

# Actualización del manejo de la hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica: ¿fármaco, cuándo y cuánto tiempo?

ALEGRE SANCHO JJ, MORENA BARRIO I DE LA, FECED OLMOS C, ROBUSTILLO VILLARINO M, YBÁÑEZ GARCÍA D, VALLS PASCUAL E, MARTÍNEZ FERRER A, OLLER RODRÍGUEZ JE, VICENS BERNABÉU E

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

Correspondencia: Juan José Alegre Sancho - Sección de Reumatología - Hospital Universitario Dr. Peset - Av. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

✉ alegre\_juasan@gva.es

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad progresiva caracterizada por el aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) asociado a una vasculopatía marcada del lecho vascular pulmonar, lo que conduce a un fallo del ventrículo derecho (VD) y a la muerte prematura<sup>1</sup>. Para su diagnóstico debemos demostrar hemodinámicamente la existencia de una hipertensión pulmonar (HP) precapilar (es decir, una elevación de la Presión media en arteria pulmonar (PAPm)  $\geq 25$  mm Hg en reposo, con una presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP)  $\leq 15$  mm Hg), y descartar otras posibles causas de la misma<sup>2</sup>.

La HAP asociada a enfermedades del tejido conjuntivo (HAP-ETC) constituye un apartado específico dentro de la clasificación etiopatogénica de la hipertensión pulmonar (HP) todavía vigente (Tabla 1). La ETC con mayor prevalencia de HAP es la Esclerosis Sistémica (ES), seguida del Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y la Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC). No se trata, sin embargo, de la única causa de desarrollo de HP en estas patologías con afección multisistémica; por lo que, para su diagnóstico, siempre deberemos excluir otras causas mediante las exploraciones oportunas, fundamentalmente las complicaciones cardíacas y pulmonares, y la patología tromboembólica crónica. Se trata de una complicación

grave que, cuando aparece, conlleva una elevada morbimortalidad y ensombrece notoriamente el pronóstico de estas enfermedades.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LA ES

Al igual que sucede con otras ETC, los datos en la literatura acerca de la prevalencia de esta complicación en la ES pueden llegar a ser muy dispares, y esto es debido fundamentalmente a la distinta definición empleada para el diagnóstico de la HAP (muchos estudios consideraban una definición ecocardiográfica, con puntos de corte bajos) y la diferencias entre las poblaciones estudiadas. Cabe considerar, además, que el diagnóstico mediante ecocardiografía Doppler (ECO) puede llevar a diagnosticar como HAP muchos casos de HP postcapilar debida a disfunción diastólica en pacientes con ES<sup>3</sup>.

Sin embargo, frente al resto de ETC, la ES es la única patología que dispone de estudios en los que se hace una selección de los pacientes mediante ECO para confirmar el diagnóstico mediante cateterismo de cavidades derechas (CCD). La prevalencia "real" de HAP asociada a ES (HAP-ES) según estos estudios rondaría entre el 5 y el 12 %<sup>4,5,6</sup>. La HAP-ES es la consecuencia del desarrollo en el pulmón de la vasculopatía obliterativa no inflamatoria propia de la enfermedad. Los cambios recuerdan a la HAP idiopática (HAPi), pero presenta

**TABLA 1**

CONECTIVOPATÍAS EN LA CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (DANA POINT, SAN FRANCISCO; 2008)

### 1. Hipertensión arterial pulmonar:

- Idiopática
- Hereditaria
- Inducida por drogas o toxinas
- **Asociada a: conectivopatías**, infección por VIH, hipertensión portal, cortocircuito sistémico-pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica.
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

1. Enfermedad pulmonar venooclusiva. Hemangiomatosis capilar pulmonar

2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda

3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad pulmonar/hipoxia

4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

5. Hipertensión pulmonar de causa no clara o mecanismo multifactorial

características diferenciales, como la ausencia de lesiones plexiformes y una mayor prevalencia de enfermedad venooclusiva<sup>7</sup>. La HAP-ES ha demostrado ser clínicamente más graves, presentar una menor respuesta terapéutica y asociarse a un peor pronóstico vital que la HAPi<sup>8,9</sup> a pesar de su menor gravedad hemodinámica. Se estima que en la actualidad, la afección pulmonar es la primera causa de mortalidad en pacien-

tes con ES y que el 27 % de las muertes debidas a la ES son por HAP<sup>10</sup>. Esto se atribuye a una menor capacidad de adaptación y fallo del VD, secundario a una afectación miocárdica por la propia enfermedad<sup>11</sup>. La asociación a EPID ensombrece, aún más, este pronóstico<sup>12</sup>. La HAP-ES ha sido considerado durante mucho tiempo una complicación en pacientes con ES limitada de larga evolución sin evidencia de enfermedad intersticial pulmonar (EPID)<sup>13</sup>. Sin embargo, estudios posteriores han permitido constatar que la HAP-ES aparece igualmente en formas difusas y en pacientes con ES de corta evolución<sup>14</sup>. El cuadro es todavía más complejo en estos pacientes. De hecho, se ha descrito que sólo un 50% de los pacientes con HP en ES corresponderían formalmente a una HAP (Grupo 1). El resto serían HP asociadas a la EPID (Grupo 3), o ser secundarias a afección miocárdica, fundamentalmente por disfunción diastólica del corazón izquierdo (Grupo 2). Cada vez existen más datos que relacionan la ES con la Enfermedad Venoclusiva Pulmonar (EVOP), por lo que no podemos olvidar tampoco esta posibilidad diagnóstica, por las importantes connotaciones terapéuticas y pronósticas que implica.

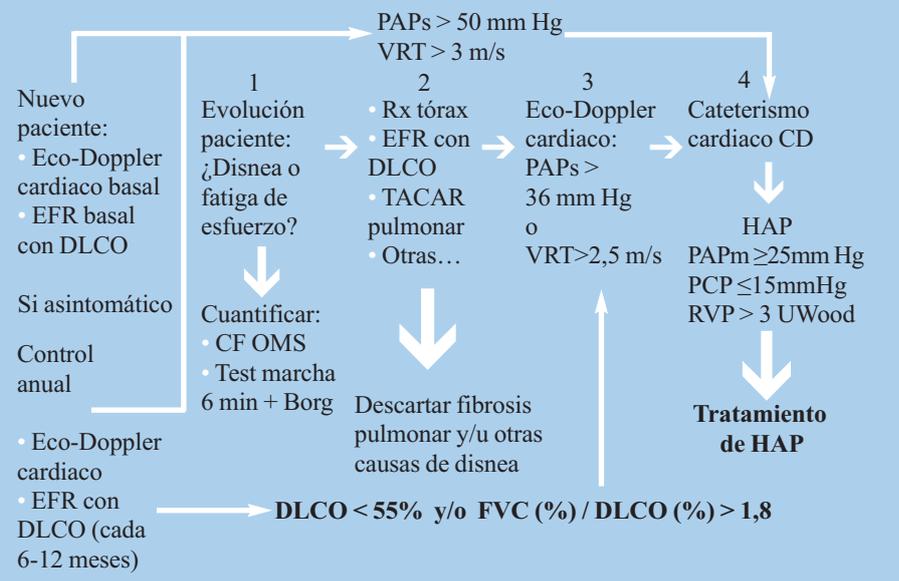
Además de la presentación clínica y el tiempo de evolución de la enfermedad, se han descrito también los siguientes factores de riesgo: edad avanzada al diagnóstico<sup>15</sup>, los anticuerpos anti-U3RNP<sup>16</sup>, el sexo femenino, la presencia de úlceras digitales y múltiples telangiectasias en la exploración física, así como la pérdida de densidad capilar en la capilaroscopia<sup>17</sup>.

**Aproximación diagnóstica. Implicaciones pronósticas**

La ECO es la técnica de elección para el despistaje de HAP, a la vez que permite descartar otras causas de HP y disnea. Como técnica accesible y no invasiva resulta muy útil en la monitorización de la enfermedad y, además, posee un valor pronóstico. Las principales guías recomiendan el CCD si esta PAPs es mayor de 50 mmHg, y considerar su realiza-

**FIGURA 1**

ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE HAP-ES Y HAP-ETC\*



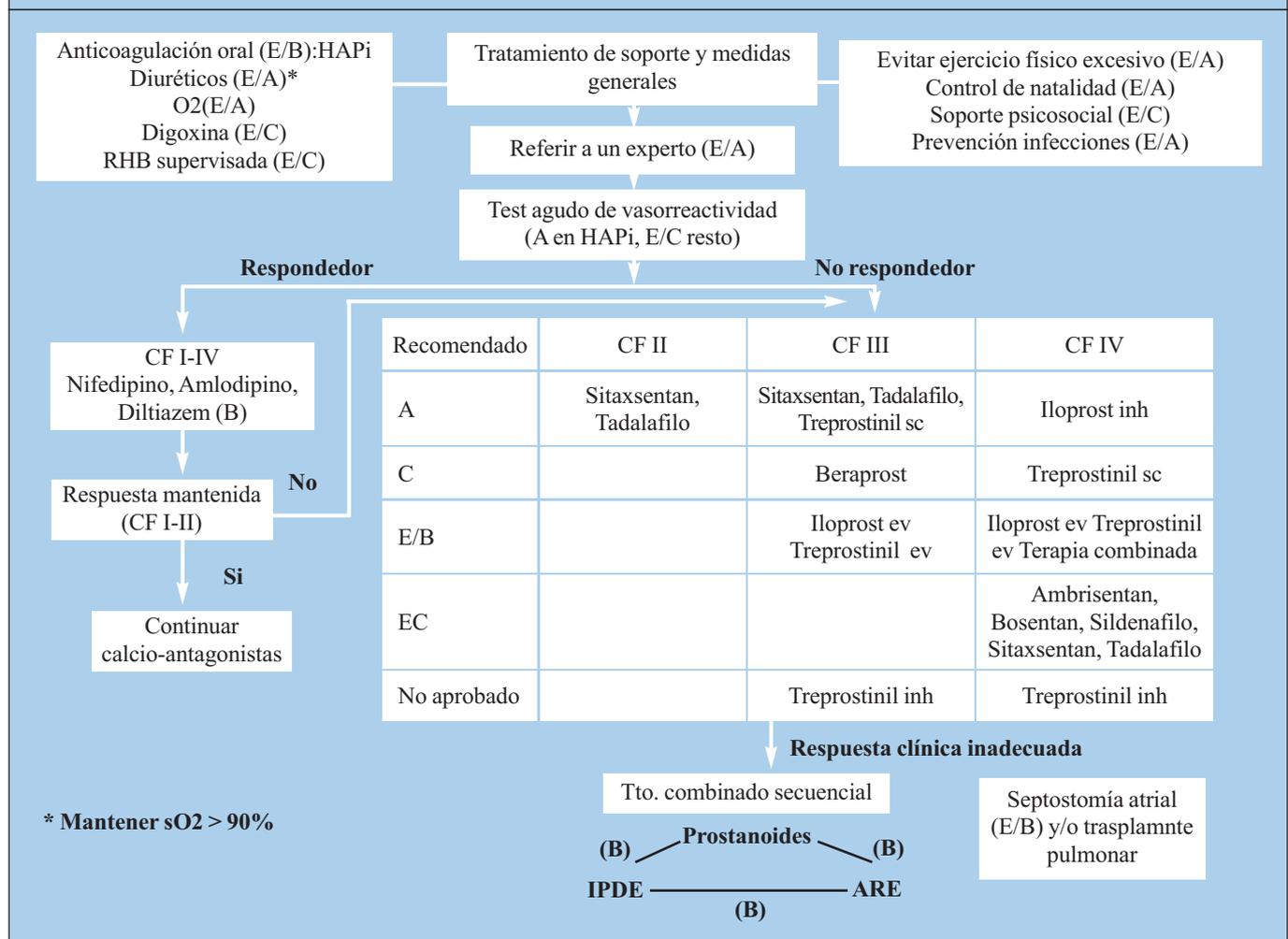
\* Adaptado de: J.A. Román Ivorra, J.J. Alegre Sancho. Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar. Una aproximación actual<sup>20</sup>  
 CF OMS: clase Funcional de la Organización Mundial de la Salud; DLCO: capacidad de difusión de monóxido de carbono; EFR: exploración funcional respiratoria; FVC: capacidad vital forzada; HAP: hipertensión arterial pulmonar; ES: esclerótica sistémica; PAPm: presión media arteria pulmonar; PAPs: Presión sistólica arteria pulmonar; VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

ción entre 36 y 50 mmHg sólo si existen síntomas sugestivos<sup>2</sup>. Existen otros hallazgos morfofuncionales, indicativos de sobrecarga de cavidades derechas, que aportan información pronóstica muy valiosa. El derrame pericárdico, la dilatación de la AD y el desplazamiento del tabique son predictores de mal pronóstico en HAP grave<sup>18</sup>. La estimación del TAPSE (movimiento del plano del anillo tricuspídeo durante la sístole) aporta una importante información pronóstica a la exploración<sup>19</sup>. Se ha confirmado una prevalencia elevada de HAP de esfuerzo en pacientes con ES, pero en algunos estudios se ha demostrado que parte de ellas se correspondían con HP postcapilares por disfunción diastólica de ventrículo izquierdo. Las pruebas funcionales respiratorias (PFR) aportan un valor adicional, diagnóstico y pronóstico. Una DLCO <55% y un cociente CVF(%) / DLCO(%) >1,8 basales son predictores de HAP en

pacientes con ES, y se asocian a su gravedad y a la supervivencia<sup>20</sup>. En pacientes con HAP-ES y EPID, una reducción desproporcionada de la DLCO se ha asociado a una mayor mortalidad. Sin embargo, no debemos olvidar que el diagnóstico definitivo debe establecerse mediante cateterismo de cavidades derechas (CCD). Actualmente disponemos de un arsenal terapéutico amplio, a pesar del cual no se ha evidenciado una mejora significativa de la supervivencia de los pacientes con HAP-ES en la práctica clínica diaria<sup>21</sup>. Sólo la aplicación sistemática de programas de cribado específicos han permitido demostrar finalmente una mejora en el pronóstico de estos pacientes con HAP-ES, frente a los que se diagnostican en la práctica clínica habitual en el momento en el que la HAP se hace sintomática. En este sentido, nuestro grupo propuso un algoritmo diagnóstico para la HAP-ES que combina

**FIGURA 2**

ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA OMS PARA LA HAP †



† 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Dana Point, 2008.

Nivel de recomendación entre paréntesis.

RHB: Rehabilitación; HAPi: Hipertensión arterial pulmonar idiopática; CF: Clase Funcional; Recom.: Nivel de recomendación; ARE: Antagonistas de receptores de endotelina; IPDE: Inhibidores de Fosfodiesterasa-5.

los hallazgos ecocardiográficos y de las PFR con la clínica, basándose en las evidencias disponibles, y en las recomendaciones de otros grupos de trabajo y de las principales sociedades científicas<sup>22,23</sup> (Figura 1).

**TRATAMIENTO. ¿QUÉ FÁRMACOS DEBEMOS UTILIZAR?**

**Tratamiento de la HAP**

En la reunión de la OMS sobre HAP de 2008 (Dana Point, EEUU), se revisaron las directrices para su manejo y tratamiento, y se actualizó el algoritmo de tratamiento basándose en las evidencias disponibles (Figura 2)<sup>24</sup>. En el manejo

terapéutico de los pacientes con HAP-ES, a pesar de lo limitado de las evidencias en este subgrupo de pacientes, se recomienda aplicar esta estrategia de manejo con algunas particularidades. El apartado de las recomendaciones generales, no obstante, no difiere en modo alguno. Se recomienda evitar el ejercicio intenso, el embarazo, y los viajes en avión ni a zonas de por encima de 2.000 m. Se recomienda una dieta baja en sal. Asimismo, hay que prevenir las infecciones, por lo que se recomienda vacunación de gripe estacional y neumococo. Y finalmente se debe ofrecer un adecuado apoyo psicológico y social.

En cuanto al uso de terapias, cabe destacar la escasa utilidad de los calcioantagonistas, por su escasa probabilidad de respuesta y la transitoriedad de la misma en estas pacientes. Por otro lado, los anticoagulantes orales no han sido adecuadamente evaluados en HAP-ES, por lo que se recomienda evaluar el balance riesgo-beneficio antes de considerar su uso (especialmente en pacientes con riesgo de sangrado digestivo, como puede suceder en pacientes con ES y ectasia vascular gástrica<sup>25</sup>). Los diuréticos pueden tener su papel en casos de congestión por insuficiencia cardiaca, aunque en pacientes con ES deben utili-

zarse con cautela, por el riesgo de precipitar una crisis renal. La digoxina puede estar indicada en caso de algunos trastornos del ritmo cardíaco y se ha utilizado para mejorar el inotropismo en pacientes con disfunción del VD, pero debemos recordar monitorizar de cerca la función renal y sus niveles plasmáticos, así como evitar su uso en presencia de disfunción diastólica. La oxigenoterapia puede utilizarse, en función de necesidad, para mantener saturaciones de oxígeno por encima del 90%.

Sin embargo, la base del tratamiento lo constituyen fármacos que actúan específicamente sobre vías claves en la patogenia de la HAP, como son la vía de la Endotelina (antagonistas de receptores de endotelina o ARE), la vía del óxido nítrico (inhibidores de la Fosfodiesterasa-5 o IPDE) o la vía de la prostaciclina (prostanoides)<sup>26</sup>. Los ARE (bosentan y ambrisentan) antagonizan los efectos de la Endotelina sobre los vasos pulmonares, esto es, vasoconstricción, inflamación, proliferación y fibrosis. Los IPDE (sildenafil y tadalafil) ejercen su acción impidiendo la degradación del GMPc, el mediador del efecto vasodilatador del óxido nítrico. Inhiben, además, la agregación plaquetaria, y son capaces de reducir la permeabilidad endotelial, la adhesión de células inflamatorias y la producción local de citoquinas proinflamatorias. Finalmente, los prostanoides (epoprostenol, iloprost y treprostínil) actúan como la prostaciclina, aumentando las concentraciones de AMPc en las células musculares lisas vasculares. Con ello, se consigue un efecto neto de vasodilatación, inhibición de la proliferación vascular, inhibición de la agregación plaquetaria, reducción de la activación del endotelio, mejora del estado protrombótico y aclaramiento pulmonar de la Endotelina.

Todos los fármacos indicados previamente disponen de evidencias de eficacia en pacientes con ETC. Sin embargo, sólo el epoprostenol dispone de un estudio específico, en el que se demostró su eficacia en pacientes con HAP-ES. Las evidencias de la eficacia del resto de fármacos en HAP-ETC provienen exclusi-

vamente de subanálisis de los principales ensayos pivotaes, en los que se evaluaron de forma conjunta los escasos pacientes con ETC que participaron en ellos. Las diferencias en el comportamiento clínico, el pronóstico y el tratamiento de la HAP en cada una de las ETC hace que estos resultados, aunque satisfactorios, deban analizarse con cautela. Bosentan es el único de estos fármacos que analizó específicamente la respuesta en HAP-ES, demostrando ser capaz únicamente de evitar el deterioro clínico de los pacientes. En general, y desde un punto de vista práctico, el tratamiento suele iniciarse con fármacos orales en monoterapia<sup>27</sup>, para pasar luego a las combinaciones entre ellos. La eficacia y la seguridad de las terapias combinadas se han confirmado en diferentes estudios y, aunque los estudios en HAP-ETC son pocos y demuestran un escaso beneficio<sup>28</sup>, estas combinaciones se utilizan en la práctica clínica habitual con buen resultado. Resulta útil y de fácil manejo la combinación de ARE e IPDE<sup>29</sup>, a pesar de que la combinación de Análogos de prostaciclina junto con IPDE-5, en primer lugar, y la combinación de ARE con Prostaciclina, en segundo lugar, han demostrado ser opciones más eficaces<sup>30</sup>.

En clase funcional II, la alternativa con más evidencias es bosentan, único fármaco que ha demostrado una mejoría hemodinámica y un retraso en la progresión en un ensayo específico (estudio EARLY<sup>31</sup>). Los prostanoides suelen introducirse, en general, en caso de fracaso de las opciones previas. Si el paciente se encuentra en clase IV, el fármaco de elección es el epoprostenol, a pesar de que la mejora en la supervivencia con este fármaco sólo ha sido demostrada en pacientes con HAPi. Debemos balancear, en este caso, los riesgos asociados al mantenimiento de una vía central en pacientes que pueden estar inmunocomprometidos y, en ocasiones, tener un elevado riesgo trombótico.

No debemos olvidar las posibles ventajas adicionales que pueden aportarnos cada uno de estos fármacos, ya que pue-

den acabar siendo el argumento principal por el que nos acabemos decantando por una u otra opción terapéutica. Así, si se trata de un paciente varón con ES y disfunción eréctil, probablemente nos decantemos por los IPDE. Si planteamos tratar a una paciente con ES y úlceras digitales recidivantes, la primera opción debería ser el bosentan, dado que es el único fármaco que ha demostrado prevenir las úlceras digitales en pacientes con ES en dos ensayos clínicos aleatorizados controlados (estudios RAPIDS<sup>32</sup>). La existencia de comorbilidades, la posibilidad de interacciones, la disponibilidad de los fármacos y el control del gasto farmacéutico son otros factores que van a condicionar nuestra elección terapéutica.

En la Tabla 2 se resumen las características de los tratamientos con indicación en HAP que han demostrado su eficacia en la HAP-ES. El inicio del tratamiento en clase funcional I no aparece contemplada en las guías ni cuenta, a día de hoy, con un respaldo científico suficiente que justificara, por sí sólo, un inicio de tratamiento específico. En caso de progresión a clase IV, debería asociarse epoprostenol u otro análogo de prostaciclina, para lo que se recomienda el manejo conjunto con neumólogos o cardiólogos experimentados en HAP. En última instancia, si existe una progresión o falta de mejoría con el resto de terapias, y tras valoración por un centro experimentado, debe considerarse el trasplante pulmonar (y/o la septostomía atrial como paso previo, intermedio y paliativo, antes del trasplante). Por desgracia, esta última posibilidad suele rechazarse en pacientes con ES debido a la afectación multiorgánica y/o a las comorbilidades, a pesar de que no constituye una contraindicación formal para el trasplante. La afección esofágica y el riesgo de aspiraciones es la razón principal por la que se rechaza el trasplante en pacientes con ES. Sin embargo, en una revisión publicada en 2009 se concluye que no existen diferencias en las tasas de mortalidad, de rechazo o de infección entre pacientes con HAP-ES y el resto de pacientes trasplantados por otras causas<sup>33</sup>.

**TABLA 2**

TRATAMIENTOS ACTUALMENTE DISPONIBLES EN EL TRATAMIENTO DE LA HAP-ETC

Principio activo	Nombre comercial	Mecanismo acción	Pauta habitual	Eficacia en HAP-ETC	Seguridad
<b>Epoprostenol</b>	Flolan®	Prostanoide	10-40 ng/Kg/min ev (perfusión continua) Inicio: 2 ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica* 38 Supervivencia? i 39	Mialgias, síntomas GI, Dolor mandibular. Catéter central
<b>Iloprost inh</b>	Ventavis®	Prostanoide	2,5-5 µg/inhalación; 6-9inh/día (4-10 min)	Mejoría sólo en HAPi clase III <sup>40</sup>	Dolor mandibular, mialgias.
<b>Iloprost ev</b>	Ilomedin® Ilocit®	Prostanoide	0,5-2 µg/Kg/min ev (perfusión continua)	NO datos en HAP-ETC.	Perfil idéntico a epoprostenol
<b>Treprostinil</b>	Remodulin®	Prostanoide	5-40 ng/Kg/min sc (perfusión continua) Inicio: 1,25ng/Kg/min	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>41</sup>	Reacción local frecuente dosis-dependiente
<b>Bosentan</b>	Tracleer®	ARE dual ††	62,5 mg/12h x1 mes →125mg/12h vo.	HAP-ES: no deterioro <sup>†42</sup> . HAP-ETC: tendencia a mejora <sup>43</sup> . Mejoría supervivencia <sup>44,45</sup>	Hepatotoxicidad <sup>ii</sup> , edema, interacciones (CYP3A4), teratogenia <sup>v</sup> , flushing.
<b>Ambrisentan</b>	Volibris®	ARE ET <sub>A</sub>	5-10 mg/d vo	Tendencia a la mejora funcional <sup>46</sup>	Edema <sup>vi</sup> , hepatotoxicidad <sup>iv</sup> , pocas interacciones, flushing, teratogenia.
<b>Sildenafil</b>	Revatio®	IPDE	20-80 mg/8h vo (dosis-indepdte.)	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>47</sup>	Interacción con nitratos, hipotensión, alt.visuales.
<b>Tadalafil</b>	Adcirca®	IPDE	40 mg/d vo	Mejoría funcional y hemodinámica <sup>48</sup>	Interacción con nitratos, hipotensión, alt.visuales.

ARE dual: Antagonista dual de receptores de endotelina (ETA y ETB); ARE ETA: Antagonista específico de receptor ETA de endotelina; IPDE: Inhibidor de fosfodiesterasa 5; CYP3A4: Citocromo 3A4.

(i) Mejoría de supervivencia en HAPi no demostrada en HAP-ES; (ii) ALT/AST > 3 x LSN (9,4-12,7%), dosis-dependiente y reversible. Monitorización basal y mensual; (iv) ALT/AST > 3 x LSN sólo en 0,8-2,8%, reversible. Monitorización basal y mensual; (v) común a los ARE; (vi) ARE con mayor riesgo de edema, dosis-dependiente.

\* Único fármaco con estudio específico en HAP-ES.

† Único fármaco oral con subanálisis en HAP-ES. †† Único fármaco con ensayo específico en CF II (EARLY)

**Uso de inmunosupresores**

No se ha podido demostrar que el tratamiento con inmunosupresores (IS) pueda resultar eficaz en pacientes con HAP-ES<sup>34</sup>, a diferencia de lo que sucede en el LES, la EMTC y el Síndrome de Sjögren, patologías en las que la afectación vascular pulmonar asocia un sustrato inflamatorio. En estas últimas patologías, en especial en la HAP asociada a LES y EMTC, se ha recomendado iniciar el tratamiento con IS en todos los pacientes (ciclofosfamida ev 600 mg/m<sup>2</sup> x 6 meses, asociado a prednisona 1 mg/kg/d), añadiendo tratamiento específico, basalmente o en el segui-

miento, si los pacientes se encuentran en clase funcional IV o presentan una clase III con marcadores de mal pronóstico. En caso de respuesta al tratamiento inductor con ciclofosfamida, se recomienda pasar a micofenolato o azatioprina como terapia de mantenimiento<sup>35</sup>.

**CONSIDERACIONES ESPECIALES. MANEJO TERAPÉUTICO DE "OTRAS FORMAS" DE HP**

**Grupo 2: HP debida a cardiopatía izquierda o postcapilar**

Se estima que en alrededor del 50% de las pacientes con ES diagnosticadas de HAP, ésta es debida a fallo de ventrículo

izquierdo. En estos casos, el tratamiento debe ser el propio de la insuficiencia cardíaca congestiva, evitando inotrópicos negativos e instaurando tratamiento diurético con las precauciones y monitorización oportunas. En caso de tratarse de una HP postcapilar reactiva, es decir, cuando el aumento de presiones se acompañe de un aumento de las RVP, el sildenafil puede ser una opción terapéutica a evaluar por su efecto inotrópico positivo.

**Grupo 3: HP asociada a EPID**

En estos casos, el tratamiento debe ser el propio de la EPID, teniendo como obje-

tivo mantener una SaO<sub>2</sub> > 90%, y teniendo en cuenta que el tratamiento específico de la HP puede empeorar el intercambio gaseoso por un mecanismo de reperfusión de áreas no ventiladas.

**Grupo 1': Enfermedad Venooclusiva Pulmonar (EVOP)**

Se trata de una entidad rara rápidamente progresiva que se presenta con la tríada radiológica de adenopatías hiliares, vidrio centrilobular y líneas septales. Esta HP es la forma de peor pronóstico, y su diagnóstico incorrecto y el inicio de terapias específicas de HAP puede suponer el desarrollo de un Edema Agudo de Pulmón hasta en un 50% de los casos.

**¿CUÁNDO INICIAR EL TRATAMIENTO?**

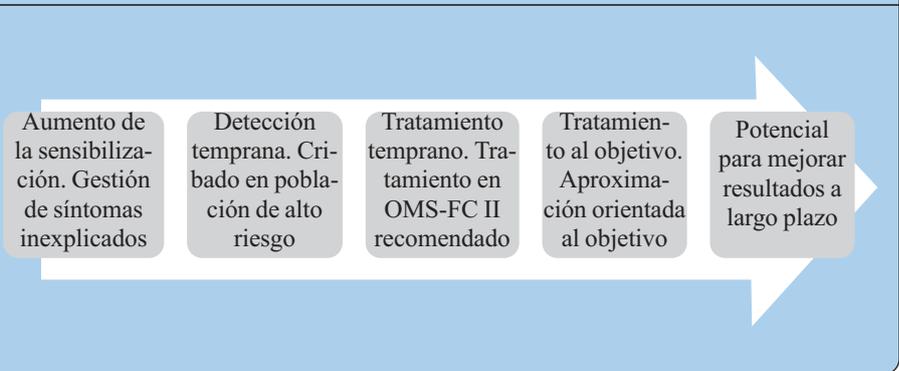
Con las evidencias disponibles, de lo que no existe dudas es de que la enfermedad es progresiva y mortal a pesar de la escasez de síntomas<sup>36</sup> y que, interviniendo en fases tempranas, podemos ser capaces de mejorar la supervivencia. Por ello, debemos mantener un alto índice de sospecha e incrementar nuestros esfuerzos en diagnosticar la HAP-ES en estadios tempranos, para iniciar un tratamiento precoz y poder mejorar su elevada morbimortalidad. Las últimas publicaciones propugnan el uso de estrategias de manejo T2T similares a la Artritis Reumatoide, como puede observarse en la Figura 3. Se ha demostrado que la aplicación de estrategias sistemáticas de cribado para el diagnóstico de HP permite diagnosticar ésta en fases más precoces (50% en clase funcional I-II, frente a un 12,5% en práctica clínica habitual), lo que conlleva una mejora de la supervivencia tanto a corto como a medio y largo plazo (100 vs 75% a 1 año, 81 vs 35% a 3 años, y 64 vs 17% a 8 años<sup>37</sup>).

**¿CUÁNTO TIEMPO MANTENER EL TRATAMIENTO? MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA**

En la Tabla 3 se enumeran todos los marcadores de gravedad que se han relacionado con un mal pronóstico vital en la HAP-ETC, especialmente en la HAP-

**FIGURA 3**

ESTRATEGIA DE MANEJO DE LA HAP-ES PROPUESTA POR HUMBERT M, ET AL (EUR RESPIR REV 2012; 21: 126, 306-312<sup>37</sup>)



**FIGURA 4**

ESTRATEGIA DE MONITORIZACIÓN TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON HP (EUROPEAN HEART JOURNAL 2009; 30: 2493-2537<sup>2</sup>)

	Al inicio del estudio (previo al tratamiento)	Cada 3-6 meses <sup>a</sup>	3-4 meses después de iniciar o modificar la terapia	En caso de empeoramiento
Evaluación clínica WHO-FC ECG	✓	✓	✓	✓
6MWT <sup>b</sup>	✓	✓	✓	✓
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar <sup>b</sup>	✓		✓	✓
BNP/NT-proBNP	✓	✓	✓	✓
Ecocardiografía	✓		✓	✓
RHC	✓ <sup>c</sup>		✓ <sup>d</sup>	✓ <sup>d</sup>

a: Intervalos que deben ajustarse a las necesidades de cada paciente

b: Una de las dos pruebas se realiza habitualmente

c: Recomendado

d: Debe realizarse

BNP: Péptido natriurético cerebral; ECG: Electrocardiograma; RHC: Cateterismo cardiaco derecho; 6MWT: 6 minutos andando; WHO-FC: Clase funcional

ES. En la actualidad se utiliza una combinación de estos marcadores para evaluar si la respuesta al tratamiento es o no satisfactoria y, por tanto, si deberíamos cambiar u optimizar éste (Tabla 4). Todo ello no es posible si no recogemos basalmente y a lo largo del seguimiento terapéutico un conjunto mínimo de variables. Resultan muy útiles, en este sentido, las recomendaciones de la guía europea (Figura 4). En el momento del diag-

nóstico, a todos los pacientes se les debería realizar un ECG, un test de 6 minutos marcha (T6MM), unos tests cardiopulmonares de esfuerzo, una Ecocardiografía Doppler, una determinación de BNP o NT-proBNP y un Cateterismo Cardiaco Derecho de confirmación. Posteriormente, y si el paciente está estable, se debería monitorizar cada 3-6 meses con ECG, T6MM y BNP o NT-proBNP. A las pruebas previas,

**TABLA 4**

MARCADORES DE GRAVEDAD Y DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Bajo riesgo Estable y buen pronóstico	Marcador	Alto riesgo Inestable y mal pronóstico
No	Evidencia clínica de fallo VD	Sí
Gradual	Velocidad de progresion	Rápida
No	Síncope Clase	Sí
I,II	OMS/NYHA	III,IV
Largo > 500 m (¿?)	T6MM*	Corto < 300 m (¿?)
Normal o mínimo aumento	BNP/NT-proBNP	Muy elevado y en aumento
Consumo pico O <sub>2</sub> > 15 mL/min/Kg	Test ejercicio cardiopulmonar	Consumo pico O <sub>2</sub> < 12 mL/min/Kg
No derrame pericárdico TAPSE > 2 cm	Eco-Doppler cardiaco	Derrame pericárdico TAPSE < 1.5 cm
PAD < 8 mmHg IC ≥ 2.5 L/min/m <sup>2</sup>	Hemodinámica	PAD > 15 mmHg IC ≤ 2.0 L/min/m <sup>2</sup>

Adaptado de: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2009; 30: 2493–2537.

\*\* Medida de utilidad limitada en HAP-ES y, posiblemente, en otras ETC. Puntos de corte no establecidos en estas patologías.

Knight C, Denton CP, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1088-93.

7.- Orfanos SE, Langleben D. Pulmonary arterial hipertensión in systemic sclerosis: a distinct endotheliopathy? *Eur Respir J* 2010; 35:223-229.

8.- 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;123:344-350.

9.- Chung SM, Lee CK, Lee EY, Yoo B, Lee SD, Moon HB. Clinical aspects of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus and in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Rheumatol* 2006;25:866-872.

10.- Steen VD. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:940-944.

11.- Overbeek MJ, Lankhar JW, Westerhof N, et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;31:1160-66.

12.- Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.

13.- Salemi R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977;86:394-399.

14.- Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009;136:1211-1219.

15.- Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003;124:2098-2104.

16.- Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA Jr. Anti-U3RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1112-8.

17.- Le Pavec J, Launay D, Mathai SC, Hassoun PM, Humbert M. Scleroderma lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010 Jan 12. [Epub ahead of print].

18.- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, Ralph D, Caldwell EJ, Williams W, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1214-9.

19.- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Hosten-Harris T, Hemnes AR, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034–1041

20.- Steen V, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-522.

21.- Girgis RE, Mathai SC, Wigley FM, Hassoun PM. Survival in systemic sclerosis-related

debería añadirse una Ecocardiografía Doppler a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento, o en caso de presentarse una empeoramiento clínico. En estos casos, especialmente en el segundo de ellos y en la medida de los posible, se aconsejaría repetir el cateterismo de cavidades derechas<sup>2</sup>.

**CONCLUSIONES**

Debemos recordar que la HP en la ES puede ser de múltiples causas, y que existen diferencias en cuanto al manejo terapéutico entre la HAP-ES y otras etiologías. Un desenlace satisfactorio del mismo dependerá de diversos factores que deben confluír, como son un inicio precoz del tratamiento, la selección adecuada del fármaco a utilizar, una monitorización adecuada con los oportunos ajustes terapéuticos, así como el manejo del resto de comorbilidades del paciente. Todo con un objetivo único:

mantener al paciente siempre en situación de bajo riesgo.

**BIBLIOGRAFÍA**

- Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:523-66.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009;30:2493-2537.
- Hachulla E, De Grotte P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, et al. The 3-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France (itinéraire-sclérodemie study). *Arthritis Rheum* 2009;60:1831-39.
- Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290-2298.
- Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-3800.
- Mukerjee D, St George D, Coleiro B,

- pulmonary arterial hypertension in the modern Treatment Era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:1280.
- 22.- Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005; 52:3792-800.
- 23.- McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al; American College of Chest Physicians. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 Suppl 1:14S-34S.
- 24.- Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *JACC* 2009;54 (suppl.S): S78-S84.
- 25.- Hassou PM. Lung involvement in Systemic Sclerosis. *Presse Med* 2011;40:e25-e39.
- 26.- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *New Engl J Med* 2004;351:1425-36.
- 27.- Launay D, Humbert M, Hachulla E. Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Presse Med* 2006;35:1929-1937.
- 28.- Simonneau G, Rubin Lj, Galié N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521-530.
- 29.- Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469-475.
- 30.- Johnson SR, Brode SK, Mielniczuk LM, Granton JT. Dual therapy in iPAH and SSc-PAH. A qualitative systematic review. *Respir Med* 2012;106:730-739.
- 31.- Galié N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
- 32.- Korn JH, Mayes M, Matucci M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985-3993.
- 33.- Shritit D, Amital A, Peled N, Raviv Y, Medalion M, et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant* 2009;23:178-83.
- 34.- Sánchez O, Sitbon O, Jais X, Simmoneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006;130:182-189.
- 35.- Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tcherakian C, et al. Immunosuppressive 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.
- 36.- Hachulla E, Launay D, Yaici A, Berezne A, De Groote P, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology* 2010;49:940-44.
- 37.- Humbert M, Coghlan JG, Khanna D. Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2012;21: 126,306-312
- 38.- Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-434.
- 39.- McLaughlin VV, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82.
- 40.- Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
- 41.- Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420-427.
- 42.- Denton CP, Black CM, for the 351 and BREATHE-1 Study Group. Bosentan for scleroderma associated pulmonary hypertension. A subgroup analysis of two controlled trials [abstract]. *Arthritis Rheum* 2003;48 (suppl):S456.
- 43.- Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a subgroup analysis of the pivotal studies and their extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1336-1340.
- 44.- Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006;92:926-932.
- 45.- Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222-8.
- 46.- Galié N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-535.
- 47.- Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective-tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-2422.
- 48.- Galié N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903.
- 49.- Pamidi S, Mehta S. Six-minute walk test in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension: are we counting what counts? *J Rheumatol* 2009;36:216-218.
- 50.- Román Ivorra JA, Alegre Sancho JJ. Esclerosis sistémica e hipertensión pulmonar. Una aproximación actual. Acción Médica Grupo. Depósito legal: M-7.453-2006.