

**REVISTA
ESPAÑOLA DE**

Volumen I - Nº 3
Noviembre de 2011

HIPERTENSIÓN PULMONAR

EDITORIAL

Hipertensión arterial pulmonar, ¿el pulmón o el corazón?

Adolfo Balóira Villar, Miguel Ángel Gómez Sánchez

REVISIONES

El papel de la disfunción ventricular derecha en el pronóstico de la embolia pulmonar

Rafael Golpe Gómez

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y esclerodermia (ES)

*Javier Gaudó Navarro, Paloma García De La Peña Lefebvre,
Dita Kopečna, Antonio Sueiro Bendito*

Hipertensión pulmonar, perspectiva en Latinoamérica

*Jaime E. Morales Blánhir, Andrés E. Carmona, Gloria S. Vergara,
Denis Migdalia, Ota Jaquelina*

LA IMAGEN

Estenosis de las arterias pulmonares en la enfermedad de Takayasu e implante de stent

*M. Victoria Egurbide, Agustín Martínez-Berriotxo,
Roberto Blanco, Juan Alcibar*

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales

Pedro Rigueiro Veloso

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales

EDITA

 **Línea**
de Comunicación



© 2011 Línea de Comunicación.
C/ Concha Espina, 8, 1º D - 28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: redaccion@revistahp.es
ISSN: 2173-9501
Soporte válido: Nº 15/11 - R - CM
Depósito Legal: M-10663-2011
Título abreviado: Rev. esp. hipertens. pulm.

Reservados todos los derechos. No está permitida la reproducción total o parcial de esta revista, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo de los titulares del Copyright.

El soporte editorial ha sido financiado por Pfizer

COMITÉS

DIRECTORES

Adolfo Baloira Villar
*Servicio de Neumología. Complejo
Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra*

Miguel Ángel Gómez Sánchez
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión
Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

COMITÉ DE REDACCIÓN

Juan Albert Barberá Mir

Servicio de Neumología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic. Barcelona.

Pilar Escribano Subías

Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Javier Gaudó Navarro

Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Antonio Román Broto

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Julio Sánchez Román

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Julio Sandoval Zárate

Departamento de Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México.

COMITÉ ASESOR

Luis Almenar Bonet

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Rafael Alonso González

Servicio de Cardiología. Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

José María Borro Maté

Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

Patricia E. Carreira Delgado

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

José Manuel Cifrián Martínez

Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

José María Cortina Romero

Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Mª Jesús del Cerro Marín

Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Mª Victoria Egurbide Arberas

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo (Bizkaia).

Pilar Morales Marín

Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Mikel Oribe Ibáñez

Servicio de Neumología. Hospital Galdakao. Galdakao (Bizkaia).

Isabel Otero González

Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

Gregorio Miguel Pérez Pérez

Unidad de Circulación Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital General de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

Pedro Rigueiro Veloso

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña).

Juan José Ríos Blanco

Servicio de Medicina Interna. Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Francisco Santos Luna

Unidad de Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Javier Segovia Cubero

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid).

EDITORIAL

Hipertensión arterial pulmonar, ¿el pulmón o el corazón? 5

Adolfo Balloira Villar, Miguel Ángel Gómez Sánchez

REVISIONES

El papel de la disfunción ventricular derecha en el pronóstico de la embolia pulmonar 6

Rafael Golpe Gómez

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y esclerodermia (ES) 14

Javier Gaudó Navarro, Paloma García De La Peña Lefebvre, Dita Kopečna, Antonio Sueiro Bendito

Hipertensión pulmonar, perspectiva en Latinoamérica 24

Jaime E. Morales Blanhir, Andrés E. Carmona, Gloria S. Vergara, Denis Migdalia, Ota Jaquelina

LA IMAGEN

Estenosis de las arterias pulmonares en la enfermedad de Takayasu e implante de stent 28

M. Victoria Egurbide, Agustín Martínez-Berriotxo, Roberto Blanco, Juan Alcibar

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales 29

Pedro Rigueiro Veloso

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales 35

Hipertensión arterial pulmonar, ¿el pulmón o el corazón?

**Adolfo Balloira Villar,
Miguel Ángel Gómez Sánchez**

*Directores de Revista Española
de Hipertensión Pulmonar.*

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad que se inicia en las arterias pulmonares, pero que sufre el corazón fundamentalmente derecho. Una o más alteraciones genéticas unidas a factores externos o en asociación con otras enfermedades dan lugar a profundas alteraciones en la pared de los vasos pulmonares que poco a poco disminuyen su calibre, con el consiguiente aumento de la resistencia al paso de la sangre. El ventrículo derecho, acostumbrado a trabajar con bajas presiones, se dilata progresivamente para, apoyándose en la ley de Frank-Starling, aumentar su fuerza contráctil. Cuando esto no es suficiente, se hipertrofia para poder incrementar todavía más la presión. Entonces le llega el turno al ventrículo izquierdo, que ha de sufrir estos envites de su homólogo derecho soportando el empuje del tabique interventricular en su contra. Al final, el gasto cardíaco se resiente y si no se pone algún tipo de remedio, el pronóstico es infausto. Algunas enfermedades como la esclerodermia pueden afectar tanto a los vasos pulmonares como al propio tejido cardíaco, con lo que el cuadro es todavía más funesto, al disminuir la capacidad contráctil e incrementar la rigidez de las paredes, lo que da lugar a disfunción diastólica. A esto se suma, en algunos casos, la aparición de fibrosis en el parénquima pulmonar, ocurriendo entonces el peor escenario. Por tanto, aunque la HAP es una enfermedad pulmonar, sus implicaciones con el corazón son tan estrechas que al final recuerda al famoso paradigma de si fue primero el huevo o la gallina.

En este número de la revista se presentan dos profundas revisiones que tienen que ver mucho con lo anteriormente expuesto. El Dr. Golpe nos comenta de forma detallada la importancia a largo plazo de la disfunción del ventrículo derecho en un evento agudo como es la embolia pulmonar. No es fácil definir el término disfunción (revisen la Tabla II del artículo) y ello complica todavía más el estudio de sus posibles implicaciones. Con gran elegancia, el artículo nos da algunas claves para conocer mejor la relación entre disfunción/recurrencia/pronóstico.

En el siguiente artículo, el Dr. Gaudó describe de forma minuciosa la realidad de la HAP en la esclerodermia, quizá la forma con peor expectativa de la enfermedad. Desde sus peculiaridades clínicas, algoritmo diagnóstico, variables con importancia pronóstica, hasta los posibles tratamientos, son revisados exhaustivamente.

El tercer artículo está escrito por el Dr. Morales, Director del Área de Circulación Pulmonar de ALAT, profundo conocedor de la realidad de la HAP en Latinoamérica y gran luchador para mejorar el manejo de la enfermedad en esa zona. En su trabajo nos da una visión de la situación actual, de los problemas existentes y de cómo ha ido evolucionando en general de forma favorable el panorama latinoamericano de la HAP, con obvias diferencias entre países.

En la sección de la imagen, la Dra. Egurbide nos presenta un caso de una enfermedad de Takayasu, algo muy poco frecuente en nuestras latitudes, con todo el proceso angiográfico de colocación de un stent arterial pulmonar. Vale la pena detenerse unos minutos contemplando esas imágenes.

Por último, el Dr. Rigueiro analiza varios artículos de primer nivel. Aunque todos son interesantes, les aconsejo detenerse en el primero, sobre la detección precoz de la enfermedad, un aspecto que sigue siendo una asignatura pendiente y que posiblemente marque, en parte, el pronóstico.

El papel de la disfunción ventricular derecha en el pronóstico de la embolia pulmonar

Rafael Golpe Gómez

Servicio de Neumología.
Hospital Lucus Augusti.
Lugo.

RESUMEN. La disfunción del ventrículo derecho (VD) es un hallazgo frecuente en el tromboembolismo pulmonar (TEP), y parece asociarse a un peor curso clínico a corto plazo, incluso en ausencia de hipotensión sistémica. Sin embargo, no tenemos todavía evidencia suficiente que justifique el tratamiento fibrinolítico en casos hemodinámicamente estables. La disfunción de VD que persiste más allá del evento agudo podría asociarse a peor pronóstico a largo plazo y concretamente estar relacionada con una mayor incidencia de recurrencia trombótica, lo que podría indicar una anticoagulación más prolongada, aunque la evidencia a este respecto es todavía escasa.

Palabras clave: tromboembolismo pulmonar, disfunción ventricular derecha, ecocardiografía, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT. right ventricle dysfunction is a frequent finding in pulmonary embolism (PE). It seems to be associated with a worse clinical outcome in the short-term, even in absence of hemodynamic instability. However, evidence is still lacking to justify fibrinolytic therapy in hemodynamically-stable patients. Persistent right ventricle dysfunction beyond the acute setting might be associated to a higher incidence of recurrence of venous thromboembolism in the long term. Therefore, a more prolonged anticoagulation regimen might be indicated in these cases, although enough evidence is lacking to recommend this approach.

Key words: pulmonary embolism, right ventricle dysfunction, echocardiography, pulmonary hypertension.

Correspondencia: Rafael Golpe Gómez – Servicio de Neumología (Unidad administrativa 4-A)
Hospital Lucus Augusti – Polígono de San Cibrao s/n – 27033 Lugo
E-mail: rafael.golpe.gomez@sergas.es

El tromboembolismo pulmonar es una enfermedad potencialmente fatal con una elevada incidencia. El impacto del material embólico en el territorio vascular pulmonar, junto con la vasoconstricción inducida por la liberación de factores humorales y por hipoxemia originan un aumento de la postcarga del ventrículo derecho (VD) que disminuye su volumen sistólico y, en consecuencia, la precarga del ventrículo izquierdo (VI), lo que origina un descenso del gasto cardíaco. Diversos mecanismos compensadores se combinan para intentar mantener el gasto cardíaco, incluyendo un incremento del retorno venoso por venoconstricción que aumenta la precarga del VD y el volumen sistólico del mismo por el mecanismo de Frank-Starling, responsable de la dilatación del ventrículo. Sin embargo, el aumento de volumen del VD puede producir un desplazamiento para-

dójico del septo interventricular y una restricción pericárdica que comprometen más la precarga del VI, con lo que el gasto cardíaco puede descender nuevamente. La hipotensión sistémica resultante, junto con el aumento de la presión subendocárdica del VD, compromete la perfusión coronaria de un ventrículo que, además, tiene un aumento de demanda miocárdica de oxígeno por el stress de la pared del mismo producido por el incremento en la presión y el radio del VD. Todo ello precipita la isquemia del VD, que es probablemente la causa final del fallo ventricular¹.

Alrededor del 10% de los pacientes con TEP debutan clínicamente con inestabilidad hemodinámica, lo que refleja un fracaso de los mecanismos compensatorios para mantener la tensión arterial sistémica (TAS). En estos casos, la mortalidad intrahospitalaria aumenta de tres a siete

veces, hasta situarse en cifras cercanas al 30%². En estos casos de TEP de “alto riesgo” está indicado el tratamiento fibrinolítico³. Se debate en la actualidad la posible ampliación de la indicación de los trombolíticos a otros grupos de pacientes con TEP de “riesgo intermedio”, concretamente a aquellos que, manteniendo una TAS normal, presentan signos de disfunción del VD.

Para simplificar este artículo, nos centraremos, a continuación, en los trabajos que valoran la función del VD mediante ecocardiografía, obviando los estudios sobre los signos radiológicos o marcadores bioquímicos de disfunción ventricular, sobre los que existe menos consenso en la literatura médica.

Disfunción de VD por ecocardiograma: definición y prevalencia

Numerosos artículos han estudiado la prevalencia de la disfunción del VD en el TEP agudo (Tabla I)⁴⁻²¹. Las cifras varían entre los estudios dependiendo de varios factores: el diseño del trabajo -en los estudios retrospectivos es más probable que se produzcan sesgos de selección-, los criterios de inclusión de los pacientes -especialmente el hecho de que se incluyan o no pacientes hemodinámicamente inestables- y los criterios empleados para definir la disfunción del VD.

En efecto, la definición de la disfunción del VD no está estandarizada, y varía ampliamente de unos estudios a otros (Tabla II)⁴⁻²³. Este es un aspecto especialmente relevante que deberá ser valorado en las futuras guías clínicas. La presencia de hipoquinesia o dilatación del VD son aceptadas de forma casi universal como indicativas de disfunción ventricular. Existe más controversia sobre el valor de la hipertensión pulmonar (HTP) aislada, que algunos autores incluyen dentro de la definición de disfunción de VD. La sobrecarga de presión del VD, en ausencia de signos de disminución de la fuerza contráctil del ventrículo, tiene posiblemente un significado clínico diferente, ya que los cambios hemodinámicos que se producen en los primeros días de un TEP agudo determinan que este aumento en la postcarga del ventrículo no llegue a desembocar en muchos casos en dilatación del mismo. Por otra parte, la medición de la presión arterial pulmonar sistólica está sujeta a un mayor grado de imprecisión²⁴. Sólo recién-

TABLA I

Prevalencia de la disfunción del VD en el TEP en la literatura médica		
Autor principal y año de publicación	Diseño	Prevalencia DVD
Konstantinides 1997 ⁴	Retrospectivo	60%
Kasper 1997 ⁵	Retrospectivo	74%
Kucher 2005 ⁶	Retrospectivo	39%
Sukhija 2005 ⁷	Retrospectivo	39-53%*
Fremont 2008 ⁸	Retrospectivo	28%
Vieillard-Baron 2001 ⁹	Retrospectivo	61%
Ribeiro 1997 ¹⁰	Prospectivo	55%
Grifoni 2000 ¹¹	Prospectivo	31%
Ling 2007 ¹²	Prospectivo	55%
Kucher 2003 ¹³	Prospectivo	32%
Pieralli 2006 ¹⁴	Prospectivo	57%
Kostrubiec 2005 ¹⁵	Prospectivo	60%
Jiménez 2007 ¹⁶	Prospectivo	40%
Grifoni 2006 ¹⁷	Prospectivo	51%
Stevinson 2007 ¹⁸	Prospectivo	50%
Vanni 2009 ¹⁹	Prospectivo	52%
Bova 2009 ²⁰	Prospectivo	23-58%*
Golpe 2010 ²¹	Prospectivo	24,5%

DVD: disfunción de ventrículo derecho. *Según el criterio empleado para definir la DVD.

temente se están empezando a emplear criterios cuantitativos de la función sistólica del VD, como la elevación sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE).

Utilizando un criterio más restrictivo de disfunción de VD, que excluya la HTP, y limitándonos a los pacientes con TAS normal, podemos esperar encontrar esta disfunción en algo más de la cuarta parte de los pacientes con TEP agudo, lo que sin duda supone un número muy importante de casos. Esto plantea un problema de tipo práctico: ¿se debería realizar un ecocardiograma a todos los pacientes que ingresan por TEP? La realización de esta prueba tendría sentido en la medida en que implicase un cambio en el pronóstico y, sobre todo, en el manejo de los pacientes.

Disfunción de VD: valor pronóstico a corto y medio plazo

Se han publicado numerosos artículos que valoran la influencia de la disfunción de VD al diagnóstico del TEP en la evolución clínica de los pacientes en los primeros meses tras el episodio

TABLA II

Criterios para definir disfunción de VD en la literatura médica

Autor principal y año de publicación	Criterio(s) diagnóstico(s)
Ribeiro 1997 ¹⁰	Hipoquinesia del VD.
Kucher 2003 ¹³	Hipoquinesia del VD.
Kucher 2005 ⁶	Hipoquinesia del VD.
Konstantinides 1997 ⁴	Relación VD/VI > 1.
Fremont 2008 ⁸	Relación VD/VI > 0,9.
Vieillard-Baron 2001 ⁹	Relación VD/VI > 0,6 y discinesia septal.
Kostrubiec 2005 ¹⁵	Relación VD/VI > 0,6 e hipoquinesia del VD.
Jiménez 2007 ¹⁶	Relación VD/VI > 1 o dilatación del VD más ausencia de colapso de vena cava inferior o hipoquinesia del VD.
Kasper 1997 ⁵	Al menos 2 de los siguientes: dilatación del VD, discinesia septal, ausencia de colapso de vena cava inferior, IT elevada.
Grifoni 2000, 2006 ^{11, 17}	Dilatación de VD o discinesia septal o HTP.
Sukhija 2005 ⁷	Dilatación de VD o dilatación de aurícula derecha o discinesia septal o HTP moderada-severa, o IT.
Pieralli 2006 ¹⁴	Dilatación de VD o hipoquinesia del VD o discinesia septal o HTP.
Vanni 2009 ¹⁹	Dilatación de VD o discinesia septal o HTP.
Ling 2007 ¹²	Al menos 2 de los siguientes: dilatación de VD, hipoquinesia del VD, ausencia de colapso de vena cava inferior, IT elevada.
Bova 2009 ²⁰	Criterio amplio: relación VD/VI > 1 o hipoquinesia del VD o HTP. Criterio restrictivo: coexistencia de las 3 alteraciones.
Becattini 2010 ²²	Relación VD/VI > 1 en vista apical de 4 cámaras o > 0,7 en eje longitudinal paraesternal.
Fasullo 2011 ²³	Todos los siguientes: hipoquinesia de la pared del VD, elevación sistólica del plano del anillo tricuspídeo, movimiento paradójico del septo o insuficiencia tricuspídea ausente previamente, dilatación del VD (DtdVD > 30 mm y relación VD/VI > 1 en vista apical de 4 cámaras o > 0,7 en eje longitudinal paraesternal), en ausencia de hipertrofia del mismo, HTP, dilatación de la arteria pulmonar y dilatación de la vena cava de inferior con ausencia del colapso inspiratorio normal.
Golpe 2010 ²¹	Cualquiera de los siguientes: relación VD/VI > 1, DtdVD > 30 mm, hipoquinesia de VD, discinesia septal.

VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; IT: insuficiencia tricuspídea; HTP: hipertensión pulmonar; DtdVD: diámetro telediastólico del VD.

embólico agudo (Tabla III)^{4-16, 18-21}. La mayor parte encuentran que la disfunción de VD es un marcador de peor pronóstico, aumentando el riesgo de que el paciente fallezca o sufra otros efectos adversos. Hay que destacar que algunos de estos estudios, incluso cuando seleccionan una población de enfermos hemodinámicamente estables, comunican unas tasas de mortalidad global elevadas, superiores a lo que cabría esperar en pacientes de estas características (Tabla III). En contraste, algunos estudios que encuentran cifras de mortalidad más bajas en la línea de lo que solemos encontrar en la práctica clínica habitual (en torno al 3%) no encuentran una clara significación pronóstica del ecocar-

diograma^{9, 16, 18, 21}. Es posible que los estudios que reportan unas tasas de mortalidad elevadas presenten algún sesgo y estén seleccionando un grupo de pacientes más graves. Por otra parte, también es posible que los artículos que no demuestran un claro valor pronóstico del ecocardiograma no tengan suficiente poder estadístico para detectar este aspecto. Esto cuestiona, no obstante, la utilidad real de esta exploración en la práctica asistencial habitual.

En efecto, los artículos publicados hasta la fecha no sugieren que la mera presencia de disfunción de VD, en ausencia de hipotensión sistémica, indique una modificación en el manejo clínico de los pacientes en las primeras fases tras

TABLA III

Estudios que valoran el valor pronóstico del ecocardiograma en el TEP

Autor y año de publicación	Diseño	T	Mortalidad global	Mortalidad DVD	Mortalidad no DVD	Significación pronóstica de la DVD
Konstantinides 1997 ⁴	R	Ingreso	9,6%	10%	4,1%	Sí
Ribeiro 1997 ¹⁰	P	1 año	15,1%	21%	7,1%	Sí
Kasper 1997 ²⁵	P	Ingreso	9,1%	18,4%	5,7%	Sí
Grifoni 2000 ¹¹	P	Ingreso	1,8%	6%	5% (10% EA)	Sólo para EA
Vieillard-Baron 2001 ⁹	R	Ingreso	3%	3%	3%	No
Kucher 2003 ¹³	P	Ingreso	7%	31%	5%	Sí
Kucher 2005 ⁶	R	1 mes	12,1%	16%	9,3%	Sí
Sukhija 2005 ⁷	R	Ingreso	14%	33-42%*	5-8%*	Sí
Kostrubiec 2005 ¹⁵	P	40 días	15%	13%**	0%	Sí
Pieralli 2006 ¹⁴	P	Ingreso	7%	31%	5%	Sí
Ling 2007 ¹²	P	14 días	NE	26% (muerte o EA)	0%	Sí
Stevinson 2007 ¹⁸	P	6 meses	3,6%	4,9%	2%	No
Jiménez 2007 ¹⁶	P	1 mes	3%	4,6%	2,3%	No
Fremont 2008 ⁸	R	Ingreso	3,3%	6,6%	1,9%	Sí
Vanni 2009 ¹⁹	P	Ingreso	3%	HR: 4,24		Sí
Bova 2009 ²⁰	P	3 meses	9%	6,4%	2,5%	No
Golpe 2010 ²¹	P	6 meses	1,9%	4%	0%	No

T: tiempo de seguimiento; R: retrospectivo; P: prospectivo; DVD: disfunción de ventrículo derecho; EA: efectos adversos; NE: no especificado, HR: hazard ratio. *Dependiendo del criterio empleado para definir la DVD. **Las cifras se refieren a mortalidad por TEP.

el evento agudo, más allá de considerarlos malos candidatos para manejo ambulatorio o para recibir alta hospitalaria precoz. Concretamente, no tenemos todavía datos que apoyen el tratamiento fibrinolítico en estos casos. Recientemente se han comunicado los resultados de los primeros 72 pacientes de un estudio que reclutó sujetos con TAS > 100 mmHg y evidencia ecocardiográfica de disfunción de VD²⁶. Los pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento fibrinolítico con alteplasa o placebo, seguido de anticoagulación. Los sujetos sometidos a tratamiento fibrinolítico presentaron menos mortalidad cuando se analizaban de forma conjunta el periodo de ingreso hospitalario y el seguimiento posterior (durante el ingreso hospitalario, las diferencias no fueron significativas). Hubo más hemorragias menores en el grupo de fibrinolíticos. En total, incluyendo todos los efectos adversos (muerte, recurrencia de TEP, sangrados mayores o menores, disfunción del VD no reversible, persistencia de TVP), estos fueron menos frecuentes en el grupo tratado con fibrinolíticos.

Como crítica a este trabajo, cuyos resultados

deben considerarse preliminares, se debe señalar que los autores incluyen la persistencia de la disfunción del VD en el control del 6º mes como un efecto adverso, pero el significado clínico de este hallazgo en este periodo de tiempo no está claro (ver discusión al respecto más adelante). La edad media de los pacientes era de unos 55 años, por lo que los resultados no pueden extrapolarse directamente a poblaciones de mayor edad, que presumiblemente tendrían un mayor riesgo hemorrágico. También hay que señalar que los criterios de disfunción de VD fueron muy estrictos; los pacientes debían cumplir todos los siguientes hallazgos ecocardiográficos: hipoquinesia de la pared del VD, elevación sistólica del plano del anillo tricuspídeo, movimiento paradójico del septo o insuficiencia tricuspídea ausente previamente, dilatación del VD en ausencia de hipertrofia del mismo, HTP, dilatación de la arteria pulmonar y dilatación de la vena cava de inferior con ausencia del colapso inspiratorio normal. Por ello, los resultados no serían aplicables a pacientes con sobrecarga de VD menos severa.

Será preciso esperar a los resultados de otros

TABLA IV

Evolución temporal de la sobrecarga del VD en el TEP				
Autor y año de publicación	N	Seguimiento	Inicial	Al final del estudio
Ribeiro 1999 ²⁸	78	12 meses	64% DVD	5% DVD 43% DVD o HTP
Stevinson 2007 ¹⁸	109	5 meses	50% DVD	22% DVD
Kline 2009 ²⁹	162	6 meses	37% HTP	7% HTP
Golpe 2010 ²¹	103	6 meses	24,5% DVD 19,6% HTP aislada	7,9% DVD 11,8% HTP Aislada
Martí 2011 ³⁰	101	24 meses	NE	9,1% HTP
Otero 2011 ³¹	744	36 meses	NE	8,3% HTP

DVD: disfunción de ventrículo derecho; HTP: hipertensión pulmonar; NE: no especificado.

estudios en marcha actualmente, como el PEITHO (Pulmonary Embolism Thrombolysis study)²⁷ para saber si la disfunción de VD aislada indica el tratamiento fibrinolítico. En cualquier caso, antes de generalizar recomendaciones terapéuticas es esencial, como apuntábamos anteriormente, una estandarización de los criterios de disfunción ventricular derecha.

Disfunción de VD: valor pronóstico a largo plazo

Los estudios que hemos mencionado en el apartado anterior analizan el valor pronóstico del ecocardiograma realizado al diagnóstico en periodos relativamente cortos tras el evento agudo (en general, durante el ingreso hospitalario o en los primeros 3-6 meses tras el mismo) (Tabla III). Sin embargo, un porcentaje relativamente alto de los pacientes que presentan sobrecarga de presión del VD (disfunción de VD o HTP) al diagnóstico mantienen estas alteraciones a más largo plazo (Tabla IV)^{18, 21, 28-31}. Es razonable, por lo tanto, especular con la posibilidad de que la disfunción del VD o la HTP puedan tener influencia en el pronóstico a largo plazo de los pacientes.

Pocos estudios han valorado este aspecto. Ribeiro y cols.²⁸ estudiaron prospectivamente a 78 pacientes con TEP, a los que realizaron un ecocardiograma al diagnóstico y repetidamente durante el año posterior, realizando un análisis de mortalidad en los 5 años siguientes al episodio embólico. Ninguna de las 12 muertes registradas en este estudio fue atribuida a TEP. Las variables asociadas a mortalidad a los 5 años fueron la edad, diagnóstico de cáncer y una presión arterial

pulmonar sistólica mayor a 35 mmHg en el ecocardiograma realizado al mes del diagnóstico, lo que sugeriría que la HTP persistente se asociaría a un peor pronóstico a largo plazo.

Grifoni y cols.¹⁷ realizaron un ecocardiograma al diagnóstico y otro en el momento del alta hospitalaria a 301 pacientes consecutivos con TEP. Incluyeron la HTP aislada como uno de los criterios definitorios de disfunción de VD. La persistencia de disfunción de VD al alta hospitalaria se asoció con mayores tasas de recurrencia de enfermedad tromboembólica venosa y de mortalidad por TEP en los 3 años posteriores al primer episodio. Para los autores, esto sugiere que la persistencia de la disfunción del VD al alta debería incluirse en las estrategias que identifiquen pacientes con alto riesgo de recurrencia de enfermedad tromboembólica, que pudieran beneficiarse de anticoagulación prolongada. Este es un concepto interesante, pero que plantea problemas logísticos, por la sobrecarga asistencial que a menudo sufren las unidades de ecocardiografía. Por otra parte, los resultados de este estudio no se han confirmado por el momento por otros autores. Un artículo reciente, con limitaciones de diseño y de tamaño muestral, no demostró un valor pronóstico independiente de la disfunción de VD o HTP que persistían 6 meses tras un TEP, en la evolución posterior de los pacientes, tras realizarse un seguimiento medio de 2,8 años³². En un porcentaje relativamente alto de los pacientes se había indicado anticoagulación indefinida en base a criterios clínicos habituales, como coexistencia de fibrilación auricular, trombofilia persistente, etc. (la sobrecarga de VD no se usó como criterio para prolongar la anticoagulación), lo que reduce el poder estadístico del

estudio para determinar si la disfunción de VD o la HTP persistentes se asocian a mayor incidencia de retrombosis. A efectos prácticos, sin embargo, este hecho cuestiona si la detección de sobrecarga de VD persistente por ecocardiograma, seis meses tras el TEP, aporta información relevante para el tratamiento de los pacientes, más allá de los criterios de la práctica clínica habitual.

Por lo tanto, en la actualidad no se pueden hacer recomendaciones generales sobre la prolongación de la anticoagulación en los pacientes con sobrecarga de VD persistente. Serían necesarios estudios randomizados para valorar este aspecto. Por el momento, las decisiones clínicas deben individualizarse en cada caso.

Por otra parte, entra dentro del terreno de la mera especulación la hipótesis de que un tratamiento más agresivo (v. g., fibrinolíticos) al diagnóstico del TEP con disfunción de VD podría reducir la incidencia posterior de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Hemos mencionado anteriormente un trabajo preliminar que muestra que este tratamiento reduce la incidencia de disfunción persistente del VD al 6º mes²⁶, pero, como hemos discutido, el significado clínico de la persistencia de las alteraciones ecocardiográficas en este periodo de tiempo no está claro. Teniendo en cuenta la baja incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (entre el 0,57% y el 4%³³⁻³⁶, aunque estudios recientes sugieren que las cifras podrían elevarse al 8-9%^{30,31}) no es probable que en el futuro se indique este tratamiento con dicho objetivo.

Conclusiones

La disfunción del VD y la HTP son hallazgos frecuentes al diagnóstico del TEP, incluso en pacientes hemodinámicamente estables, y estas alteraciones persisten en un porcentaje relativamente elevado de casos a los 3-6 meses del evento agudo. La mayoría de los estudios sugieren que los

pacientes con disfunción de VD tienen un peor curso clínico en las primeras semanas o meses tras el TEP que aquellos en que esta anomalía no está presente, incluso cuando la TAS se mantiene en valores normales. Sin embargo, desde el punto de vista de la práctica asistencial, no hay datos que justifiquen de forma definitiva la realización de un ecocardiograma a todos los pacientes con TEP. Aunque hay resultados preliminares que sugieren que el tratamiento trombolítico podría estar justificado en casos con disfunción de VD, todavía no puede recomendarse esta terapia de forma generalizada, en ausencia de hipotensión sistémica.

Asimismo, la persistencia de disfunción de VD tras el TEP podría asociarse a un peor curso clínico a largo plazo, y estar relacionada, concretamente, con una mayor incidencia posterior de tromboembolismo venoso. Ello sugiere que estos casos deben ser valorados cuidadosamente, y se debe considerar de forma individual un tratamiento anticoagulante prolongado, aunque los escasos estudios al respecto tampoco permiten establecer recomendaciones generalizadas.

Si de los trabajos que se publiquen en los próximos años se derivan implicaciones terapéuticas claras en pacientes con disfunción de VD sin hipotensión sistémica, sería deseable disponer de un sistema de filtro que permitiese seleccionar a los pacientes candidatos a realizar un ecocardiograma, para evitar la sobrecarga que para las unidades de ecocardiografía supondría el realizar esta exploración a todos los casos de TEP. El electrocardiograma³⁷ o la angiografía pulmonar por tomografía computarizada³⁸ podrían ser útiles para preseleccionar a los pacientes. Además, esta última exploración podría tener también valor pronóstico independiente³⁹.

Finalmente, hay que destacar que resulta especialmente importante establecer criterios unificados para definir la disfunción del VD a fin de comparar los resultados entre estudios y poder establecer recomendaciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Wood KE. Major pulmonary embolism. Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest* 2002;121:877-905.
- 2 - Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
- 3 - Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute

pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315.

4 - Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. Results of a multicenter study. *Circulation* 1997;96:882-8.

5 - Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.

6 - Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ, et al. Prognostic role of echocardiography among patients with acute pulmonary embolism and a systolic arterial pressure of 90 mmHg or higher. *Arch Intern Med* 2005;165:1777-81.

7 - Sukhija R, Aronow WS, Lee J, et al. Association of right ventricular dysfunction with in-hospital mortality in patients with acute pulmonary embolism and reduction in mortality in patients with right ventricular dysfunction by pulmonary embolectomy. *Am J Cardiol* 2005;95:695-6.

8 - Frémont B, Pacouret G, Jacobi D, Puglisi R, Charbonnier B, de Labriolle A. Prognostic value of echocardiographic right/left ventricular end-diastolic diameter ratio in patients with acute pulmonary embolism. Results from a monocenter registry of 1416 patients. *Chest* 2008;133:358-62.

9 - Vieillard-Baron A, Page B, Augarde R, et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001;27:1481-6.

10 - Ribeiro A, Lindmarker P, Juhlin-Dannfelt A, Johnsson H, Jorfeldt L. Echocardiography doppler in pulmonary embolism: right ventricular dysfunction as a predictor of mortality rate. *Am Heart J* 1997;134:479-87.

11 - Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, et al. Short-term clinical outcome of patients with acute pulmonary embolism, normal blood pressure, and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.

12 - Ling Z, Yuan-hua Y, Ya-feng W, Zhen-guo Z, Chen W. Value of transthoracic echocardiography combined with cardiac troponin I in risk stratification in acute pulmonary thromboembolism. *Chin Med J* 2007;120:17-21.

13 - Kucher N, Printzen G, Doernhoefer T, et al. Low pro-brain natriuretic peptide levels predict benign clinical outcome in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2003;107:1576-8.

14 - Pieralli F, Olivetto I, Vanni S, et al. Usefulness of bedside testing for brain natriuretic peptide to identify right ventricular dysfunction and outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2006;97:1386-90.

15 - Kostrubiec M, Pruszczyk P, Bochowicz A, et al. Biomarker-based risk assessment model in acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2005;26:2166-72.

16 - Jiménez D, Escobar C, Martí D, et al. Valor pronóstico de la ecocardiografía transtorácica en pacientes estables hemodinámicamente con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. *Arch Bronconeumol* 2007;43:490-4.

17 - Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, et al. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;166:2151-6.

18 - Stevinson BG, Hernandez-Nino J, Rose G, Kline J. Echocardiographic and functional cardiopulmonary problems 6 months after first-time pulmonary embolism in previously healthy patients. *Eur Heart J* 2007;28:2517-24.

19 - Vanni S, Polidori G, Vergara R, et al. Prognostic value of ECG among patients with acute pulmonary embolism and normal blood pressure. *Am J Med* 2009;122:257-64.

20 - Bova C, Pesavento R, Marchiori A, et al. Risk stratification and outcomes in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a prospective, multicentre, cohort study with three months of follow-up. *J Thromb Haemost* 2009;7:938-44.

21 - Golpe R, Pérez de Llano LA, Castro Añón O, et al. Right ventricle dysfunction and pulmonary hypertension in hemodynamically stable pulmonary embolism. *Respir Med* 2010;104:1370-6.

- 22** - Becattini C, Agnelli G, Salvi A, et al. Bolus tenecteplase for right ventricle dysfunction in hemodynamically stable patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;125:e82-6.
- 23** - Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiography study in patients with sub-massive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci* 2011;341:33-9.
- 24** - Rich JD, Shah SJ, Swamy R, Kamp A, Rich S. The inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011;139:988-93.
- 25** - Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
- 26** - Fasullo S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Six-month echocardiography study in patients with sub-massive pulmonary embolism and right ventricle dysfunction: comparison of thrombolysis with heparin. *Am J Med Sci* 2011;341:33-9.
- 27** - <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00639743>.
- 28** - Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism. One year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
- 29** - Kline JA, Steuerwald MT, Marchik MR, Hernandez-Nino J, Rose GA. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism. Frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest* 2009;136:1202-10.
- 30** - Martí D, Gómez V, Escobar C, et al. Incidencia de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica sintomática y asintomática. *Arch Bronconeumol* 2010;46:628-33.
- 31** - Otero R, Oribe M, Ballaz A, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;127:303-8.
- 32** - Golpe R, Testa-Fernández A, Pérez-de-Llano LA, et al. Long-term clinical outcome of patients with persistent right ventricle dysfunction or pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *Eur J Echocardiogr* 2011 (epub ahead of print). doi:10.1093/ejehocard/jer125.
- 33** - Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-64.
- 34** - Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006;130:172-5.
- 35** - Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Haematologica* 2010;95:970-5.
- 36** - Miniati M, Monti S, Bottai M, et al. Survival and restoration of pulmonary perfusion in a long-term follow-up of patients after acute pulmonary embolism. *Medicine* 2006;85:253-62.
- 37** - Golpe R, Castro-Añón O, Pérez-de-Llano LA, et al. ECG score predicts severity of pulmonary embolism in hemodynamically stable patients. *J Hosp Med* 2011;6:285-9.
- 38** - Berghaus TM, Haeckel T, Behr W, et al. Central thromboembolism is a possible predictor of right heart dysfunction in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2010;126:e201-5.
- 39** - Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism: diagnosis and risk stratification in a single test. *Eur Heart J* 2011;32:1657-63.

Hipertensión arterial pulmonar (HAP) y esclerodermia (ES)

Javier Gaudó Navarro,
Paloma García De La Peña
Lefebvre, Dita Kopečna,
Antonio Sueiro Bendito

Unidad de Hipertensión
Pulmonar.
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid.

RESUMEN. La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad heterogénea de baja prevalencia y etiología desconocida, caracterizada por un daño microvascular y un depósito excesivo de colágeno en la piel y otros órganos. Las formas severas se asocian con una morbilidad importante. De entre todas ellas, el síndrome de CREST se asocia más frecuentemente con hipertensión arterial pulmonar (HAP), hecho que ensombrece el pronóstico, y que demanda una actuación diagnóstica y terapéutica precoz con las alternativas parcialmente eficaces existentes.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, esclerosis sistémica, terapias específicas.

ABSTRACT. Systemic sclerosis (SS) is a heterogeneous disease of low prevalence and unknown etiology characterized by microvascular damage and excessive deposition of collagen in the skin and other organs. Severe forms are associated with significant morbidity. Of all these, CREST syndrome is most often associated with pulmonary arterial hypertension (PAH), and might worsen the disease prognosis. This serious complication demands an early diagnostic and therapeutic actions in order to provide partially effective existing alternatives.

Key words: pulmonary hypertension, systemic sclerosis, specific therapies.

Correspondencia: Javier Gaudó Navarro – Servicio de Neumología – Hospital Ramón y Cajal
28034 Madrid – Teléfono: 913 368 133
E-mail: jgaudo.hrc@salud.madrid.org

La esclerosis sistémica (ES), o esclerodermia, es una enfermedad generalizada del tejido conectivo, que se caracteriza por un engrosamiento y fibrosis de la piel, y una afectación sistémica heterogénea, que comprende a diversos órganos, como el tracto gastrointestinal -principalmente esófago-, pulmón, corazón y riñón, entre otros.

Esta entidad se asocia a anticuerpos relativamente específicos, así como a alteraciones de la microvasculatura. Presenta unas altas tasas de morbilidad, relacionadas con el grado de compromiso visceral, y la extensión del mismo. Para su evaluación, recientemente se ha propuesto una escala (EUSTAR) con el objetivo de valorar el grado de actividad de la enfermedad (Tabla I).

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una complicación grave que puede aparecer en las enfermedades del tejido conectivo. La ES es la conectivopatía en la que la HAP se asocia con una

mayor frecuencia de todas, con una prevalencia que oscila entre el 8 y el 37% de los pacientes, dependiendo de las series, así como de la aplicación de criterios ecocardiográficos o hemodinámicos. Los pacientes con Síndrome CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, disfunción esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) presentan un compromiso cutáneo limitado con anticuerpos anticentrómero positivos, y un mayor riesgo de desarrollar HAP, frente a un menor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) (Tabla II).

El algoritmo diagnóstico y terapéutico de la HAP asociada a conectivopatías no difiere sustancialmente del establecido en las otras entidades comprendidas en el Grupo I de la Clasificación Internacional de Dana Point 2008, si bien se admite un peor pronóstico en esta forma asociada a ES, cuando se compara su supervivencia frente a otras formas de HAP, como la idiopática (HAPI).

TABLA I

EUSTAR Disease Activity Score		
SSmR > 14	1	Puntuación 0 a 51. 0: normal; 1: piel infiltrada pero pellizcable; 2: piel no pellizcable; 3: piel adherida a planos profundos.
Escleroedema	0,5	
Piel	2	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes a la pregunta ¿ha empeorado su piel?
Necrosis	0,5	Úlceras activas, incluyendo desde pequeñas necrosis hasta la gangrena digital.
Vascular	0,5	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes.
Artritis	0,5	Afección simétrica.
Disminución DLCO	0,5	DLCO < 80%.
Corazón-pulmón	2	Empeoramiento referido por el paciente durante el último mes a la pregunta ¿ha empeorado su situación cardiopulmonar?
VSG > 30	1,5	Por el método de Wertergreen.
Hipocomplementemia	0,5	Disminución de C3 y C4 por nefelometría o doble inmunodifusión radial.

Puntuación ≥ 3 refleja enfermedad activa.

TABLA II

Formas de HAP en ES	
Limitada > Difusa	Difusa > Limitada
Anticuerpos Anticentrómero + (Síndrome CREST). Anticuerpos ATH(Io) + (asociación Síndrome de intestino corto).	Anticuerpos Anti-topoisomerasa-1 (Scl-70) + Anticuerpos RNA I, II y III + (asociación afectación cutánea y renal).
Arquitectura pulmonar prácticamente normal. Escasa afectación Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID).	Arquitectura pulmonar muy alterada. Mayor afectación Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID).
Capacidad vital (CV) normal.	Capacidad vital (CV) disminuida.
Presiones pulmonares severamente elevadas.	Presiones pulmonares leve-moderadamente elevadas.

Complicaciones pulmonares y vasculares de la ES

Las complicaciones pulmonares de la ES son frecuentes, y constituyen en la actualidad la causa principal de muerte en esta enfermedad^{1, 2}. Entre ellas, podemos enumerar algunas de las siguientes posibilidades que se pueden encontrar en estos pacientes:

- Hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).
- Hipertensión pulmonar (HP) 2ª a EPID.
- Una combinación de HAP y EPID.

La HP es un estado hemodinámico y patofisiológico, que puede hallarse en diversas enfermedades clínicas, y que la última Clasificación de Dana Point estructura en seis grupos (Tabla III)³.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) propiamente dicha representa a la enfermedad que

comprende a las entidades agrupadas en el grupo clínico I de Dana Point, entre las que se encuentra la ES, compartiendo todas ellas un cuadro clínico similar, y unas alteraciones patológicas idénticas a las presentes en la microcirculación pulmonar. Es, por tanto, este (Grupo 1') en el que se ha centrado la mayoría de las publicaciones al respecto, debido a la disponibilidad de nuevos tratamientos específicos, que incrementan la supervivencia de estos pacientes con HAP en más de un 30%, como sugieren recientes metaanálisis publicados.

La ES constituye una entidad peculiar, puesto que, de entre las diferentes formas de hipertensión pulmonar, puede presentar una etiología multifactorial. Además de estar encuadrada propiamente en el grupo I de HAP, pueden también estar asignada a la HP del Grupo III. Por otra parte, los pacientes con ES suelen tener cardiopatía izquierda con disfunción diastólica, y por lo tanto HP del grupo II, y pueden también presentarse asocia-

TABLA III

Clasificación actualizada de la hipertensión pulmonar (HP)*

- 1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
 - 1.1. Idiopática.
 - 1.2. Heredable.
 - 1.2.1. BMPR2.
 - 1.2.2. ALK-1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria).
 - 1.2.3. Desconocido.
 - 1.3. Inducida por fármacos y toxinas.
 - 1.4. Asociado a HAPA.
 - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo.
 - 1.4.2. Infección por el VIH.
 - 1.4.3. Hipertensión portal.
 - 1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita.
 - 1.4.5. Esquistosomiasis.
 - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica.
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar.**
- 2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda**
 - 2.1. Disfunción sistólica.
 - 2.2. Disfunción diastólica.
 - 2.3. Enfermedad valvular.
- 3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia**
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial.
 - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos.
 - 3.4. Trastorno respiratorio del sueño.
 - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar.
 - 3.6. Exposición crónica a la alta altitud.
 - 3.7. Anomalías del desarrollo.
- 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**
- 5. HP con mecanismos poco claros o multifactoriales**
 - 5.1. Desórdenes hematológicos: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía.
 - 5.2. Desórdenes sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis.
 - 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedad del almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos.
 - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosa, insuficiencia renal crónica con diálisis.

*Dana Point, 2008.

dos a enfermedad venooclusiva (Grupo 1') o tromboembólica (Grupo 4), por lo que el encuadre clasificatorio exacto del tipo de HP puede presentar dificultad en los pacientes con ES-HP, aspecto esencial a la hora de decidir un tratamiento.

Definición

La ES asociada a HAP se define como una presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo (medida por cateterismo cardíaco derecho) con una presión capilar pulmo-

nar (PCP) de enclavamiento menor o igual a 15 mmHg, en un paciente que presenta dicha conectivopatía, sin coexistencia significativa de EPID o hipoxemia crónica asociadas⁴.

Factores de riesgo

Resulta clave identificar aquellos pacientes con ES en mayor riesgo de desarrollar HAP. Se han identificado los siguientes factores de riesgo, en función de determinados perfiles clínicos:

A) Las formas cutáneas limitadas (EScl), con presencia de anticuerpos anticentrómero positivos, representada especialmente por el Síndrome CREST. El grado de afectación de las telangiectasias cutáneas se correlaciona positivamente con el riesgo de desarrollar HAP⁵.

B) Los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa (EScd) tienden a desarrollar HAP con menor frecuencia. No obstante, en aquellos con un patrón nucleolar de anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, se encuentra un mayor riesgo de presentarla⁶.

C) Disminución progresiva de la capacidad de difusión (DLCO) en las determinaciones obtenidas durante el seguimiento evolutivo. Un estudio de casos y controles de 212 pacientes con EScl⁷ comparó a los pacientes con HAP frente a los que no la presentaban, evaluando la edad, género, grado de afectación de la piel y duración de la enfermedad. La DLCO media fue del 52% respecto al valor predicho en los 5 años previos al desarrollo de HAP. Por otra parte, también se observó un descenso progresivo de hasta el 50% de la misma en un período de 10 a 15 años, en el grupo de pacientes que acabaron desarrollando HAP. Por el contrario, la DLCO se mantuvo sin cambios significativos en los pacientes que no desarrollaron HAP.

D) HP inducida por el ejercicio en el catesterismo cardíaco derecho^{8,9}. Casi el 20% de los pacientes con esclerosis sistémica e HP inducida por el ejercicio pueden desarrollar HAP, de acuerdo a un estudio observacional⁹.

En contraste con los factores de riesgo anteriormente descritos, los pacientes con positividad para anticuerpos antitopoisomerasa Scl 70 son más propensos a tener HP asociada a EPID (grupo III Dana Point). Por otra parte, los pacientes con esclerodermia que tienen anticuerpos anti

RNA polimerasa III se caracterizan por tener una amplia afectación dérmica, y un aumento del riesgo de crisis renales, resultando escasa la posibilidad de desarrollo de HAP⁶.

Screening de la HP en la ES

La opción de detectar tempranamente HAP en pacientes con ES no diagnosticados de enfermedad vascular pulmonar ha sido evaluada en numerosos estudios observacionales. La ecocardiografía Doppler continúa siendo el método de detección más común, aunque también se han aplicado otros, como la ecocardiografía de esfuerzo -con controversias relativas a su estandarización-, y diversos algoritmos diagnósticos:

A) Ecocardiografía Doppler - En un estudio que incluyó a 669 pacientes con ES o enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), hasta el 13% presentaban una elevación de la presión sistólica del ventrículo derecho -como indicador de HAP-¹⁰. En otro estudio de 227 pacientes con ES solamente, la realización de ecocardiogramas Doppler seriados objetivó un gradiente tricuspídeo elevado en un 11% de los pacientes en el ecocardiograma inicial, y hasta en el 17% en posteriores ecocardiogramas de seguimiento¹¹.

B) Ecocardiografía de esfuerzo - Una serie de 54 pacientes con ES encontró que el 44% tenía una respuesta anormal al ejercicio (definida como un aumento ≥ 30 mmHg de la presión pulmonar arterial sistólica (PSP) estimada durante el ejercicio, medido mediante ecocardiografía)⁸. Posteriormente, la realización de un cateterismo cardíaco derecho confirmó la presencia de HAP en reposo o inducida por el ejercicio en el 81% de estos pacientes. De esta forma, se pudo, por tanto, identificar HAP en reposo en el 36% de la población de este estudio. Además se reseñó que la respuesta anormal de la serie al ejercicio guardaba una fuerte correlación con una capacidad de difusión (DLCO) muy disminuida, y con una ratio capacidad vital forzada FVC/DLCO elevada.

Finalmente, aplicando los algoritmos diagnósticos establecidos para detectar HP, en una serie de 709 pacientes diagnosticados de ES, se confirmó que estaba presente en un 8% de pacientes, aplicando en su algoritmo diagnóstico conjuntamente ecocardiografía Doppler y cateterismo cardíaco derecho¹².

En general, los estudios publicados hasta la fecha estiman una prevalencia de ES-HAP que oscila entre el 8-37% entre los pacientes no diagnosticados de enfermedad vascular pulmonar previa^{8, 10-12}. Estas cifras de elevada prevalencia, junto a la alta mortalidad que presentan las dos entidades asociadas, justifica un *screening* amplio de la HAP en los pacientes con ES, que permita a los pacientes poder beneficiarse de nuevas terapias, que impacten positivamente sobre su supervivencia. No obstante, se han descrito diversos falsos positivos y negativos en el cribado de HAP en esta enfermedad, más comúnmente hallados en los pacientes que presentan, además, EPID¹³. Frente a lo anteriormente expuesto, la mayoría de los autores sostiene que todos los pacientes con ES deberían ser evaluados regularmente, con un elevado nivel de sospecha diagnóstica. Aquéllos que no presentaran sintomatología pulmonar, y que poseyeran una DLCO normal, no deberían ser rutinariamente evaluados para un despistaje de HP inicial. En cambio, sí debieran indicarse pruebas de función respiratoria y un ecocardiograma anual en aquellos casos en los que se objetivara una DLCO $< 70\%$ del valor de referencia.

Básicamente, la evaluación diagnóstica de sospecha de ES asociada a HP no difiere significativamente de la de otros tipos de HP, incluyendo siempre la realización de un cateterismo cardíaco derecho preceptivo en todos los casos, previo a la aplicación de nuevas terapias específicas. En general no se recomienda la realización de una prueba vasodilatadora aguda, dada la baja rentabilidad que posee en este tipo de pacientes.

Pronóstico de la ES-HAP

La HAP representa *per se* un factor de riesgo independiente de mortalidad entre los pacientes con ES¹⁴. La gravedad de la HAP y la coexistencia de EPID se relacionan directamente con la mortalidad^{9, 15-17}, en las que diversos estudios han evaluado el pronóstico de la combinación de estas dos entidades:

A) Un estudio de cohortes prospectivo, que incluía 794 pacientes con ES encontró una prevalencia de HAP del 12%, que posteriormente fue confirmada mediante realización de un cateterismo cardíaco derecho¹⁶. La tasa de mortalidad a los 2 años entre los pacientes con una presión

arterial pulmonar media (PAPm) < 32 mmHg y > 45 mmHg fue del 22% y 61%, respectivamente. Por otra parte, una presión de la aurícula derecha (PAD) elevada se observó que representaba el principal predictor hemodinámico de mortalidad.

B) Otro estudio de cohortes prospectivo evaluó 59 pacientes con ES y HP confirmada por cateterismo cardíaco derecho, comparando grupos de pacientes con coexistencia de EPID o no¹⁷. La supervivencia fue significativamente inferior en el grupo de pacientes que, además, presentaban EPID (46% *versus* 79%). La causa principal de mortalidad entre los pacientes con EPID se debió a insuficiencia respiratoria, mientras que la causa principal de mortalidad entre los pacientes sin EPID fue debida a insuficiencia cardíaca de predominio derecho¹⁷.

Por otra parte, la progresión de la ES asociada a HAP no siempre sigue un curso progresivo. En un estudio observacional de pacientes con ambas entidades, el 30% de los que presentaban ecocardiográficamente una PAP > 30 mmHg se encontró que tenían PAP < 30 mmHg a los dos años de seguimiento¹⁵.

Es un hecho notorio que el pronóstico de los pacientes con ES e HAP es significativamente peor frente al de pacientes con otras formas de hipertensión arterial pulmonar, como la idiopática (HAPI). Esta conclusión ha sido refrendada en una serie retrospectiva de cohortes de 91 pacientes, en la que se encontraron que los pacientes con ES e HAP presentaban unas tasas de supervivencia del 87%, 64% y 64% al año, segundo y tercer año, respectivamente¹⁸. En contraste, los pacientes con HAPI presentaban tasas de supervivencia superiores del 91%, 88% y 78%, respectivamente. Además, los pacientes con ES e HAP también presentaban niveles séricos superiores de péptido natriurético cerebral terminal (NT-BNP), frente a los pacientes con HAPI^{18, 19}.

La supervivencia de los pacientes con ES y HAP parece haber mejorado ligeramente en la última década, probablemente en relación a un diagnóstico más precoz, así como a la introducción de nuevas terapias, más eficaces. Un estudio prospectivo de cohortes que incluía 92 pacientes con ES-HAP asociada (confirmada por cateterismo cardíaco derecho), comparó la supervivencia de los pacientes antes de 2002 con la de los pacientes en la “era actual” de tratamiento²⁰. Se

concluyó que la evaluación de las cifras de supervivencia a los 2 años fue significativamente superior en la “era actual” (71% *versus* 47%). La terapia inicial instaurada -antes del 2002- consistía generalmente en diuréticos, digoxina, oxigenoterapia, warfarina y prostanoïdes, siendo reemplazados por los antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (ARE-1), como los fármacos más utilizados como terapia de primera línea durante la “era actual”. A pesar de todo ello, la tasa de mortalidad de ES y HAP continúa siendo elevada.

Tratamiento de la ES-HAP

No existen hasta el momento terapias bien establecidas que modifiquen de forma importante el curso de una enfermedad tan compleja como la ES, cuyo detalle escapa al objetivo de este artículo²¹⁻²².

Centrándose en la HAP asociada a la ES, las actuaciones terapéuticas existentes son prácticamente idénticas a las aplicadas a los pacientes con otros tipos de HAP, si bien los resultados obtenidos con todas ellas son más discretos que los obtenidos en otras formas -como en la HAPI-, pudiendo justificarse estas diferencias al tratarse la ES de una enfermedad con afectación multisistémica, con frecuente participación cardiopulmonar, y con posibles diferencias en la patogénesis vascular.

Además del tratamiento standard convencional -incluyendo oxígeno suplementario en los pacientes con hipoxemia en reposo y/o ejercicio, y anticoagulación en casos debidamente seleccionados-, las clases de medicamentos aprobados como terapia específica incluyen los ARE, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5) y los prostanoïdes²³, para pacientes con HAP sintomáticos, en clases funcionales II, III o IV, una vez realizado previamente un cateterismo cardíaco. El agente de elección dependerá de la gravedad y limitación funcional, así como de la experiencia y preferencias del clínico y del paciente.

Es de reseñar, a la hora de evaluar las evidencias disponibles para estos nuevos tratamientos específicos en la ES, que si bien la mayoría de los ensayos clínicos realizados han utilizado como variable principal de eficacia la distancia recorrida en el test de marcha de seis minutos (T6M), este hallazgo no ha sido validado como

herramienta fiable para evaluar la severidad de la HP y la respuesta al tratamiento en pacientes con ES y HP^{24, 25}.

A) Endotelina-1 y los ARE

El bloqueo de los receptores de endotelina-1 puede ser selectivo (bloqueando las señales mediadas por receptores tipo A – ET_A –), y no selectivo (bloqueando las señales mediadas por receptores tipo A y tipo B – ET_A y B –). La selectividad por el receptor de endotelina continúa representando un debate abierto, y no está suficientemente aclarado que tenga relevancia clínica en cuanto a nivel de eficacia en la práctica diaria.

Dentro de los ARE no selectivos, el bosentan es un fármaco eficaz en la ES-HAP. El estudio BREATHE-1²⁶, ensayo multicéntrico controlado con placebo, doble ciego, randomizado, incluyó 213 pacientes en total con diferentes formas de HAP, entre las que se incluían formas asociadas a ES (33 bosentan y 14 placebo), pacientes con Lupus (LES) (5 bosentan y 3 placebo), y a otras enfermedades del tejido conectivo. El ensayo se realizó en tres grupos paralelos (bosentan 125 mg; bosentan 250 mg y placebo). El objetivo principal era determinar el incremento en la capacidad de ejercicio determinado por el cambio del valor basal respecto al de la semana 16 en el T6M, y los objetivos secundarios consistieron en determinar cambios en el índice de Borg, cambio en la clase funcional de la OMS e incremento del tiempo para empeoramiento clínico. La mayoría de los pacientes (92%) se encontraban en clase funcional de la OMS tipo III de HAP (130 en bosentan, y 65 en placebo). Los pacientes con ES, o LES-HAP asociada que recibieron bosentan, tuvieron un aumento en su T6M de 3 m, mientras que los que recibieron placebo presentaron una disminución de 40 m (diferencia media 43 m). En comparación, los pacientes con HAPI que recibieron bosentan tuvieron un aumento en su T6M de 46 m, mientras que los que recibieron placebo tuvieron una disminución de 5 m (diferencia media 51 m). Los pacientes con ES o LES-HAP que recibieron bosentan también presentaron un retraso en la progresión hasta el empeoramiento clínico, en comparación a los tratados con placebo.

Por otra parte, otro estudio de 53 pacientes que presentaban ES-HAP bosentan se asoció a una supervivencia a las 48 semanas del 92%²⁷. Esta cifra

superaba claramente la establecida en los controles históricos clásicos, que presentaban tasas de supervivencia a los 2 años de tan sólo el 50%^{28, 29}.

Por otra parte, el bosentan puede tener un efecto beneficioso sobre la isquemia digital, y puede reducir la incidencia de ulceraciones características de la ES, por lo que ha sido aprobado para la prevención de nuevas úlceras, si bien no se encuentra suficientemente aclarado el favorecimiento de la cicatrización de las úlceras, una vez ya establecidas. Cuando se aplica el fármaco exclusivamente con esta indicación clínica, no existen datos en la actualidad que permitan aseverar cierto papel preventivo del ARE en el desarrollo de una posible HAP futura.

Dentro de los ARE selectivos, tanto ambrisentan como sitaxentan se han mostrado también como fármacos eficaces en la ES-HAP, si bien el último ha tenido que ser retirado de su comercialización en el año 2010, por sus conocidos efectos de toxicidad.

El estudio multicéntrico ARIES-1 y ARIES-2 asignó al azar 394 pacientes con HAP para recibir ambrisentan -ARE con mayor perfil de seguridad y menor grado de interacciones- o bien placebo³⁰. La mayoría de los pacientes tenían síntomas de la clase funcional II de la OMS (38,4%) o de la clase III (55,0%). El T6M mejoró en todos los pacientes con HAP en general a las 12 semanas, incluyendo los pacientes con ES-HAP o EMTC-HAP. Sin embargo, en estos últimos dos grupos referidos, las respuestas fueron más modestas (media de diferencia de 15 a 23 m), en comparación con los pacientes con HAPI, por ejemplo, donde la diferencia fue claramente superior (de 50 a 60 m).

El análisis de subgrupos *post hoc* utilizando sitaxentan en comparación con placebo en 42 pacientes con conectivopatías y HAP asociada³¹, utilizando los datos de un estudio aleatorizado previo³², encontró que el grupo tratado con sitaxentan presentaba un aumento en su T6M de 20 m, mientras que en el grupo placebo presentaba una disminución de 38 m (diferencia media 58 m). Los pacientes con ES que recibieron sitaxentan también retrasaron su deterioro clínico.

Existen escasos estudios que hayan comparado la superioridad de los ARE selectivos frente a los no selectivos. En la fase abierta de un estudio de extensión aleatorizado, que comparó sitaxentan frente a bosentan, un análisis *post hoc*

de subgrupos de pacientes con ES- HAP asociada observó una superior supervivencia al año en el grupo de sitaxentan frente al de bosentan (96% frente al 80%)³³. Además, también el grupo de sitaxentan presentó un mayor retraso hasta el deterioro clínico, y una menor suspensión de la monoterapia, frente a los tratados con bosentan.

B) IPDE5

Respecto a los IPDE5, el sildenafil y el tadalafil inhiben a la PDE-5, por lo que reduce la lisis de GMPc, cuyas concentraciones se acumulan en el músculo liso de la vasculatura pulmonar, y mediante la activación de la GMPc quinasa, se produce vasodilatación pulmonar inducida por el óxido nítrico endógeno.

Los efectos del sildenafil fueron evaluados en el estudio multicéntrico SUPER-1, que comparó tres dosis de sildenafil (20, 40 u 80 mg tres veces al día durante 12 semanas) frente a placebo en 278 pacientes con HAP sintomática³⁴. Un análisis del subgrupo de 84 pacientes con ES / conectivopatías objetivó mejoras en T6M, clase funcional, PAP y en la resistencia vascular pulmonar (RVP) entre los pacientes tratados con sildenafil a una dosis de 20 mg tres veces al día³⁵. Tampoco hubo gradiente dosis-respuesta en este grupo (a diferencia de los pacientes con HAP). Se precisan de datos ulteriores sobre la eficacia a largo plazo del sildenafil en la ES-HAP.

El tadalafil, un inhibidor selectivo del GMP, específico y potente de la PDE-5, presenta una ventaja posológica. En combinación con otros vasodilatadores, posee un efecto beneficioso en el fenómeno de Raynaud de pacientes con ES. Existe escasa información disponible del uso de tadalafil en la ES-HAP específicamente. Varios estudios se encuentran actualmente en marcha para su evaluación en la misma, como el ATPAHSS, en su empleo conjuntamente con ambrisentan, y cuya finalización está prevista en 2013.

C) Prostanoides

Los prostanoides han sido los primeros agentes que han demostrado mejoras en la sintomatología, en la capacidad funcional y en los parámetros hemodinámicos de los pacientes con ES-HAP³⁶. Están representados por el epoprostenol, treprostinil e iloprost.

- La eficacia a corto plazo del epoprostenol intravenoso en la ES-HAP fue demostrada por un estudio aleatorizado de 111 pacientes³⁶. La PAPm disminuyó un 10% por ciento en los tratados con epoprostenol, frente un incremento del 2% entre los que recibieron placebo. Además, el tratamiento con epoprostenol disminuyó la RVP, aumentó el gasto cardíaco (GC) y mejoró la clase funcional.

- Los beneficios a largo plazo de epoprostenol en la ES-HAP en términos de supervivencia son inciertos, debido a limitaciones metodológicas observadas en los estudios publicados, describiéndose efectos favorables en este ámbito solo en series de casos. De todas formas, un análisis de los datos de un estudio inicial con epoprostenol, y su posterior estudio abierto de extensión, detalló tasas de supervivencia del 71%, 52%, 48% y 48% al primer, segundo, tercer y cuarto año, respectivamente³⁷, mejorando las series reflejadas en controles históricos.

Treprostinil - Se trata de un análogo estable de la prostaciclina que puede ser administrada por vía intravenosa, subcutánea o inhalada³⁸. En un ensayo aleatorizado frente a placebo utilizando treprostinil, un análisis de subgrupos de 90 pacientes con ES-conectivopatías, objetivó mejorías de la disnea, el índice cardíaco (IC) y la RVP³⁹. El grupo con treprostinil también obtuvo una mejoría en el T6M, pero con un efecto modesto (diferencia media de 25 m).

Iloprost - El efecto de iloprost inhalado se demostró en un estudio abierto, no controlado de cinco pacientes con ES-HAP⁴⁰. El tratamiento con iloprost se asoció con un aumento de la distancia recorrida en el T6M (85 m) a los seis meses.

D) Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar continúa siendo una opción para los candidatos adecuados que presentan ES-HAP que no han respondido a epoprostenol por vía intravenosa -ya sea solo o en combinación con otros agentes-, y que cumplen, por tanto, los siguientes criterios: clase funcional III/IV con máximo tratamiento médico de combinación; enfermedad rápidamente progresiva; < 380 metros recorridos en el T6M; IC < 2 L/min/m²; PAD > 15 mmHg.

La morbimortalidad del trasplante pulmonar en pacientes con ES asociada a HAP no difiere

TABLA IV

Recomendaciones para la HAP asociada a la enfermedad del tejido conectivo (ETC)		
Tipo de recomendación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
En pacientes con HAP asociada a ETC se recomienda el mismo algoritmo de tratamiento que en pacientes con HAP idiopática.	I	A
Se recomienda la exploración ecocardiográfica para la detección de HP en pacientes sintomáticos con espectro de enfermedades de esclerodermia.	I	B
Se recomienda la exploración ecocardiográfica para la detección de HP en pacientes sintomáticos con todas las demás ETC.	I	C
El cateterismo cardíaco derecho está indicado en todos los casos en que se sospeche de una HAP asociada a ETC, en particular si se considera una terapia de fármacos específicos.	I	C
La anticoagulación oral debería considerarse individualmente.	Ila	C
La exploración ecocardiográfica para la detección de la HP puede considerarse en pacientes asintomáticos, con un espectro de enfermedades de esclerodermia.	Ilb	C

significativamente de la de otras indicaciones bien establecidas, como en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Un estudio retrospectivo de 14 pacientes con ES-HAP sometidos a un trasplante pulmonar presentaron una tasa de supervivencia del 64% a los 2 años⁴¹.

Finalmente, además del próximo desembarco de macitentan, selexipag y terguride, otras estrategias futuras prometedoras para pacientes con ES-HAP incluyen estimuladores de la guanilato-ciclasa soluble (GCs) -como el riociguat, con los estudios PATENT 1 y 2-⁴², e inhibidores de tirosinquinasa, como el imatinib, fármaco anti-proliferativo que puede constituir una alternativa para los casos de HAP refractarios, inhibiendo

las cinasas α y β del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR). Se esperan próximamente los resultados detallados del estudio con este fármaco en fase 3 (estudio IMPRES)⁴³.

Conclusiones

El manejo de los pacientes con ES puede resultar complejo ante las posibles complicaciones que pueden presentar, entre las que destaca la HAP. Con las actuaciones terapéuticas disponibles para esta entidad, los resultados obtenidos son discretos, resultando perentorias nuevas líneas de investigación⁴⁴ (Tabla IV).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
- 2 - 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.
- 3 - Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- 4 - Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-66.
- 5 - Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010;37:98-104.
- 6 - Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42.
- 7 - 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.
- 8 - Steen V, Chou M, Shanmugam V, et al. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest* 2008;134:146-51.

- 9 - Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-7.
- 10 - Wigley FM, Lima JA, Mayes M, et al. 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;52:2125-132.
- 11 - Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis: the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology* 2005;44:366-71.
- 12 - Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792-800.
- 13 - Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-40.
- 14 - Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology* 2009;48:304-8.
- 15 - MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology* 2001;40:453-9.
- 16 - Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088-93.
- 17 - Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:569-77.
- 18 - Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50.
- 19 - Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:95-104.
- 20 - Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006;92:926-32.
- 21 - Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007;66:940-4.
- 22 - 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.
- 23 - Hassoun PM. Therapies for scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med* 2009;3:187-96.
- 24 - Impens AJ, Wangkaew S, Seibold JR. The 6-minute walk test in scleroderma--how measuring everything measures nothing. *Rheumatology* 2008;47 Suppl 5:v68-9.
- 25 - Kowal-Bielecka O, Avouac J, Pittrow D, et al. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension: a systematic literature analysis by the EPOSS group. *J Rheumatol* 2010;37:105-15.
- 26 - Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
- 27 - Denton CP, Pope JE, Peter HH, 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.
- 28 - Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35:989-93.
- 29 - Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-50.
- 30 - Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9.
- 31 - Girgis RE, Frost AE, Hill NS, et al. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for

pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1467-72.

32 - Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:441-7.

33 - Benza RL, Barst RJ, Galie N, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a 1-year, prospective, open-label observation of outcome and survival. *Chest* 2008;134:775-82.

34 - Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57.

35 - Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007;34:2417-22.

36 - Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34.

37 - Badesch DB, McGoon MD, Barst RJ, et al. Longterm survival among patients with scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension treated with intravenous epoprostenol. *J Rheumatol* 2009;36:2244-9.

38 - Voswinckel R, Reichenberger F, Gall H, et al. Metered dose inhaler delivery of treprostinil for the treatment of pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:50-6.

39 - Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004;126:420-7.

40 - Launay D, Hachulla E, Hatron PY, et al. Aerosolized iloprost in CREST syndrome related pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2001;28:2252-6.

41 - Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3954-61.

42 - Ghofrani A, Grimminger F. Soluble guanylate cyclase stimulation: an emerging option in pulmonary hypertension therapy. *Eur Respir Rev* 2009;18:35-41.

43 - Ghofrani A, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1171-7.

44 - Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.

Hipertensión pulmonar, perspectiva en Latinoamérica

Jaime E. Morales Blanhir
INNSZ. México.

Director del Departamento de
Circulación Pulmonar, ALAT.
México.

Andrés E. Carmona

Unidad de Hipertensión
Pulmonar del Hospital Clínico
de Maracaibo. Venezuela.

M^a Jesús Rosas Romero

Instituto Nacional de Ciencias
Médicas Salvador Zubirán.
México.

Gloria S. Vergara de Márquez

Unidad de Hipertensión
Pulmonar. Hospital Clínico
de Maracaibo. Venezuela.

Denis Migdalia

Presidente de la Sociedad
Latina de Hipertensión
Pulmonar. EE.UU.

Ota Jaqueline Sonoe

Departamento de Neumología
Universidad Federal de São
Paulo. Brasil.

RESUMEN. La evolución del abordaje y el manejo de la hipertensión pulmonar ha sido importante en Latinoamérica. El interés se ha despertado a lo largo de todo el continente sobre esta patología poco conocida y de un pobre pronóstico. Las Sociedades Médicas de distintas especialidades, como las de Neumología, Cardiología y Medicina Interna, han fortalecido vínculos de cooperación, con el surgimiento de nuevos líderes en toda Latinoamérica. Se han creado y reforzado Sociedades de Pacientes y Centros de Referencias. Esto ha favorecido una mejor interacción con los gobiernos de cada país en la búsqueda de los tratamientos. Todos estos logros han traído consigo un sinnúmero de beneficios para los pacientes, lo que ha tenido un gran impacto sobre el pronóstico de la enfermedad, permitiendo modificar la historia natural de la misma.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, Latinoamérica.

ABSTRACT. The evolution of pulmonary hypertension management in Latin America has been remarkable. Interest throughout the whole region has been evoked on this particular, but unfortunately fatal disease. Pneumology, Cardiology and internal Medicine Medical Societies have formed alliances between each other. The creation and strengthening of Patient Societies, as well as referral centers; There has been emergence of new leaders throughout Latin America guiding physician and patients. All of this has favored a better interaction between governments from different countries, in order to get more treatment options. These achievements have had a huge impact over the prognosis of patients, giving physicians the opportunity of modifying the diseases natural history.

Key words: pulmonary hypertension, Latin America.

Correspondencia: Jaime Eduardo Morales Blanhir – Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán – Vasco de Quiroga, 15 Col. – Sección XVI – 14000 Tlalpan (México D.F.)
E-mail: moralesjaime@usa.net

En Latinoamérica se ha tenido un crecimiento importante en cuanto al abordaje, diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP); en este rubro cabe destacar los avances a nivel médico en Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Puerto Rico, Perú, República Dominicana, Salvador, Venezuela y Uruguay, contando con el apoyo de España. En la actualidad, no existen estadísticas acerca del número de pacientes que padecen esta enfermedad. Resulta preocupante el hecho de que en algunos países no se cuenta con médicos especializados en el tema. Un factor determinante durante esta última década ha sido el crecimiento de las organizaciones no gubernamentales (ONGs) en algunos países para

apoyar a los pacientes Latinos. Estos organismos tienen como objetivo común avalar investigación, medicina clínica y educación, con el propósito de que el paciente consiga mejorar su pronóstico y calidad de vida utilizando los tratamientos adecuados.

Perspectiva

El interés por la HP se ha despertado en la mayoría de los países latinoamericanos debido a que, años atrás, su pronóstico era fatal a corto plazo de tiempo. El advenimiento de tratamientos innovadores ha permitido modificar la historia natural de la enfermedad.

La consolidación paulatina de centros de referencia para el manejo integral de HP, así como

TABLA I
Sociedades de pacientes en América Latina

Sociedad	Lugar (Ciudad, País)
Hipertensión Pulmonar Argentina Asociación Civil (HIPUA)	Buenos Aires (Argentina)
Asociación Brasileña de amigos y Familiares de portadores de Hipertensión Pulmonar	Sao Paulo (Brasil)
Organización de Hipertensión Pulmonar en Chile	Santiago (Chile)
Fundación Colombiana de Hipertensión Pulmonar (FCHP)	Santa Fe de Antioquia (Colombia)
Asociació d'afectats d'hipertensió pulmonar	Barcelona (España)
Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar (ANHP)	Madrid (España)
Fundación Contra la Hipertensión Pulmonar	Madrid (España)
Grupo de Apoyo Hispano para Pacientes de Hipertensión Pulmonar	Nueva York (EE UU)
Sociedad Latina de Hipertensión Pulmonar	Pembroke Pines, Florida (EE UU)
Pulmonary Hypertension Association	Silver Spring (EE UU)
Grupo de Apoyo para Pacientes de Hipertensión Pulmonar en Español	South Florida (EE UU)
Asociación Mexicana de Hipertensión Pulmonar	Ciudad de México
Grupo de Pacientes con Hipertensión Pulmonar A.C.	Ciudad de México
Fundación de Pacientes con Hipertensión Pulmonar de Panamá	Panamá
Asociación Paraguaya de Escleroderma y Enfermedades Autoinmunes	Paraguay
Asociación Peruana de Hipertensión Pulmonar	Lima (Perú)
Grupo de Apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en Puerto Rico	San Juan, Puerto Rico (EE UU)
Grupo de Apoyo para pacientes con Hipertensión Pulmonar en República Dominicana	Sto. Domingo (R. Dominicana)
Grupo de Apoyo para Pacientes con Hipertensión Pulmonar en Uruguay	Montevideo (Uruguay)
Fundación Venezolana de Hipertensión Pulmonar	Caracas (Venezuela)

la integración de sociedades relacionadas, ha resultado de gran utilidad. La Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT), Sociedades de Cardiología, Neumología, Reumatología y Medicina Interna han unido esfuerzos en algunos países latinoamericanos; el mejor ejemplo es la reciente creación de la Federación Paraguaya de Hipertensión Pulmonar. Con la realización de un trabajo organizado y planificado, en poco tiempo se han visto logros importantes. Se consiguió generar una mayor cobertura por parte de los distintos sectores de salud e incentivar a los gobiernos para la creación de nuevas leyes, con objeto de distribuir medicamentos en los centros de referencia.

Para citar un ejemplo en concreto, en Colombia, se logró crear programas dirigidos a pacientes de la Fundación Colombiana de Hipertensión Pulmonar^{®1}. Esto ha permitido la promoción de convenios que facilitan la rehabilitación integral, ocupacional y social de estos pacientes. Actualmente, se encuentra en estudio la posibilidad de que cada uno sea portador de un carnet que lo

identifique como paciente con HP, para poder ser auxiliado en caso de necesitarlo; por ejemplo, si transita solo en la calle; esto teniendo como antecedente que algunos pacientes han padecido síncope mientras subían escaleras, en lugares que no cuentan con este servicio automático.

Así como Colombia ha progresado con ideas innovadoras en HP, otros países han desarrollado también una relación positiva entre Sociedades Científicas y de pacientes. Uno de los planteamientos que ha tenido más apoyo entre los grupos de trabajo es implementar un sistema en los países que posean un sistema de salud computarizado, donde cada paciente porte un resumen electrónico (en una memoria USB), de tal manera que si requiere atención médica de urgencias, el médico tratante posea toda la información del paciente, para poder ayudarlo con mayor eficiencia.

Un factor común en todas las sociedades latinoamericanas con pacientes de HP es la conciencia de que solas no producen cambios de fondo.

TABLA II
Los medicamentos para la hipertensión pulmonar en Latinoamérica

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Costa Rica	Cuba	México	Paraguay	Perú	Venezuela
Farmacológica										
Bloqueadores de los canales de calcio										
Nifedipina	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲
Diltiazem	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Amlodipina	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲
Verapamilo	▲	▲	▲	▲	▲		▲	▲	▲	▲
Prostanoides										
Epoprostenol				▲						▲
Trepostinil	▲		▲				▲		▲	▲
Iloprost	▲			▲	▲		▲		▲	▲
Beraprost										
Antagonistas de los receptores de endotelinas										
Bosentan	▲	▲	▲	▲	▲		▲		▲	▲
Sitaxsentan										
Ambrisentan	▲			▲						▲
Inhibidores de la fosfodiesterasa-5										
Sildenafil	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
Tadalafil	▲		▲	▲	▲			▲		▲
Vardenafil	▲			▲						▲
No farmacológica										
Septostomía auricular con balón	▲	▲	▲	▲		▲	▲			▲
Trasplante pulmonar	▲		▲	▲	▲		▲			▲

▲: Disponible/Aprobado; ▲: Disponible/No aprobado.

TABLA III
Terapia combinada utilizada en Latinoamérica

	Argentina	Brasil	Chile	Colombia	Costa Rica	Cuba	México	Paraguay	Perú	Venezuela
Bosentan + Sildenafil	▲	▲		▲			▲			▲
Sildenafil + Iloprost	▲			▲						▲
Iloprost + Bosentan	▲			▲						▲
Sildenafil + Trepostinil	▲									
Trepostinil + Bosentan										▲
Trepostinil + Iloprost										▲

▲: Utilizada.

Para ello necesitan la incorporación y el apoyo de todos los sectores que conforman la sociedad².

Todas las asociaciones civiles de hipertensión pulmonar en Latinoamérica surgen con el fin de apoyar a la investigación y a la medicina clínica, para que el paciente pueda tener una mejor calidad de vida con las terapias que se están aplicando e investigando; también brindan información sobre temas relacionados, a través de campañas de sensibilización, labor de promoción, educación, desarrollo de reuniones científicas, publicaciones, cursos, boletines informativos (Avances en Circulación Pulmonar de ALAT) entre otras acciones, en forma activa para todos (Tabla I).

Tratamientos

Actualmente, el número de medicamentos específicos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial se ha incrementado con respecto a hace 20 años. Poco a poco han ido llegando esas nuevas terapéuticas a Latinoamérica, beneficiando a una gran cantidad de pacientes. Los fármacos que se encuentran disponibles en nuestra región son los siguientes: calcio antagonistas (nifedipina, diltiazem, amlodipina, verapamilo), prostanoides

(epoprostenol, trepostinil, iloprost), antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan) y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil). Así mismo, los métodos no farmacológicos, como la septostomía auricular con balón y el trasplante pulmonar también se realizan en diferentes centros de nuestro continente (Tablas II y III).

Centros de referencia

Afortunadamente, a medida que pasan los años, la cantidad de médicos especialistas en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con HP se ha incrementado en Latinoamérica, así como los centros de referencia donde se desempeñan estos últimos. Existen centros de referencias en todo el continente. El crecimiento en este ámbito ha permitido tener un mejor conocimiento de la situación actual de los pacientes con HP a lo largo de la región. Es importante recalcar que a través de los centros de referencia se ha tratado de multiplicar la información referente a la HP a médicos especialistas, médicos residentes, enfermeras y otros empleados de estas instituciones para lograr aumentar el impacto que tienen ellos en la comunidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Londoño V A. Retos del manejo de la hipertensión arterial pulmonar en América Latina. Situación actual en Colombia. Revista Colombiana de Neumología 2008;20:109-10.
- 2 - Denis M, Morales-Blanchir JE, Rosas Romero MJ, Martinez RC. La participación de la sociedad civil en medicina. El caso de la hipertensión pulmonar en Latinoamérica. Arch Cardiol Mex 2011;81:68-9.

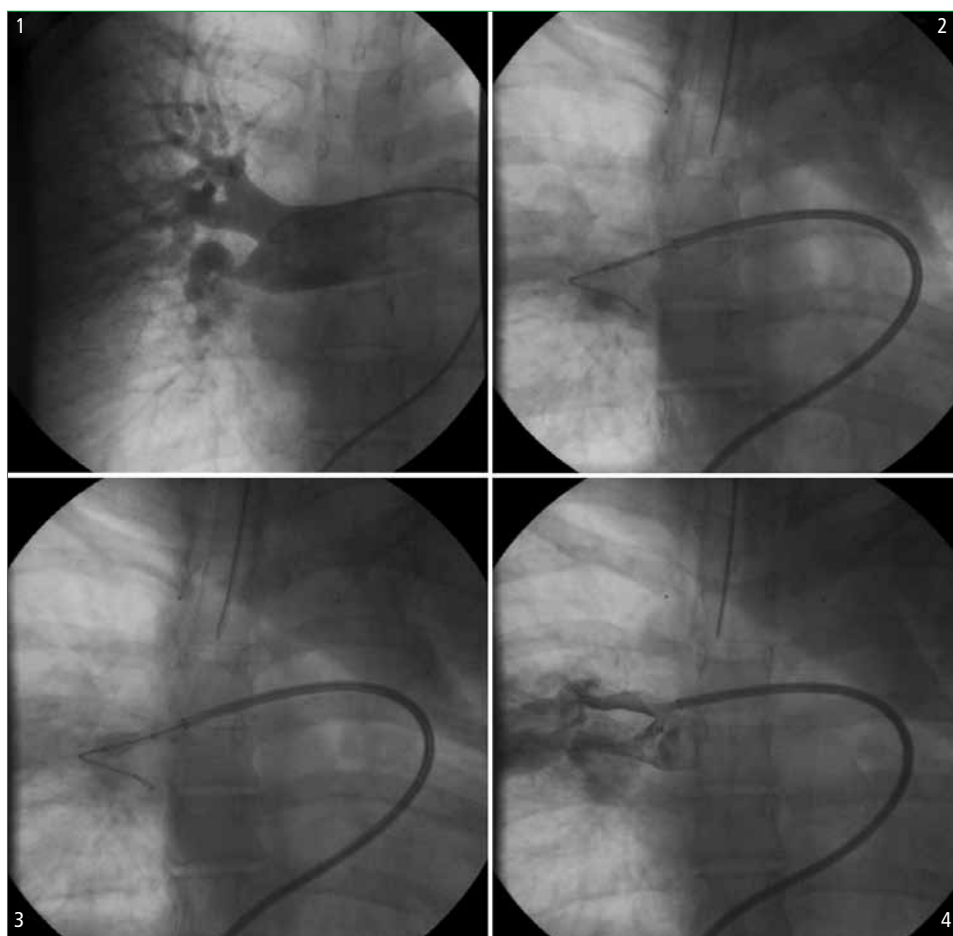


Figura 1.- Estenosis de arteria lobar inferior derecha. Figuras 2, 3 y 4.- Colocación de stent Palmaz Genesis de 10x19 mm en arteria lobar inferior derecha: 2.- Stent en posición antes de expandirse; 3.- Stent expandiéndose; 4.- Resultado final.

Estenosis de las arterias pulmonares en la enfermedad de Takayasu e implante de stent

M. Victoria Egurbide¹,
Agustín Martínez-Berriotxo¹,
Roberto Blanco²,
Juan Alcívar².

¹Servicio de Medicina Interna.

²Servicio de Cardiología: Sección de Hemodinámica.

Hospital de Cruces.

Baracaldo (Bizkaia).

E-mail: mvictoria.egurbidearberas@osakidetza.net

Mujer 18 años, diagnosticada de arteritis de Takayasu en abril 2009 con afectación de arterias carótidas comunes, subclavia derecha, renal derecha y arterias pulmonares, sin datos clínicos ni ecocardiográficos de hipertensión pulmonar. Tratada con corticoides y metotrexato, en remisión clínica y analítica.

En noviembre 2010, sin datos de actividad inflamatoria, inicia disnea progresiva. Ecocardiograma Doppler compatible con hipertensión pulmonar. Cateterismo cardiaco derecho: presiones AD 6, AP 70/23/43, PCP 11 mmHg. RVP 590 din/seg/cm⁻⁵, arteriolas 380 dinas/seg/cm⁻⁵. GC 5,7 l/min, IC 3,5 l/min/m². Arteriografía pulmonar: estenosis casi completa de rama lobar inferior izquierda, lobar inferior derecha (Figura 1) con oclusión de rama segmentaria inferior derecha y estenosis de una rama segmentaria superior izquierda y dos ramas segmentarias superiores derechas.

Se procedió a colocación de un stent Genesis XD10.19 en arteria segmentaria superior derecha, un stent Palmaz PPX 1910 (montado en balón) en arteria lobar inferior derecha (Figuras 2, 3 y 4), y un stent coronario Procinetic de 4,5x15 mm en una rama segmentaria superior derecha. Evolución posterior (4 meses) favorable.

Artículos de interés de revistas internacionales

Pedro Rigueiro Veloso

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela (La Coruña)

E-mail: perive@gmail.com

Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension: time to move forward

Lau EM, Manes A, Celermajer DS, Galiè N.

Eur Heart J 2011;32:2489-98.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede ser una enfermedad rápidamente progresiva y se asocia a una alta tasa de mortalidad a pesar de tratamiento médico. Con la actual disponibilidad de terapéutica eficaz, la detección precoz de la enfermedad es un objetivo estratégico importante para mejorar los resultados del tratamiento. Aunque la ecocardiografía en reposo es actualmente la modalidad de detección recomendada para grupos de población de alto riesgo (familiar, esclerodermia y HAP en candidatos a trasplante hepático), las alteraciones de la hemodinámica en reposo es una secuela tardía de los procesos patobiológicos que comienzan en las arterias pulmonares distales. La respuesta al esfuerzo puede desenmascarar el inicio de disfunción vascular pulmonar, pero la definición, importancia clínica y la historia natural de esta respuesta es desconocida. La motivación de este artículo es revisar las posibles estrategias de futuro para la detección temprana de la enfermedad y el camino a seguir para conseguir diagnosticar la enfermedad en una fase anterior al aumento de la presión pulmonar en reposo. La definición arbitraria de hipertensión pulmonar con el esfuerzo (PAPm > 30 mmHg) según la evaluación por cateterismo derecho no es compatible con los datos publicados, y los individuos sanos pueden llegar a valores mucho más altos. El análisis de la relación entre PAPm y el índice cardíaco (IC) en individuos normales durante el ejercicio muestra una suave pendiente de cómo un gran aumento del gasto cardíaco se puede acomodar a elevaciones proporcionales de PAP. La identificación de las primeras etapas de la enfermedad podría realizarse analizando no sólo el valor máximo de la PAPm con el ejercicio, sino también su relación con el aumento del IC, y la definición de HP con el ejercicio podría requerir la identificación de los umbrales normales para la pendiente de relación entre PAPm e IC. La RNM actualmente en uso para evaluar la circulación pulmonar, el corazón derecho y la unidad cardiopulmonar, así como en TAC multidetector que permite el análisis de la microcirculación pulmonar, colaborarían de forma importante en la detección precoz. Los autores, después de revisar los actuales métodos para cribado de enfermedad pulmonar en pacientes de riesgo (ecocardiografía de reposo, biomarcadores, capacidad de difusión de CO), concluyen que el paradigma futuro en hipertensión pulmonar es su detección temprana antes de un aumento de la presión pulmonar en reposo y que estudios de la respuesta hemodinámica de la circulación pulmonar durante el ejercicio con métodos invasivos y no invasivos requieren todavía el análisis de la respuesta normal en individuos sanos. Los futuros avances en

técnicas de imagen pueden ayudar a comprender mejor aspectos fisiopatológicos de la circulación pulmonar distal en las primeras etapas de la enfermedad, pero por ahora, a pesar de sus múltiples limitaciones, la ecocardiografía de reposo sigue siendo el método recomendado para el diagnóstico de HAP en *screening* inicial.

Syncope in adults with pulmonary arterial hypertension

Le RJ, Fenstad ER, Maradit-Kremers H, et al.
J Am Coll Cardiol 2011;58:863-7.

La presentación clínica más frecuente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) es disnea de esfuerzo. Se ha insinuado, por datos de registros históricos, que la incidencia de síncope podría ser superior al 36%, aunque la experiencia clínica, a pesar de datos limitados, apunta que esta cifra quizás sea exagerada. Las guías actuales consideran el síncope como un dato de mal pronóstico, aunque el rol del síncope en la estimación de la gravedad de la enfermedad no ha sido bien estudiado. El presente estudio tiene como propósito determinar la prevalencia de síncope en pacientes recién diagnosticados de HAP y valorar su importancia pronóstica. Para ello, a 378 pacientes consecutivos diagnosticados de HAP en la clínica Mayo (Rochester) entre 1998 y 2005 que cumplían los criterios de HAP grupo I de la clasificación Dana point, se les realizó un cuestionario estandarizado sobre sus síntomas, incluyendo la presencia de síncope, presíncope o mareo en los últimos meses; se analizaron también la clase funcional, distancia en 6MWT, hemoglobina, tasa de filtrado glomerular, BNP, difusión de CO, ecocardiograma completo y cateterismo. El 12% de los pacientes tenía historia de síncope en el momento del diagnóstico, y no existían diferencias según edad, sexo, clase funcional, 6MWT o etiología de HAP entre el grupo con o sin síncope. Los pacientes con síncope tenían significativamente mayor PAPm, menor gasto cardíaco y mayor IRVP, así como peor supervivencia a 1,3 y 5 años (69%, 51%, 37%) que los pacientes sin síncope (82%, 64%, 54%). Siendo el síncope un claro predictor de mortalidad (HR 1.94). No hubo diferencias en las causas de muerte entre pacientes con y sin síncope. El presente estudio aclara la incidencia actual de síncope en pacientes con nuevo diagnóstico de HAP, así como su importancia pronóstica. El mecanismo del síncope sigue siendo mal definido y probablemente es más hemodinámico que arritmico, siendo la causa de muerte similar en pacientes con y sin síncope, ya que en ambos grupos la muerte de forma inesperada fue escasa, que sería lo esperable si el mecanismo fuese arritmico. Los autores concluyen con las limitaciones del estudio (no se determinó la frecuencia, situación, gravedad ni calendario de eventos arrítmicos, la causa de muerte no fue recogida de forma estandarizada, no incluye a población pediátrica ni otros grupos de HAP, ni aclara la importancia pronóstica del pre-síncope) y que el síncope es un predictor independiente de mal pronóstico y está asociado a una peor función ventricular derecha. Futuros estudios deben dilucidar el mecanismo y determinar el impacto del tratamiento sobre la frecuencia y significación del síncope en el curso de la enfermedad.

A noninvasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension

Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, et al.
Eur Respir J 2011;37:1096-103.

La hipertensión pulmonar precapilar es una enfermedad grave que conduce a la insuficiencia cardíaca y la muerte en los primeros tres años tras el diagnóstico si no recibe tratamiento. Según las guías internacionales, el cateterismo derecho está recomendado en pacientes con sospecha de HP precapilar si la PSP por ecocardiograma es > 36 mmHg. La medida invasiva de la PCP se ha usado para discriminar entre HP precapilar y postcapilar. La creciente concienciación sobre la hipertensión pulmonar, una alta prevalencia de HP postcapilar y la incapacidad para distinguir entre pre y postcapilar por ecocardiograma, ha llevado a la realización de un alto número de cateterismos. Es conocido que, aparte del ecocardiograma, el ECG de 12 derivaciones valorando hipertrofia ventricular derecha (HVD) y datos de sobrecarga derecha, y los niveles de NT-ProBNP, tienen un papel importante en el diagnóstico de HAP; sin embargo, la combinación diagnóstica de estos test no invasivos no está bien establecida. Los autores han valorado la capacidad de estos test no invasivos para excluir o identificar correctamente hipertensión pulmonar precapilar en pacientes remitidos por sospecha ecocardiográfica de HP y PAP sistólica > 36 mmHg. Se recogieron retrospectivamente los datos de 251 pacientes para elaborar un algoritmo diagnóstico no invasivo y se validó de forma prospectiva con 121 nuevos pacientes, combinando ecocardiograma, ECG y NT-ProBNP. En base a los datos retrospectivos se estableció como predictores de diagnóstico de HP precapilar en ecocardiograma la PAP sistólica, la disfunción ventricular derecha y la ausencia de hipertrofia ventricular izquierda. En el ECG, la frecuencia cardíaca y el patrón de sobrecarga, y también el valor del NT-ProBNP (niveles por debajo de 80 pg/ml). Se introdujeron en el algoritmo el NT-proBNP y el patrón de sobrecarga derecha en el ECG para la construcción del árbol principal de decisión. El algoritmo tuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 19,3%. Los autores concluyen que NT-ProBNP, patrón de sobrecarga derecha en ECG y ecocardiograma son suficientes para predecir HP precapilar, pudiendo evitarse sin riesgo (ninguno de los pacientes fue diagnosticado de HP precapilar en el cateterismo) el 9% de los pacientes que irían a cateterismo derecho. La combinación del patrón de sobrecarga en ECG (predicador potente y positivo) y de NT-ProBNP (predicador potente y negativo) confieren utilidad clínica al algoritmo. De todos modos, el cateterismo derecho sigue siendo el patrón oro en el diagnóstico de hipertensión pulmonar, pero en pacientes con disnea y sospecha ecocardiográfica de HP, la integración de los comentados marcadores diagnósticos evitaría la realización innecesaria de cateterismos derechos.

Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 Study

Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, Oakes M, Layton G, Serdarevic-Pehar M, McLaughlin VV, Barst RJ; on behalf of the SUPER-2 Study Group.
Chest 2011;140:1274-83.

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad progresiva que, debido a los cambios en la hemodinámica pulmonar, conduce a la disfunción ventricular derecha. Los análogos de la endotelina y los inhibidores de la fosforiesterasa 5 son los fármacos orales aprobados hasta el momento para su tratamiento. Dado que este tratamiento no es curativo, la administración del fármaco debe prolongarse por largo tiempo. El ensayo SUPER 1 mostró en pacientes randomizados a placebo o sildenafil (dosis de 20, 40 ó 80 mgrs tres

veces al día) el beneficio y seguridad de sildenafil en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar al cabo de 12 semanas. En el presente estudio se quiso valorar la seguridad y eficacia de sildenafil a largo plazo y, para ello, los pacientes que concluyeron el ensayo SUPER 1 fueron incluidos en el estudio de extensión, que duró hasta que el último paciente incluido completase tres años de seguimiento. Todos los pacientes (256) fueron tratados con 80 mgrs de sildenafil tres veces al día, excepto que no tolerasen la dosis, se realizó seguimiento a las 6 y 12 semanas y posteriormente cada tres meses. Se realizaron en todas las visitas 6MWT, valoración de clase funcional, y se recogieron los acontecimientos adversos. A los tres años, 183 pacientes estaban en seguimiento y continuaban con sildenafil, 71% en monoterapia y el resto recibía terapia adicional, la mayoría con bosentan. A los tres años, el 46% de los pacientes incrementaron los metros en el test de la marcha y el 18% lo disminuyeron. La clase funcional mejoró en el 29% de los pacientes, empeorando en el 5%. La supervivencia a 3 años fue del 79%. El sildenafil fue bien tolerado, siendo los acontecimientos adversos los descritos habitualmente para este fármaco, la mayoría catalogados como ligeros a moderados; 39 pacientes discontinuaron el tratamiento por efectos adversos y ninguna de las muertes fue considerada en relación al fármaco. Se identificó que el grupo que caminaba basalmente en el SUPER 1 menos de 325 metros tenían peor pronóstico. Los autores concluyen que estudios de extensión como el que se comenta en el artículo puede ayudar a valorar el curso clínico de los pacientes a largo plazo, y aunque no se usó una guía para la terapia de combinación de tratamiento durante el estudio, éste es aplicable a la vida real con pacientes de condiciones similares. Otra limitación es que el 87% de los pacientes estaban tratados con dosis altas, lejos de los 20 mgrs cada 8 horas recomendadas después del ensayo SUPER 1, por lo que no predice eventos con dosis bajas, o si existen beneficios adicionales por tener una dosis mayor o si esta dosis es necesaria para mantener los beneficios a largo plazo. Por tanto, el tratamiento con sildenafil en hipertensión arterial pulmonar a largo plazo es bien tolerado y después de tres años el 60% de los pacientes mantienen o mejoran su clase funcional y el 46% de los pacientes mantienen o mejoran el 6MWT.

Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension

Kang KW, Chang HJ, Kim YJ, et al.
Circ J 2011;75:2244-51.

El aumento de la rigidez del lecho vascular pulmonar está relacionado con la mortalidad y la capacidad de ejercicio en hipertensión arterial pulmonar (HAP). Habitualmente la medición de los índices hemodinámicos invasivos han sido los utilizados para valorar la rigidez en la arteria pulmonar. Recientemente la RNM cardiaca ha sido señalada como una prometedora herramienta no invasiva para la evaluación de los pacientes con HAP; sin embargo, hay poca información en relación con el cálculo por RNM de la rigidez arterial pulmonar y su relación con la clase funcional. El propósito del presente estudio fue investigar si la valoración de la distensibilidad de la arteria pulmonar a través de RNM se co-

rrelaciona con la rigidez arterial estimada por cateterismo derecho y si puede ser usado para predecir capacidad funcional en pacientes con hipertensión pulmonar. Para ello 55 pacientes que fueron diagnosticados de HAP fueron reclutados de forma prospectiva; las causas secundarias de HAP se definieron en base a examen clínico, exámenes de laboratorio, RX de tórax, TAC y ecocardiograma. A los pacientes se les realizó 6MWT, RNM cardíaca, ecocardiograma y cateterismo derecho en 72 horas sin cambio en el estado clínico ni intervención médica. Veinte pacientes en los que coexistía enfermedad coronaria o que no se sometieron a alguno de los test mencionados fueron excluidos, por lo que 35 pacientes de los 55 iniciales se incluyeron en el análisis final. La mayoría de los pacientes eran mujeres y el 69% con HAP idiopática. En el estudio de RNM se midieron volúmenes ventriculares, fracción de eyección, masa ventricular, velocidad de flujo a través de arteria pulmonar y el área transversal de la arteria pulmonar durante las fases del ciclo cardíaco. Se calcularon mediante cateterismo derecho índices de rigidez como la presión de pulso en arteria pulmonar y la capacitancia. Los índices de distensibilidad derivados de la RNM se correlacionaron negativamente con la RVP y tuvieron correlación positiva con la capacitancia de la arteria pulmonar en el estudio hemodinámico. También se observó una correlación positiva entre el test de la marcha y la distensibilidad de la arteria pulmonar. El análisis multivariado mostró que el índice de distensibilidad es el predictor más potente de clase funcional. Un índice de distensibilidad < 20% se asoció con un test de la marcha < 400 metros con un 82% de sensibilidad y un 94% de especificidad. En el presente estudio los índices de distensibilidad se correlacionaron de forma consistente con la rigidez, RVP y capacitancia medida por cateterismo, y el análisis multivariante de regresión mostró que el índice de distensibilidad medido por RNM podría ser utilizado para valorar clase funcional en pacientes con HAP. Los autores concluyen que existe un potencial para usar RNM en el manejo clínico de HAP, ya que en el presente estudio los índices de distensibilidad por RNM se correlacionaron con la rigidez arterial y predecía capacidad funcional. De todos modos se necesitan estudios de mayor tamaño para confirmar los resultados.

Outcomes of hospitalisation for right heart failure in pulmonary arterial hypertension

Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al.
Eur Respir J 2011;38:359-67.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) sigue siendo una enfermedad con alta morbilidad y mortalidad a pesar de los avances en el tratamiento. La HAP es generalmente progresiva, siendo la disfunción ventricular derecha la principal causa de muerte. Los pacientes requieren a menudo hospitalización durante el curso de su enfermedad, por lo general por cuadro de descompensación de insuficiencia cardíaca derecha. Las causas, la frecuencia y los resultados de la hospitalización por insuficiencia cardíaca no ha sido bien caracterizada y su impacto en la evolución clínica general es desconocida. El estudio que se presenta en este artículo tiene como objetivo analizar las causas, caracte-

rísticas clínicas y los resultados de la hospitalización, así como factores pronósticos de mortalidad en una cohorte de pacientes a seguimiento por HAP. Se recogieron 205 hospitalizaciones en 90 pacientes entre los años 2000 y 2009, con HAP idiopática, relacionada con anorexígenos y tóxicos o asociada a enfermedad del tejido conectivo; se excluyeron los relacionados con VIH, HAP portopulmonar o hemoglobinopatías por la alta prevalencia de comorbilidades e ingresos no relacionados con HAP en estos pacientes. Se valoró la historia clínica, causa de ingreso, el tratamiento durante la hospitalización, el índice de comorbilidad de Charlson, la presencia de anemia, el filtrado glomerular y la hiponatremia. Se analizó la mortalidad hospitalaria general y en los ingresos por insuficiencia cardíaca derecha, así como la mortalidad 3, 6 y 12 meses después del alta. Las principales causas de hospitalización fueron la insuficiencia cardíaca derecha (56%), infecciones (16%) y trastornos de la coagulación (8%). Para los pacientes con insuficiencia cardíaca, la mortalidad hospitalaria fue 14%, 46% en los que necesitaron inotrópicos y 48% en los que precisaron ingreso en UVI. Los predictores de mortalidad fueron la presencia de enfermedad del tejido conectivo, presión arterial sistólica < 100 mmHg y sodio $\leq$ 136 meq/L. La mortalidad post alta fue 16, 23 y 35% a 3, 6 y 12 meses, respectivamente. La clase funcional previa al ingreso, insuficiencia renal, índice de comorbilidad de Charlson y la presencia de enfermedad del tejido conectivo fueron predictores de mortalidad tras el alta. Los autores concluyen que la hiponatremia y baja presión sistólica arterial sistémica son los principales factores pronósticos de mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca derecha. Los resultados a corto plazo son malos, y peores en los pacientes con enfermedad del tejido conectivo, lo que sugiere que la necesidad de hospitalización constituye en sí mismo un dato de mal pronóstico en este grupo. La insuficiencia renal también adquiere particular importancia en estos pacientes, precisando una vigilancia específica. El reconocimiento de estos factores de mal pronóstico en pacientes hospitalizados debe ser una señal de alerta para guiar las decisiones terapéuticas, intentar prevenir el desarrollo de insuficiencia cardíaca derecha y valorar la necesidad de trasplante con el tiempo necesario.

ENERO 2012

- 13 Toma de decisiones en el síndrome coronario agudo sin elevación del ST**
Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/cursos-casa-del-corazon/details/726-toma-de-decisiones-en-el-sindrome-coronario-agudo-sin-elevacion-del-st
- 18 Optimising Cardiac Physiology Services**
Birmingham (Reino Unido).
www.cardiologyhd.com/Community/Events
- 19-20 Estadística aplicada a las ciencias de la salud (con SPSS). Curso básico**
Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/cursos-casa-del-corazon/details/727-estadistica-aplicada-a-las-ciencias-de-la-salud-con-spss-curso-basico
- 26 Curso práctico sobre intervencionismo en cardiopatías estructurales del adulto**
Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/cursos-casa-del-corazon/details/748-curso-practico-sobre-intervencionismo-en-cardiopatias-estructurales-del-adulto
- 26-27 II Curso BMV en excelencia clínica en cardiología**
Barcelona (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/676-ii-curso-bmv-en-excelencia-clinica-en-cardiologia

FEBRERO 2012

- 10-11 XII Reunión de Invierno Conjunta de las Áreas SEPAR**
Zaragoza (España).
www.neumomadrid.org/agenda.php
- 16 XV Cardioforo 2012**
Toledo (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/693-xv-cardioforo-2012
- 23-24 XXIV Curso de Arritmias y Electrofisiología Clínica ‘Muerte súbita y arritmias’**
Getafe, Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/details/773-xxiv-curso-de-arritmias-y-electrofisiologia-clinica-muerte-subita-y-arritmias

MARZO 2012

- 1-2 3ª Reunión Internacional sobre intervencionismo percutáneo en cardiopatía estructural y congénita del adulto**
Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/congresos-internacionales/details/700-3o-reunion-internacional-sobre-intervencionismo-percutaneo-en-cardiopatia-estructural-y-congenita
- 16 I Reunión Iberoamericana SEPAR-SMNYCT de Hipertensión Pulmonar**
Madrid (España).
www.separ.es/congresos/agenda.html