de la enfermedad.

Relación BNP basal con el desarrollo de HAP

Tabla 29		Desarrolla HAP		
BNP normal < 200 pg/ml		Grupo Problema	NO HAP	Total
BNP basal	Normal	1	21	22
	Elevado	9	2	11
	Total	10	23	33

Relación BNP post-esfuerzo con el desarrollo de HAP

Tabla 30		Desarrolla HAP		
BNP normal <200 pg/ml		Grupo Problema	NO HAP	Total
BNP esfuerzo	Normal	1	18	19
	Elevado	9	5	14
	Total	10	23	33

Para el punto de corte establecido de 200 ng/ml, la **sensibilidad** fue del 90% y la **especificidad** del 91% a nivel basal, mientras que en lo referente a los niveles post-esfuerzo de BNP, la **sensibilidad** obtenida fue también del 90% , aunque con una **especificidad** menor, del 78%. Sin embargo, los **valores predictivos negativos (VPN)**, tanto a nivel basal como tras el esfuerzo no se modifican, siendo en ambos casos del 95%. El **valor predictivo positivo (VPP)** del BNP basal alcanzó el 82%, siendo más bajo cuando se toman los valores post-esfuerzo, del 64%.

El análisis de regresión logística para los **parámetros ecocardiográficos** (Tabla 31), nos muestra que en situación de reposo, un **valor elevado del índice Tei (>0,24)**, la presencia de **indicadores de disfunción diastólica**, [**patrón de llenado mitral alterado** (distinto al normal) y **relación pico de onda E mitral / pico onda E' del doppler tisular elevada (>8)**]; y unos **valores de PAPs basal mayores** (dentro del rango de normalidad); constituyen **marcadores de riesgo** para el desarrollo precoz de HAP; siendo significativo únicamente en el parámetro de la PAPs (figura 112).

Parámetros Ecocardiográficos	OR	IC	VALOR DE P
Indice Tei basal elevado (>0,24)	2,28	[0,5;10,5]	P=0,28
Patrón Llenado Mitral anormal	1,61	[0,000;]	P=0,9
Relación E/E' elevada (>8)	4,37	[0,88;21,7]	P=0,071
PAPs basal normal-alta [25-35] mm Hg	1,362	[1,1;1,6]	P=0,005

Tabla 31. Parámetros Ecocardiográficos basales y su correlación con el desarrollo de HAP

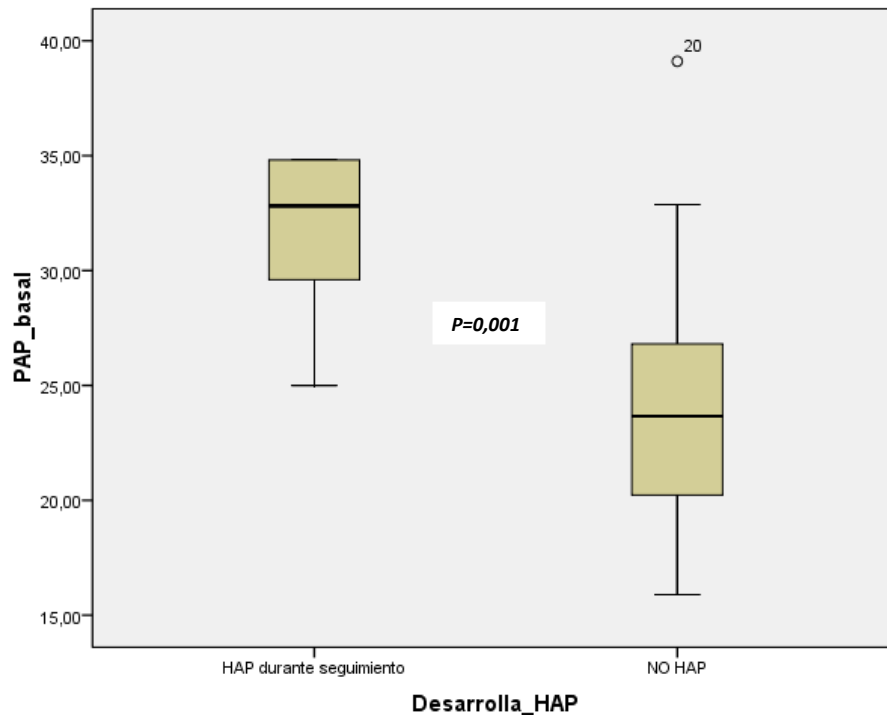


Fig. 112 Correlación entre los valores de PAPs basal y el desarrollo de HAP en el seguimiento

En el resto de parámetros ecocardiográficos basales que fueron analizados, no se encontraron correlaciones con el desarrollo posterior de HAP. Durante el **esfuerzo** (Tabla 32), desarrollar una **PAPs > 55 mm Hg**, y sobre todo, obtener un **cociente  $V_{max\ RT}/ITV_{TSVD} > 0,2$** , fueron los principales **marcadores de riesgo para el desarrollo de HAP** en el seguimiento. Estos resultados corroboran nuestra hipótesis de trabajo, puesto que apoyan el hecho de que la respuesta de la PAPs al esfuerzo no sólo ha de ser medida en su valor absoluto, sino que debe estimarse el valor de las resistencias vasculares pulmonares, que están representadas por el cociente entre la velocidad máxima del flujo transtricuspídeo y la integral del doppler espectral del flujo transpulmonar.

Parámetros Ecocardiográficos	OR	IC	VALOR DE P
PAPs esfuerzo elevada (>55 mmHg)	2,94	[2,9;125,5]	P=0,002
Cociente $V_{\max RT} / ITV_{TSVD} > 0,2$	88,00	[6,9;1108,2]	P=0,001

Tabla 32. Correlación entre la variables ecocardiográficas de esfuerzo y el desarrollo de HAP

Las características del **Grupo Problema** (pacientes que durante el seguimiento desarrollaron HAP), se definen por los resultados obtenidos y traducirían, que los *pacientes con ES que tienen mayor riesgo de desarrollar HAP de forma más precoz durante su evolución*, serían aquellos de *mayor edad, que en condiciones basales tienen valores de PAPs en los límites superiores de la normalidad y niveles elevados de NT-proBNP* y que durante un *test de esfuerzo elevan de forma considerable la PAPs*, pero fundamentalmente lo hacen *a expensas de un incremento de las resistencias vasculares pulmonares*.

Entre *otros marcadores de riesgo para desarrollar HAP*, aunque con menor fuerza de asociación, estarían las *formas difusas de ES*, la presencia de *neumopatía asociada con una difusión de DLCO inferior al 80% del predicho* y la *positividad a anticuerpos anti-Sc170* y en menor medida a los anticentrómeros.

## **VI.12 Cateterismo derecho**

Como se ha expuesto en el apartado VI.8, de los 9 pacientes que desarrollaron una respuesta patológica de la PAPs con el esfuerzo, 8 pacientes desarrollaron HAP durante el seguimiento (fig. 98). La paciente que no la desarrolló, mantenía valores de PAPs dentro de la normalidad en los controles ecocardiográficos posteriores, y estaba en tratamiento con bosentán por fenómeno de Raynaud grave, lo que pudo influir en la normalidad de los valores de PAPs en la evolución. De los pacientes que tuvieron una respuesta que consideramos adaptativa al ejercicio, con un incremento de la PAPs por aumento del gasto cardíaco pulmonar, que fueron los 24 restantes, en dos casos observamos una elevación de la PAPs durante el seguimiento. En uno de los pacientes se debió a una cardiopatía hipertensiva avanzada, con disfunción diastólica severa y en el el otro caso, se trataba de una paciente con neumopatía intersticial que presentó una evolución rápida.

Sometimos a los pacientes con HAP a cateterismo derecho para confirmación de los resultados, intentando realizarlo también en los sujetos sin HAP. Las dificultades técnicas y la falta de consentimiento en algunos casos nos impidió realizar el estudio al total de la muestra de pacientes. No obstante conseguimos realizarlo a la mitad de los pacientes que desarrollaron HAP y en una paciente que tuvo un test de esfuerzo normal y no presentó HAP.

En la Tabla 33, se muestran los 6 pacientes que fueron sometidos a cateterismo derecho y sus características principales; y como podemos ver, los pacientes que desarrollaron una respuesta patológica en el test de esfuerzo y que posteriormente desarrollaron HAP, confirmaron la presencia de HAP en el estudio hemodinámico, y de igual forma, la paciente que desarrolló un test de esfuerzo normal y que mantenía PAPs normal en el seguimiento, confirmó los datos en el estudio invasivo.



<b>TABLA 33</b>	<b>Paciente 1</b>	<b>Paciente 2</b>	<b>Paciente 3</b>	<b>Paciente 4</b>	<b>Paciente 5</b>	<b>Paciente 6</b>
<b>SEXO</b>	MUJER	MUJER	MUJER	MUJER	MUJER	HOMBRE
<b>EDAD</b>	65	68	55	60	70	57
<b>FORMA ES</b>	ESD	ESD	ESL	ESL	ESL	ESD
<b>PAPs Basal ECO</b>	34 mm Hg	34 mm Hg	32 mm Hg	34 mm Hg	25 mm Hg	34 mm Hg
<b>PAPs Esfuerzo ECO</b>	47 mm Hg	70 mm Hg	80 mm Hg	56 mm HG	30 mm Hg	58 mm Hg
<b>Cociente Esfuerzo</b>	0,21	0,28	0,28	0,2	0,15	0,16
<b>NT-proBNP</b>	230 pg/ml	300 pg/ml	295 pg/ml	355 pg/ml	56 pg/ml	140 pg/ml
<b>PAPs control ECO</b>	50 mm Hg	53 mm Hg	50 mm Hg	50 mm Hg	27 mm Hg	40 mm Hg
<b>PAPs Cateterismo</b>	59 mm Hg	60 mm Hg	40 mm Hg	51 mm Hg	29 mm Hg	42 mm Hg
<b>PAPd Cateterismo</b>	19 mm Hg	12 mm Hg	20 mm HG	13 mm Hg	10 mm Hg	25 mm Hg
<b>PAPm Cateterismo</b>	39 mm Hg	36 mm Hg	30 mm Hg	32 mm Hg	20 mm Hg	33 mm Hg
<b>RVP Cateterismo</b>	2,9 UW	2,8 UW	6 UW	3,9 UW	1,9 UW	1,5 UW
<b>PCP Cateterismo</b>	11 mm Hg	7 mm Hg	10 mm Hg	12 mm Hg	6 mm Hg	23 mm Hg

Tabla 33. Pacientes sometidos a estudio hemodinámico derecho. PCP= Presión Capilar pulmonar. PAPd= diastólica, PAPm=media. RVP: resistencias vasculares pulmonares.

Como podemos observar, los pacientes 1,2,3 y 4; elevaron la PAPs con el ejercicio aunque en un rango variable que oscila desde 47 mm Hg (paciente 1) hasta 80 mm Hg (paciente 3). En cambio, todos tuvieron una respuesta patológica en el test de esfuerzo (cociente  $V_{\max RT} / ITV_{TSVD} \geq 0,2$ ); es por ello, por lo que consideramos que el simple valor absoluto de la PAPs con el esfuerzo no es suficiente para identificar a los pacientes con HAP de esfuerzo, sin embargo, con el cálculo no invasivo de las RVP mediante el cociente ya comentado, no sólo valoramos si existe respuesta de incremento de PAPs con el ejercicio, sino que a su vez, podemos atribuir este incremento al aumento patológico de las RVP.

Estos pacientes con HAP al esfuerzo, confirmaron posteriormente la HAP en el estudio hemodinámico derecho, presentando todos ellos una PAPm > 25 mm Hg, junto con RVP > 2,6 UW y presión capilar pulmonar (PCP) dentro de los límites normales. Destaca también, como todos presentaban niveles elevados de péptidos natriuréticos (> 200 pg/ml), y como existe una relación directa entre los valores de PAPs medidos por ecocardiografía y los obtenidos por cateterismo, con resultados muy similares.

La paciente 5, presentó con el ejercicio una PAPs ligeramente elevada, con una respuesta al esfuerzo sin incremento de RVP (cociente < 0,2) y niveles de NT-proBNP normales (< 200 pg/ml); posteriormente se confirmó la normalidad de la PAPs en el cateterismo derecho y durante el seguimiento ecocardiográfico en los meses sucesivos.

El paciente 6, elevó la PAPs con el ejercicio hasta valores cercanos a los 60 mm Hg, si bien, el cálculo de las RVP mediante el cociente  $V_{\max RT} / ITV_{TSVD}$  fue considerado como normal al tener un valor < 0,2, por lo que se atribuyó la elevación de la PAPs al incremento del gasto cardíaco pulmonar propio del ejercicio físico. Los niveles de NT-proBNP también en rango de normalidad para el límite que establecimos (< 200 pg/ml).

Sin embargo, al realizar el estudio hemodinámico derecho en este paciente, observamos una PAPm elevada (>25 mm Hg) con resistencias vasculares pulmonares normales (< 2,6 UW) y PCP elevada (> 15 mm Hg). Este caso, por tanto, se identificó como *hipertensión poscapilar con elevación de la presión pulmonar de forma pasiva* (gradiente de presión transpulmonar = PAPm –PCP ≤ 12 mm Hg), secundario al incremento de las presiones de llenado en cámaras izquierdas por disfunción diastólica de grado III/IV. En la ecocardiografía de control, se mantenían valores de PAPs ligeramente elevados, junto con los datos referentes a su cardiopatía hipertensiva.

Por tanto, si con los pacientes sometidos a cateterismo realizamos una tabla de contingencia de 2x2, comparando aquellos con HAP al esfuerzo frente a los que no, y ambos grupos los enfrentamos al *gold estándar* para el diagnóstico de HAP (cateterismo derecho), obtendríamos una estimación de lo que sería la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía de esfuerzo para predecir un desarrollo posterior de HAP, teniendo siempre en cuenta la limitación del número de pacientes (Tabla 34):

Tabla 34		Desarrolla HAP		
ECO normal: Cociente < 0,2		HAP confirmada	NO HAP	Total
		Eco de esfuerzo	Normal	1 (FN)
	Patológica	4 (VP)	0 (FP)	4
	Total	5	1	6

Tabla de contingencia entre HAP medida por ecocardiografía de esfuerzo y por cateterismo  
 FN= falso negativo. VN= verdadero negativo. VP= verdadero positivo. FP= falso positivo.

Con estos valores, obtendríamos una sensibilidad ( $S = VP/VP+FN$ ) del 80% y especificidad ( $E = VN/ VN+FP$ ) del 100%, con un valor predictivo positivo ( $VPP = VP/ VP+FP$ ) del 100% y valor predictivo negativo ( $VPN = VN/VN+FN$ ) del 50% (Tabla 35)

Si la misma tabla, la aplicamos a los niveles de NT-proBNP como marcadores del desarrollo de HAP, obtendríamos una S y E iguales a la expresada con la ecocardiografía de esfuerzo, del 80% y del 100% respectivamente; al igual que con los VPP y VNP, que serían del 100% y 50% respectivamente.

Tabla 35		Desarrolla HAP		
BNP normal < 200 pg/ml		HAP confirmada	NO HAP	Total
		NT-proBNP	Normal	1 (FN)
	Elevados	4 (VP)	0 (FP)	4
	Total	5	1	6

Tabla de contingencia entre niveles de BNP y desarrollo de HAP confirmada por cateterismo

Desde un punto de vista práctico, diremos que los pacientes con ES, que realicen un test de esfuerzo y eleven la PAPs de forma patológica por incremento de las RVP, y se acompañen de niveles elevados de NT-proBNP deben de ser considerados como pacientes de alto riesgo para el desarrollo de HAP de forma más precoz (en el siguiente año); y que dichos pacientes deberían ser sometidos a un seguimiento ecocardiográfico más estricto, planteando la realización de cateterismo derecho para confirmar los datos de HAP.

## VII. DISCUSIÓN

---

## VII. DISCUSIÓN

La Esclerodermia (ES) sigue siendo hoy una enfermedad con más luces que sombras. Han pasado más de 250 años desde que Carlo Curzio (Nápoles, 1753) publicara en su tratado *“Discussioni anatomico-practique di un raro, e stravagante morbo cutáneo in una giovane Donna felicemente curato in questo grande Ospedale degl’Incurabil”* la que se considera primera descripción de la ES al tratar a una adolescente italiana de 17 años llamada Patrizia Galiera. Sin duda, la ES que conocemos, se diferencia en muchos aspectos de la descrita por Curzio, y probablemente, la curación de esta adolescente con la administración de mercurio, no haría otra cosa que poner en duda que realmente se tratara de una ES tal como la entendemos hoy.

Sin embargo, no todo es discutible en la descripción de Curzio. La calificación de *“raro morbo cutáneo”* se corresponde con la baja incidencia de la ES en la población general, considerándose dentro del grupo de las *enfermedades raras*, con una incidencia situada entre 10-12 nuevos casos por millón de habitantes y año; y una prevalencia que oscila entre 30 y 300 casos por millón de habitantes. (Abu-Sakra et al 1995; Magnant et al 2006; Roberts-Thompson et al. 2006).

Los resultados de nuestro estudio muestran unos valores similares a los descritos en la literatura, con una *prevalencia de ES* de algo más de 150 casos por millón de habitantes y una *incidencia* en torno a 8-10 nuevos casos por millón de habitantes y año.

Otro aspecto interesante de la definición de Curzio es que la enfermedad afecta a una mujer joven (*“giovane Donna”*); acorde con el claro predominio del sexo femenino registrado en todas las series, aunque con ciertas variaciones (3:1; 14:1).

La edad del diagnóstico es probable que tenga que desplazarse; ya que si bien hay enfermas jóvenes, es hacia la cuarta década de la vida, donde se confirma el diagnóstico de la mayoría de los casos que inician la sintomatología a edades más tempranas (Steen VD 1996; Mayes MD 2003).

En nuestra muestra de pacientes, la relación obtenida fue de predominio femenino con una proporción de 10:1. La edad media de los pacientes del estudio se situó en torno a los 50 años, estando comprendido el tiempo medio de diagnóstico de la enfermedad entre los 6 - 9 años, y el tiempo medio desde el inicio de los síntomas entre los 12 - 14 años. Estos datos traducen algo similar a lo expresado en las distintas series, en donde en la mayoría de los pacientes la enfermedad empieza a manifestar sus primeros síntomas al final de la tercera década de la vida, confirmándose el diagnóstico años más tarde, a mediados de la cuarta década de la vida.

En cuanto a la relación entre edad y el desarrollo de HAP, sabemos que tanto la *edad*, como los años de *evolución de la enfermedad*, se han identificado como factores de riesgo de HAP en pacientes con ES. La edad puede promover el desarrollo de HAP por distintos mecanismos (Rich et al. 1987), como el incremento de resistencias vasculares por disminución de la compliance del lecho vascular pulmonar, la reducción de la liberación de óxido nítrico o el daño endotelial provocado por la generación en exceso de radicales libres. En estudios epidemiológicos al respecto (Sachana et al. 2003), se observó como la edad al inicio de la enfermedad fue un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, de tal forma que existía un incremento del 50% en el riesgo por cada 10 años desde el inicio de la enfermedad.

En nuestro estudio, obtuvimos resultados similares a los descritos por Sachana et al., siendo la edad media de los pacientes que desarrollaron HAP durante el seguimiento significativamente mayor que la de aquellos que no la desarrollaron, y tener una edad superior a 60 años supuso un riesgo 2 veces mayor de desarrollar más precozmente HAP.

Al igual que la definición de Curzio de “*raro e stravagante*”, hoy podríamos decir que la ES es como poco caprichosa en sus formas de expresión, con una especial heterogeneidad en sus manifestaciones clínicas, formas de expresión y evolución crónica; todo ello descrito en el apartado I.5.

En nuestra muestra de estudio, más de la mitad de los pacientes presentaban una *forma limitada de ES* (ESL); y en todos estaba presente el *fenómeno de Raynaud* (dato característico de las formas limitadas y de aproximadamente el 75% de las formas difusas). Como es sabido, la afectación clínica en la *forma difusa de ES* (ESD) es más frecuente y severa, y nuestra muestra confirma también este dato. De forma global, la sintomatología fue variada, destacando la presencia de *esofagitis* en el 75% de los casos, las *necrosis distales* en más de la mitad de los casos y la *neumopatía intersticial* en sus distintos grados en un tercio de los pacientes de la muestra; pero en los pacientes con ESD, estas manifestaciones clínicas fueron significativamente más frecuentes.

Como se expuso en el apartado II.7, clásicamente se consideraba que la HAP era una manifestación más frecuente y precoz en pacientes con *formas limitadas* de ES, aunque en la actualidad se ha descrito igualmente en pacientes con la *forma difusa* sin diferencias significativas en la prevalencia de HAP en las distintas expresiones de la enfermedad (Pope 2005, Launay 2007). En nuestra muestra, contraria a la opinión clásica, pudimos comprobar como los pacientes con forma difusa de ES tenían un riesgo casi dos veces mayor de desarrollar HAP más precozmente que los pacientes con ESL, aunque sin diferencias significativas y es cierto que esta asociación entre ESD y desarrollo más precoz de HAP podría estar influenciada por otros factores que predominan en la forma difusa, como una mayor edad, más años de evolución o una mayor afectación orgánica con más presencia por ejemplo de neumopatía intersticial en estos pacientes.



Todos los pacientes incluidos en la muestra manifestaban sensación de disnea de esfuerzo, constituyendo de hecho un criterio de inclusión en el estudio. Con ello, pretendíamos evitar una variabilidad excesiva en la respuesta al test de esfuerzo que nos hubiera supuesto un sesgo en la clasificación de los grupos de estudio si hubiéramos incluido pacientes completamente asintomáticos al esfuerzo.

El grado de disnea de esfuerzo era variable, y se expresó según la escala de la NYHA, validada para la HAP (D'Alonzo 1991, Rubin 1997, Rich 1998). La mayoría de los pacientes se encontraban en buena clase funcional (CF), entendiendo como tal, los grados I-II de la NYHA. Algunos pacientes referían presentar mayor grado de disnea con esfuerzos moderados y a veces pequeños (CF III), pero esta situación no era constante. Dado que la percepción de la disnea no deja de ser un dato subjetivo, para evitar sesgos acordamos clasificar a estos pacientes como CF III aunque su estado basal global, fuera de los episodios de incremento de la disnea, fuese de una situación funcional mejor.

Con todo ello, observamos como los pacientes con formas difusas, referían mayor sensación de disnea a esfuerzos, aunque no existían diferencias significativas con respecto a los pacientes con ESL. Además, pudimos comprobar como la CF basal de la que partían los pacientes al inicio del estudio no se relacionó a priori con la capacidad de predecir de forma significativa un desarrollo más precoz de HAP, aunque como es lógico, los pacientes que sí la desarrollaron, presentaban una CF más avanzada que aquellos en los que no se detectó HAP durante su seguimiento.

Los factores de riesgo vascular más frecuentes fueron la dislipemia y la HTA, presentes en un tercio de los pacientes. Así mismo, la suma de pacientes con sobrepeso (IMC=25-30) y aquellos con IMC en rango de obesidad ( $\geq 30$ ), también afectaba al 30% de los casos. Sin embargo, y a

pesar de que conocemos que en sujetos obesos se incrementa la PAPs (McQuillan 2001), en nuestro estudio, no encontramos diferencias con respecto a los valores basales de la PAPs ni con el desarrollo de HAP, entre los pacientes con que tenían sobrepeso/obesidad y los que no.

Todos los pacientes fueron sometidos a pruebas funcionales respiratorias (PFR), con valores promedio de capacidad vital forzada (CVF), volumen espirado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y de índice de Tiffreau normales. Se calculó la difusión de CO (DLCO), considerándose como normal un resultado superior al 80% de su valor predicho, encontrándose en este rango el 75% de los pacientes de la muestra.

Aunque no encontramos inicialmente diferencias significativas en la respuesta al esfuerzo entre el grupo de pacientes con disminución de la DLCO y los sujetos con DLCO normal; los valores promedios de la DLCO eran más bajos en aquellos pacientes que desarrollaron una respuesta patológica de la PAPs con el esfuerzo (grupo A), pudiendo comprobar durante el seguimiento, como aquellos pacientes con DLCO inferior al 80% del predicho tenían un riesgo 2 veces mayor que los sujetos con DLCO normal, si bien, estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

Los pacientes fueron examinados por una Unidad Especializada de Neumología para valorar el grado de neumopatía asociada a la ES. Se objetivó la presencia de neumopatía intersticial en un tercio de los pacientes de la muestra (11 casos), siendo significativamente más frecuente en las formas de ESD. En ningún caso la afectación pulmonar fue de carácter severo y tras realizarle una TACAR a estos pacientes, la mayoría de ellos presentaban un patrón intersticial típico (5 pacientes), 2 casos tenían un patrón nodulillar, 2 pacientes no mostraban alteraciones en la imagen, y un paciente tenía un patrón de vidrio deslustrado.

Pudimos comprobar como la presencia de neumopatía intersticial no influyó en la respuesta de la PAPs al ejercicio, puesto que tanto los

pacientes con elevación patológica de la PAPs al esfuerzo (grupo A) como aquellos con respuesta adecuada, presentaban neumopatía intersticial en el mismo porcentaje de casos. No obstante, y al igual que el valor de la DLCO, la presencia de neumopatía intersticial se correspondía con un riesgo casi tres veces mayor de desarrollar HAP más precozmente, aunque también sin significación estadística.

Otro aspecto de las características clínicas de los pacientes que analizamos fueron las variables referidas a parámetros bioquímicos de función renal, niveles de ácido úrico y presencia de anemia. El ácido úrico en suero es un marcador del metabolismo oxidativo deficiente del tejido periférico isquémico, y sabemos las concentraciones elevadas de ácido úrico se relacionaban con una supervivencia escasa en los pacientes con HAP (Nagaya N. et al. 1999; Voekel et al 2000).

Todos los pacientes presentaban parámetros de función renal dentro de la normalidad, los niveles medios de ácido úrico se encontraban en rango de la normalidad. Sólo en 3 pacientes, se objetivaron datos de hiperuricemia (niveles > 7,5 mg/dl), 2 de estos pacientes desarrollaron HAP, mientras que el otro no; por lo que no pudimos extraer conclusiones al respecto.

La presencia de anemia (definida por un valor de hemoglobina < 115 g/L) estaba presente en el 15% de los pacientes, y salvo una mayor tendencia a niveles algo más bajos en el grupo de pacientes con respuesta patológica de la PAPs al esfuerzo, no encontramos ninguna relación con el desarrollo posterior de HAP.

Se analizaron también los niveles de autoanticuerpos. La utilidad de los *anticuerpos antinuclerares* en el diagnóstico y pronóstico de la ES es conocida desde hace tiempo y son múltiples las referencias existentes al respecto (Steen VD 1984 y 2005; Clements PJ 1996 y 2007) y ha sido descrita en el apartado I.6.

En nuestro estudio es significativo el hecho de que los pacientes de con ESD, presentaban una *elevada positividad a los autoanticuerpos antinucleares*, tanto *antitoposimerasa*, positivos en casi la mitad de los casos, como lo anticuerpos *anticentrómero*, presentes en un 15% de los pacientes. Los pacientes con *formas limitadas*, presentaron en exclusiva, positividad a los *anticuerpos anticentrómero* (70% de los casos).

La correlación de estos datos con el desarrollo posterior de HAP durante el seguimiento, nos muestra como la positividad a antitoposimerasa (anti-Scl70) supone un riesgo casi 3 veces mayor de desarrollar HAP.

El péptido natriurético auricular y el péptido natriurético cerebral (BNP) comparten propiedades fisiológicas similares. Ambos inducen la vasodilatación y la natriuresis y son liberados por el miocardio en respuesta a la tensión de la pared.

El interés de la aplicación clínica de los péptidos natriuréticos en la observación de la insuficiencia del VD causada por HAP crónica se ha centrado en el BNP. La fase final de la síntesis del BNP consta de un precursor de elevado peso molecular, un proBNP dividido en una fracción N-terminal (NT-proBNP) biológicamente inactiva y en el propio BNP de bajo peso molecular. El NT-proBNP tiene una vida media más larga y una mejor estabilidad tanto en la sangre circulatoria como después de la toma de muestras.

Debido a esta mayor estabilidad, decidimos realizar análisis de NT-proBNP en condiciones basales, como tras el esfuerzo máximo (extrayendo la muestra sanguínea 1 minuto después de alcanzar el pico máximo de esfuerzo y coincidente con la clínica de mayor disnea del paciente).

Nagaya (Nagaya et al. 2000) demostró que un valor medio del BNP en situación basal de 150 pg/ml, distinguía entre los pacientes con buen o con mal pronóstico.

En 49 de cada 60 pacientes, la medición del BNP se repitió después de 3 meses de terapia dirigida y de nuevo el valor supramedio ( $> 180$  pg/ml) estuvo relacionado con un peor resultado a largo plazo. Otros autores (Williams et al. 2006) demostraron en un ensayo que contó con 68 pacientes con HAP asociada a esclerodermia, que niveles de NT-proBNP por debajo de una media de 553 pg/ml, se relacionaron con una mejor supervivencia a 6 meses y 1 año.

Si bien, aún son necesarios estudios más extensos para verificar los valores límite aconsejables para el NT-proBNP; para nuestro estudio decidimos establecer un punto de corte de NT-proBNP de 200 pg/ml.

Con este nivel de referencia y realizando un análisis bivalente de regresión logística, pudimos observar como aquellos pacientes con niveles basales superiores a 200 pg/ml tenían un riesgo 95 veces mayor de desarrollar HAP de forma más precoz durante el seguimiento, con resultados estadísticamente muy significativos. La sensibilidad (S) y especificidad (E) como marcador de riesgo para el desarrollo de HAP con este punto de corte, se sitúa en un 90% y 91% respectivamente, con unos valores predictivos positivo (VPP) del 82% y negativo (VPN) del 95%. Estos valores de S,E, VPP y VPN son más bajos si nos referimos a los valores de NT-proBNP post-esfuerzo. Pensamos que este hecho puede deberse a que la elevación del BNP con el ejercicio es secundaria tanto al incremento de la PAP como de las presiones de llenado de VI por alteración de la función diastólica y de ahí, que el aumento de los péptidos natriuréticos con el esfuerzo no sea tan útil para discriminar entre HAP y disfunción diastólica, puesto que ambas entidades son responsables de la elevación del NT-proBNP.

Como era de esperar, todos los controles sanos, tenían niveles de NT-proBNP dentro de la normalidad (<90 pg/ml).

Tras el estudio de las principales características clínicas y analíticas de los pacientes de nuestro estudio, todos fueron sometidos a una ecocardiografía basal para constatar la normalidad de la PAPs en reposo. Optamos por definir una PAPs en reposo como normal, en función del valor del gradiente máximo de regurgitación tricúspide (RT), puesto que de esta forma evitaríamos la variabilidad en el cálculo de la PAPs resultante de la suma de la presión en aurícula derecha (AD) estimada por el tamaño y colapso inspiratorio de la vena cava inferior.

Definimos como normal un gradiente máximo de RT menor a 35 mm Hg, y asumimos una presión de AD fija de 5 mm Hg; de este modo en términos absolutos se establecería el punto de corte de la normalidad en 40 mm Hg de PAPs, acorde con los puntos de corte descritos en los principales estudios de prevalencia de HAP descritos en la literatura (Koh 1996, Battle 1996, Wigley 2005, Pope 2005, Hachulla 2005, Launay 2007).

Constatamos que los pacientes con ESD partían de valores basales de PAPs algo más elevados que aquellos con ESL, y como hemos podido comprobar en los resultados finales, este dato debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer como marcador de riesgo el valor de la PAPs basal, puesto que aun estando dentro del rango de la normalidad, es posible que valores iguales o superiores a 30 mm Hg de PAPs en reposo supongan un riesgo mayor de desarrollar HAP con el tiempo, y quizá debamos someter a estos pacientes con PAPs basal límite, a un seguimiento más estricto.

Entre otras características ecocardiográficas basales, analizamos la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), siendo normal en todos los casos. Registramos parámetros de función diastólica, empleando en nuestro caso el patrón de llenado mitral y el cociente entre la velocidad pico de la onda E mitral con la onda E' del doppler tisular del anillo mitral.

Aunque no era el objetivo principal de nuestro trabajo el estudio de la función diastólica del VI de nuestros pacientes, quisimos constatar aquellos casos en los que existieran datos sugestivos de disfunción diastólica significativa, ya que como es sabido, hasta el 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave del ventrículo izquierdo (VI) y hasta el 70% de los pacientes con disfunción diastólica aislada del VI pueden presentar HAP (Ghio 2001).

El incremento de las presiones de llenado del VI induce el desarrollo de HAP por transmisión pasiva retrógrada de la presión, y también puede generar HAP por incremento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) al aumentar el tono vasomotor de las arterias pulmonares y estimular el remodelado estructural obstructivo de los vasos de resistencia pulmonares (Delgado 2005).

En nuestra muestra, el patrón de llenado mitral más frecuentemente encontrado fue el de alteración de la relajación o grado I de disfunción diastólica (relación  $E/A < 1$ ), seguido del patrón de llenado mitral normal. Si analizamos el subgrupo de pacientes con antecedentes de hipertensión arterial (HTA), observamos como todos los pacientes tenían un patrón de llenado mitral alterado, aunque de grado ligero en la mayoría de los casos.

Sin embargo, el patrón de llenado mitral no es suficiente como indicador de disfunción diastólica y como se expuso en el capítulo de resultados, a pesar de que la mayoría de los pacientes presentaban un patrón basal de llenado mitral tipo alteración de la relajación, este hallazgo no debe traducirse como la existencia inequívoca de una disfunción diastólica significativa, puesto que dicho patrón se modifica con los años, adquiriendo la morfología descrita de onda  $E < A$  conforme aumenta la edad, y es por tanto un patrón frecuentemente encontrado de manera fisiológica en personas mayores de 60 años, como es el caso de un número importante de los pacientes de nuestro estudio. Además, en ningún caso se

encontraron datos de disfunción diastólica severa, que vendría reflejada por un patrón de llenado mitral restrictivo.

No obstante, consideramos que hay que tener en cuenta los parámetros de función diastólica en estos pacientes y no contentarnos con la normalidad de la función sistólica, puesto que como pudimos comprobar tras el análisis de los resultados, la presencia de parámetros ecocardiográficos indicativos de disfunción diastólica, sugieren un riesgo entre 2 y 4 veces mayor de desarrollar HAP más precozmente que aquellos pacientes que tienen una función diastólica normal.

El análisis retrospectivo de los parámetros ecocardiográficos basales de función de ventrículo derecho (VD), mostró como aquellos pacientes que desarrollaron HAP durante el seguimiento, partían con diámetros telediastólicos (DTD) y telesistólicos (DTS) de VD mayores, si bien, el análisis de regresión logística no mostró la existencia de correlación entre los valores basales y riesgo de desarrollo de HAP.

Otro parámetro que tuvimos en cuenta fue el análisis del índice Tei. El índice de Tei es un parámetro ecocardiográfico de fácil determinación y que permite evaluar la función ventricular, tanto sistólica como diastólica. Este índice ha demostrado su utilidad, tanto en el ventrículo izquierdo como en el derecho. No está prácticamente influido por la frecuencia cardíaca ni la precarga, por lo que no requiere normalización, y muestra una correlación con la gravedad de la clínica y la supervivencia (Tei C 1996).

En nuestra muestra, el valor basal promedio del índice Tei era de 0,2. No encontramos relación entre los valores basales y la capacidad de esfuerzo (Tabla 19), si bien, aquellos pacientes con un índice Tei basal  $> 0,24$ , tenían un riesgo dos veces mayor de desarrollar HAP de forma más precoz que los pacientes con valores de índice Tei  $< 0,24$ , aunque sin diferencias significativas.



Todo lo expuesto hasta ahora, hace referencia a las características basales de los pacientes del estudio, tanto clínicas como datos ecocardiográficos y analíticos. De todo ello, podemos resumir que una edad más avanzada junto con la presencia de una PAPs en reposo en los límites altos de la normalidad (25-35 mm Hg) y unos niveles de NT-proBNP superiores a 200 pg/ml constituirían parámetros válidos para identificar a aquellos pacientes con ES que tienen mayor riesgo de desarrollar HAP de forma más precoz en el curso de la enfermedad.

Nuestra hipótesis de trabajo parte del hecho de que los pacientes con una respuesta patológica de la PAPs al ejercicio tienen más riesgo de desarrollar HAP de forma más precoz que los pacientes cuya respuesta al ejercicio es propia de una adaptación fisiológica al mismo.

Esto significaría que el test de esfuerzo podría ser muy útil para identificar a un grupo de pacientes de alto riesgo en el caso de que dicha respuesta sea patológica. En base a esta hipótesis, sometimos a todos los pacientes de la muestra de estudio al test de esfuerzo sobre cicloergómetro de posición modificable.

Dicha técnica novedosa y hasta lo que conocemos actualmente, el Servicio de Cardiología del Hospital Virgen del Rocío ha sido pionera en incorporar en nuestro medio, permite mantener el decúbito lateral izquierdo durante la realización del ejercicio, evitando la caída de la PAPs máxima tras cesar la actividad física, ya que es tomada en el mismo pico de esfuerzo sin tener que modificar la posición del paciente como ocurriría en el caso de realizar el ejercicio sobre tapiz rodante o sobre bicicleta convencional.

Se empleó el Protocolo de Bruce adaptado a cicloergómetro, con incremento cada 3 minutos de la resistencia al pedaleo equivalentes a 25 Watios de potencia. Los pacientes realizaron ejercicio hasta el agotamiento, intentando alcanzar en cada caso la frecuencia máxima prevista o en su

defecto la submáxima, definida como el 85% de su frecuencia máxima teórica obtenida por la diferencia de 220 menos la edad. Todos los pacientes superaron los 6 minutos de ejercicio (más de 2 etapas) y alcanzaron en más de la mitad de los casos su frecuencia máxima prevista, llegando a la frecuencia submáxima en el resto de los casos.

Por tanto, el nivel de ejercicio de los pacientes se consideró valorable y representativo, y no supuso un factor de confusión para el análisis final de resultados, disipando nuestros temores iniciales a la presencia de un sesgo relacionado con la capacidad de esfuerzo de cada paciente.

Pudimos comprobar también, como no hubo diferencias significativas en cuanto al tiempo de ejercicio y METS totales realizados entre los pacientes que desarrollaron HAP en el seguimiento frente a los que no la desarrollaron.

Si bien el papel del ecocardiograma de estrés en pacientes con ES ya ha sido analizado previamente en estudios anteriores al respecto por autores como Collins (Collins et al. 2006) y Alkotob (Alkotob et al. 2006) en donde encuentran un alto porcentaje de HAP inducida por el ejercicio (44% y 46% respectivamente para un valor promedio de PAPs > 35 mm Hg); hay que decir que, estos estudios están limitados por el hecho de que se consideró simplemente el incremento de la PAPs para diagnosticar HAP. Con el esfuerzo, se incrementó el valor medio del gradiente máximo de RT en más de 20 mm Hg y por lo tanto el valor de la PAPs resultante.

En el estudio de Collins, se realizó ecocardiograma de esfuerzo a 51 pacientes con enfermedades autoinmunes (17% padecían ES, todos con formas difusa). Más del 60% estaba en CF II de la NYHA y el valor medio de la DLCO fue del 73% de su valor predicho.

Partiendo de un valor de PAPs medio de 25 mm Hg, y tomando como constante un valor de presión en AD fijo de 10 mm Hg, obtuvo una

prevalencia de HAP con el esfuerzo cercana al 80% en los pacientes con ES si establecía un punto de corte de HAP en una PAPs > 30 mmHg, si subía a > 35 mm Hg era del 44% y si el punto de corte se establecía en > 55 mm Hg, la prevalencia disminuía a un 11%.

Alkotob estudió a 65 pacientes con ES exclusivamente, tanto con formas limitadas como difusas, con unos valores medios de DLCO más bajos (60% del valor predicho) y tras aplicar un protocolo de Bruce, observó un incremento medio aproximado de 15 mm Hg de PAPs con el esfuerzo sobre los valores basales, estimando una prevalencia de HAP del 46% definida por un punto de corte de PAPs > 40 mm Hg.

En nuestro estudio, similar al realizado por Alkotob, podemos comprobar como con el esfuerzo, el valor medio de la PAPs se incrementa en más de 20 mm Hg sobre su valor medio basal (fig. 82), existiendo una correlación lineal entre los valores de la PAPs basal y los obtenidos con el ejercicio ( $r=0,518$ ,  $p=0,0001$ ) (fig.96). La prevalencia de HAP con el esfuerzo varía en función del punto de corte que definamos; así pues, en nuestro estudio, si establecemos el punto de corte en > 35 mm Hg de PAPs, obtendríamos una prevalencia de HAP con el esfuerzo cercana al 80%; disminuyendo a un 64% si la definimos como > 45 mm Hg y siendo del 18% si establecemos el punto de corte en > 65 mm Hg.

Sin embargo, a diferencia de estos autores, nosotros consideramos que la simple medición del valor de la PAPs desarrollada con el esfuerzo no es suficiente para definir la presencia de HAP, puesto que sabemos que la PAPs aumenta con el ejercicio y en sujetos sanos puede llegar a superar niveles > 60 mm Hg (Hachulla et al. 2005). Esta afirmación la comprobamos sobre el terreno al realizar el mismo test de esfuerzo a controles sanos, en donde llegamos a obtener registros de gradiente máximo transtricuspídeo de 50 mm Hg (fig. 105) que traducirían valores de PAPs de 55-60 mm Hg en función del valor sumatorio de la presión de AD (+5 ò +10 mm Hg).

Este incremento de la PAPs con el esfuerzo observado en sujetos sanos es secundario al aumento del gasto cardíaco sin que aumente las resistencias vasculares pulmonares (RVP) (Bidart et al 2007).

Como se describió en los apartados III y V.6.3, la incorporación del cálculo de las RVP por el método descrito por Abbas (Abbas et al 2003), mediante el cociente entre la velocidad máxima de RT y la integral velocidad-Tiempo del flujo transpulmonar, define a aquellos pacientes que elevan la PAPs de forma secundaria a un incremento de las RVP, diferenciándolos de los que lo hacen por incremento del gasto cardíaco, como ocurre en los sujetos sanos y deportistas. El valor de corte para este cociente se establece en 0,2 con una sensibilidad del 77% y especificidad del 81% para identificar una RVP > 2 unidades Wood (UW) cuando es >0,2.

Al aplicar este planteamiento a nuestra población de estudio, tras realizar todos los pacientes el test de esfuerzo, obtuvimos en 9 pacientes (27,3%) (fig 85) una respuesta patológica de la PAPs al esfuerzo (cociente > 0,2). A partir de aquí definimos 2 grupos de pacientes, los anteriormente expuestos grupo A) y los aquellos cuyo cociente era < 0,2 y por tanto asumimos que la respuesta de la PAPs al ejercicio era adaptativa a un incremento del gasto cardíaco (grupo B).

Dicho de otro modo, la prevalencia de HAP con el esfuerzo en nuestro estudio fue del 27,3%, asumiendo la definición propuesta para HAP de esfuerzo como aquella elevación de la PAPs secundaria al incremento de las RVP.

En los apartados VI.5 a VI.8, se realiza un análisis descriptivo amplio, esta vez estudiando cada grupo por separado, para identificar las características clínicas, analíticas y ecocardiográficas basales que pudieran estar relacionadas con la respuesta obtenida en el test de esfuerzo.

Tras el seguimiento realizado, observamos cuantos pacientes desarrollaron HAP, y a éstos los consideramos como grupo Problema. Como era esperable, la mayoría de los pacientes del grupo Problema, son pacientes del grupo A, y como veremos más adelante, el hecho de pertenecer al grupo A, o lo que es lo mismo, haber tenido una respuesta patológica de la PAPs en la prueba de esfuerzo, constituye el principal marcador de riesgo en el desarrollo precoz de HAP.

El análisis descriptivo de nuestra muestra nos permite exponer que aquellos pacientes que desarrollaron HAP secundaria al incremento de las RVP en el test de esfuerzo, tiene más años de evolución de su enfermedad (Tabla 15), presentan mayor positividad a autoanticuerpos anti Scl-70 (fig 87) y son incluso menos obesos (Tabla 16). Parten de una peor clase funcional (fig. 88) y tienen niveles más elevados de NT-proBNP en condiciones basales (fig.89). Dentro de los parámetros ecocardiográficos basales, destaca únicamente el valor de la PAPs en reposo, que fue significativamente mayor en estos pacientes (aunque dentro del rango de la normalidad) (fig.90).

Como antes se ha dicho, el valor de la PAPs al esfuerzo se incrementó en la mayoría de los pacientes. Observamos como existe una relación directa entre los valores de PAPs al esfuerzo y una respuesta patológica de la misma, de forma que los pacientes que incrementaron sus RVP, llegaron a valores más altos de PAPs que aquellos que tuvieron una respuesta adaptativa (fig 94). De igual forma, los pacientes del grupo A, elevaron significativamente más los niveles de NT-proBNP tras el máximo esfuerzo (fig.95).

Durante el seguimiento, los pacientes del grupo A, presentaron peor clase funcional, mayor índice de alteración de los parámetros ecocardiográficos de función diastólica como aquellos los correspondientes

con la valoración y función de VD (Tabla 20) y lo que es más representativo, desarrollaron con mayor frecuencia HAP (fig.98).

Como resumen de todo lo expuesto anteriormente podemos decir, que los pacientes que desarrollaron HAP y fueron denominados como grupo Problema, tienen como características clínicas más representativas el tener una edad más avanzada, llevar más tiempo de evolución de la enfermedad, con una tendencia ligeramente mayor a padecer formas difusas de ES, mayor grado de afectación intersticial pulmonar y a estar en peor clase funcional.

Dentro de los parámetros bioquímicos, destaca una mayor positividad a autoanticuerpos, tanto los anticentrómero como los antitopoisomerasa y lo que es más significativo, presentan una elevación significativamente mayor de los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos.

Entre las características basales ecocardiográficas de estos pacientes, diremos que parten de valores de PAPs que se encuentran en los límites altos de la normalidad, y con el esfuerzo alcanzan valores absolutos de PAPs y péptido natriuréticos significativamente mayores. No solamente elevan la PAPs con el esfuerzo, sino que además lo hacen a expensas de un incremento notable de las RVP, siendo esta respuesta que hemos definido como patológica, el principal marcador de riesgo de estos pacientes, con un riesgo de desarrollar HAP casi 90 veces superior a aquellos pacientes en los que no obtuvimos datos sugestivos de elevación de las RVP en la ecocardiografía de esfuerzo.

Así mismo, los pacientes que han desarrollado HAP en el seguimiento lo han hecho en un tiempo medio relativamente pequeño, puesto que la mayoría de ellos ya mostraban un incremento de los valores absolutos de PAPs a los 6 meses del inicio del estudio, confirmándose durante el seguimiento posterior la elevación persistente de la PAPs junto con el resto de parámetros ecocardiográficos correspondientes a la valoración funcional

del VD (mayor dilatación de cavidades derechas, índice Tei elevado), y del mismo modo, observamos como los pacientes que desarrollaron HAP, presentaban un empeoramiento de su CF con respecto a la situación inicial.

A pesar de los resultados que hemos obtenido y las conclusiones que podemos extraer de ellos, tenemos que tener en cuenta las limitaciones que nos encontramos en nuestro estudio. La principal es sin duda el número de pacientes de la muestra, que si bien constituye un grupo representativo para una entidad rara, es insuficiente en algunos casos para obtener la suficiente potencia estadística en los test aplicados al respecto; no obstante, obtuvimos significación estadística en las variables principales de nuestro estudio.

Otro aspecto a tener en cuenta es que la muestra de pacientes no es completamente homogénea en lo referente a las características clínicas, como la edad o el tiempo de evolución; sin embargo pensamos que si hubiéramos seleccionado a pacientes con similar edad media y mismo tiempo de evolución, podríamos haber cometido un sesgo de selección al participar activamente en la misma, y por otro lado, la validez externa del estudio y su posterior aplicación al resto de pacientes estaría en entredicho. Como explicamos en la metodología, una vez que se ideó el estudio, establecimos un tiempo para la inclusión de pacientes en él en base a los criterios de selección (disnea de esfuerzo sin datos de HAP) y exclusión. Todos los pacientes fueron seguidos clínicamente en la Unidad de Hipertensión Pulmonar y Colagenosis de nuestro Centro y aceptaban, mediante consentimiento informado, someterse al protocolo de estudio.

Otro aspecto que nos preocupaba al inicio del estudio era la capacidad de respuesta al ejercicio de los pacientes, que como hemos visto, al existir pacientes considerablemente más jóvenes que otros, con distinto grado de afectación intersticial y seguramente con distinto nivel de entrenamiento; esto podría provocar que los resultados del test de esfuerzo no fueran

homogéneos en cuanto a que no llegaran a ser valorables en algunos pacientes (por mayor edad, problemas asociados de tipo mecánico, falta de entrenamiento, etc). Por ello, intentamos realizar un ejercicio lo suficientemente representativo para cada paciente, que reprodujera un esfuerzo superior al que realiza en su actividad cotidiana, y como hemos expuesto en los resultados, alcanzamos un nivel de ejercicio muy representativo en todos los casos y sin diferencias entre los pacientes que desarrollaron HAP como los que no.

Otra limitación que presenta el estudio es la incompleta realización de cateterismos a todos los pacientes con HAP. Tanto la falta de consentimiento como las limitaciones técnicas han limitado nuestro número de estudios hemodinámicos, pero no por ello le resta validez a los resultados obtenidos, puesto que confirman los datos que habíamos obtenido con la valoración no invasiva.

Las últimas recomendaciones para la valoración de la HAP de cualquier etiología mediante ecocardiografía transtorácica, publicadas recientemente en las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (Galié N. et al 2009), tiempo después de iniciado nuestro estudio; exponen una conclusión escueta relativa al empleo de la ecocardiografía de esfuerzo para identificar casos de HAP durante el ejercicio, y concluyen que por falta de datos de confirmación diagnóstica, no recomiendan el uso sistemático de la ecocardiografía de esfuerzo en el proceso diagnóstico de HAP.

Sin embargo, consideramos que la ecocardiografía de esfuerzo es una técnica útil para identificar pacientes de mayor riesgo de desarrollar HAP, y aún siendo necesarios más estudios al respecto, creemos que los resultados de nuestro trabajo aportan una validez no despreciable al uso de una técnica sencilla y asequible como es la ecocardiografía de esfuerzo, capaz de reproducir una situación fisiológica como el ejercicio físico y junto



con el análisis de los péptidos natriuréticos, aportan una información muy interesante al clínico en su práctica diaria.

Los pacientes con ES desarrollan HAP, esto condiciona su capacidad funcional, empeorando su calidad de vida y si podemos reconocer a aquellos pacientes especialmente vulnerables, adelantándonos al curso de la enfermedad, habremos conseguido un pequeño avance en el todavía incierto universo de las colagenopatías y de la hipertensión pulmonar.

Aunque nuestro estudio no fue diseñado para ello, el empleo de esta técnica en los pacientes indicados, podría ser útil para identificar y seleccionar a aquellos enfermos que se podrían beneficiar de la aplicación de una terapéutica específica frente a la HAP iniciada en las fases iniciales de la enfermedad o incluso en estadios pre-hipertensivos cuando aún los valores de la PAPs medida por ecocardiografía basal se encuentra en rango de normalidad pero la desarrollan al esfuerzo; evitando así la inevitable instauración de la HAP con sus deletéreas consecuencias.

Como es lógico, son necesarios más estudios con un diseño y objetivos específicos en este sentido para poder establecer una indicación clara de tratamiento de la HAP

Desgraciadamente, la esclerodermia sigue siendo hoy por hoy una enfermedad incurable, y la hipertensión pulmonar su peor enemiga, pero no por ello deja de ser tratable, y probablemente si conseguimos modificar el curso de la misma lleguemos a algún día a compartir la alegría de Carlo Curzio en <<*el caso felicemente curato in questo grande Ospedale degl'Incurabili*>> , porque al menos hallamos sido capaces de proporcionar una vida normal a nuestros pacientes.

## VIII. CONCLUSIONES

---

## VIII. CONCLUSIONES

1ª.- La ecocardiografía de esfuerzo y el análisis de los péptidos natriuréticos plasmáticos, constituyen una herramienta útil en nuestro medio para identificar a los pacientes con esclerosis sistémica con mayor riesgo de desarrollar HAP más precozmente.

2ª.- Durante el ejercicio se produce una elevación de la presión arterial pulmonar sistólica en los pacientes de nuestra serie, existiendo una relación directamente proporcional entre el valor máximo de la PAPs obtenida con el esfuerzo y el valor de PAPs del que se parte en situación de reposo.

3ª.- En los pacientes de nuestro estudio, la medición aislada de un valor elevado de PAPs con el ejercicio mediante ecocardiografía, no es suficiente para definir la aparición de hipertensión arterial pulmonar con el esfuerzo, siendo necesario conocer el comportamiento de las resistencias vasculares pulmonares con el ejercicio.

4ª.- En nuestra serie de pacientes estudiados, partiendo de una presión arterial pulmonar basal normal, la elevación de la misma con el ejercicio, secundaria al incremento de las RVP y medida por ecocardiografía de esfuerzo, constituye un marcador de riesgo para el desarrollo de HAP de forma más precoz, frente aquellos pacientes con ES que incrementan la PAPs con el esfuerzo por aumento adaptativo del gasto cardíaco pulmonar.

5ª.- La presencia de niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos (NT-proBNP) elevados en los pacientes de nuestro estudio, establece un riesgo casi cien veces mayor de desarrollar HAP de forma más precoz, que en aquellos pacientes con niveles normales de NT-proBNP.

6ª.- Los pacientes de nuestra muestra con edad superior a 60 años presentan el doble de riesgo de padecer HAP de forma más precoz que aquellos con una edad inferior a ésta.

7ª.- La presencia de una forma difusa de ES, un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, la positividad a autoanticuerpos antitopoisomerasa y la presencia de afectación intersticial pulmonar en los pacientes con ES de nuestra serie, asocia una tendencia a un mayor riesgo de desarrollar HAP más precozmente.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

---

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACCP consensus statement. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104:236-50.
2. Abbas AE, Fortuina FD, Nelson B et al. A Simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *J. Am Coll Cardiol.* 2003.41(6): 1021-7.
3. Abbas AE, Fortuin FD, Patel B, Moreno CA, Schiller NB, Lester SJ. Noninvasive measurement of systemic vascular resistance using Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004 Aug;17(8):834-8.
4. Abu-Sakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J Rheumatol* 1995; 22: 2100-2.
5. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.
6. Alfakih K, Plein S, Thiele H, Jones T, Ridgway JP, Sivananthan M. Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging.* 2003;17:323-9.
7. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA, Katsetos MC, Rothfield N, Hager WD, Foley RJ, Silverman DI. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest.* 2006 Jul;130(1):176-81.
8. Allanore Y, Avouac J, Wipff J et al. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 607-15.
9. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, Geiran O, Guevara C, Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98: 525-529.
10. Auger WR, Kim NH, Kerr KM, Test VJ et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 255- 269.
11. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28:43-57.
12. Avouac J, Guerini H, Wipff J et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006; 65: 1088-92.

13. Badesch BD, Tapson VF, Mc Goon M et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132: 425-34.
14. Badesch BD, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-22.
15. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S55-6
16. Barberá JA, Peces-Barba G, Agusti AG, Izquierdo JL et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch. Bronconeumol* 2001; 37:297-316.
17. Barberá JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martínez A et al. Estándares asistenciales en Hipertensión Pulmonar. Documento de Consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol* 2008. 61(2): 170-84.
18. Barst RJ, Rubin LJ, Mc Goon. Survival in primary pulmonary hypertension with long term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern med* 1994; 121: 409-15.
19. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296-302.
20. Barst RJ, Mc Goon M, McLaughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-25.
21. Barst RJ, Mc Goon M, Torbicki A, Sitbon O et al. Diagnosis and Differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004(43);12:40S-47S.
22. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996; 110: 1515-9.
23. Bidart C, Abbas A, Parish J, Chaliki H et al. The Noninvasive Evaluation of Exercise-induced Changes in Pulmonary Artery Pressure and Pulmonary Vascular Resistance. *J Amm Soc Echocardiogr* 2007;20:270-275.
24. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur heart J* 2005; 26: 1993-9.

25. Borg GAV. Psychological basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14:377-81.
26. Borgeson DD, Sewars JB, Miller FA Jr et al. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996; 9: 832-7.
27. Bossone E, Rubenfire M, Bach S, Ricciardi M et al. Range of Tricuspid Regurgitation Velocity at Rest and During Exercise in normal Adult Men: Implications for the Diagnosis of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1662-1666.
28. Boxt LM, Katz J, Kolb T, Czegledy FP et al. Direct quantitation of right ventricular volumes with nuclear magnetic resonance imaging in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1508-15.
29. British Cardiac Society Guidelines. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86 (Suppl I):I1-I13.
30. Budhijara R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 159-65.
31. Callejas JL, Moreno E, Martín P et al. Stress-induced systolic hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2007; 131:1267.
32. Callejas JL, Moreno E, de la Fuente PM et al. Prevalence of Exercise Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. *J Rheumatol* 2008 Sep ; 35 (9):1812-6
33. Carrington M, Murphy NF, Strange G, Peacock A et al. Prognostic impact of pulmonary arterial hypertension: A population-based analysis. *Int J Cardiol* 2008; 124: 183-7.
34. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358:1119-23.
35. Chaouat A, Coulet F, Favre C et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; 59: 446-8.
36. Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events. *Ann Med* 2007; 39: 42-53.
37. Christman BW, McPherson CD, Newam JH et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327: 70-5.
38. Coleiro B, Marchall SE, Denton CP et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001; 40: 1038-43.



39. Collins N, Bastian B, Quiqueree L, Jones C et al. Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity and Screening Evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiography* 2006;7:439-446.
40. Corbin JD, Francis SH. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem* 1999; 274: 13729-32.
41. Cotes JE, Lung function: assessment and application in medicine. Oxford, *Blackwell Scientific Publications*, 1993.
42. Cotrim C, Simoes O, Loureiro MJ, Cordeiro P et al. Stress echocardiography in the evaluation of exercise physiology in patients with severe arterial pulmonary hypertension. New methodology. *Rev Port cardiol* 2005;24(12):1451-1460.
43. Cotrim C, Cordeiro A, Loureiro MJ, Santos M et al. Exercise Stress Echocardiography for detection of Pulmonary Arterial Hypertension in a Patient with systemic sclerosis. *Rev Port cardiol* 2006;25(2):199- 203.
44. Cowan KN, Heilbut A, Humpl T et al. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med* 2000; 6: 698-702.
45. Clements PJ, Furst DE. Systemic Sclerosis. Baltimore: *Williams and Wilkins*; 1996.
46. 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; 7
47. Cruz M, Gonzalez F, Troncoso E et al. Detection of coronary cold induced ischaemia by cardiac SPECT with 99mTc tetrofosmin in a patient with limited scleroderma. *Med Clin* 2000; 115: 758-9.
48. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-9.
49. Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L et al. The evaluation of pulmonary hypertension using right ventricular myocardial isovolumic relaxation time. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18: 1113-20.
50. Dantzker DR, Bower JS. Mechanism of gas exchange abnormality in patients with chronic obliterative pulmonary vascular disease. *J Clin Invest* 1979; 64:1050-5.
51. Dantzker DR, Bower JS. Pulmonary vascular tone improves ventilation/perfusion matching in obliterative pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 1981; 51: 607-13.

52. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:1011-6
53. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997; 36: 239.
54. Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29(2):335-49.
55. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G et al. Surgical treatment/Interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (suppl.): 63S- 71S.
56. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2003; 22: 358-63.
57. Dresdale DT, Schultz M, Michton RJ. Primary Pulmonary Hypertension: clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951; 11: 686-705.
58. Du L, Sullivan CC, Chu D et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Eng J Med.* 2003; 348: 500-9.
59. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 2001; 108: 1141-50.
60. Eddahibi S et al. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559-1572.
61. Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L et al. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 82: 841-7.
62. Ernade, Huez, Leroux, Barthelet et al. Right ventricular function and prognosis in severe pulmonary hypertension; a strain imaging study. *Eur Heart J* 2007; 28 (suppl): 430.
63. Ewert R, Optiz C, Wensel R et al. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. *Z Kardiol* 2000; 89; 987-99.
64. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N et al. Two-dimensional and Doppler-echocardiography and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.

65. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001; 345: 1465-72.
66. Fernández J, Zulueta T, Reyes JR, Castillo MJ, Sánchez-Román J. Pulmonary capillary hemangiomatosis as cause of pulmonary hypertension in a young woman with clinical and biological criteria of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1998; 26: 231-3.
67. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1.012 italian patients. *Medicine Baltimore* 2002; 81: 139-53.
68. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129: 1313-1321.
69. Foote RS, Pearlman JD, Siegel AH, Yeo KT. Detection of exercise-induced ischemia by changes in B-type natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1980-7.
70. Follonosa V, Simeon P. Esclerodermia. *Med Clin* 2004; 122(11): 418-9.
71. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 1034-1041.
72. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 96: 2782-4.
73. Fries R, Shariat K, Von Wilmowsky H et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;8: 2980-5.
74. Furst DE. Rational therapy in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000; 12: 540
75. Fuster V, Steele PM, Edwards WD et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70: 580-7.
76. Gaine SP, Rubin LJ, Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719-25.
77. Galié N, Ussia G, Passarelli P et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: A55-62.
78. Galié N, Manes A, Branzi A. The new clinical trial on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2002; 20: 1037-49.

79. Galié N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39: 1496-1502.
80. Galié N, Manes A, Brazi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003; 2: 123-37.
81. Galié N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res*. 2004; 61: 227-37.
82. Galié N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(24):2243-78.
83. Galié N et al. Guía de Práctica Clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009 (12):1464.e1-e58.
84. García-Hernández FJ, Ocaña-Medina C, Mateos Romero L, Martínez Martínez A, Bautista Lorite A, Santos Ramos B, Sánchez-Román J. Tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil en pacientes con hipertensión arterial pulmonar: descripción de 4 casos. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122:64-6.
85. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with advanced heart failure. *Eur heart J* 2003;24(19):1735-1743.
86. Garrido-Rasco R, González-Léon R, Ocaña-Medina C, García-Hernández F et al. Características histológicas de las lesiones vasculares en la hipertensión arterial pulmonar asociada en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clin Esp* 2006; 206 (Supl): 166-67.
87. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 1-8.
88. Ghio S, Gavazzi A, Campana C et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:183-8.
89. Gibbs J. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63(2):1S-41S.
90. Gladman DD, Kung TN, Siannis F et al. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *J Rheumatol* 2005; 32: 1481-7.
91. Gómez-Sánchez MA, Barberá MIR J, Escribano Subías P et al. Documento de Consenso sobre Hipertensión Arterial Pulmonar entre las Sociedades

Españolas de Cardiología (SEC) y de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). M-30481-2002

92. Graspá, Bradlow, Dawson, Howard et al. The use of real time 3D echocardiography and cardiac magnetic resonance in pulmonary hypertensive patients: promising imaging modalities. *Eur Heart J* 2007; 28 (suppl): 430.
93. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, Smith G, Klein H, Pennell D. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J*. 2004;147:218-22.
94. Grünig E, Janssen B, Mereles D, Barth U et al. Abnormal Pulmonary Artery Pressure response in asymptomatic Carriers of Primary Pulmonary Hypertension Gene. *Circulation* 2000;102:1145-1150.
95. Grünig E, Weissman S, Ehlken N et al. Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 2009; 119: 1747-57.
96. Hachulla E. Treatment of pulmonary arterial hypertension associated to systemic sclerosis. *Rev Med Interne* 2004;25(3):195-200.
97. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P et al. Early Detection of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. A French Nationwide Prospective Multicenter Study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
98. Hatano S, Srasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO 1975.
99. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.
100. Hinderliter AL, Willis PW, Long W, Clarke WR et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84: 481-4.
101. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 23: 176-82.
102. Hoeper MM, Tongers J, Leppert A, Baus S et al. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 502-507.

- 103.Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J*. 2003; 22: 330-4.
- 104.Hoeper MM, Rubin LJ. Update in pulmonary hypertension 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173(5): 499-505.
- 105.Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin L. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 113: 2001-2020.
- 106.Humbert M, Morrell N, Archer S et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: S13-24.
- 107.Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M et al. Pulmonary arterial hypertension in France. Result from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1023-30.
- 108.Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J et al. Immunossuppressive therapy in lupus and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008; 58:521-31.
- 109.Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 1999; 31: 195-214.
- 110.Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123: 344–50.
- 111.Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005 ;95:199-203.
- 112.Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005;128: 2355-2362.
- 113.Kim NS, Channick R, Rubin LJ. Successful withdrawal of chronic epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 124: 1612-5.
- 114.Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, Trulock EP et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (suppl.): 73S-80S.
- 115.Klings ES, Hill NS, Leong MH, Simms RW et al. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. Short and long term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum* 1999; 42:2638-45.
- 116.Kovacs G, Berghold A, Scheild S et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects. A systematic review. *Eur Respir J* 2009; doi: 10.1183/09031936.00145608

- 117.Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG, Doyle TP, Loyd JE, Robbins IM. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167: 580-586.
- 118.Kuo PC, Johnson LB, Pltkin JS et al. Continuous intravenous infusion of epoprostenol for the treatment of portopulmonary hypertension. *Trasplantation* 1997; 63: 604-6.
- 119.Kurzyna M, Dabrowski M, Torbicki A, Burakowski J et al. Atrial septostomy for severe pulmonary hypertension. *Kardiol Pol* 2003; 58: 27-30.
- 120.Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet.* 2000.
- 121.Laney AS, De Marco T, Peter JS, Malloy M et al. Kaposi sarcoma-associated herpesvirus and primary and secondary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 762-7.
- 122.Lázaro MT, Escribano P, Pombo M, Dalmau R et al., Continuous subcutaneous infusión of UT-15 (stable prostacyclin analogue) in severe pulmonary hypertension: long-term outcome. Abstract P1716. European Society of Cardiology XXIII Congress. Stockholm, Sweden 2001.
- 123.Lederer DJ, Horn EM, Rosenzweig EB et al. Plasma serotonin levels are normal in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21: 112-114.
- 124.Lee KS, Abbas AE, Khandheria BK, Lester SJ. Echocardiographic assessment of right heart hemodynamic parameters. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007; 20: 773-82.
- 125.Lee SD, Shroyer KR, Markham N, Cool CD et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-34.
- 126.Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Inter Med* 2005; 258: 199-215.
- 127.LeRoy EC: Pulmonary hypertension: the bête noire of the diffuse connective tissue diseases. *Am J Med* 1991; 90: 539-40.
- 128.LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1573-6.
- 129.Ley S, Kreitner KF, Fink C et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004; 14: 359-68.

130. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:764-770.
131. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham Jr TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function, and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 1999;1:7-21.
132. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 453-9.
133. Machado RD, Aldred MA, James V et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27:121-32.
134. Magnant J, Diot E. Systemic sclerosis: epidemiology and environmental factors. *Presse Med* 2006; 35: 1894-901.
135. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK et al. The measurement of dyspnea: contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85:751-8).
136. Manes A, Tantini B, Galié N et al. Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 223A.
137. Mathew R, Huang J, Gewitz MH. Caveolin-1 and eNOs interrelationship: a new perspective in pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2007; 15: 143-9
138. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc m Thorac Soc* 2006; 3: 589-593.
139. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:239-54
140. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension (ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines). *Chest* 2004; 126:78S-92S.
141. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM et al. Reduction in pulmonary vascular resistance with long term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.



142. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM et al. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-3.
143. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106: 1477-1482.
144. McLaughlin VV, Gaine SP, Barst RJ et al. Efficacy and safety of treprostinil: an epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41: 293-299.
145. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004 ; 126(Supl 1) 78S-92S.
146. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005;25: 244-249.
147. McLaughlin VV, McGoon M. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2006;114:1417-1431
148. McLure LE, Peacock AJ. Imaging the heart in pulmonary hypertension. *Int J Clin Pract* 2007; 61(suppl 156): 15-26.
149. McQuillian BM, Picard M, Leavit M, Weyman A. Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects. *Circulation* 2001;104:2797-2802.
150. Melot C, Naeije R, Mols P, Vandebossche JL et al. Effects of nifedipine on ventilation/perfusion matching in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 83:203-7.
151. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Crit Care Med*. 2000; 161: 487-92.
152. Moore TL, Vail A, Herrick AL. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2007; 46: 363-4.
153. Mukerjee D, Yap LB, Ong V, Denton CP et al. The myth of pulmonary Raynaud's phenomenon: the contribution of pulmonary arterial vasospasm in patients with systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1627-31.
154. Mukerjee D, St George D, Knight C et al. Echocardiography and pulmonary function as screening test for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004; 43: 461-6.

155. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8: 1445-9.
156. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, Satoh T et al. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 23: 1188-92.
157. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487-492.
158. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.
159. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, Badesch DB et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005; 26; 1110-18.
160. O'Callaghan CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. *Nephrol Ther* 2006; 2: 140-51.
161. Olschewski H, Walmarath D, Schernuly R, Ghofrani HA et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-4.
162. Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
163. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clinic Proc* 2000; 75: 24-9.
164. Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-1902.
165. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 745-755.
166. Paciocco G, Martínez FJ, Bossone E et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.
167. Pamboucas C, Nihoyannopoulos P. Papel de la resonancia magnética cardiovascular en el diagnóstico y evaluación de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2006; 59: 755-60.

168. Peacock AJ, Naeije R, Galié N et al. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004; 23: 947-53.
169. Peacock AJ, Murphy NF, MacMurray JJV et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:104-9
170. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF et al. Neonatal pulmonary hypertension: urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1832-8.
171. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1339-46.
172. Pietra GG, Edwards WD, Kay JM et al. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart Lung and Blood Institute. Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989; 80; 1198-206.
173. Pietra GG, Capron F, Stewart S et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; Suppl S: S25-32.
174. Pignone A, Mori F, Pieri F, Oddo A et al. Exercise Doppler Echocardiography identifies Preclinical Asymptomatic Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108:291-304.
175. Pope JE, Lee P, Baron M, Dune J et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005; 32(7):1273-8.
176. Plastiras SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006; 45: 1005-8.
177. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589-595.
178. Raffy O, Azarian R, Brenot F et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 484-8.
179. Raymond RJ, Hinderliter A, Willis P, Ralph D et al. Echocardiographic Predictors of Adverse Outcomes in primary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-1219.
180. Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, Parameshwar J et al. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary hypertension. *Thorax* 2003; 58: 797-800.

181. Resten JD, Maitre S, Capron F et al. Pulmonary Hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease. *J Radiol.* 2003; 84: 1739-45.
182. Rhodes J, Barst RJ, Garofano RP, Thoele DG et al. Hemodynamic correlates of exercise function in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:1738-44.
183. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary Hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
184. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long term reduction in pulmonary artery pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-41.
185. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
186. Rich S. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Evian, France, September 1998. Co-sponsored by The World Heart Organization.
187. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M et al. Clinical features and prognosis of primary cirrosis associated with systemic sclerosis. *Gut* 2006; 55: 388-94.
188. Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY et al. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Inter Med J.* 2006; 36: 489-97.
189. Roca J, Burgos F, Casan P, Ortega F et al. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:247-68.
190. Rodnan GP, Jablonska S, Medsger TA. Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatic Dis.* 1979; 5: 5-13.
191. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long term prostacyclin therapy for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
192. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112: 485-491.
193. Rubin LJ. Primary Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
194. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 896-903.

- 195.Saba TS, Foster J, Cockburn M, Cowan M, Peacock AJ. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J*. 2002;20:1519-24.
- 196.Schana L, Wigley FM, Chan B et al. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003; 124: 2098-14.
- 197.Saji T, Ozawa Y, Nakayama T, Matsuura H et al. Short and long term effects of the new oral prostacyclin analogue, beraprost sodium, in patients with severe pulmonary hypertension. *J Cardiol* 1996; 27: 197-205.
- 198.Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-6.
- 199.Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanism of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2: 679-85.
- 200.Sánchez-Román J, García-Hernández FJ, Ocaña-Medina C, Castillo-Palma MJ. Tratamiento médico e impacto de la supervivencia en la hipertensión arterial pulmonar. *Avances en Hipertensión Pulmonar* 2007; 10: 1-8.
- 201.Sánchez-Román J y cols. Hipertensión arterial pulmonar en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Revista Andaluza de Cardiología* 2008 (43); 2: 103-109.
- 202.Sánchez-Román J, García-Hernández FJ, Castillo-Palma MJ, Ocaña-Medina C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Clin Esp* 2008; 3: 142-56.
- 203.Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 547-560.
- 204.Segal ES, Valette C, Oster L, Bouley L et al. Risk management strategies in the postmarketing period. Safety experience with US and European Bosentan surveillance programmes. *Drug Safety* 2006; 28; 971-980.
- 205.Simeon CP, Armandans L, Follonosa V et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spain patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1997; Dec; 56(12): 723-8.
- 206.Simon J, Gibbs R, Higenbottan TW, Black C et al. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001 ; 86 (suppl 1): il-i13.
- 207.Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165: 800-804.

- 208.Simonneau G, Galié N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5-12.
- 209.Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S 43-54.
- 210.Sitbon O, Humbert M, Jagot JL et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium channel blockers in primary hypertension. *Eur Respir J.* 1998; 12: 265-70.
- 211.Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension:prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780-788.
- 212.Sitbon O, Humbert M, loos V et al. Who benefits from long-term calcium-channel blockers therapy in primary pulmonary hypertension?. *Am J Crit Care Med.* 2003; 167: A440.
- 213.Stephen Y , Chan et al. Pathogenic mechanisms of pulmonary arterial hypertension. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2008; 44: 14-30.
- 214.Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP et al. Clinical and laboratory associations of antientromer antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 125-31.
- 215.Steen VD. Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996; 22.
- 216.Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 516-22.
- 217.Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 35: 35-42.
- 218.Steen VD. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3698-700.
- 219.Striker H, Domenighetti G, Mombelli G et al. Prostacyclin for HIV-associated pulmonary hypertension. *Ann Inter Med.* 1997; 127:1043.
- 220.Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
- 221.Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104:429-35.
- 222.Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006; 354: 2655-66.

223. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996; 9: 838-47.
224. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2007; 8.
225. Tello R, Gómez A, Nogales MA, Escribano P et al. Hipertensión Pulmonar con el ejercicio en el síndrome del aceite tóxico. *Med Clin* 2005;125(18):685-688.
226. Thomson JR, Trembath RC. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J Clin Pathol*. 2000.
227. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-48.
228. Trembath RC; Thomson JR, Machado RD et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl Med*. 2001; 345: 325-34.
229. Tschope C, Kasner M, Westermann D, Gaub R et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005;26(21):2277-2284.
230. Ulett KB, Marwick TH. Incorporation of pulmonary vascular resistance measurement into standard echocardiography: implications for assessment of pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2007 Nov;24(10):1020-2.
231. Van Wolferen SA, Boonstra A, Marcus JT, Marques KM et al. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006; 92: 1860-1.
232. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KM et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2007; 28:1250-7.
233. Varga J. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: bête noire no more?. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 17: 666-70.
234. Viza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavallo C et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001; 86; 86: 661-5.
235. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB et al. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2000; 117: 19-24.

236. Vonk MC, Sander MH, van den Hoogen FH, van Riel PL, Verheugt FW, van Dijk AP. Right ventricle Tei-index: a tool to increase the accuracy of non-invasive detection of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Echocardiogr* 2007;8: 317-321.
237. Wangkaew S, Kasitanon N, Phrommintikul A, Sukitawut W et al. Pulmonary arterial hypertension in Thai patients with systemic sclerosis. *Med Assoc Thai* 2008; 91(2):166-72.
238. Wensel R, Optiz CF, Ewert R, Bruch L et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilator efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 101: 2388-92.
239. Wensel R, Optiz CF, Anker SD et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106: 319-24.
240. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum*. 2005 Jul;52(7):2125-32.
241. Wilkins M, Paul G, Strange J, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya W, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1292-7.
242. Williams MH, Handler C, Akram R, Smith C, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:1485-1494.
243. Wood, P. Pulmonary hypertension. *Br Med Bull* 1952; 8: 348-53.
244. Woodmansey PA, O`Toole L, Channer KS et al. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension. *Heart* 1996; 75: 171-3.
245. Wray CJ, Auger WR. Evaluation of patients for pulmonary endarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18: 223-229.
246. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C et al. Value of Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-6.
247. Yoshio T, Masuyama JI, Sumiya M, Minota S et al. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1994; 21; 2058-63.
248. Yuan JX, Aldinger AM; Juhaszova M et al. Dysfunctional voltagegated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1998; 98: 1400-6.



249. Ziswiler HR, Urech R, Balmer J, Ostensen M et al. Clinical diagnosis compared to classification criteria in a cohort of 54 patients with systemic sclerosis and associated disorders. *Swiss Med Wkly.* 2007;137(41-42):586-90.

## **X. ANEXO**

---

## ABREVIATURAS

---

**$\Delta P$** : Gradiente de presión  
**5-HT**: 5 hidroxitriptamina (serotonina)  
**aACE**: Anticuerpos anticélulas endoteliales  
**AD**: Aurícula derecha  
**AI**: Aurícula izquierda  
**AINEs**: Antiinflamatorios no esteroideos  
**ALK-1**: Cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina  
**Anti-Scl 70**: Autoanticuerpo antitopoisomerasa  
**Anti PM/Scl**: Anticuerpo anti-Polimiositis/esclerodermia  
**ARA-II**: Antagonistas de los receptores de angiotensinógeno II  
**BMPR2**: Bone morphogenetic protein receptor type II  
**BMRC**: British Medical Research Council  
**BNP**: Brain natriuretic peptide (péptido natriurético cerebral)  
**CF**: Clase funcional  
**CMV**: Citomegalovirus  
**CPT**: Capacidad pulmonar total  
**CVF**: Capacidad vital forzada  
**DLCO**: Capacidad de difusión del monóxido de carbono (CO)  
**DM/PM**: Dermatomiositis/Polimiositis  
**DP**: Derrame pericárdico  
**DTD**: Diámetro telediastólico  
**DTS**: Diámetro telesistólico  
**EAS**: Enfermedades autoinmunes sistémicas  
**ECA**: Enzima Convertora de Angiotensina  
**ECG**: Electrocardiograma  
**EMS**: Síndrome de Mialgia-Eosinofilia  
**EMTC**: Enfermedad mixta del tejido conectivo  
**eNOS**: Sintasa endotelial del óxido nítrico  
**EPI**: Enfermedad pulmonar intersticial  
**EPOC**: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
**ES**: Esclerosis Sistémica  
**ESD**: Esclerosis Sistémica forma difusa  
**ESL**: Esclerosis Sistémica forma limitada  
**ET-1**: Endotelina 1  
**ETT**: Ecocardiografía transtorácica  
**FE**: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
**GC**: Gasto cardíaco  
**GMPc**: Monofosfato de guinidina cíclico  
**HAP**: Hipertensión arterial pulmonar  
**HAPA**: Hipertensión arterial pulmonar asociada  
**HAPF**: Hipertensión arterial pulmonar familiar  
**HAPI**: Hipertensión arterial pulmonar idiopática  
**HLA**: Sistema Humano de Antígeno Leucocitario

**HP:** Hipertensión Pulmonar  
**HTA:** Hipertensión arterial (sistémica)  
**IC:** Insuficiencia cardíaca  
**ICAM-1:** Molécula de adherencia intercelular 1  
**ICD:** Insuficiencia cardíaca de predominio derecho  
**IC<sub>o</sub>:** Índice cardíaco  
**IECAs:** Inhibidores de la Enzima convertora de angiotensina  
**LES:** Lupus eritematoso sistémico  
**MET<sub>s</sub>:** Equivalente metabólico del de oxígeno consumido con el ejercicio  
**NA:** Noradrenalina  
**NI:** Neumopatía intersticial  
**NO:** Óxido nítrico  
**NT-proBNP:** Fragmento aminoterminal del precursor del péptido natriurético  
**NYHA:** New York Heart Association  
**PaCO<sub>2</sub>:** Presión arterial de dióxido de carbono  
**PAD:** Presión de aurícula derecha  
**PaO<sub>2</sub>:** Presión arterial de oxígeno  
**PAP:** Presión arterial pulmonar  
**PAPd:** Presión arterial pulmonar media  
**PAPm:** Presión arterial pulmonar media  
**PAPs:** Presión arterial pulmonar sistólica  
**PCP:** Presión en el capilar pulmonar  
**PDE<sub>5</sub>:** Fosfodiesterasa 5  
**PDGF:** Factor de crecimiento derivado de plaquetas  
**PE:** Prueba de esfuerzo  
**PFR:** Pruebas funcionales respiratorias  
**PSVD:** Presión sistólica de ventrículo derecho  
**PvO<sub>2</sub>:** Presión venosa de oxígeno  
**Relación V<sub>A</sub>/Q:** Relación ventilación/perfusión  
**RGE:** Reflujo gastroesofágico  
**RM:** Resonancia magnética  
**RT:** Regurgitación tricuspídea  
**RVP:** Resistencias vasculares pulmonares  
**RVS:** Resistencias vasculares sistémicas  
**SatO<sub>2</sub>:** Saturación arterial de oxígeno  
**SS:** Síndrome de Sjögren  
**T6MM:** Prueba de la marcha o test de los 6 minutos  
**TACAR:** Tomografía axial de alta resolución  
**TAPSE:** Desplazamiento longitudinal sistólico del anillo lateral tricúspide  
**TGF<sub>β</sub>:** Factor de crecimiento tumoral beta  
**TNF<sub>α</sub>:** Factor de necrosis tumoral alfa  
**V max:** Pico de velocidad máxima (en el doppler espectral)  
**VCI:** Vena cava inferior  
**VD:** Ventrículo derecho  
**VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular  
**VI:** Ventrículo izquierdo  
**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana  
**VIP:** Péptido intestinal vasoactivo  
**VM:** Válvula mitral  
**VO<sub>2</sub>:** Consumo de oxígeno  
**VT:** Válvula tricúspide

̄: Promedio/media

## AGRADECIMIENTOS

---

*Quiero dar las gracias en primer lugar a mis Directores de Tesis, a los miembros del Laboratorio de Análisis Clínicos y del Departamento de Estadística, y a mis compañeros de la Unidad de Hipertensión Arterial Pulmonar y Colagenosis de nuestro Hospital, por haber aportado las ideas y los recursos necesarios que han hecho posible la consecución de este trabajo.*

*A mis amigos de toda la vida, que sin dudarlo, estuvieron dispuestos a colaborar conmigo formando el nutrido grupo de “voluntarios sanos”, demostrando una vez más, no sólo su buena forma física, sino también la buena salud de la que goza nuestra amistad, a todos vosotros, gracias.*

*A mi mujer, María, por haber sido el apoyo constante, diario y cercano en tantas horas robadas a la familia para dedicarlas al estudio. Gracias por haberme regalado lo mejor de la vida y por hacerme feliz día a día.*

*Y a mis padres, Antonio y Matilde, a los que todo debo. A ti mamá, por haberme dado la vida y seguir entregándote sin descanso a tus hijos como el primer día, a pesar de que los años ya se dejan notar; y a ti papá, por haber sido el estímulo constante y firme en cada instante, por haber sabido frenarme en mis momentos más osados y empujarme cuando me faltaban fuerzas y por ser el mejor ejemplo que puedo transmitirle a mis hijos. Espero poder hacerlo tan bien como vosotros.*

*A todos, gracias  
Antonio*