

UNIVERSIDAD DE GRANADA

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES
CON ESCLERODERMIA**

LOURDES LÓPEZ PÉREZ
GRANADA 2007

DON NORBERTO ORTEGO CENTENO, Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Granada y Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, **DOÑA LOURDES LÓPEZ PÉREZ** sobre el tema: **HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA**, ha sido realizada bajo mi dirección durante los años 2004-2007, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que le hacen acreedor del grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**, siempre que así lo considere el citado Tribunal

DON JOSE LUJIS CALLEJAS RUBIO, Médico adjunto de la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario San Cecilio de Granada

CERTIFICA: Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, **DOÑA LOURDES LOPEZ PEREZ** sobre el tema: **HIPERTENSION PULMONAR EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA**, ha sido realizada bajo mi dirección durante los años 2004-2007, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autor, en condiciones que le hacen acreedor del grado de **DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA**, siempre que así lo considere el citado Tribunal

Fdo Dr. José Luis Callejas Rubio

Granada, 2007

**A la mujer mas especial que conozco,
MUMI.**

ABREVIATURAS

- 5HTT:** Gen de Transportador de la Serotonina
- ALK-1:** Activita
- ANA:** Anticuerpos Antinucleares
- AR:** Artritis reumatoide
- BMPR2:** Receptor de la Proteina morfogenética osea
- BNP:** Brain Natriuretic Peptide
- BREATHE-1:** Bosentan Randomized Trial of Endothelin antagonist Therapy
- CCD:** Cateterismo cardiaco Derecho
- CD40L:** CD40 Ligando
- CPS:** Carbamil fosfato Sintetasa
- CVF:** Capacidad Vital Forzada
- DLCO:** Capacidad de Difusión para Monóxido de Carbono
- ECAM-1:** Molécula de Adhesión Celular
- ECG:** Electrocardiograma
- eNOS:** Óxido Nítrico Sintasa Endotelial
- EPI:** Enfermedad Pulmonar Intersticial
- ES:** Esclerosis Sistémica
- ESd:** Esclerosis Sistémica difusa
- ESI:** esclerosis Sistémica limitada
- ET:** Endotelina
- ETC:** Enfermedad del Tejido Conectivo
- ETE:** Ecocardiografía Transtorácica
- ETT:** Ecocardiograma Transtorácico con Doppler
- FDE-5:** Fosfodiesterasa tipo 5
- HAP:** Hipertensión Arterial Pulmonar

- HAPF:** Hipertensión Arterial Pulmonar Familiar
- HAPI:** Hipertensión Arterial Pulmonar Idiomática
- ICAM-1:** Molécula de Adhesión Intercelular
- IL-1:** Interleucina 1
- IMC:** Índice de Masa Corporal
- NO:** Óxido Nítrico
- NT-proBNP:** parte inactiva N terminal del Brain Natriuretic Peptide
- PaCO₂:** Presión Arterial de Dióxido de Carbono
- PAD:** Presión aurícula Derecha
- PaO₂:** Presión Arterial de Oxígeno
- PAP:** Presión Arterial Pulmonar
- PAPm:** Presión media Arteria pulmonar
- PAPm:** Presión media de Arteria Pulmonar
- PAPs:** Presión Arterial Pulmonar sistólica
- PCP:** Presión de Enclavamiento Pulmonar
- PDGF:** Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas
- PECP :** Prueba de Esfuerzo Cardiopulmonar
- PFP:** Pruebas de Función Pulmonar
- PSVD:** Presión Sitólica del Ventrículo Derecho
- RGE:** Regurgitación Gastroesofágico
- RUP:** Resistencia Vascular Pulmonar
- RVS:** Resistencia Vascular Sistémica
- sCD40L:** CD40 Ligando soluble
- Sd:** Síndrome
- STRIDE-1:** Setaxsentan to relieve Impaired Exercise
- T6MM:** Test de Marcha de 6 minutos

TACAR: tomografía Computarizada de alta Resolución

TC: Tomografía Computarizada

TGF-beta: Factor de Crecimiento Tumoral beta

TLC: Capacidad Pulmonar Total

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

TxA2: Tromboxano A2

V/P: Ventilación/Perfusión

VIH: Infección por Virus e la Inmunodeficiencia Humana

VO2: Pico de Consumo de Oxígeno

VP: Volúmenes pulmonares

INDICE:

I. ESCLEROSIS SISTÉMICA	21
I.1. CONCEPTO	23
I.2. CLASIFICACION	23
I.3. EPIDEMIOLOGIA	25
I.4. MECANISMO ETIOPATOGENIO	26
<i>I.4.1. Endotelinas en la etiopatogenia de la esclerodermia.....</i>	<i>29</i>
I.5. MANIFESTACIONES CLINICAS	31
<i>I.5.1. Afectación vascular</i>	<i>31</i>
<i>I.5.2. Afectación cutánea</i>	<i>36</i>
<i>I.5.3. Afectación musculoesquelética.....</i>	<i>37</i>
<i>I.5.4. Afectación gastrointestinal.....</i>	<i>38</i>
<i>I.5.5. Afectación hepática.....</i>	<i>39</i>
<i>I.5.6. Afectación pulmonar</i>	<i>39</i>
<i>I.5.7. Afectación cardíaca.....</i>	<i>40</i>
<i>I.5.8. Afectación renal.....</i>	<i>41</i>
<i>I.5.9. Otras manifestaciones.....</i>	<i>41</i>
I.6. ACTITUD DIAGNOSTICA	42
I.7. TRATAMIENTO.....	44
<i>I.7.1. Esclerosis cutánea.....</i>	<i>44</i>
<i>I.7.2. Fenómeno de Raynaud</i>	<i>45</i>
<i>I.7.3. Afectación pulmonar</i>	<i>46</i>
<i>I.7.4. Afectación gastrointestinal.....</i>	<i>46</i>
<i>I.7.5. Afectación renal e hipertensión arterial.....</i>	<i>47</i>
<i>I.7.6. Afectación musculoesquelética.....</i>	<i>47</i>
<i>I.7.7. Afectación cardíaca.....</i>	<i>47</i>
I.8. PRONOSTICO.....	48
II. HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	49

II.1. CONCEPTO	51
II.2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR.....	52
II.3. FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS	54
II.4. PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR	55
<i>II.4.1. Arteriopatía pulmonar</i>	<i>55</i>
<i>II.4.2. Venopatía oclusiva pulmonar (también denominada enfermedad venooclusiva pulmonar).....</i>	<i>57</i>
<i>II.4.3. Microvasculopatía pulmonar (también denominada hemangiomatosis capilar pulmonar).....</i>	<i>57</i>
II.5. ENDOTELINA EN LA HAP.....	63
II.6. DIAGNOSTICO	63
<i>II.6.1. Sospecha clínica de hipertensión pulmonar.....</i>	<i>64</i>
<i>II.6.2. Detección de la hipertensión pulmonar.....</i>	<i>65</i>
II.6.2.1. Electrocardiograma.....	65
II.6.2.2. Radiografía torácica.....	66
II.6.2.3. Ecocardiografía transtorácica con Doppler.....	66
<i>II.6.3. Identificación de la clase clínica de la hipertensión pulmonar.....</i>	<i>69</i>
II.6.3.1. Pruebas de función pulmonar y gasometría arterial	69
II.6.3.2. Gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar	70
II.6.3.3. Tomografía computarizada de alta resolución pulmonar	71
II.6.3.4. Tomografía computarizada espiral pulmonar mejorada con contraste, angiografía pulmonar y resonancia magnética	71
<i>II.6.4. Evaluación de la hipertensión arterial pulmonar (tipo, capacidad de ejercicio, hemodinámica).....</i>	<i>72</i>
II.6.4.1. Análisis sanguíneo e inmunología	72
II.6.4.2. Ecografía abdominal	73
II.6.4.3. Tolerancia al ejercicio	73
II.6.4.4. Hemodinámica	75
II.6.4.5. Biopsia pulmonar.....	77
II.7. VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD	77

<i>II.7.2. Parámetros ecocardiográficos</i>	78
<i>II.7.3. Hemodinámica</i>	79
<i>II.7.4. Analítica sanguínea</i>	79
II.8. TRATAMIENTO	80
<i>II.8.1. Medidas generales</i>	<i>80</i>
II.8.1.1. Actividad física	81
II.8.1.2. Embarazo, control de natalidad y terapia hormonal sustitutiva postmenopausica	81
II.8.1.3. Tratamiento farmacológico general	82
II.8.1.3.1. Tratamiento anticoagulante oral	82
II.8.1.3.2. Diuréticos	82
II.8.1.3.3. Digital y dobutamina	83
II.8.1.3.4. Antagonistas de los canales del calcio	83
II.8.1.4. Tratamiento médico específico	84
II.8.1.4.1. Prostaciclina sintética y análogos de la prostaciclina	84
II.8.2.4.1.1. Epoprostenol	85
II.8.2.4.1.2. Treprostinil	85
II.8.1.2.4.3. Beraprost sódico	86
II.8.1.2.4.4. Iloprost inhalado	86
II.8.1.2.4.5. Iloprost intravenoso	87
II.8.1.4.2. Antagonistas de los receptores de la endotelina 1	88
II.8.1.4.2.1. Bosentán	88
II.8.1.4.2.2. Sitaxsentan	90
II.8.1.4.2.3. Ambrisentan	90
II.8.2.7. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5	90
II.8.2.7.1. Sildenafil	90
II.8.2.8. Terapia combinada	91
<i>II.8.3. Trasplante de pulmón</i>	<i>91</i>
III. HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA SISTEMICA	93

III.1. INTRODUCCION	95
III.2. PREVALENCIA.....	97
III.3. ETIOPATOGENIA	98
III.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE HAP EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA	98
<i>III.4.1. EDAD.....</i>	<i>99</i>
<i>III.4.2. FENOMENO DE RAYNAUD.....</i>	<i>100</i>
<i>III.4.3. FORMA DE ESCLERODERMIA</i>	<i>100</i>
<i>III.4.4. AUTOANTICUERPOS.....</i>	<i>101</i>
III.4.4.1. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS	102
<i>III.4.5. CELULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES.....</i>	<i>103</i>
III.4.5.1. CELULAS CD40	104
<i>III.4.6. NIVELES SERICOS DE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP) y su parte N- TERMINAL (NT-pro BNP):.....</i>	<i>105</i>
<i>III.4.7. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS</i>	<i>106</i>
<i>III.4.8. TEST DE 6 MINUTOS MARCHA.....</i>	<i>108</i>
III.5. ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER CON EJERCICIO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA HAP ASOCIADA A ESCLERODERMIA.....	109
III.6. ALGORITMO DIAGNOSTICO	112
III.7. TRATAMIENTO DE LA HAP ASOCIADA A ESCLERODERMIA	116
<i>III.7.1. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5.....</i>	<i>116</i>
III.7.1.1. SILDENAFILO.....	116
III.7.1.2. VARDENAFILO Y TADALAFILO	118
<i>III.7.2. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LAS CELULAS ENDOTELIALES</i>	<i>118</i>
III.7.2.1. BOSENTAN	118
III.7.2.2. SITAXSENTAN.....	121
<i>III.7.3. PROSTAGLANDINAS Y ANALOGOS</i>	<i>123</i>
III.7.3.1. EPOPROSTENOL	123
III.7.3.2. TREPROSTINIL	124
III.7.3.3. ILOPROST INHALADO:	127

III.7.3.4. BERAPROST.....	128
<i>III.7.4. INHIBICION DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS:</i>	
<i>IMATINIB.....</i>	<i>129</i>
<i>III.7.5. TERAPIAS COMBINADAS.....</i>	<i>130</i>
IV. OBJETIVOS	132
IV.1.OBJETIVO PRINCIPAL.....	136
IV.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	136
V. PACIENTES Y MÉTODO.....	137
V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	140
V.2. CRITERIOS DE INCLUSION	140
V.3. CRITERIOS DE EXCLUSION	141
V.4. PLAN DE TRABAJO	142
V. 5. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS	142
<i>V.5.1. VARIABLES CLINICO-DEMOGRAFICAS.....</i>	<i>143</i>
<i>V.5.2. VARIABLES BIOQUIMICAS.....</i>	<i>143</i>
<i>V.5.3. VARIABLES FUNCIONALES RESPIRATORIAS</i>	<i>143</i>
<i>V.5.4. VARIABLES ECOCARDIOGRAFICAS.....</i>	<i>144</i>
V.6. TECNICAS DE MEDICION DE PARAMETROS BIOQUIMICOS	144
<i>V.6.1. ANTICUERPOS ANTICENTROMERO Y ANTI-SCL 70</i>	<i>144</i>
<i>V.6.2. BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP).....</i>	<i>144</i>
V.7. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS CON ESTUDIO DE DIFUSION DE MONOXIDO DE CARBONO (DLCO)	145
V. 8. ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER	145
V.9. ANALISIS ESTADISTICO.....	146
V. 10. INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA.....	147
V.I. RESULTADOS	1507
VI.1. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO	150

VI.2. CORRELACIÓN ENTRE LA PAPs CON EL ESFUERZO Y LAS VARIABLES POTENCIALMENTE RELACIONADAS.	163
VII. DISCUSIÓN	169
VIII. CONCLUSIONES.....	1885
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	189



I. ESCLEROSIS SISTÉMICA

I. ESCLEROSIS SISTÉMICA

I.1. CONCEPTO

La esclerosis sistémica (ES) se considera una enfermedad autoinmune sistémica en la que además de la piel pueden afectarse otros órganos como el tracto gastrointestinal, el pulmón, el riñón y el corazón, la sinovial y los vasos sanguíneos (Clements et al 1996).

La etiopatogenia de la enfermedad no es totalmente conocida. Se hipotetiza que una lesión primaria endotelial sería la responsable de una cascada de acontecimientos, que implicarían los siguientes fenómenos: activación del sistema inmune con liberación de mediadores, proliferación de fibroblastos, síntesis y depósito de colágeno y daño orgánico (Sakkas et al 2007; Chizzolini 2007; Steen 1996).

I.2. CLASIFICACION

En 1980 fueron publicados los criterios diagnósticos del grupo cooperativo de la American Rheumatism Association (ARA) para el estudio de la ES (Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Comité 1980)(tabla 1). Estos criterios presentan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98%, requiriéndose un criterio mayor o la combinación de dos menores para el diagnóstico.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de la esclerodermia sistémica (ARA)

Criterio mayor:

- Esclerosis cutánea proximal (acroesclerosis)

Criterios menores:

- Esclerodactilia
- Cicatrices puntiformes en los pulpejos de los dedos
- Fibrosis pulmonar bibasal

Tomando como base los hallazgos clínicos y de laboratorio, actualmente la ES se divide en esclerosis sistémica con afectación cutánea difusa (ESd) y esclerosis sistémica con afectación cutánea limitada (ESI). En la primera, la afectación cutánea es rápidamente progresiva en el plazo de pocos meses o un año, con afectación siempre proximal a codos (brazos, tórax y abdomen) y puede iniciarse en zonas distales de extremidades (la denominada acroesclerosis). Este grupo de pacientes tiene un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal, enfermedad cardíaca y neumopatía intersticial.

En la ESI, la lesión cutánea se mantiene estable o es lentamente progresiva, afectando a manos, antebrazos, pies, piernas y cara; la afectación orgánica es muy tardía. Dentro de este último grupo, se encuentran las variantes denominadas:

-Síndrome de CREST (Calcinosis, fenómeno de Raynaud, afectación Esofágica, esclerodactilia y Telangiectasias)

-Esclerosis sin escleroderma: se trata de una forma rara de la enfermedad caracterizada por la presencia de afectación orgánica sin afectación cutánea; a pesar de la afectación visceral, el pronóstico de esta variante es similar a la del los pacientes con formas limitadas.

-Fenómeno de Raynaud como única manifestación clínica, con anticuerpos anticentrómero positivos o alteración en la capilaroscopia.

Recientemente LeRoy y Megdser (LeRoy y Megdser 2001) han propuesto unos criterios clasificatorios de la ESI (tabla 2).

Tabla 2: Criterios propuestos para la forma limitada de esclerodermia

Esclerosis sistémica limitada:

- Fenómeno de Raynaud, objetivamente documentado por

1. Observación directa de dos de los siguientes:

- a. palidez
- b. cianosis
- c. hiperemia

ó 2. Medida directa de la respuesta al frío por

- a. evidencia objetiva de retraso en el relleno capilar después de la exposición al frío
- b. Test de Nielsen o equivalente

más 1. Alteraciones en la capilaroscopia

o 2. Presencia de anticuerpos (anticentrómero, anti-

topoisomerasa I, antifibrilarina, anti-Scl 70, antifibrilina o anti RNA polimerasa I o III a títulos superiores a 1/100).

I.3. EPIDEMIOLOGIA

Tras analizar los datos de diferentes estudios, la esclerodermia muestra una incidencia de entre 3,7 y 19 nuevos casos por millón de habitantes/año y una prevalencia de entre 30,8 y 286 casos por millón de habitantes (Roberts-Thompson et al 2006; Magnant y Diot 2006; Abu-Sakra et al 1995). Afecta más frecuentemente a mujeres con relaciones de entre 3:1 a 14:1, según las series revisadas

I.4. MECANISMO ETIOPATOGENICO

Se considera una enfermedad de etiopatogenia autoinmune, porque además de las características clínicas comparte con dichas enfermedades factores relacionados con trastornos en el sistema inmune, como la aparición de autoanticuerpos, y cierta predisposición genética al asociarse con mayor frecuencia determinados antígenos del HLA (Gladman et al 2005; Steen 1996). Sin embargo, la etiología es desconocida. En los últimos años, la posible implicación de factores ambientales ha cobrado fuerza, hipótesis basada en la existencia de los denominados síndromes esclerodermiformes, cuadros clínicos producidos por agentes perfectamente definidos.

En cualquier caso, parecen existir alteraciones fundamentalmente a tres niveles (Sakkas 2005; Sakkas et al 2007; Chizzolini 2007):

- el endotelio vascular
- el sistema inmune
- el tejido conectivo.

El daño del endotelio vascular sería la lesión primaria responsable de la cascada de acontecimientos posteriores. Es en dicho daño vascular donde los factores ambientales, además de las alteraciones en la inmunidad celular, podrían estar implicados directamente. La alteración vascular endotelial induciría la formación de autoanticuerpos, implicándose la alteración humoral, y la liberación de mediadores celulares que estimularían la proliferación de fibroblastos y la transcripción de genes que expresan proteínas de la matriz extracelular (MEC), conduciendo a la síntesis y depósito de colágeno con el consiguiente daño orgánico. En toda esta cascada de acontecimientos la susceptibilidad genética, que viene determinada por una mayor

incidencia de sujetos afectados en esta enfermedad de antígenos de HLA -DR-1, DR-3, DR-5, estaría implicada a través de los trastornos del sistema inmune.

La lesión vascular es generalizada, y afecta tanto a arterias, arteriolas como a capilares. La existencia de una lesión endotelial se demuestra por la presencia en el suero de niveles elevados de factor de von Willebrand. El mediador del daño endotelial es desconocido, pero se han demostrado niveles elevados de interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral (TNF); tanto uno como otro, inducen la expresión en la célula endotelial de moléculas de adhesión celular (ECAM-1) y de moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1), que a su vez inducen la adhesión de linfocitos con el consiguiente daño endotelial. Además de la lesión endotelial primaria, se produce una proliferación de la íntima. También se ha observado una activación de las plaquetas, así como una alteración de los sistemas de coagulación y fibrinólisis.

La esclerodermia se ha descrito asociada a la aparición de varios autoanticuerpos, algunos de ellos muy específicos (Steen 2005; Steen et al, 1984) como el anticentrómero y el antitopoisomerasa I o anti-Scl-70. Se ha observado que varios de estos autoanticuerpos tienen fuertes asociaciones inmunogenéticas, como el antitopoisomerasa I con el HLA-DR5 y el anti-PMScl con el HLA-DR3. Pero además de anticuerpos antinucleares, también se han descrito autoanticuerpos contra proteínas de la MEC que asimismo se encuentran en las paredes vasculares, como son los anticuerpos contra el colágeno tipo I y IV, y contra la laminina.

También se ha encontrado una alteración en la inmunidad celular, en concreto de linfocitos T CD4 positivos que responden a IL-2 y de los monocitos/macrófagos. Así se ha demostrado un aumento de los receptores de IL-2 y de IL-2 soluble. Los monocitos y macrófagos de estos pacientes responden con un aumento en la

producción de IL-2 a la exposición al colágeno tipo I en comparación con las células controles.

Diferentes estudios han demostrado la existencia de clonas heterogéneas de fibroblastos en la piel de los pacientes afectados de esclerodermia. Se ha observado que el suero de estos pacientes es capaz de estimular la proliferación de fibroblastos. Se postula, tomando como base los hallazgos serológicos y estudios in vitro, que existirían una serie de mediadores solubles y citocinas que inducirían la proliferación de fibroblastos e incrementarían la producción de colágeno y otros componentes de la MEC, fenómenos que resultarían en un incremento de la fibrinogénesis. Así, por ejemplo, el factor de crecimiento tumoral beta (TGF-beta) incrementa la producción de colágeno sin inducir la proliferación de fibroblastos, probablemente por un efecto directo sobre la transcripción de los genes que expresan la síntesis del colágeno (se ha demostrado un incremento de los niveles de ARNm); además de inhibir la degradación de diferentes componentes de la MEC. Todo ello resulta en un incremento en el depósito de colágeno con fibrosis.

Recientemente algunos estudios han sugerido que células fetales podrían estar involucradas en la patogénesis de la enfermedad al persistir en la circulación y algunos tejidos maternos generando o iniciando una reacción tipo injerto contra el huésped; esta hipótesis microquímica se basa en el hallazgo de secuencias específicas del cromosoma Y en el ADN extraído de sangre periférica o biopsias cutáneas de mujeres con esclerodermia más frecuentemente que en mujeres sanas.

I.4.1. Endotelinas en la etiopatogenia de la esclerodermia

La endotelina (ET) es un péptido natural con efectos múltiples sobre la vasculatura (Mayes 2003). De manera fisiológica tiene un papel regulador en la homeostasis cardiovascular, en el balance hidrosalino y en el desarrollo respiratorio. Sin embargo, la ET es también un mediador patógeno con numerosos efectos deletéreos, incluyendo la vasoconstricción, fibrosis, hipertrofia vascular, e inflamación. En varios estudios preclínicos y clínicos se ha asociado el exceso de expresión de la ET con enfermedades del tejido conectivo y sus complicaciones, incluyendo HAP y úlceras digitales isquémicas.

Hay 3 isoformas de ET (ET-1, ET-2, y ET-3), que se asemejan a las sarafotoxinas, potentes péptidos vasoconstrictores que se encuentran en el veneno de serpiente. Las 3 isoformas son producidas por genes individuales y tienen una localización tisular y una función característica. Se han encontrado ET en el aparato cardiovascular, digestivo, urogenital, tracto respiratorio, órganos endocrinos y sistema nervioso, así como en el riñón.

La ET-1 es la isoforma habitual presente en los seres humanos. No hay funciones identificadas para la ET-2, mientras que la ET-3 es abundante en el sistema nervioso central. El precursor de la ET-1 es la prepro ET-1, un péptido residual de 212 aminoácidos que se escinde dos veces, primero por un endopeptidasa a un péptido de 38 aminoácidos conocido como ET-1 grande, y después a una forma activa de 21 aminoácidos a través del enzima convertidor de endotelina.

La ET tiene generalmente una concentración baja plasmática (1 fmol/ml) y una vida media corta en sangre (4-7 minutos). El efecto inmediato de la ET es la

vasoconstricción. Sin embargo, la sobre-expresión de la ET se ha asociado a medio y largo plazo a distintos procesos patológicos como mitogénesis, fibrosis, hipertrofia vascular, inflamación, y remodelado tisular.

La acción específica de la ET viene determinada por numerosos factores, incluyendo su concentración, el tejido, el estado fisiológico o patológico del tejido, las especies animales y los receptores sobre los cuales actúa.

Los receptores de la ET pertenecen a la superfamilia de los receptores acoplados a la proteína G. Hay 2 receptores de la ET, los ET-A y ET-B, los cuales producen diferentes, y a veces opuestos efectos. Mientras que al receptor ET-B se une la ET-1, ET-2, y ET-3, el receptor ET-A es más selectivo para la ET-1. De hecho, para los seres humanos, la afinidad de la ET-A es 1.000 veces superior para la ET-1 que para la ET-3.

Los receptores ET-A predominan en las células musculares lisas, donde inducen vasoconstricción por incremento del calcio intracelular en un mecanismo bifásico. Los receptores ET-B localizados en las células musculares lisas vasculares estimulan la vasoconstricción, pero los localizados en las células endoteliales inducen vasodilatación estimulando la liberación de óxido nítrico y de prostaciclina. El efecto neto de la activación de la ET depende del estado del tejido ya que el número de receptores y su sensibilidad cambian en distintos estados de la enfermedad. En tejido normal, el efecto de ET-B es vasodilatador, pero bajo condiciones patológicas, predomina la vasoconstricción. Numerosos estudios han identificado desregulación de los receptores de la endotelina en varios tejidos y estados de enfermedad. En pacientes con esclerosis sistémica y cambios fibróticos pulmonares los receptores ET-A

están disminuidos mientras que los receptores ET-B están ligeramente elevados, comparado con tejidos sanos.

Varios estudios han encontrado niveles más altos de ET en pacientes con esclerosis sistémica comparado con controles sanos y niveles más altos en pacientes con la forma difusa, correlaciándose con la presencia de esclerosis y fibrosis cutánea, fibrosis pulmonar, afectación renal e HAP. Recientemente se ha publicado distintos polimorfismos en los genes de los receptores A y B de la endotelina y de la endotelina 1 en pacientes con esclerodermia y su posible relación con subtipos y manifestaciones de la enfermedad (Fonseca et al 2006)

Aunque se desconoce con exactitud la patogenia del fenómeno de Raynaud varios estudios han implicado a la ET (Gayraud 2007). Otros factores involucrados incluyen la agregación plaquetaria, la serotonina, el tromboxano A₂ y la prostaglandina I₂. El aumento de la ET puede, de hecho, ser un marcador del daño endotelial más que un reflejo de la susceptibilidad a la vasoconstricción.

El papel de las ET en la etiopatogenia de la HAP asociada a esclerodermia se especificará en detalle en el apartado (III.4.5).

I.5. MANIFESTACIONES CLINICAS

I.5.1. Afectación vascular

La afectación de las arterias digitales origina el denominado fenómeno de Raynaud, que consiste en ataques episódicos vasoespásticos, con palidez y/o cianosis

de los dedos seguidos de hiperemia por reperfusión (fig.1)(Gayraud 2007). Los ataques suelen desencadenarse tras la exposición al frío o a tensión emocional. Suele existir afectación bilateral de los dedos de la mano y también del pie. Aparece en el 100% de las formas de esclerodermia limitada y hasta en el 75% de las formas difusas. Pueden llegar a originar infartos en los pulpejos de los dedos con ulceraciones o gangrena evidente, con riesgo de complicaciones de tipo infeccioso, que pueden incluso afectar al hueso subyacente. Su ausencia se ha descrito asociada a un mayor riesgo de afectación renal. No sólo ha de atribuirse a fenómenos vasoespásticos, sino también a la lesión estructural de los vasos sanguíneos (Kahaleh et al 1999).



Fig.1: Fenómeno de Raynaud

Dicha lesión estructural es visible mediante una técnica, la denominada capilaroscopia periungueal, cuya importancia radica en que en los pacientes con ES pueden verse dos patrones de alteración capilar que pueden predecir en meses e incluso en años la forma clínica (ESI o ESd) antes de que aparezca otra sintomatología clínica. Dichos patrones son:

a) patrón lento, con dilatación de asas capilares por sus tres porciones arteriolar, capilar y venular (fig.2)

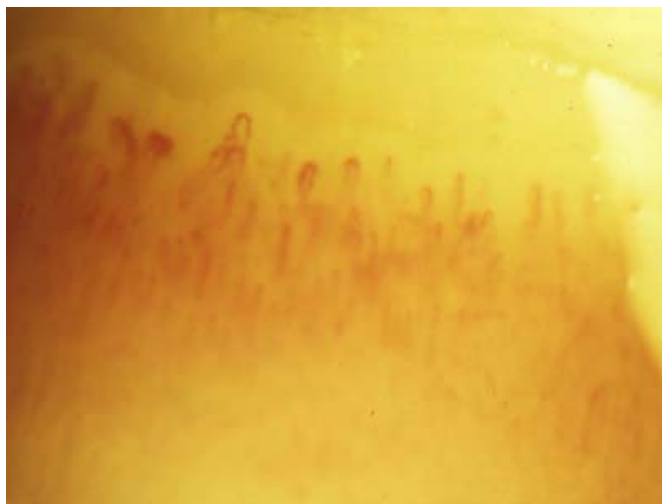


Fig. 2: Capilaroscopia con patrón lento

b) patrón activo, con pérdida de asas capilares por destrucción de las mismas ya sea difusamente o de forma más típica en áreas vecinas a las zonas de dilatación (fig. 3).



Fig- 3 Capilaroscopia con patrón activo

Un paciente que presenta únicamente fenómeno de Raynaud con un patrón lento en la capilaroscopia tiene un riesgo elevado de padecer una ESI sobre todo si se evidencia positividad para anticuerpos anticentrómero.

Existen otras técnicas que permiten comprobar el grado de afectación vascular en los pacientes con ES. Estas técnicas son útiles pero no esenciales. Nos referimos a los estudios doppler color para medir el flujo de arterias radiales, palmares y digitales; a pruebas de provocación con frío; y a la determinación de los niveles plasmáticos de determinadas moléculas (moléculas solubles de adhesión como ICAM-1 o VCAM-1, endotelina-1, óxido nítrico, prostaciclina o moléculas del sistema de coagulación y fibrinólisis).

Pero para la evaluación del grado de afectación vascular, el método más fiable es determinar una serie de parámetros que tienen que ver con el fenómeno de Raynaud y sus consecuencias (Valentín et al 2003).

Respecto al fenómeno de Raynaud, se debe determinar su duración, frecuencia, momento de aparición y gravedad. Con relación a las úlceras isquémicas (fig.4), se evaluará su presencia o ausencia, tamaño, actividad y número de dedos afectados.



Fig.4: Lesiones ulceradas isquémicas por Raynaud

Las alteraciones en la microcirculación son también responsables de una manifestación cutánea típica de la ES como son las telangiectasias que acostumbran a aparecer en dedos, palmas de las manos y cara, y típicamente en pacientes con la forma limitada. Además de en la piel pueden localizarse en la mucosa oral y del tracto gastrointestinal.

Las alteraciones vasculares pueden afectar también a vasos de gran calibre habiendo sido implicadas en la etiopatogenia de la hipertensión pulmonar no asociada a afectación del parénquima pulmonar, la crisis renal esclerodérmica y el denominado Raynaud coronario, que puede ser puesto de manifiesto mediante inducción de vasoespasmo por frío en la gammagrafía de perfusión con mTc-99isquemia (Cruz et al 2000) .

I.5.2. Afectación cutánea

Aparece prácticamente en el 100% de los pacientes aunque, como hemos comentado antes, existe una entidad denominada esclerosis sistémica sin escleroderma en la que hay afectación orgánica sin lesión cutánea. El endurecimiento de la piel en las zonas proximales a las articulaciones metacarpofalángicas oacroesclerosis proporciona el diagnóstico definitivo en el 90% de los casos; sin embargo, la esclerodactilia por sí sola no permite el diagnóstico, ya que puede estar relacionada con otros procesos como la enfermedad de Raynaud u otras alteraciones de la circulación periférica. En los pacientes con formas limitadas, la afectación cutánea comienza por los dedos de las manos y pies, y evoluciona lentamente durante años a antebrazos, cara y cuello. En los pacientes con formas difusas progresa rápidamente durante meses, desde manos y pies a antebrazos, piernas, muslos y tronco.

La lesión cutánea evoluciona en tres fases:

- edematosa
- esclerótica o indurativa
- atrófica

En la fase edematosa, la piel está tensa con edema difuso e indoloro y pueden aparecer cambios de coloración.

En la fase indurada el edema es reemplazado por un engrosamiento duro de la dermis que hace que la piel se adhiera a las estructuras profundas y pierda los pliegues cutáneos, dificultando la movilidad normal, especialmente la extensión de los dedos y la apertura bucal; la epidermis se adelgaza, por lo que la piel afecta es

generalmente fina y brillante. Los anejos cutáneos desaparecen perdiéndose pelo y desapareciendo la sudoración en las extremidades. Pueden aparecer trastornos de la pigmentación con hiperpigmentación, acromia o la combinación de ambas, por lo que la piel puede adoptar un aspecto moteado. Los dedos se afilan progresivamente y pueden aparecer úlceras en zonas acras o sobre prominencias óseas dado que son zonas más vulnerables a traumatismos, que son úlceras de difícil tratamiento debido a la piel donde asientan y a su escasa vascularización.

En la fase atrófica, el engrosamiento dérmico desaparece y vuelven a aparecer pliegues cutáneos aunque la epidermis y los anejos cutáneos permanecen atróficos.

La cara adquiere también un aspecto muy característico, con pérdida de los pliegues fisiológicos con un aspecto de seudorrejuvenecimiento en estadios iniciales. Posteriormente se pierden las líneas de expresión, la nariz se torna pequeña y afilada, los párpados inferiores se atrofian y endurecen, lo que puede dificultar el cierre completo de los ojos. Se reduce la apertura bucal (microstomía) y, aparecen pliegues radiales peribucales. En las mejillas, dorso de nariz, frente y labios pueden observarse las típicas telangiectasias.

I.5.3. Afectación musculoesquelética

La forma de afectación articular más frecuente en la ES es la contractura articular secundaria al engrosamiento y retracción dérmicos.

Pueden aparecer poliartralgias que afectan tanto a grandes como a pequeñas articulaciones y son especialmente frecuentes al inicio de la ESd. Sin embargo, la artritis es infrecuente, aunque ocasionalmente puede ser muy intensa y erosiva.

La afectación tendosinovial se manifiesta en forma de síndrome del túnel carpiano y aparece a la palpación de forma característica, como roces de fricción de los tendones que transmiten una sensación correosa, predominantemente sobre muñecas, dedos, rodillas o tobillos; aparece en el 60% de los pacientes con ESd y en menos del 10% de los pacientes con ESI, lo que constituye un signo de gran valor diagnóstico.

Radiológicamente pueden observarse alteraciones óseas como reabsorción de falanges distales debida a osteólisis por hipovascularización-isquemia, semejando una artritis mutilante y que también puede afectar a la parte distal del radio y cúbito, la mandíbula y la porción superior de las costillas posteriores; osteoporosis yuxtaarticular y osteopoiquilia (Avouac et al 2007).

La afectación muscular más frecuente es la atrofia por desuso secundaria a la limitación en la movilidad articular generada por la afectación cutánea, articular o tendinosa.

I.5.4. Afectación gastrointestinal

Tiene lugar en la mayoría de los pacientes y difiere poco en los dos subgrupos. Puede existir afectación a diferentes niveles (Marie 2006).

La afectación esofágica más frecuente es la disfunción motora del tercio distal (Ntoumazios et al 2006). La debilidad e incoordinación de la musculatura lisa esofágica

generan disfagia especialmente a sólidos. Así mismo, la afectación del esfínter esofágico inferior condiciona la aparición de reflujo gastroesofágico (RGE) con esofagitis péptica, ulceraciones y estenosis. Otras complicaciones esofágicas que se observan en estos pacientes son la sobreinfección por el virus herpes simple, citomegalovirus y *Candida spp*, sobre todo en los inmunocomprometidos.

I.5.5. Afectación hepática

La cirrosis biliar primaria puede ocurrir en asociación con cuadros de ESI (17%) y se han descrito casos de hiperplasia nodular hepática (Rigamonti et al 2006).

I.5.6. Afectación pulmonar

Puede adoptar varias formas, pero la afectación intersticial y la hipertensión pulmonar no asociada a alteración parenquimatosa son las de mayor repercusión clínica y pronóstica (Van Laar et al 2007).

La afectación intersticial es la variedad más común, presentándose según diferentes series necrópticas en más del 70% de los casos. Aparece con más frecuencia en pacientes con ESd y fumadores y se asocia con síndrome de Raynaud grave, úlceras digitales y roces de fricción tendinosos (Clements et al 2007).

Clinicamente cursa con disnea de intensidad variable que puede llegar a ser de reposo junto con tos seca irritativa. La auscultación respiratoria muestra crepitantes secos bibasales y en la exploración física general puede observarse acropaquia. El curso acostumbra a ser lento e insidioso, aunque en algunas ocasiones puede ser rápidamente progresivo.

La radiografía de tórax puede mostrar desde un patrón en vidrio deslustrado en las fases iniciales o más frecuentemente un patrón reticular o micronodular más acentuado en los dos tercios inferiores, que en fases avanzadas progresa hacia el típico patrón en panal. Pero en muchas ocasiones la radiografía simple de tórax puede ser normal. La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax de alta resolución demuestra que hasta un 44% de pacientes con radiografía normal pueden mostrar alteraciones en la TAC con la consiguiente repercusión desde el punto de vista terapéutico. La alteración funcional más sensible y precoz es, de todas formas, la disminución en la capacidad de difusión (DLCO) que en ocasiones existe incluso antes de que se manifieste una alteración ventilatoria o se demuestre fibrosis por las pruebas de imagen. Con el tiempo el funcionalismo pulmonar demuestra la existencia de una alteración ventilatoria de tipo restrictivo y/o obstructivo.

Respecto a la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se expondrá con detalle en el apartado de HAP asociada a esclerodermia(III).

I.5.7. Afectación cardíaca

La afectación cardíaca en la ES es más frecuente en la forma difusa y puede manifestarse a nivel miocárdico, pericárdico, del sistema de conducción o en forma de arritmias. La aparición de manifestaciones clínicas, en aproximadamente un 10% de los pacientes, es un factor de mal pronóstico. Las alteraciones cardíacas asintomáticas son muy frecuentes. La afectación vascular no está aclarada, a diferencia de lo que ocurre en otros órganos. Aparte de la clínica, la evaluación de la afectación cardíaca en los pacientes con ES incluye la práctica de un electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, Holter-ECG, y ecografía doppler. El tratamiento es fundamentalmente

sintomático y empírico. El papel de los vasodilatadores y de la inmunosupresión no está bien estudiada.

I.5.8. Afectación renal

Aunque la crisis renal aguda y grave acontece en un 10% de los pacientes, hasta un 50% presentan algún tipo de disfunción renal como proteinuria, alteraciones en el sedimento, hipertensión arterial o disminución del filtrado glomerular (O'Callaghan 2006). En series necrópsicas hasta un 80% de los pacientes presentan lesiones histológicas vasculares a nivel renal.

La crisis renal esclerodérmica era, antes de la aparición de los IECA y los ARA-II, la principal causa de muerte en estos pacientes. Aparece en pacientes con ESd generalmente al inicio de la enfermedad, en los primeros 4 años desde la aparición de los síntomas, y suele hacerlo en fases de afectación dérmica rápidamente progresiva. Es poco frecuente en pacientes con la forma limitada.

I.5.9. Otras manifestaciones

El síndrome de Sjögren se presenta en el 20% de los pacientes y puede deberse a infiltración linfocitaria o sustitución fibrótica. Puede existir hipotiroidismo asociado a inflamación linfocitaria o sustitución fibrosa del tiroides. Se ha descrito neuropatía sensitiva del trigémino y de otros pares craneales, normalmente asociadas a ESd.

I.6. ACTITUD DIAGNOSTICA

Ante un paciente con la sospecha clínica de esclerosis sistémica será necesaria la realización de una serie de exploraciones complementarias generales y otras encaminadas a descartar o establecer el grado de afectación orgánica.

Desde un punto de vista clínico, además de la exploración física general es necesario llevar a cabo una valoración del grado de afectación cutánea mediante el Rodnan modificado e investigar el grado de afectación vascular a través de las características del fenómeno de Raynaud y de la presencia y características de úlceras isquémicas digitales.

Además de una analítica general, se realizará un estudio inmunológico que incluya determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ENA (Ro, La, Sm, RNP), anticuerpos antitopoisomerasa I (Scl-70) y anticentrómero.

Debe realizarse una capilaroscopia del lecho ungueal, una radiografía postero-anterior y lateral de tórax y un ECG.

La práctica de un TEGD así como una endoscopia digestiva, si existe clínica de RGE grave, es obligada para establecer la existencia y extensión de la posible afectación esofágica. La realización de una manometría esofágica queda reservada para los casos de alta sospecha de RGE con normalidad de las dos pruebas anteriores.

La práctica de radiografías simples de articulaciones supuestamente afectadas ayudará a diferenciar el tipo de afectación articular. Para confirmar la existencia de calcinosis, será necesaria la práctica de radiologías de partes blandas.

Para la valoración de la posible afectación pulmonar es imprescindible la práctica de pruebas de funcionalismo respiratorio que incluyan DLCO y espirometría básica, así como una TAC torácica de alta resolución. La práctica de una broncoscopia con lavado broncoalveolar se reserva para el supuesto de que las exploraciones anteriores no aclaren suficientemente la afectación pulmonar o existan discrepancias entre las mismas.

El ecocardiograma-Doppler debería realizarse a todos los pacientes, aunque se aconseja para aquellos pacientes con ESI de más de 10 años de evolución con el objetivo de descartar hipertensión pulmonar no asociada a afectación parenquimatosa, y en aquellos pacientes afectados de ESd a fin de valorar la posible afectación cardíaca.

En el caso de que exista clínica de mal absorción y para descartar afectación del intestino delgado, está indicada la práctica de una enteroclisia y pruebas de malabsorción como la D-xilosa y trioleína marcada. Si hay síntomas o signos que sugieran afectación del colon se realizarán enema opaco y/o fibrocolonoscopia.

El fondo de ojo y la ecografía doppler renal son pruebas de realización inicial ante la sospecha de una crisis renal esclerodérmica. La práctica de pruebas invasivas como la angiografía renal y la punción-biopsia renal están indicadas cuando haya duda diagnóstica.

La existencia en la analítica de una elevación de la creatinina y aldolasa pueden indicar la existencia de una miopatía asociada. En dicho caso y en función del grado de debilidad, estaría indicada la realización de un electromiograma y de una biopsia muscular.

Finalmente, si existe clínica de síndrome seco se realizarán las pruebas de Schirmer y Rosa de Bengala para descartar un síndrome de Sjögren asociado.

I.7. TRATAMIENTO

Al tratarse de una enfermedad de etiología desconocida, no existe un tratamiento específico y, por lo tanto, curativo de la misma. Pero en los últimos años numerosas terapias han demostrado su eficacia en algunas de las manifestaciones de la enfermedad (Allanore et al 2007). Cada manifestación requerirá por tanto, un seguimiento y tratamiento específicos. En este sentido son de suma importancia las medidas de carácter general. El objetivo del tratamiento ha de ser conseguir mantener al paciente en una remisión clínica que le permita desarrollar las actividades cotidianas.

I.7.1. Esclerosis cutánea

Es conveniente indicar a los pacientes que eviten al máximo la sequedad de la piel, evitando la utilización frecuente de jabones y aplicándose regularmente pomadas hidratantes, además de realizar un masaje de la piel varias veces al día. El tratamiento del estadio inflamatorio de la lesión cutánea requiere la administración de prednisona. Cuando la fibrosis cutánea está establecida, el fármaco que actualmente se considera de elección es la D-penicilamida. En casos más leves se ha propuesto la utilización de diltiazem con resultados dudosos.

I.7.2. Fenómeno de Raynaud

Para el tratamiento del fenómeno de Raynaud se recomiendan una serie de medidas generales que incluyen evitar el tabaco, el estrés, el frío y la utilización de fármacos vasoconstrictores como bloqueadores beta, anfetamínicos o ergotamínicos.

Los fármacos recomendados son los antagonistas de los canales del calcio (nifedipino o diltiazem en el caso de que existan trastornos esofágicos) junto con antiagregantes (Furst et al 2000). En casos resistentes al tratamiento vasodilatador convencional se pueden utilizar los inhibidores de la recaptación de serotonina (Coleiro et al 2001).

Recientemente se ha comunicado la utilidad de fármacos inhibidores de los receptores de la endotelina (bosentán) y de inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil) para el tratamiento de las úlceras digitales asociadas a fenómeno de Raynaud grave (Moore et al 2007; Fries et al 2005); estos fármacos ya han demostrado su utilidad para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria y la asociada a ES.

La simpatectomía selectiva de las arterias digitales puede llegar a ser necesaria en el caso de fracaso de las medidas médicas. Cuando exista oclusión de las arterias radial o cubital o de sus segmentos, puede estar indicada la revascularización microquirúrgica. Lamentablemente en algunos casos ha de recurrirse a la amputación.

I.7.3. Afectación pulmonar

La afectación pulmonar intersticial en forma de alveolitis, requiere la terapia conjunta con prednisona y ciclofosfamida en forma de pulsos mensuales o vía oral (Tashkin et al 2006), cuya administración se realizará en función de los resultados de la TC de alta resolución y las pruebas funcionales respiratorias. Recientemente se ha publicado la eficacia con micofenolato de mofetilo en este grupo de pacientes (Plastiras et al 2006). Cuando la fibrosis pulmonar está establecida, la única medida con fines curativos sería el trasplante pulmonar. La existencia de insuficiencia respiratoria obliga a la administración de oxigenoterapia.

El tratamiento de la HAP se expondrá con detalle en los apartados de HAP (II.8) y, más específicamente, en el apartado del tratamiento de la HAP asociada a esclerodermia (III.7).

I.7.4. Afectación gastrointestinal

La utilización de omeprazol, procinéticos y alcalinos está indicada para el tratamiento del RGE y la esofagitis péptica. En casos evolucionados cuando la estenosis esofágica está establecida, las dilataciones periódicas mediante fibrogastroscopia están indicadas. En el caso de que los trastornos de la motilidad intestinal sean graves y provoquen malabsorción secundaria, está indicado un ingreso hospitalario para instauración de hidratación y nutrición parenterales.

I.7.5. Afectación renal e hipertensión arterial

La hipertensión arterial asociada a esclerodermia responde bien a los IECA, que constituyen los fármacos de primera elección. En caso de falta de respuesta o que ésta sea incompleta está indicado añadir doxazosina y fármacos bloqueadores beta (con precaución en pacientes con síndrome de Raynaud).

En la crisis renal esclerodérmica, los fármacos de elección son los IECA o los ARA-II, solos o asociados a nifedipino o nitroprusiato en perfusión. En caso de insuficiencia renal crónica terminal la diálisis se realizará en los casos en que esté indicado siguiendo los criterios habituales.

I.7.6. Afectación musculoesquelética

Para el tratamiento de la miositis se recomienda la utilización de prednisona a dosis de 1 mg/kg de peso/día. El tratamiento de las artralgias, artritis o tendosinovitis requiere la utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y reposo.

I.7.7. Afectación cardíaca

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca, las alteraciones del ritmo y el dolor torácico atípico es el convencional para estos casos, siempre restringiéndose al máximo el uso de diuréticos. Para la pericarditis se recomienda la utilización de AINE o prednisona en caso de ausencia de respuesta a las 48-72 horas.

I.8. PRONOSTICO

Es conocido que la presencia de esta enfermedad, tanto en su forma limitada como difusa, están asociadas con un aumento en la mortalidad. En un estudio prospectivo de seguimiento durante más de 20 años pacientes con distintas enfermedades autoinmunes se observó que la mortalidad fue mayor que la esperada para la misma edad y sexo con un riesgo estandarizado de 2,7. En trabajos realizados en población de nuestro medio, Simeón et al (Simeon et al 2003) observaron un aumento de la mortalidad 4 veces superior a la esperada, siendo atribuida a la presencia de afectación renal y pulmonar.

En las últimas décadas se ha observado un cambio en el patrón de mortalidad, con un descenso significativo en las derivadas de crisis renales y un aumento en las producidas por complicaciones pulmonares tanto en forma de HAP como de fibrosis pulmonar (Stten and Medsger 2007).

El pronóstico de estos pacientes está asociado con diversos factores relacionados con la enfermedad:

- extensión de la afectación cutánea: en un metanálisis de 3311 pacientes se observó un incremento de muerte prematura en pacientes con afectación difusa (OR ajustado de 1,2) (Ioannidis et al 2005). En un estudio realizado en nuestro medio se observaron hallazgos similares (Simeon et al 1997).
- afectación visceral: cardíaca, pulmonar y renal (Ferri et al 2002; Teixeira et al 2007).
- presencia de anticuerpos anti SCl-70.

II. HIPERTENSIÓN PULMONAR

II. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

II.1. CONCEPTO

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP) que conduce al fallo del ventrículo derecho y a la muerte prematura (Simonneau et al 2004). Durante la década de los ochenta, cuando aún no se disponía de una terapia específica para esta enfermedad, la esperanza media de vida desde el momento del diagnóstico de los pacientes con HAP idiopática (HAPI), conocida entonces como hipertensión pulmonar primaria (HPP), era inferior a 3 años (D'Alonzo 1991)

La HAP incluye la HAPI y la hipertensión pulmonar asociada a distintas afecciones, como enfermedades del tejido conectivo (ETC), cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos, hipertensión portal e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Rubin et al 1998). En todas estas enfermedades están presentes cambios patológicos equivalentes que obstruyen la microcirculación pulmonar (Pietra et al 1989; Pietra et al 2004) y sugieren que el espectro de enfermedades de la HAP (Humbert et al 2004) comparten procesos biopatológicos.

En la última década hemos asistido a importantes avances en la comprensión del mecanismo de desarrollo de la HAP, su proceso de diagnóstico y su tratamiento. Así, la HAP se asocia con la presencia, en más del 70% de los casos, de una mutación en el gen que codifica al receptor 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2), un miembro de la superfamilia del factor de transformación de crecimiento beta (Lane et

al 2000; Deng Zet al 2000). La verdadera prevalencia de la mutación BMPR2 en la HAPI es desconocida, oscilando entre el 10 y 40% de los pacientes (Austin y Loyd 2007)

Se han descrito una serie de anomalías celulares en los vasos pulmonares de los pacientes afectados que pueden tener un papel importante en el desarrollo y la progresión de la HAP (Humbert et al 2004). Estas anomalías incluyen la disfunción endotelial pulmonar (Budhiraja et al 2004), que se caracteriza por una alteración en la síntesis de óxido nítrico (NO), tromboxano A2 (TxA2), prostaciclina y endotelina, alteraciones en los canales de potasio y en la expresión del transportador de la serotonina en las células musculares lisas y un aumento de la producción de matriz extracelular en la adventicia (Humbert et al 2004).

Los numerosos estudios clínicos controlados realizados sobre la HAP permiten abandonar la estrategia de tratamiento basada en los datos clínicos y adoptar una terapia basada en la evidencia que incluye nuevos tipos de fármacos, como los prostanoides, los antagonistas del receptor de la endotelina, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y el imatinib, que se detallarán en el apartado del tratamiento (II.8).

II.2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HAP se define como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio (Hatano et

al 1975). En la tabla 2 se presenta la clasificación actual de la HAP realizada en la Reunión de Consenso de Venecia (Simonneau et al 2004).

Tabla 2. CLASIFICACION DE LA HAP

1. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP)
 - 1.1. Idiopática (HAPI)
 - 1.2. Familiar (HAPF)
 - 1.3. Relacionada con (HAPEA):
 - 1.3.1. Enfermedades del colágeno
 - 1.3.2. Cardiopatías congénitas
 - 1.3.3. Hipertensión portal
 - 1.3.4. Infección por el VIH
 - 1.3.5. Fármacos / toxinas
 - 1.4. HAP con afectación venosa y/o capilar significativa
 - 1.4.1. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
 - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1.5. HAP persistente del recién nacido
2. HAP ASOCIADA A PATOLOGOGIA CARDIACA IZQUIERDA
 - 2.1. Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda
 - 2.2. Valvulopatía lado izquierdo
3. HAP ASOCIADA CON ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXIA
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
 - 3.3. Síndrome de apnea obstructiva del sueño
 - 3.4. Enfermedades con hipoventilación alveolar

3.5. Exposición crónica a la elevada altitud

3.6. Asociada a anomalías del desarrollo

4. HAP DEBIDA A ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA CRONICA

4.1. Tromboembolismo proximal

4.2. Tromboembolismo distal

4.3 Embolismo pulmonar no trombótico

5. MISCELANEA:

Sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, linfangiomatosis, compresión vascular por adenopatías, tumores, mediastínicos fibrosantes u otros procesos

II.3. FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

Un factor de riesgo para la HAP es cualquier factor o enfermedad que se sospecha que pueda desempeñar un papel predisponente o facilitador en el desarrollo de la enfermedad.

Los factores de riesgo pueden incluir:

- fármacos
- sustancias químicas
- enfermedades asociadas
- fenotipo (edad, sexo)

Existen también nuevos factores de riesgo posibles que incluyen enfermedades hematológicas, tales como:

- asplenia secundaria a la esplenectomía quirúrgica (Hoepfer et al 1999)
- anemia falciforme (Castro et al 2003)

- talasemia- β (Atichartakarn et al 2003)
- enfermedades mieloproliferativas crónicas como la policitemia vera, la trombocitosis esencial y la mielofibrosis con metaplasia mieloide asociada con la leucemia crónica mieloide o el síndrome mielodisplásico (Dingli et al 2001).

Los factores de riesgo posibles incluyen también enfermedades genéticas o metabólicas raras, tales como:

- enfermedad de depósito de glucógeno tipo 1a o Enfermedad de Von Gierke (Humbert et al 2002)
- enfermedad de Gaucher (Dawson et al 1996)
- telangiectasia hemorrágica hereditaria o Enfermedad de Osler-Weber-Rendu (Trembath et al 2001).

II.4. PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La HAP incluye varias formas de HAP de diferentes etiologías pero con una presentación clínica similar y, en muchos casos, con una respuesta parecida al tratamiento médico. Los cambios histopatológicos, como ya se mencionó anteriormente, en varias formas de la HAP son cualitativamente similares (Pietra et al 2003), pero con diferencias cuantitativas en cuanto a la distribución y prevalencia de los cambios patológicos en los distintos componentes del lecho vascular pulmonar (arteriolas, capilares o venas).

II.4.1. Arteriopatía pulmonar

Las características histopatológicas de la arteriopatía pulmonar incluyen la hipertrofia de la media, el engrosamiento de la íntima y de la adventicia, y las lesiones complejas.

La hipertrofia de la media es un aumento del área seccional de la media de las arterias pulmonares preacinares e intraacinares. Se debe tanto a la hipertrofia e hiperplasia de fibras musculares cardíacas como al aumento de la matriz del tejido conectivo y de las fibras elásticas en la media de las arterias musculares.

El engrosamiento de la íntima puede ser laminar concéntrico, excéntrico o concéntrico no laminar. En los ámbitos ultraestructural e inmunohistoquímico, las células de la íntima presentan formaciones de fibroblastos, miofibroblastos y células musculares lisas.

El engrosamiento de la adventicia ocurre en la mayoría de los casos de HAP, pero es más difícil de evaluar.

En cuanto a las lesiones complejas, la lesión plexiforme es la proliferación focal de canales endoteliales alineados por miofibroblastos, células de músculo liso y matriz de tejido conectivo. Estas lesiones se encuentran en lugares de bifurcación arterial o en el origen de una arteria supranumeraria, distales al marcado engrosamiento intimal obliterativo de la arteria de la que tienen su origen. No se ha determinado la frecuencia de las lesiones plexiformes en la HAP. La arteritis puede estar asociada con las lesiones plexiformes y se caracteriza por la necrosis de la pared arterial con insudación fibrinoide e infiltración de células inflamatorias.

Todos estos cambios son típicos de la HAPI, la HAPF y HAPEA de la clasificación clínica.

II.4.2. Venopatía oclusiva pulmonar (también denominada enfermedad venooclusiva pulmonar)

La venopatía oclusiva pulmonar representa un porcentaje relativamente pequeño de los casos de HAP; las principales características histopatológicas consisten en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares de distinto tamaño. La oclusión de la luz del vaso puede ser sólida o excéntrica. Además, la media puede aparecer engrosada. En la venopatía oclusiva pulmonar se encuentran grandes cantidades de hemosiderina, tanto en el citoplasma de macrófagos alveolares y neumocitos tipo II como en depósitos en el intersticio. Los vasos capilares aparecen gruesos y prominentes, y son tan tortuosos que imitan a la hemangiomatosis capilar pulmonar. Se puede observar el remodelado de las arteriolas pulmonares, con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima. Las lesiones plexiformes y la arteritis fibrinoide no están descritas dentro de la venopatía oclusiva pulmonar. El intersticio pulmonar muestra con frecuencia edema en los septos lobulares, que puede evolucionar a fibrosis intersticial. Los ganglios linfáticos pulmonares y la pleura también están dilatados. Estos cambios son típicos del grupo de la HAP venosa de la clasificación clínica.

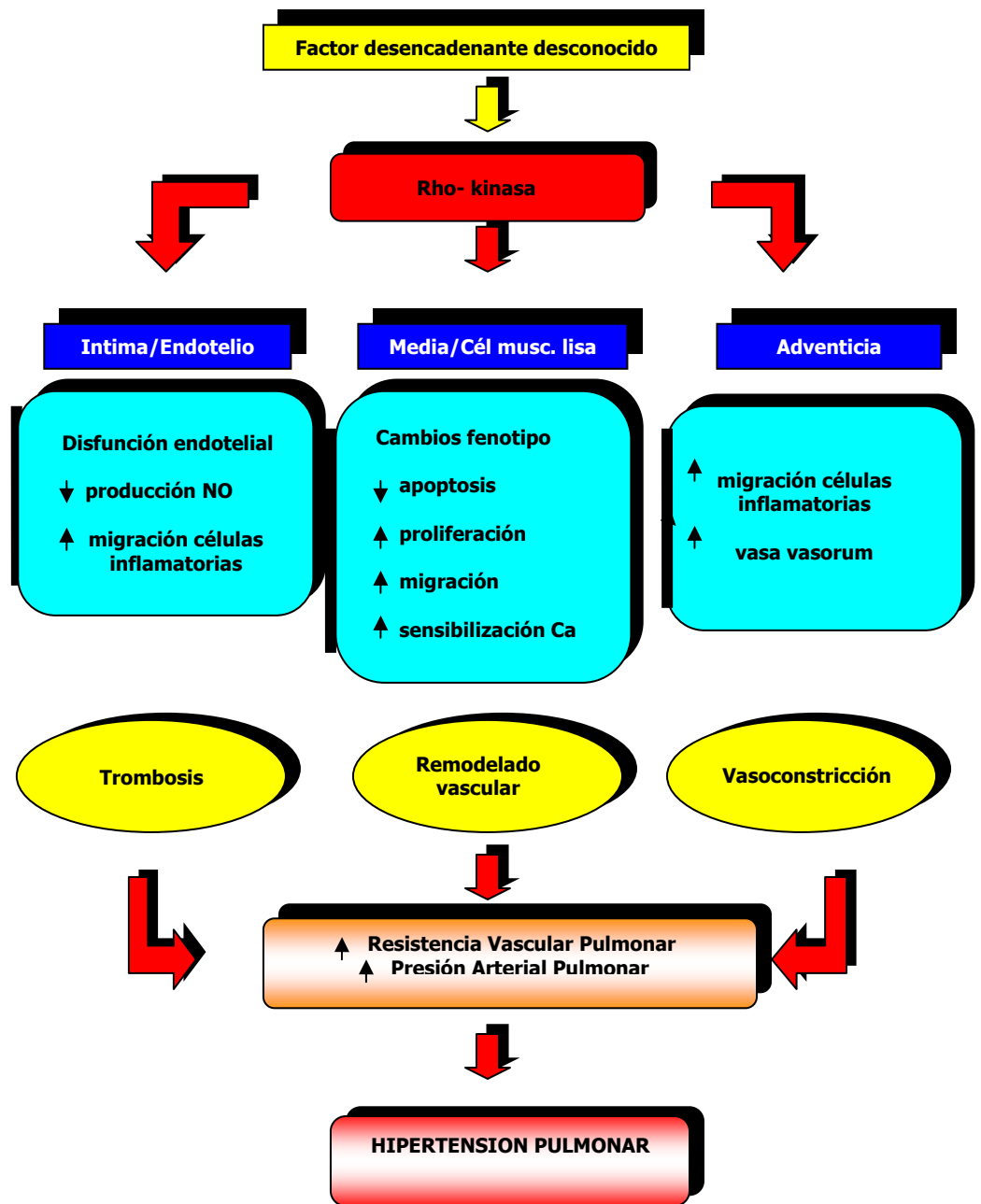
II.4.3. Microvasculopatía pulmonar (también denominada hemangiomatosis capilar pulmonar)

La microvasculopatía pulmonar es una entidad rara caracterizada por la proliferación capilar localizada en el pulmón. La distribución de la microvasculopatía

pulmonar es normalmente panlobar y parcheada. La proliferación capilar anormal infiltra las paredes de las arterias y de las venas, invadiendo las paredes musculares y obstruyendo la luz. En las zonas de proliferación capilar también está presente la hemosiderosis pulmonar, caracterizada por los macrófagos cargados de hemosiderina y neumocitos tipo II. Al igual que en la venopatía oclusiva pulmonar, en la microvasculopatía pulmonar las arterias pulmonares presentan una marcada hipertrofia muscular y engrosamiento de la íntima.

Estos cambios son típicos del grupo de HAP con afectación capilar significativa de la clasificación clínica .

Los procesos que desencadenan los cambios patológicos observados en la HAP se conocen de forma imprecisa, aunque hoy día entendemos mejor sus mecanismos. Sabemos que la HAP tiene una biopatología multifactorial que incluye varios procesos bioquímicos y distintos tipos de células. El aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) está relacionada con distintos mecanismos, tales como la vasoconstricción, el remodelado obstructivo de la pared de los vasos pulmonares, la inflamación y la trombosis.



Se cree que la vasoconstricción es uno de los primeros componentes del proceso de la hipertensión pulmonar. Se ha relacionado la vasoconstricción excesiva con la función o expresión anormal de los canales de potasio en las células de músculo liso (Yuan et al 1998) y con la disfunción endotelial (Budhiraja et al 2004).

En pacientes con HAP se han observado concentraciones plasmáticas reducidas de una sustancia vasodilatadora y antiproliferativa como el péptido intestinal vasoactivo (Petkov et al 2003) .

La disfunción endotelial conduce a la reducción crónica de la producción de vasodilatadores, como el NO y la prostaciclina, al tiempo que aumenta la expresión de vasoconstrictores, como el TxA2 y la ET-1 (Budhiraja et al 2004). Muchos de estos procesos anormales elevan el tono vascular y promueven el remodelado vascular. La alteración en la liberación de NO es una de las vías fundamentales en el desarrollo de HAP. El NO, generado por la actividad catalítica de la NO sintasa endotelial (eNOS) sobre la L-arginina, modula la función y la estructura vascular. Para la activación óptima, la eNOS tiene que unirse a la "caveola", una invaginación que se encuentra sobre la superficie de la membrana plasmática de varios tipos de células, incluidas a las endoteliales. La caveolina-1, la proteína mayor de la caveola, regula la actividad de la eNOS. Existe evidencia de que la caveolina-1 puede jugar un papel importante en la etiopatogenia de la HAP (Mathew et al 2007).

El proceso de remodelado vascular pulmonar afecta a todas las capas de la pared del vaso y se caracteriza por cambios proliferativos y obstructivos en distintos tipos de células, incluidas las endoteliales, las musculares lisas y los fibroblastos (Pietra et al 2004; Humbert et al 2004). Además, en la adventicia aumenta la producción de matriz extracelular, incluidos el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina (Cowan et al 2000). La angiopoyetina 1, un factor angiogénico esencial para el desarrollo vascular pulmonar, parece hiperactivado en los casos de HAP y se correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad (Du et al 2003).

Las células inflamatorias y las plaquetas también parecen tener un papel significativo en la HAP. Las células inflamatorias son ubicuas en todos los cambios patológicos de la HAP y las citocinas proinflamatorias están elevadas en el plasma de los pacientes con HAP (Dorfmueller et al 2003). En estos pacientes también se han detectado alteraciones en los procesos metabólicos de la serotonina, una sustancia vasoconstrictora pulmonar que se almacena en las plaquetas (Eddahibi et al 2003).

En los pacientes con HAP se han demostrado anomalías protrombóticas (Friedman et al 1997) y se ha encontrado trombos tanto en la microcirculación como en las arterias pulmonares elásticas (Pietra et al 2004) . De hecho, las concentraciones de fibrinopéptido A, que reflejan la actividad de la trombina (Eisenberg et al 1990), y las de TxA2 (Christman et al 1992) están elevadas en los pacientes con HAP.

A pesar de la identificación de las mutaciones del BMPR2 (receptor 2 de la proteína morfogenética ósea) en la mayoría de los casos de HAP familiar (Austin y Loyd 2007; Lane et al 2000; Deng et al 2000), todavía no se han aclarado las relaciones biopatológicas entre esta anomalía genética y el desarrollo de la enfermedad de hipertensión vascular pulmonar. Por otra parte, su alta frecuencia en los casos «verdaderos» de HAPI esporádica y su penetrancia reducida en los casos de HAP familiar (sólo el 20% de los portadores de la mutación genética del BMPR2 manifiesta la enfermedad) hace pensar que son necesarios mecanismos adicionales para el desarrollo de esta condición. Estos mecanismos podrían ser las mutaciones somáticas secundarias dentro de un proceso inestable de la vía BMPR2 (Thomson et al 2000), polimorfismos de genes relacionados con la HAP (gen transportador de la serotonina [5HTT] (Eddahibi et al 2001), el gen de la sintasa del óxido nítrico [e-NOS] (Tsukada et al 1998), el gen de la carbamilfosfato sintasa [CPS] (Pearson et al 2001)

o cualquier estímulo capaz de interrumpir el control del crecimiento de las células vasculares pulmonares.

Además, puede haber otros genes, posiblemente relacionados con la vía BMP/TGF- β , todavía por identificar. De hecho, en pacientes con HAP y antecedentes familiares o personales de telangiectasia hemorrágica hereditaria, por ejemplo, con enfermedad de Osler-Weber-Rendu, se han identificado mutaciones en los receptores TGF- β , en la cinasa 1 análoga al receptor de la activina (ALK-1) y en la endotelina (Trembath et al 2001; Chaouat et al 2004).

Si bien se han identificado muchos mecanismos biopatológicos en las células y tejidos de los pacientes con HAP, todavía no se comprenden en profundidad las interacciones exactas entre estos mecanismos que dan inicio y hacen progresar los procesos patológicos. Entre las explicaciones teóricas posibles se incluye la clásica interacción entre predisposición genética y factores de riesgo que puede inducir cambios en diferentes tipos de células (células musculares lisas, endoteliales, inflamatorias y plaquetas) y en la matriz extracelular de la microcirculación pulmonar.

El desequilibrio entre factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores en contraposición con los mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores puede dar inicio y perpetuar procesos interactivos, como la vasoconstricción, la proliferación, la trombosis y la inflamación de la microcirculación pulmonar. Estos mecanismos son los causantes del inicio y la progresión de los cambios patológicos obstructivos típicos de la HAP. El consiguiente aumento de la RVP conduce a la sobrecarga del ventrículo derecho y, finalmente, a la insuficiencia de éste y a la muerte.

Se necesitan futuros estudios para determinar cuáles de estas alteraciones son las causantes del inicio de la HAP (en caso de que sea alguna) y sobre cuáles debemos actuar para curar la enfermedad.

II.5. ENDOTELINA EN LA HAP

Se considera que tanto la endotelina (ET-1) como el péptido residual-21 de endotelina desempeñan un importante papel en la fisiopatología de varias formas de PAH. ET-1 es un potente péptido vasoconstrictor, y *in vitro* aumenta la mitogénesis del músculo liso, por lo tanto contribuiría al incremento del tono muscular y a la remodelación vascular en la Hipertensión Pulmonar (Goto et al 2001). En pacientes con HAP no tromboembólica la elevación de la ET-1 ha demostrado una correlación con la severidad de la enfermedad (Chang et al 1993; Stewart et al 1991).

II.6. DIAGNOSTICO

El proceso diagnóstico de la HAP requiere una serie de estudios que permitan realizar el diagnóstico, determinar la clasificación clínica de la HAP y el tipo de HAP, y evaluar el daño funcional y hemodinámico.

Por motivos prácticos puede ser útil seguir una estrategia secuencial que incluye 4 fases:

1. Sospecha clínica de hipertensión pulmonar.
2. Detección de la hipertensión pulmonar.
3. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar.

4. Evaluación de la hipertensión arterial pulmonar (tipo, capacidad funcional, hemodinámica).

II.6.1. Sospecha clínica de hipertensión pulmonar

Debemos sospechar la presencia de HAP en cualquier paciente que refiera disnea y no se encuentren otros signos claros de enfermedad cardíaca o pulmonar, o en pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar subyacente pero cuando ésta no justifique la clínica. Entre los síntomas de la HAP (Rich et al 1987) también se pueden incluir el cansancio, la debilidad, la angina, el síncope y la distensión abdominal. Sólo en casos muy avanzados se ha comunicado la presencia de estos síntomas en reposo.

Para apreciar los signos físicos de la HAP es necesario tener una amplia experiencia clínica. Entre estos signos se incluyen el impulso del borde paraesternal izquierdo, el aumento del componente pulmonar del segundo ruido, un soplo pansistólico de regurgitación tricúspide, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer ruido ventricular derecho. Los pacientes en un estadio más avanzado de la enfermedad y con insuficiencia del ventrículo derecho en reposo se caracterizan por la presencia de distensión venosa yugular, hepatomegalia, edema periférico, ascitis y extremidades frías. La auscultación pulmonar suele ser normal.

Hay que sospechar cuando se observan estos síntomas y signos en pacientes con enfermedades que pueden estar asociadas con la HAP, tales como enfermedad del tejido conectivo (ETC), hipertensión portal, infección por VIH y enfermedades cardíacas congénitas con cortocircuitos sistémico-pulmonares. En presencia de estos condicionantes predisponentes, algunos autores proponen un control médico periódico

que permita identificar a los pacientes asintomáticos en la fase temprana de la HAP (MacGregor et al 2001).

Por último, se puede sospechar una HAP si en el transcurso de procedimientos realizados por otras razones clínicas se descubren hallazgos anormales mediante electrocardiografía, radiografía torácica o ecocardiografía.

II.6.2. Detección de la hipertensión pulmonar

En la fase de detección de la enfermedad es preciso realizar estudios que apoyen el diagnóstico de HAP. Los estudios incluyen el electrocardiograma (ECG), radiografía torácica y ecocardiografía transtorácica con Doppler (ETT).

II.6.2.1. Electrocardiograma

El ECG puede sugerir o proporcionar evidencia de HAP si se observa hipertrofia con sobrecarga del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha. La hipertrofia ventricular derecha en el ECG está presente en el 87% y la desviación del eje a la derecha en el 79% de los pacientes con HAPI (Rich et al 1987). Sin embargo, el ECG tiene una sensibilidad y especificidad inadecuadas (del 55 y el 70%, respectivamente) y no puede ser considerado como la herramienta óptima de control para la detección de la HAP significativa (Ahearn et al 2002). Un ECG normal no excluye la presencia de HAP severa.

II.6.2.2. Radiografía torácica

En el 90% de los pacientes con HAPI, la radiografía torácica es anormal en el momento del diagnóstico. Los hallazgos incluyen dilatación arterial pulmonar central que contrasta con la «amputación» de los vasos sanguíneos periféricos. Se puede observar el aumento auricular y ventricular derechos, que en los casos más avanzados es progresivo. La radiografía torácica permite excluir, razonablemente, la asociación de enfermedad pulmonar moderada o severa o la hipertensión venosa pulmonar debida a alteraciones del corazón izquierdo. Sin embargo, una radiografía torácica normal no excluye la presencia de HAP poscapilar leve, que incluye enfermedad del corazón izquierdo o enfermedad pulmonar venooclusiva.

II.6.2.3. Ecocardiografía transtorácica con Doppler

La ETT es una prueba no invasiva excelente para los pacientes en los que se sospecha HAP. Mediante ETT se estima la presión sistólica arterial pulmonar (PAPs) y se puede obtener información adicional sobre la causa y las consecuencias de la HAP. La PAPs es equivalente a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD) en ausencia de obstrucción del tracto de salida pulmonar. La PSVD se puede calcular midiendo la velocidad del flujo regurgitante sistólico tricuspídeo (v) y una estimación de la presión auricular derecha (PAD), aplicadas en la fórmula de Bernouilli:

$$PSVD = 4v^2 + PAD.$$

La presión de la aurícula derecha (PAD) puede tener un valor estándar o un valor estimado según las características de la vena cava inferior (Ommen et al 2000) o a la distensión venosa yugular. El flujo regurgitante tricuspídeo puede ser visualizado en la mayoría (74%) de los pacientes con HAP (Borgeson et al 1996).

En la mayor parte de los estudios se ha observado una elevada correlación (0,57-0,93) entre las mediciones de la PAPs realizadas mediante ETT y con cateterismo cardíaco derecho (Denton et al 1997). Sin embargo, con el objeto de minimizar falsos positivos (Vachier et al 1998) es importante identificar valores específicos para la definición de HP valorada por ETT.

El rango de PSVD en sujetos sanos ha sido bien caracterizado. En una amplia población de ambos sexos, de 18-89 años de edad, se calculó una PSVD de 28 ± 5 mmHg (rango, 15-57 mmHg). La PSVD se incrementa con la edad y con el índice de masa corporal (McQuillan et al 2001).

De acuerdo con estos datos, la HAP leve se podrá definir como una PAPs de aproximadamente 36-50 mmHg o una velocidad de la regurgitación tricúspide en reposo de 2,8-3,4 m/s (asumiendo una PAD normal de 5 mmHg).

Cabe destacar que incluso con esta definición se pueden anticipar una serie de diagnósticos falsos positivos, especialmente en personas de edad avanzada, y es preciso la confirmación mediante cateterismo cardíaco derecho en pacientes sintomáticos (insuficiencia cardíaca de clase II-III de la NYHA).

En sujetos asintomáticos (clase I de la NYHA) hay que excluir una enfermedad del tejido conectivo (ETC) concomitante y se debe repetir la ecocardiografía a los 6 meses. Además, ante la posibilidad de un falso negativo en la ecocardiografía Doppler se debe considerar la posibilidad de HAP si la sospecha clínica es importante (Mukerjee et al 2004).

Los pacientes asintomáticos con HAP ligera deberían ser evaluados periódicamente (cada 6 meses), con un nuevo ETT.

En los pacientes sintomáticos con HAP ligera se debería realizar un cateterismo derecho para confirmar el diagnóstico.

Para la confirmación del diagnóstico y la valoración de la severidad de la HAP son importantes los parámetros ecocardiográficos y Doppler, incluidos la dimensión y función del ventrículo derecho e izquierdo, la presencia de anomalías en las válvulas tricúspide, pulmonar y mitral, la eyección del ventrículo derecho y las características de llenado del ventrículo izquierdo, las dimensiones de la vena cava inferior y el tamaño de un derrame pericárdico (Hinderliter et al 1997; Galie et al 2003) .

Aparte de la identificación de la HAP, la ETT permite establecer un diagnóstico diferencial al determinar posibles causas, lo que da inicio a las fases 3 y 4 del proceso diagnóstico.

La ETT permite identificar enfermedades de las válvulas del corazón izquierdo y enfermedades miocárdicas, causantes de la hipertensión venosa pulmonar y enfermedades cardíacas congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonar. La inyección intravenosa de suero salino agitado, utilizado como medio de contraste, puede ayudar a identificar un foramen oval permeable o una comunicación interauricular tipo seno venoso pequeña que pudiesen escapar a su detección mediante ETT convencional. Rara vez se requiere ecocardiograma transesofágico (ETE), que normalmente se utiliza para confirmar la presencia y valorar el tamaño exacto de pequeños defectos del septo auricular.

El papel del ecocardiograma-Doppler de esfuerzo en el diagnóstico de la HAP se comentará en el apartado de HAP asociado a esclerodermia

II.6.3. Identificación de la clase clínica de la hipertensión pulmonar

El siguiente paso tras la detección de la HAP es la identificación de la clase clínica de acuerdo con la clasificación clínica de Venecia (Simonneau et al 2004).

Esto puede realizarse a través del uso de pruebas esenciales, tales como la ETT, tal y como se ha especificado anteriormente, las pruebas de función pulmonar (PFP), que incluyen la gasometría arterial y las pruebas de ventilación-perfusión.

En caso necesario, podrían realizarse pruebas adicionales en circunstancias particulares, tales como la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax, la tomografía computarizada (TC) espiral y la angiografía pulmonar.

II.6.3.1. Pruebas de función pulmonar y gasometría arterial

Las PFP y gasometrías arteriales pueden identificar la contribución de enfermedades subyacentes, tanto de las vías aéreas como parenquimatosas. Los pacientes con HAP tienen normalmente una capacidad de difusión disminuida para el monóxido de carbono (DLCO) y una reducción leve o moderada de los volúmenes pulmonares (VP), fundamentalmente de la capacidad vital forzada (CVF).

La presión arterial de oxígeno (PaO₂) es normal o sólo ligeramente más baja de lo normal y la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂) se encuentra

disminuida como resultado de la hiperventilación alveolar. El enfisema y las neuropatías intersticiales se diagnostican actualmente mediante la TACAR. La disminución en los VP junto con la disminución en el DLCO, puede llevar al diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial (EPI). El papel de la DLCO y del cociente CVF/DLCO en el diagnóstico de HAP asociada a esclerodermia se detallará más adelante en el apartado (III.4.7).

Si se sospecha clínicamente, la monitorización oximétrica durante la noche y la polisomnografía permitirán excluir una apnea/hipoapnea obstructiva del sueño y desaturación nocturna.

II.6.3.2. Gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar

En la HAP, la gammagrafía pulmonar V/Q puede ser completamente normal. Sin embargo, también puede mostrar pequeños defectos de perfusión, no segmentarios y periféricos. Éstos tienen una ventilación normal y, por lo tanto, representan una disparidad V/Q. La gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar proporciona el método de diagnóstico de la hipertensión pulmonar por tromboembolia crónica (Fedullo et al 2001).

Los defectos de perfusión con ventilación normal también pueden observarse en la enfermedad venooclusiva. Estos pacientes requieren una cuidadosa investigación adicional, inicialmente mediante TACAR.

En pacientes con enfermedad pulmonar parenquimatosa, los defectos de perfusión son parejos a los defectos de ventilación.

II.6.3.3. Tomografía computarizada de alta resolución pulmonar

La TACAR pulmonar permite obtener imágenes muy detalladas del parénquima pulmonar y facilita el diagnóstico de la EPI y del enfisema. La presencia de marcadores intersticiales similares a los observados en el fallo ventricular izquierdo avanzado, tales como opacificaciones difusas centrales en forma de reloj de arena y engrosamiento del septo interlobular, sugieren la presencia de enfermedad venoclusiva pulmonar; son hallazgos adicionales, en este caso, la linfadenopatía y el engrosamiento y el derrame pleural (Resten et al 2003).

El engrosamiento bilateral difuso del septo interlobular y la presencia de opacidades pequeñas, centrolobulares y mal circunscritas sugieren la presencia de hemangiomatosis capilar pulmonar.

II.6.3.4. Tomografía computarizada espiral pulmonar mejorada con contraste, angiografía pulmonar y resonancia magnética

La TAC espiral (o helicoidal) mejorada con contraste está indicada en los pacientes con HAP que presentan una gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión en la que se encontraron defectos segmentarios o subsegmentarios de perfusión con una ventilación normal (p. ej., evidencia de disparidad V/Q), y puede mostrar la presencia de tromboémbolos centrales pulmonares crónicos.

La angiografía pulmonar convencional todavía es necesaria en el diagnóstico de la HAP secundaria a enfermedad tromboembólica crónica para una mejor identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de una intervención con endarterectomía (Fedullo et al 2001).

La angiografía pulmonar es más precisa en la identificación de obstrucciones distales y también está indicada en casos en los que la TC espiral mejorada con contraste proporciona resultados no concluyentes en pacientes con una sospecha clínica y basada en la gammagrafía pulmonar de HPTEC. Este procedimiento puede ser realizado de forma segura por personal médico experimentado en los pacientes que presentan HAP severa. Algunos aspectos técnicos de utilidad incluyen el uso de medios de contraste modernos, la inyección selectiva en las ramas principales izquierda y derecha, y la realización de múltiples angulaciones.

La resonancia magnética (RM) se usa de forma creciente en pacientes con HAP para valorar los cambios patológicos y funcionales, tanto en el corazón como en la circulación pulmonar (Ley et al 2004). Sin embargo, se necesita experiencia adicional antes de incluir esta herramienta en la valoración sistemática de los pacientes con HAP.

II.6.4. Evaluación de la hipertensión arterial pulmonar (tipo, capacidad de ejercicio, hemodinámica)

Una vez se ha establecido la clase clínica de la HAP puede ser necesario realizar estudios adicionales para la identificación exacta del tipo de HAP, así como para la valoración de la capacidad funcional y la hemodinámica.

II.6.4.1. Análisis sanguíneo e inmunología

Es preciso realizar un estudio sistemático de la bioquímica sanguínea, la hematología y la función tiroidea. Debería estudiarse también una potencial trombofilia que incluya la determinación de anticuerpos antifosfolípidos (anticoagulante lúpico,

anticuerpos anticardiolipina), fundamentalmente en la forma secundaria a enfermedad tromboembólica crónica. Por último, en todos los pacientes debe obtenerse el permiso para realizar una serología del VIH.

II.6.4.2.Ecografía abdominal

Mediante la ecografía abdominal puede excluirse de forma fiable la presencia de cirrosis hepática y/o de hipertensión portal. El estudio con Doppler color también permite diferenciar entre la HAP secundaria a fallo cardíaco derecho, y la hipertensión portal que tiene su origen en el incremento del gradiente venoso transhepático asociado con la cirrosis hepática .

II.6.4.3.Tolerancia al ejercicio

La valoración objetiva de la capacidad de ejercicio en pacientes con HAP es un instrumento importante para valorar la severidad de la enfermedad (Miyamoto et al 2000; Wensel et al 2002) y el efecto del tratamiento (Galie et al 2002; Peacock et al 2004).

Las pruebas de ejercicio más utilizadas para este objetivo son el test de la marcha de 6 min (T6MM) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar con medida de intercambio gaseoso.

El T6MM es técnicamente muy simple y poco costoso (Guyatt et al 1985). Permite predecir la supervivencia de la HAPI y, además, guarda una correlación inversa con la severidad de la clase funcional de la NYHA (Miyamoto 2000). Se puede

combinar con la escala de Borg, que valora el grado subjetivo de disnea durante el ejercicio.

Una reducción de la saturación arterial de oxígeno > 10% durante el T6MM se asocia con un incremento del riesgo de mortalidad 2,9 veces durante un período medio de 26 meses (Paciocco et al 2001). La prueba de la marcha de 6 min es el parámetro de valoración primario tradicional para la gran mayoría de los ensayos clínicos controlados realizados en el campo de la HAP, como se comentará con posterioridad en el apartado de tratamiento (II.8).

El valor del T6MM en los pacientes con HAP asociada a esclerodermia se detallará en el apartado (III.4.8)

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) permite medir la ventilación y el intercambio gaseoso durante el ejercicio, y proporciona información «fisiopatológica» adicional a la que se obtiene con la prueba de esfuerzo convencional. Los pacientes con HAP muestran un pico de consumo de O₂ (VO₂) reducido, una disminución de la tasa de pico de ejercicio, una reducción del aumento del consumo de oxígeno al aumentar el trabajo, un umbral anaeróbico disminuido y una reducción del pico de pulso de oxígeno. Además, también muestran una pendiente aumentada de VE y VCO₂ representativas de una ineficiencia ventilatoria (Wensel et al 2002). El pico de VO₂ guarda una relación con el pronóstico de los pacientes con HAP (Wensel et al 2002).

La PECP se ha utilizado en los estudios multicéntricos más recientes, pero no ha sido capaz de confirmar las mejorías observadas en el T6MM (Barst et al 2003; Barst et al 2004). Una explicación posible a estos hallazgos es que la PECP resulta técnicamente más difícil que el T6MM y que sus resultados pueden estar influidos por

la experiencia de los centros. Una explicación alternativa podría encontrarse en la falta de sensibilidad de la PECP para la medición de la respuesta al tratamiento por tener menos efecto sobre el ejercicio máximo, en relación con el ejercicio submáximo.

II.6.4.4.Hemodinámica

El cateterismo cardíaco derecho (CCD) debe realizarse para confirmar el diagnóstico de HAP, para valorar la severidad del impacto hemodinámico y para medir la vasorreactividad de la circulación pulmonar.

Deberían siempre valorarse los siguientes parámetros: frecuencia cardíaca, PAD, presión arterial pulmonar (PAP) (sistólica, diastólica y media), presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP), gasto cardíaco (por termodilución o por el método de Flick en casos de cortocircuitos sistémico-pulmonares), presión arterial, resistencia vascular pulmonar (RVP) y sistémica (RVS), saturación arterial y venosa mixta (y saturación en vena cava superior en caso de cortocircuitos sistémico-pulmonares).

La HAP se define como una PAP media > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, por una PCP ≤ 15 mmHg y por una RVP > 3 mmHg/l/min (unidades Wood). El cateterismo cardíaco izquierdo es necesario en las raras circunstancias en las que no puede estimarse el PCP de forma segura.

La confirmación del diagnóstico mediante CCD se hace necesaria en los pacientes sintomáticos (clase II y III de la NYHA) con HAP leve estimada mediante ecocardiografía Doppler, y para identificar a los sujetos que precisan otros procedimientos diagnósticos y terapéuticos adicionales. La valoración de la PCP puede

ayudar a distinguir entre la HP arterial y venosa en los pacientes que presentan enfermedades concomitantes del corazón izquierdo.

Por lo general, se acepta que los pacientes que se beneficiarán de un tratamiento prolongado con antagonistas de los canales del calcio pueden ser identificados mediante un test de vasodilatación aguda realizado durante el CCD (Sitbon et al 1988). Sin embargo, se ha propuesto que la identificación definitiva de los pacientes que pueden beneficiarse de este tratamiento requiere tanto la demostración de una respuesta vasorreactiva aguda positiva como la confirmación de una respuesta sostenida a largo plazo al tratamiento (Sitbon et al 2003).

Las pruebas de vasodilatación aguda deberían hacerse únicamente mediante vasodilatadores pulmonares de acción rápida durante el CCD inicial. En la actualidad, los fármacos utilizados en las pruebas agudas son los prostanoïdes, la adenosina intravenosa y el óxido nítrico inhalado (Galie et al 1995; McLaughlin et al 1998).

La respuesta vasorreactiva aguda positiva (pacientes con respuesta aguda positiva) se define como una reducción de la PAP media ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto de PAP media ≤ 40 mmHg con un gasto cardíaco aumentado o sin cambios (Barst et al 2004; Sitbon et al 2003; Galie et al 2004). En general, sólo un 10-15% de los pacientes con HAPI cumplirá estos criterios.

Los pacientes con respuesta aguda positiva presentan una mayor posibilidad de mostrar una respuesta sostenida al tratamiento a largo plazo con dosis altas de antagonistas de los canales del calcio y son los únicos que pueden ser tratados de forma segura con este tipo de fármacos. El tratamiento empírico sin la

realización previa del test vasodilatador agudo es totalmente desaconsejable debido a los posibles efectos adversos severos.

II.6.4.5. Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar abierta con toracoscopia entraña riesgos sustanciales de morbilidad y mortalidad. Sobre la base de las escasas posibilidades de modificación del diagnóstico o el tratamiento, se desaconseja la realización sistemática de biopsias.

II.7. VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD

Se dispone de muy poca información acerca de otras enfermedades, como la HAP asociada a ETC, los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos, la infección por VIH o la hipertensión portal. En estas circunstancias puede haber factores adicionales que contribuyan al resultado global. De hecho, los pacientes con HAP asociada con ETC tienen peor pronóstico que los pacientes con HAPI, mientras que los pacientes con HAP asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos presentan una evolución más lenta de la enfermedad que los pacientes con HAPI.

II.7.1. Tolerancia al ejercicio

Varios autores han demostrado que el T6MM tiene un gran valor pronóstico en la HAP. Miyamoto et al (Miyamoto et al 2000) demostraron que los pacientes con HAPI que caminan menos de 332 m presentan una tasa más baja de supervivencia que los que caminan distancias mayores. En otro estudio se estimó que hay una reducción del 18% en el riesgo de muerte por cada 50 m que se caminen en los pacientes con HAPI

(Paciocco et al 2001). Se dispone de datos preliminares que demuestran que una desaturación arterial de oxígeno $> 10\%$ durante el T6MM incrementa el riesgo de mortalidad 2,9 veces en un período medio de seguimiento de 26 meses (Paciocco et al 2001).

Los pacientes en clase funcional III o IV de la NYHA que caminan ≤ 250 m antes del comienzo del tratamiento con epoprostenol o < 380 m después de 3 meses con tratamiento con epoprostenol tienen un peor pronóstico que los que caminan distancias mayores (Sitbon et al 2002).

El valor pronóstico del T6MM en los pacientes con HAP asociada a esclerodermia se describirá en el apartado (III.4.8)

II.7.2. Parámetros ecocardiográficos

La presencia y la cuantía del derrame pericárdico valorado por ETT tienen una clara relevancia pronóstica en los pacientes con HAPI (Eysmann et al 1989; Raymond et al 2002).

Además, el tamaño de la aurícula derecha y el índice de excentricidad ventricular izquierda son predictivos del curso evolutivo de los pacientes con HAPI (Raymond et al 2002).

Otros parámetros ecocardiográficos, como el índice Tei, permite valorar tanto la función sistólica como diastólica del ventrículo derecho y tiene relevancia pronóstica en la HAP (Yeo et al 1991) .

II.7.3. Hemodinámica

La elevación basal de la PAD y de la PAP medias, así como un gasto cardíaco y una saturación venosa central reducidos, permiten identificar a los pacientes con HAPI con el peor pronóstico (D'Alonzo et al 1991).

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

En el análisis univariable, las variables hemodinámicas en reposo que se asocian con una peor evolución de los pacientes con HAPI, que son posteriormente tratados con epoprostenol, son una PAD > 12 mmHg y una PAP media > 65 mmHg , si bien este último hallazgo no ha sido confirmado en otras series (McLaughlin et al 2002). Después de 3 meses de tratamiento con epoprostenol, un descenso en la resistencia vascular pulmonar (RVP) que sea < 30% en relación con los valores basales se asocia con un peor pronóstico (Sitbon et al 2002) .

II.7.4. Analítica sanguínea

La hiperuricemia ocurre con mucha frecuencia en pacientes con HAP y guarda relación con anormalidades hemodinámicas, por ejemplo, la elevación de la PAD y una mayor mortalidad en la HAPI (Voelkel et al 2000).

El brain natriuretic peptide (BNP) se encuentra elevado en casos de sobrecarga de presión ventricular derecha y se correlaciona con la severidad de la disfunción ventricular derecha y la mortalidad en la HAPI (Nagaya et al 2000) .

Otras concentraciones plasmáticas de neurohormonas guardan relación con la supervivencia, por ejemplo, la noradrenalina (Nootens et al 1995) y la ET-1 (Rubens et al 2001).

Recientemente se ha demostrado que las concentraciones de troponina (Torbicki et al 1997), tanto en determinaciones basales como tras la instauración de tratamientos específicos, tienen relevancia pronóstica en pacientes con HAP.

II.8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la HAP se ha caracterizado tradicionalmente por el escaso número de opciones terapéuticas y las dificultades asociadas en éstas (Galie et al 2001). En los últimos años hemos asistido a un cambio sustancial, con la aparición de nuevos tratamientos que incluyen la prostaciclina y sus derivados, los antagonistas de los receptores de las células endoteliales, los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y el imatinib.

Independientemente de estas medidas terapéuticas específicas, son necesarias, en la mayoría de los casos, una medidas generales que a continuación se especifican.

II.8.1. Medidas generales

Las medidas generales incluyen estrategias dedicadas a disminuir el impacto deletéreo de algunas circunstancias y agentes externos en los pacientes con HAP. Al

igual que sucede con otras condiciones clínicas, el impacto de estas medidas no ha sido probado científicamente y, por tanto, las recomendaciones están basadas en la opinión de expertos en la materia (Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia C).

II.8.1.1. Actividad física

No está claro si la actividad física puede tener un impacto negativo en la evolución de la HAP. Sin embargo, algunos síntomas potencialmente peligrosos, como la disnea avanzada, el síncope y el dolor torácico, deberían ser evitados.

El ejercicio debería limitarse a una situación libre de síntomas con el fin de mantener en buenas condiciones la musculatura del esqueleto. Se debe evitar la actividad física después de las comidas o ante temperaturas extremas. Un adecuado ajuste de las actividades diarias puede mejorar la calidad de vida y reducir la frecuencia de los síntomas, (Mereles et al 2006).

II.8.1.2. Embarazo, control de natalidad y terapia hormonal sustitutiva postmenopausica

El embarazo y el parto en pacientes con HAP se asocia con un incremento de la tasa de deterioro y muerte (Manes et al 2003; Nelson et al 1983; Weiss et al 1998).

Aunque se han comunicado casos de embarazos satisfactorios en pacientes con HAPI (Nootens et al 1993) , se recomienda la utilización de un método de control de natalidad adecuado en pacientes en edad fértil. Se cuestiona la seguridad de los anticonceptivos hormonales por su posible efecto protrombótico. Algunos expertos

recomiendan el uso de anticonceptivos libres de estrógenos, la esterilización quirúrgica o los anticonceptivos de barrera.

II.8.1.3.Tratamiento farmacológico general

II.8.1.3.1 Tratamiento anticoagulante oral

La utilización del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con HAP se basa en la presencia de factores de riesgo tradicionales de tromboembolia venosa, tales como la insuficiencia cardíaca, la vida sedentaria, la demostración de predisposición trombofílica (Friedman et al 1997; Eisenberg et al 1990) y de cambios tromboticos en la microcirculación pulmonar (Pietra et al 1989; Pietra et al 2004) y en las arterias elásticas pulmonares (Moser et al 1995) .

La evidencia de los efectos favorables del tratamiento anticoagulante oral en pacientes con HAPI o HAP asociada con anorexígenos se basa en el análisis retrospectivo de estudios realizados en centros aislados (Rich et al 1992; Fuster et al 1984; Frank et al 1997). Estos estudios no tenían un diseño aleatorizado y sólo incluían a pacientes con HAPI o con HAP asociada con anorexígenos.

II.8.1.3.2. Diuréticos

Los pacientes con insuficiencia cardíaca derecha descompensada presentan retención de líquidos que conduce al aumento de la presión venosa central, congestión de órganos abdominales, edema periférico y, en casos avanzados, a la ascitis. En caso de insuficiencia cardíaca derecha, un tratamiento apropiado con diuréticos ofrece

beneficios clínicos y sintomáticos claros en pacientes con HAP, aun cuando no se hayan realizado ECA específicos.

II.8.1.3.3 Digital y dobutamina

Debido a que la depresión de la contractilidad del miocardio parece ser uno de los eventos primarios en la progresión del fallo del corazón derecho, se tiene en consideración la administración de agentes inotrópicos para el tratamiento de esta enfermedad. La administración intravenosa a corto plazo de digoxina en los procedimientos de la HAPI provoca un discreto aumento del gasto cardíaco y una reducción significativa de las concentraciones de noradrenalina circulante (Rich et al 1998). Sin embargo, no hay datos disponibles acerca de los efectos del tratamiento a largo plazo. Por lo tanto, el uso de la digital en pacientes con HAP y fallo refractario del corazón derecho depende básicamente de la opinión del médico, y no de la evidencia científica sobre la eficacia del tratamiento.

II.8.1.3.4. Antagonistas de los canales del calcio

Hoy día se ha demostrado que sólo en una minoría de los pacientes con HAPI, el uso de los vasodilatadores tradicionales como los antagonistas del calcio, puede conseguir una reducción significativa de la PAP asociada con un beneficio clínico mantenido a largo plazo.

Los efectos favorables clínicos y pronósticos del tratamiento con altas dosis en pacientes vasorreactivos con HAPI han sido demostrados en varios estudios no controlados y no aleatorizados (Sitbon et al 2003; Rich et al 1992; Raffy et al 1996; Rich et al 1987).

Los más utilizados en los estudios publicados son el nifedipino y el diltiazem, y la elección de uno de ellos debe basarse en la frecuencia cardíaca basal del paciente.

II.8.1.4. Tratamiento médico específico

II.8.1.4.1. Prostaciclina sintética y análogos de la prostaciclina

En pacientes con HAP se ha mostrado una alteración de las rutas metabólicas de la prostaciclina valorada por una reducción en la expresión de la prostaciclinsintetasa en las arterias pulmonares y de metabolitos urinarios de la prostaciclina (Galie et al 2003).

Inicialmente, el uso clínico de la «prostaciclina» (p.ej., epoprostenol) se basaba en sus propiedades vasodilatadoras pulmonares, que fueron demostradas en estudios a corto plazo; por otro lado, incluso los pacientes que no han manifestado una respuesta vasodilatadora aguda al epoprostenol han experimentado una mejoría clínica y hemodinámica con el tratamiento prolongado (Barst et al 1996). La hipótesis que explica estos resultados está basada en los efectos inhibidores de la prostaciclina sobre el crecimiento vascular, el remodelado y la obliteración que podrían facilitar el restablecimiento parcial de las funciones alteradas de la microcirculación pulmonar.

El uso clínico de la prostaciclina en los pacientes con HAP se ha extendido por la síntesis de análogos estables que poseen propiedades farmacocinéticas diferentes pero que comparten efectos farmacodinámicos equiparables.

Actualmente disponemos en la clínica de varios análogos de la prostaciclina, con diferentes vías de administración.

II.8.2.4.1.1 Epoprostenol

El epoprostenol mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hemodinámica en ambas enfermedades y es el único tratamiento que mejora la supervivencia en la HAPI, como se ha probado en ensayos clínicos aleatorizados.

Los efectos adversos del tratamiento indefinido con epoprostenol son muy comunes y entre ellos se incluyen rubor, dolor o malestar en distintas partes del cuerpo (mandíbula, cabeza, espalda, pies y piernas), cólico abdominal, náuseas y raramente hipotensión. La incidencia de los efectos secundarios puede depender de la agresividad con que se aumente la dosis inicialmente.

Recomendación de clase I; nivel de evidencia A para la HAPI y la HAP asociada con ETC.

Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia C para otras enfermedades de la HAP.

II.8.2.4.1.2. Treprostinil

El treprostinil es un bencideno tricíclico análogo del epoprostenol, con suficiente estabilidad química para ser administrado a temperatura ambiente diluido en una solución fisiológica. Estas características permiten la administración del compuesto por vía intravenosa y también subcutánea. Los efectos de la administración subcutánea continuada del treprostinil en la HAP han sido estudiados en el mayor ensayo clínico internacional aleatorizado realizado hasta el momento, en el que se observó una mejoría de la capacidad de ejercicio y de los eventos hemodinámicos y clínicos (Ewert et al 2000).

El efecto secundario más común fue el dolor en la zona de infusión.

Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia B para la HAP.

II.8.1.2.4.3. Beraprost sódico

El beraprost sódico es el primer análogo de la prostaciclina químicamente estable y oralmente activo. Se absorbe con rapidez cuando se toma en ayunas, la concentración pico se alcanza a los 30 min y la vida media de eliminación es de 35-40 minutos después de una administración oral única (Galie et al 2002).

Recomendación de clase IIb; nivel de evidencia B para la HAPI.

II.8.1.2.4.4. Iloprost inhalado

El iloprost es un análogo de la prostaciclina químicamente estable, preparado para su administración intravenosa, oral e inhalada. La terapia inhalada es muy atractiva y en teoría cuenta con la ventaja de ser selectiva para la circulación pulmonar. De hecho, debido a que las arterias intraacinares pulmonares están estrechamente rodeadas de unidades alveolares, se puede dilatar estos vasos mediante la deposición alveolar del vasodilatador. Es fundamental que las partículas inhaladas sean lo suficientemente pequeñas para asegurar la deposición alveolar.

Tras la inhalación de iloprost se observó una reducción del 10-20% de la PAP media, que se mantuvo durante 45-60 min (Hoepfer et al 2000). La corta duración de su acción hace necesarias frecuentes inhalaciones (de 6 a 12 veces al día) para

obtener un efecto persistente con la administración a largo plazo. Con los nebulizadores a presión, cada inhalación dura alrededor de 15 min; otros dispositivos alternativos (como los nebulizadores ultrasónicos) permiten reducir el período de inhalación a unos 5 min.

El tratamiento con iloprost inhalado ha sido aprobado en Europa por la EMEA para la HAPI en clase III de la HYHA.

Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia B para la HAPI.

II.8.1.2.4.5. Iloprost intravenoso

La administración intravenosa continua de iloprost parece ser tan efectiva como el epoprostenol, según los resultados de algunos estudios pequeños en pacientes con HAP y HPETC (Higenbottam et al 1998), (Ewert et al 2000).

El iloprost tiene la ventaja de ser estable a temperatura ambiente y no necesita ser reconstituido o refrigerado.

La administración intravenosa continua de iloprost ha sido aprobada en Nueva Zelanda para la HAP y clase funcional III y IV de la NYHA.

Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia C para la HAP.

II.8.1.4.2. Antagonistas de los receptores de la endotelina 1

La ET-1, un péptido producido fundamentalmente por células endoteliales vasculares, se caracteriza por su poder vasoconstrictor y mitógeno para el músculo liso (Galie et al 2004). La ET-1 se une a 2 tipos de receptores, ETA y ETB.

Existen varios ensayos clínicos con antagonistas de los receptores de la ET-1 en pacientes con HAP.

II.8.1.4.2.1. Bosentán

El bosentán es un antagonista oral, dual y activo de los receptores ETA y ETB y es la primera molécula de esta clase de fármacos que ha sido sintetizada (Clozel et al 1993).

El efecto del bosentán ha sido estudiado en la HAP en varios ensayos clínicos aleatorizados que han mostrado una mejoría en la capacidad de ejercicio, en la clase funcional, en la hemodinámica, en las variables ecocardiográficas y Doppler y en la evolución de la enfermedad (Galie et al 2003; Channick et al 2001; Rubin et al 2002).

Recientemente, el bosentán oral ha sido propuesto como terapia de transición para pacientes que mostraron efectos secundarios severos y/o con intolerancia a la terapia con prostanoides, incluida la sepsis con epoprostenol intravenoso (Kim et al 2003).

Debido al potencial incremento de enzimas hepáticas, la FDA exige la realización de pruebas de la función hepática al menos 1 vez al mes. Es recomendable también vigilar regularmente la hemoglobina y los hematocritos, ya que el uso de

bosentán puede estar asociado con el desarrollo de anemia, aunque ésta suele ser leve. Además, se ha observado retención de líquidos y edema de las extremidades inferiores en pacientes tratados con bosentán.

Se debe prestar especial atención al uso de anticonceptivos en las mujeres en edad fértil, debido al potencial efecto teratogénico del bosentán. Este fármaco puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y por esta razón se debe buscar una mayor protección. Hay la preocupación de que los antagonistas de la endotelina como clase puedan causar atrofia testicular e infertilidad del varón, por lo que los varones en edad fértil deben ser aconsejados con respecto a este tema antes de tomar la medicación.

El bosentán ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con HAP en clase funcional III y IV de la NYHA en Estados Unidos y Canadá. En Europa, la EMEA ha aprobado el bosentán para el tratamiento de pacientes en clase funcional III de la NYHA, especificando que la eficacia del tratamiento sólo ha sido demostrada en pacientes con HAPI y con HAP asociada con esclerodermia sin fibrosis pulmonar significativa.

Recomendación de clase I; nivel de evidencia A para la HAPI en clase funcional III de la NYHA y para la HAP asociada a esclerodermia sin fibrosis pulmonar significativa.

Recomendación de clase IIa; nivel de evidencia B para la HAPI en clase funcional IV de la NYHA y para la HAP asociada a esclerodermia sin fibrosis pulmonar significativa.

II.8.1.4.2.2. Sitaxsentan

En la presente guía no se establece el grado de recomendación porque el sitaxsentan sólo está disponible para pacientes que participan en ensayos clínicos (Barst et al 2004).

Recomendación de clase no determinada en la actualidad; nivel de evidencia B.

II.8.1.4.2.3. Ambrisentan

No establecemos el grado de recomendación porque el ambrisentan sólo está disponible para pacientes participantes en ensayos clínicos.

Recomendación de clase no determinada en la actualidad; nivel de evidencia C (Rubin et al 2004).

II.8.2.7. Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5

II.8.2.7.1. Sildenafil

El sildenafil es un potente y selectivo inhibidor de la GMP cíclica de la fosfodiesterasa tipo 5 (FDE-5) oralmente activo, que ejerce su efecto farmacológico por el aumento de la concentración intracelular de la cGMP (Corbin et al 1999). El aumento de este nucleótido induce efectos de relajación y antiproliferación en las células musculares lisas vasculares (Manes et al 2003). El sildenafil podría tener un efecto preferente en el árbol vascular pulmonar (Polson et al 1996; Cohen et al 1996).

Recomendación de clase I; nivel de evidencia A.

II.8.2.8. Terapia combinada

La terapia combinada es una opción atractiva para el manejo de los múltiples mecanismos fisiopatológicos que están presentes en la HAP. La terapia combinada consiste en la iniciación simultánea de 2 (o más) tratamientos o en la adición de un segundo (o tercer) tratamiento a una terapia previa si ésta se considera insuficiente. Por el momento se desconoce cuál de estas estrategias es la más adecuada.

II.8.3. Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón y de pulmón-corazón en la HAP sólo ha sido estudiado en series prospectivas no controladas, debido a que no se considera ético el diseño de estudios aleatorizados formales cuando no hay otras alternativas de tratamiento (Klepetko et al 2004).

El trasplante de pulmón y de pulmón-corazón está indicado en pacientes con HAP sintomáticos en clase III avanzada y IV de la NYHA, refractarios a los tratamientos médicos disponibles. La imposibilidad de predicción del tiempo de espera y la escasez de donantes de órganos complican la toma de decisiones en relación con el momento apropiado para la inclusión en la lista de trasplante.

Recomendación de clase I; nivel de evidencia C.



**III. HIPERTENSIÓN PULMONAR
ASOCIADO A ESCLEROSIS
SISTÉMICA**

III. HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA SISTEMICA

III.1. INTRODUCCION

La afectación pulmonar en pacientes con esclerodermia es frecuente y contribuye de forma significativa a la mortalidad, siendo en la actualidad una de las principales causas de muerte. Puede manifestarse como HAP, enfermedad intersticial, reflujo gastroesofágico, enfermedad de la vía aérea como bronquiectasias o por procesos más infrecuentes como la hemorragia pulmonar.

Una de las complicaciones más frecuentes y graves de la esclerodermia es la HAP, que puede afectar hasta el 20% de los pacientes, condicionando una elevada morbimortalidad. Aunque inicialmente se consideró que era una manifestación más frecuente y precoz en pacientes con formas limitadas, en la actualidad se ha descrito de la misma forma en pacientes con la forma difusa, (Launay et al 2007).

A pesar de estas premisas, el diagnóstico de HAP no se realiza hasta fases avanzadas. Este retraso en el diagnóstico se fundamenta principalmente en las dificultades que tiene el llegar a un diagnóstico precoz. Sus manifestaciones clínicas como la disnea, el cansancio y la intolerancia al ejercicio suelen aparecer en fases avanzadas de la enfermedad y muchas veces se confunden como artralgias, artritis, fibromialgia, obesidad, anemia etc... y son estos síntomas los que nos deben hacer sospechar la posibilidad de una HAP.

El examen físico y las pruebas complementarias generales como la radiografía simple de tórax y el electrocardiograma muestran hallazgos similares a los descritos anteriormente en el apartado (II.6.2) de la HAP.

Las pruebas funcionales respiratorias son muy importantes en el abordaje diagnóstico de la disnea en este tipo de pacientes, siendo fundamental la valoración de la difusión de monóxido de carbono (DLCO), la capacidad vital forzada (CVF) y sobretodo, el cociente CVF/DLCO como comentaremos detenidamente con posterioridad para poder distinguir entre una patología intersticial o vascular.

El ecocardiograma-Doppler es la prueba de screening en el diagnóstico de la HAP. Como ya describimos anteriormente en el apartado (II.6.2.3) del diagnóstico de HAP, la medición de la PAPs a partir del flujo de regurgitación tricuspídea por la fórmula de Bernouilli tiene una excelente sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo comparada con la PAPm medida por cateterismo cardíaco derecho. Se recomienda en los pacientes asintomáticos con esclerodermia realizar un ecocardiograma-Doppler basal y repetirlo anualmente para facilitar el diagnóstico precoz, (Gibbs JSR y Higenboltam 2001).

Una vez sospechada la HAP, el cateterismo cardíaco derecho debería realizarse con un doble objetivo: en primer lugar para confirmar la HAP y descartar otras posibles causas izquierdas que pudieran ser responsables de la misma y en segundo lugar para la realización de un test de vasorreactividad aguda.

III.2. PREVALENCIA

La prevalencia de HAP asociada a esclerodermia varía entre el 4,9 y el 26,7% dependiendo de la población estudiada, el método utilizado y los puntos de corte empleados. Así, por ejemplo, en el estudio retrospectivo de Koh et al (Koh et al 1996) con 344 pacientes en los que se usó ecocardiograma-Doppler sólo en pacientes sintomáticos la prevalencia fue del 4,9%. Este resultado contrasta con el del estudio de Wigley et al (Wigley et al 2005), con 791 pacientes con una fase retrospectiva y una prospectiva, en el que la prevalencia fue del 26,7% usando como método diagnóstico el ecocardiograma-Doppler y definiendo HAP como PAPs superior a 40mmHg.

En el estudio de Mukerjee et al (Mukerjee et al 2003) los pacientes con esclerodermia fueron estudiados por test de función pulmonar con DLCO y ecocardiograma-Doppler. A los pacientes con PAPs>35 y DLCO <50% del predicho, los que presentarán una caída > 20% de la DLCO en 1 año o estaban sintomáticos se les realizó cateterismo cardíaco derecho. De un total de 722 pacientes, 89 (12%) tuvieron HAP.

Pope et al (Pope et al 2005) estudiaron a 539 pacientes procedentes de 8 centros de Canadá a los que se les practicó screening por ecocardiograma-Doppler. Observaron una elevación de la PAPs en el 21% de los pacientes con formas limitadas y 26% de formas difusas, con una prevalencia del 40% en el grupo de pacientes clínicamente sintomáticos.

Launay et al (Launay et al 2007) en un trabajo reciente en el que se incluyeron un total de 197 pacientes describieron una prevalencia de HAP del 18,6% en pacientes

con la forma limitada y un 18% en pacientes con forma difusa, usando como método de estudio el ecocardiograma-Doppler con un punto de corte de 40mmHg de PAPs para su diagnóstico.

III.3. ETIOPATOGENIA

La patogenia y fisiopatología de la HAP asociada a esclerodermia es muy similar a la descrita extensamente con anterioridad de la HAP idiopática (Pietra et al 2004).

III.4. FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE HAP EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

A diferencia de la HAP primaria, la HAP asociada a esclerodermia se desarrolla en una población conocida de pacientes. Es necesario, por tanto, identificar claramente los factores de riesgo para su desarrollo, monitorizar a los pacientes de alto riesgo e iniciar tratamiento antes de que la enfermedad sea irreversible.

Los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de HAP en los pacientes con esclerodermia son varios, destacando entre ellos variables clínicas como la presencia de un Raynaud prolongado o una forma limitada de la enfermedad, si bien recientemente se ha descrito asociada tanto a formas limitadas como difusas, de determinados anticuerpos como los anticentrómero o los anticuerpos antifosfolípidos, de los niveles séricos de BNP y NT-proBNP, o de la alteración en parámetros de función respiratoria como la DLCO o el cociente CVF/DLCO.

Vamos a analizar de forma individual estos factores.

III.4.1. EDAD

Existe evidencia por estudios observacionales que la edad modifica el perfil clínico y serológico de varias enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la miopatía inflamatoria o el Síndrome de Sjögren.

Schachna L et al (Schachna et al 2003) realizaron un estudio epidemiológico para valorar la influencia de la edad en la aparición de HAP en pacientes con esclerodermia. Estudiaron un total de 849 pacientes que reunían criterios de la ACR para el diagnóstico de esclerodermia, 274 con HAP definida por una PAPs >35mmHg en el ecocardiograma-Doppler. El inicio de la enfermedad se consideró cuando apareció el primer dato clínico de la misma, generalmente el fenómeno de Raynaud. De los resultados destacar que la edad al inicio de la enfermedad fue un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, de tal forma que hubo un incremento del 50% de riesgo por cada 10 años desde el inicio de la enfermedad después de ajustar por otras variables. Otros estudios posteriores como el de Chang et al (Chang et al 2006) vienen a corroborar a la edad como un factor de riesgo para la aparición de HAP.

Los motivos de esta asociación son desconocidos pero se hipotetizan como posibles explicaciones una disminución en la liberación de óxido nítrico desde el endotelio vascular con disminución de la relajación dependiente de acetilcolina, una lesión endotelial espontánea posiblemente como resultado de la generación de exceso de radicales libres, o bien cambios en la reactividad inmune incluyendo proliferación aberrante de células T con incremento en la producción de autoanticuerpos.

III.4.2. FENOMENO DE RAYNAUD

Steen y Medgser (Steen y Medgser 2003) estudiaron los factores predictores para el desarrollo de HAP en pacientes con esclerodermia y observaron que en los pacientes con HAP el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales eran más frecuentes y graves que en los pacientes sin HAP. La explicación es desconocida pero se hipotetiza que el mecanismo fisiopatológico de ambos procesos sea similar.

III.4.3. FORMA DE ESCLERODERMIA

Inicialmente se pensaba que la forma limitada de la esclerodermia, incluyendo el Síndrome de CREST, era una forma benigna de la enfermedad. En el año 1977, Salerni et al (Salerni et al 1977) comunican los primeros casos de HAP en pacientes con CREST independientes de la presencia fibrosis pulmonar asociada a esta variante de esclerodermia. Posteriormente son varias las publicaciones en las que se confirma esta asociación (Sacks et al 1996; Battle et al 1996; Chang et al 2006)

En un reciente estudio, Chang et al (Chang et al 2006) valoraron a una cohorte de 1136 pacientes con esclerodermia para identificar los factores de riesgo para el desarrollo de HAP; 820 pacientes tenían al menos un ecocardiograma y 457 tenían ecocardiogramas seriados. De estos últimos, 361 pacientes no tenían evidencia inicial de HAP pero 92 (25,5%) desarrollaron HAP leve-moderada (definida como una PAPs entre 36 y 45mmHg) y 49 (13,6%) HAP severa (definida como una PAPs > 46mmHg). En el análisis multivariante la probabilidad de HAP grave fue del 27.3% si el paciente tenía la forma limitada de la enfermedad frente al 8,5 en pacientes con forma difusa.

Aunque inicialmente se pensó que los pacientes con formas difusas de la enfermedad no presentaban HAP salvo en casos avanzados con fibrosis pulmonar, en la actualidad sabemos que esto no es así, y que la prevalencia en las formas difusas de la enfermedad es similar a la de las formas limitadas e independiente de la presencia de neumopatía intersticial. Los recientes resultados del estudio de Launay et al (Launay et al 2007) así lo corroboran. Estudiaron a 197 pacientes con esclerodermia, 86 (43,6%) con forma limitada y 111 (56,4%) con forma difusa. La prevalencia en el primer grupo fue de 16/86 (18,6%) y en el segundo de 20/111 (18%) respectivamente. Cuando analizaron la prevalencia de HAP en función de la presencia o no de neumopatía intersticial y de su severidad no observaron diferencias significativas con una prevalencia del 17,9% en pacientes sin neumopatía intersticial, del 24,3% en pacientes con neumopatía intersticial y capacidad vital < 70% y del 20% en pacientes con neumopatía intersticial y capacidad vital > 70%. Pope et al (Pope et al 2005) encontraron en un estudio con 539 pacientes, 41% con la forma difusa de la enfermedad, una prevalencia de HAP superior en esta variante a la de la forma limitada (26% vs 21%).

III.4.4. AUTOANTICUERPOS

De los múltiples autoanticuerpos presentes en los pacientes con esclerodermia, los anticuerpos anticentrómero y los anticuerpos antifibrilarina/U3-RNP son los que se han relacionado con la presencia de HAP (Cepeda y Reveille 2004). Los anticuerpos anti Scl-70 se han relacionado fundamentalmente con el desarrollo de fibrosis pulmonar (Reveille et al 2003)

Okano et al (Okano et al 1992) determinan, en 416 pacientes con esclerodermia y 264 controles, anti-U3-RNP mediante inmunofluorescencia e

inmunoprecipitación y observaron una asociación entre su positividad y la presencia de HAP. Una asociación similar fue observada por Sacks et al (Sacks et al 1996) con la presencia de estos anticuerpos en el 46% de los pacientes con HAP frente al 6% en pacientes con esclerodermia sin HAP.

III.4.4.1. ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Los anticuerpos antifosfolípidos se han detectado en varias enfermedades autoinmunes, fundamentalmente en el Lupus Eritematoso Sistémico. La prevalencia publicada en pacientes con esclerodermia varía entre el 0 y 41% (Fonollosa et al 1991; Passaleva et al 1991).

Existen varios estudios en los que se ha relacionado la presencia de estos anticuerpos antifosfolípidos con algunas manifestaciones asociadas a la esclerodermia como la presencia de telangiectasias e hipertensión pulmonar, pudiendo comportarse en este sentido como marcadores de daño vascular.

Assous et al (Assous et al 2005) investigaron la prevalencia y significado clínico de la presencia de anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2-glicoproteína 1 en 118 pacientes con esclerodermia, 38 con lupus eritematoso sistémico (LES) y 37 con artritis reumatoide (AR). La prevalencia de anticardiolipinas fue del 14%, similar a la de pacientes con AR y significativamente menor, como era de esperar, a la de pacientes con LES (47%); la de beta-2 glicoproteína fue del 5%, significativamente menor igualmente que la de los pacientes con LES (18%). En pacientes con esclerodermia la positividad de los anticardiolipina se asoció con HAP. En otro estudio con 25 pacientes con esclerodermia, la presencia de anticardiolipina se asoció también con la presencia de HAP (Sanna et al 2006).

Hasegawa et al (Hasegawa et al 2004) determinaron la prevalencia de anticuerpos frente al complejo fosfatidilserina-protrombina por ELISA en 112 pacientes con esclerodermia, en 30 pacientes con LES y en 30 controles sanos, observando una correlación con la presencia de isquemia periférica y también con HAP.

Por tanto, estos anticuerpos, a través de la activación de células endoteliales, la expresión del inhibidor del activador del plasminógeno, moléculas de adhesión y citoquinas proinflamatorias conducirían a un estado procoagulante e inflamatorio que influirían en la aparición de la HAP.

III.4.5. CELULAS ENDOTELIALES CIRCULANTES

En algunas enfermedades, las células endoteliales circulantes liberadas desde los vasos dañados permiten estudiar la lesión vascular. La detección y análisis del fenotipo de las células endoteliales y/o de sus progenitores pueden ser una herramienta útil para estudiar la disfunción vascular. En este sentido, Del Papa et al (Del Papa et al 2004) estudian una cohorte de 46 pacientes y 40 controles sanos; determinan 5 parámetros por citometría de flujo y definen como células endoteliales a células CD45 negativas, CD34 positivas y P1H12 positivas y como células endoteliales activadas a células CD45 negativas, P1H12 positivas y CD62 positivas o CD106 positivas. Los progenitores fueron identificados como CD34 positivas y CD133 positivas.

Observaron que los pacientes con esclerodermia presentaban de forma significativa mayor número de células endoteliales totales y activadas; existía una correlación con la actividad de la enfermedad y con la severidad de la hipertensión pulmonar.

De esta forma se puede concluir con que la presencia de células endoteliales en pacientes con esclerodermia puede representar evidencia directa de daño endotelial y puede ser un marcador de actividad. Por otro lado, su correlación con la HAP y la afectación de la DLCO en pacientes con formas limitadas de la enfermedad sugieren un papel etiopatogénico.

III.4.5.1. CELULAS CD40

La interacción entre CD40/CD154 es fundamental en la inducción de la respuesta inmune celular y humoral. CD40 y su ligando son glicoproteínas que pertenecen a la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). Las células TCD4 activadas expresan el CD40 ligando (CD40L) que puede engancharse en la superficie de la célula B, o poner en marcha una cascada que resulta en la expresión de moléculas de adhesión. Sin embargo, CD40L puede ser escindido de la superficie celular, liberando un CD40L soluble (sCD40L) que es biológicamente activo. sCD40L está incrementado en enfermedades autoinmunes, incluyendo la esclerodermia (Valentín et al 2000).

Allanore et al (Allanore et al 2005) comparan las concentraciones de sCD40L en 50 pacientes con esclerodermia y 20 controles sanos por ELISA. Las concentraciones fueron significativamente mayores en los pacientes con esclerodermia y se correlacionaron con complicaciones vasculares como las úlceras digitales y la HAP.

III.4.6. NIVELES SERICOS DE BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE

(BNP) Y SU PARTE N-TERMINAL (NT-pro BNP):

Tanto el Brain Natriuretic Peptide (BNP) como su parte inactiva N-terminal (NT-pro BNP) se han correlacionado con el grado de disfunción ventricular derecha (Nagaya et al 1998), la clase funcional (Leuchte et al 2004) y el test de 6 minutos marcha (T6MM) en pacientes con HAP (Fijalkowska et al 2006). Además, tanto los niveles basales plasmáticos de BNP y NT-pro BNP como su incremento durante el seguimiento son considerados como marcadores pronósticos independientes en pacientes con HAP primaria (Nagaya et al 2000; Fijalkowska et al 2006). De la misma forma se ha observado un descenso en los niveles en pacientes que evolucionaron favorablemente con tratamiento médico (Andreassen et al 2006). Hay evidencia de que los pacientes que presentan niveles de NT-pro BNP más elevados presentan formas más graves de HAP primarias, (Souza et al 2005).

La correlación con parámetros hemodinámicos no está bien establecida. Así, Fijalkowska et al (Fijalkowska et al 2006) en 55 pacientes con HAP de distintas etiologías no observaron una correlación significativa entre los niveles de NT-pro BNP y la PAPm determinada por cateterismo derecho. Sin embargo, en el estudio de Andreassen et al (Andreassen et al 2006) con 61 pacientes la PAPm sí se correlacionó de forma significativa.

Existen varios estudios valorando los niveles de estos marcadores bioquímicos en pacientes con esclerodermia. Allanore et al (Allanore et al 2003) observaron que, en 40 pacientes con esclerodermia, 10 de los cuales tenían HAP definida por una Presión Arterial Pulmonar Sistólica (PAPs) >40mmHg, unos niveles elevados de NT-pro BNP permitían identificar a los pacientes con HAP con un valor predictivo positivo del 69,2%

y un valor predictivo negativo del 96%; existía además una correlación estadísticamente significativa entre los niveles de NT-pro BNP y la PAPs por ecocardiograma-Doppler. Williams et al (Williams et al 2006) comparan los niveles de NT-pro BNP en 109 pacientes con esclerodermia, 68 con HAP diagnosticada por cateterismo cardíaco derecho y 41 sin HAP con un tiempo medio de seguimiento de 10 meses; en los pacientes con HAP los niveles fueron significativamente mayores, comportándose además como marcador pronóstico de mortalidad, de tal forma que por cada aumento por 10 de sus valores se multiplica por 4 el riesgo de muerte. Los niveles de NT-pro BNP se correlacionaron de forma significativa con la PAPs e inversamente con el T6MM. Resultados similares obtuvieron Mukerjee et al (Mukerjee et al 2003) en 49 pacientes con esclerodermia, 23 con HAP. Estos resultados contrastan con un estudio de seguimiento ecocardiográfico en 227 pacientes con esclerodermia en los que no se pudo demostrar a los niveles de NT-pro BNP como predictores de desarrollo de regurgitación tricuspídea (Hesseelstrand et al 2005).

Por tanto y en base a los resultados de estos estudios podemos concluir que los niveles de NT-pro BNP se correlacionan con variables clínicas asociadas a la HAP como son la clase funcional y el T6MM, y con variables hemodinámicas como la PAPs por ecocardiograma-Doppler y con la PAPm por cateterismo cardíaco derecho. Se comportan además como factor predictor de mortalidad y como parámetro de respuesta favorable al tratamiento.

III.4.7. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS

Como ya se mencionó anteriormente, de las pruebas funcionales respiratorias la difusión de monóxido de carbono (DLCO) es una de las más sensibles en el screening de la HAP. Tiene además, como características, su reproducibilidad, facilidad

de realización, bajo coste y disponibilidad, lo que hace que sea una herramienta básica en el manejo de los pacientes con esclerodermia.

En los pacientes con esclerodermia la DLCO está baja en el momento del diagnóstico de la HAP aislada y una reducción en los test seriados puede anticipar al inicio clínico de la HAP. En una serie de casos de pacientes con esclerodermia, que se siguieron durante 5 años, se observó una incidencia del 20% de HAP en pacientes con DLCO reducida, que aumentaba hasta 35% en pacientes con DLCO menor del 55% del predicho (Steen et al 1992). En otro estudio en el que se compara a 106 pacientes con HAP asociada a esclerodermia con 106 pacientes con esclerodermia sin HAP se observó que la DLCO media en los pacientes con HAP era del 52% del predicho, una media de 4,5 años antes de diagnóstico, frente a la del 81% en los que no tenían HAP (Steen et al 2003); una baja DLCO o el descenso progresivo de la DLCO fue el marcador que mejor predijo, por tanto, el desarrollo de HAP.

Aprecian, además, que en los pacientes que desarrollan HAP la DLCO descendió linealmente desde el 80% del predicho al 40% en el momento del diagnóstico de la HAP, mientras que la capacidad vital forzada (CVF) permanecía próxima a la normalidad; en este grupo de pacientes el cociente CVF/DLCO va a estar elevado, por encima de 1,8. Por el contrario, los pacientes con fibrosis pulmonar desarrollan HAP secundaria a la hipoxia, mostrando su estudio funcional un descenso tanto de la DLCO como de la CVF, siendo el cociente CVF/DLCO próximo al uno.

Por tanto, cuando se realiza un estudio funcional respiratorio en un paciente con esclerodermia, es fundamental valorar la DLCO y el cociente CVF/DLCO ya que si este último es $>1,8$ la probabilidad de que estemos ante una HAP por problema

vascular aislado es más alta que si el cociente es cercano al 1, donde probablemente haya un componente vascular e intersticial (Steen 2005).

Se ha visto también en el seguimiento de algunos pacientes con HAP asociada a ES durante 15 años, como la DLCO previa a la aparición de HAP era mayor del 80% y fue decreciendo progresivamente hasta cifras del 45% en el momento del diagnóstico de HAP, mientras que los que mantenían una DLCO mayor del 80% no desarrollaban HAP.

Como consecuencia de estos resultados se recomienda un seguimiento de las cifras de DLCO para la detección precoz de la HAP, si bien, hay que señalar que la reducción de DLCO no es específica para el diagnóstico de HAP ya que otras enfermedades pulmonares con afectación parenquimatosa (fibrosis pulmonar o enfisema) pueden presentar también una DLCO reducida.

III.4.8. TEST DE 6 MINUTOS MARCHA

Como ya se refirió anteriormente, el T6MM es un test simple en el que se mide la desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio por pulsioximetría. La distancia recorrida en los 6 minutos es factor independiente de mortalidad en pacientes con HAP primaria (Paciocco et al 2001; Miyamoto et al 2000). Es además uno de los principales "end-point" clínicos para valorar la respuesta a los distintos tratamientos empleados en la HAP.

Su utilidad en pacientes con esclerodermia ha sido estudiado recientemente por Villalba et al (Villalba et al 2007). En este artículo los autores evalúan la distancia caminada, la saturación basal de oxígeno y la desaturación a los 6 minutos en 110

pacientes con esclerodermia y su correlación con variables clínicas. La presencia de una PAPs >30mmHg se correlacionó de forma significativa con una distancia recorrida inferior a 400 metros y con una desaturación mayor de oxígeno definida por una caída en la saturación de oxígeno superior al 4% de la basal.

Estos resultados vienen a confirmar el interés en valorar la respuesta al ejercicio en pacientes con esclerodermia en el sentido de que la disminución de la capacidad al ejercicio expresada con una mayor desaturación en el T6MM podría identificar formas más precoces y agresivas de la enfermedad.

III.5. ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER CON EJERCICIO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE LA HAP ASOCIADA A ESCLERODERMIA

Existe un grupo de pacientes con esclerodermia que tienen disnea de esfuerzo en ausencia de presiones elevadas en el ecocardiograma-Doppler en reposo. De hecho, la HAP se define como una presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg en reposo ó ≥ 30 mmHg con el esfuerzo, lo que implica que determinados pacientes pueden tener HAP, al menos en una fase inicial, durante el esfuerzo, sin que ésta sea evidente en el reposo. Habitualmente los estudios no se centran en este grupo de enfermos.

Es importante destacar que la historia natural de los pacientes con PAH asociada a ES no es bien conocida, como tampoco lo son los factores de riesgo asociados a su desarrollo. Chang et al comunicaron que entre 361 pacientes sin evidencia de PAH en el primer ecocardiograma, 92 (25,5%) desarrollaron HAP leve-

moderada y 49 (13,6%) HAP grave y que el 17,7% de las leves-moderadas evolucionaron a graves en un estudio de seguimiento de 3,2 años (Chang et al 2005).

Es posible que, en una fase inicial, los pacientes podrían presentar únicamente PAH durante el esfuerzo y, por tanto, que la elevación excesiva de la presión arterial pulmonar sistólica durante el ejercicio, medida mediante ecocardiografía-Doppler denotaría una disminución de la reserva vasodilatadora pulmonar y podría actuar como marcador temprano de lesión vascular subclínica. Esta técnica, de hecho, se ha recomendado para la evaluación de grupos de riesgo de padecer PAH (Barst et al 2004; Cotrim et al 2005; Tello de Meneses et al 2005).

En pacientes con esclerodermia la experiencia es muy reducida Collins et al (Collins et al 2005) estudiaron a 70 pacientes con esclerodermia difusa, síndrome de CREST y lupus eritematoso sistémico, la mayoría en clase funcional II de la OMS con una media de 362 metros en el T6MM, una DLCO media de 72,9 mL/min/mmHg y una PAPs media de 24,3 +/- 8,3 mmHg. En 51 se consiguió realizar estudio de esfuerzo mediante protocolo de Bruce o Naughton modificado, utilizando el flujo de regurgitación tricuspídea y la fórmula de Bernoulli para calcular la PAPs en el pico máximo de ejercicio, asumiendo una presión en aurícula derecha fija de 10mmHg. Observaron un aumento medio de la PAPs de 14,1 mmHg durante el ejercicio. Utilizando como punto de corte para el diagnóstico una PAPs >30mmHg, el 78% de los pacientes con esclerodermia difusa, el 70% con CREST y el 78% con LES presentaban HAP; cuando el punto de corte se subía a una PAPs >35mmHg la prevalencia de HAP con el esfuerzo bajaba a 67, 40 y 63% respectivamente. En este artículo no se observó correlación entre la HAP de esfuerzo con la DLCO, la clase funcional ni con la presencia de fenómeno de Raynaud.

Esta prevalencia parece excesivamente alta y es muy posible que no todos estos pacientes sean de alto riesgo para desarrollarla; en este sentido nuestro grupo publicó los resultados preliminares de nuestro estudio, concluyendo que debería subirse los límites de esfuerzo a PAPs posiblemente a $>50-55\text{mmHg}$ (Callejas et al 2006, Callejas et al 2007).

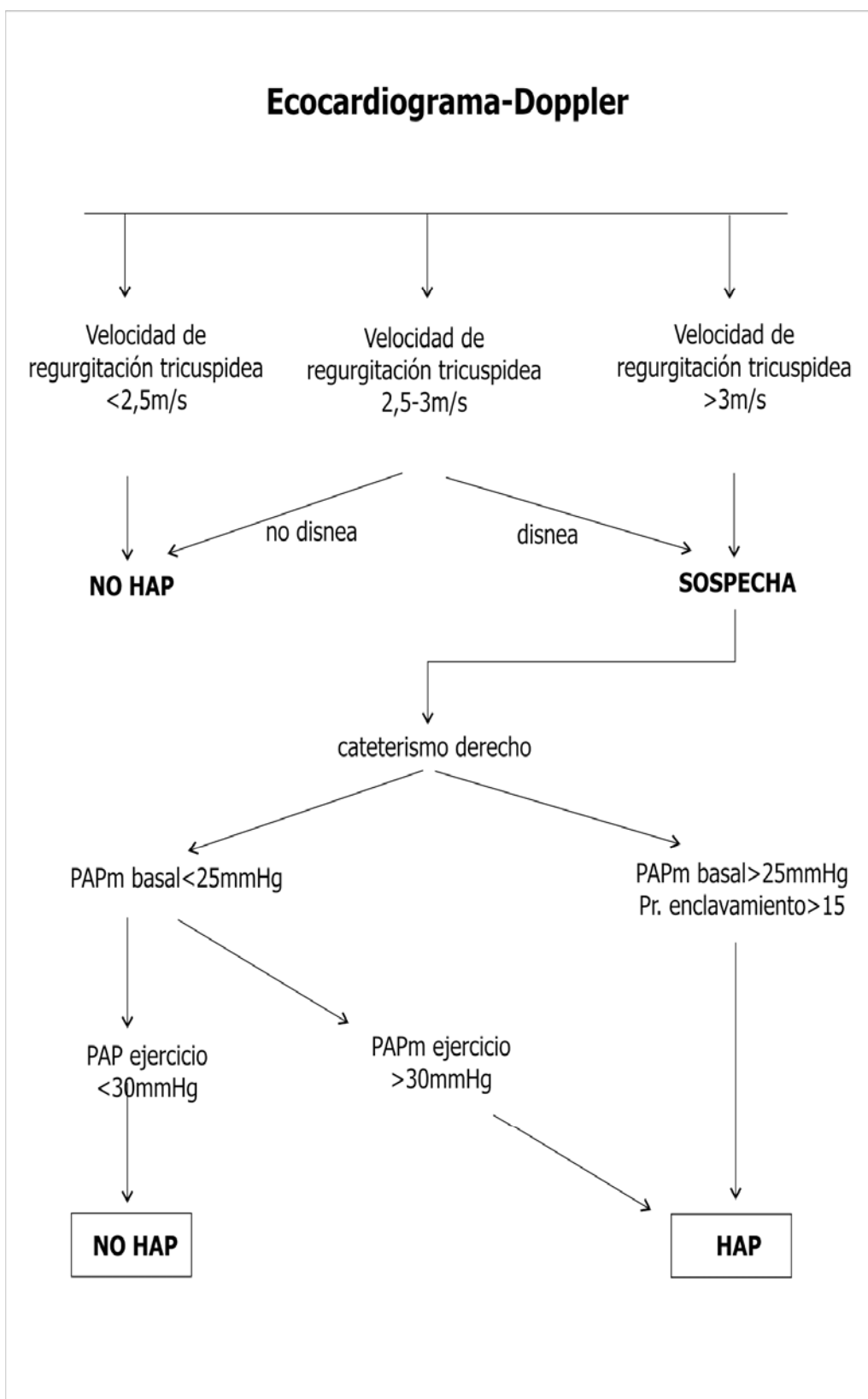
En otro estudio en la misma línea Alkotob (Alkotob et al 2006) estudiaron a 65 pacientes con esclerodermia con DLCO media de $59\pm 19\%$ del predicho, con PAPs basal normal (definida como PAPs $<35\text{mmHg}$ más 5 mm de presión estimada en aurícula derecha y sin disfunción ventricular izquierda) y realizan ecocardiograma-Doppler tras ejercicio usando protocolo de Bruce. El 24% tenían datos de fibrosis pulmonar en TACAR torácico, sin que se observaran diferencias en la PAPs de esfuerzo en este grupo de pacientes. Se observó un incremento medio en la PAPs de $14\pm 8\text{mmHg}$, con una prevalencia de HAP de esfuerzo definida por PAPs $>40\text{mmHg}$ del 46%. En este estudio, la PAPs de esfuerzo tampoco se correlacionó con ninguna variable de las pruebas funcionales respiratorias, pero sí se correlacionó con la carga y tiempo de ejercicio. Las conclusiones de este estudio son que la prevalencia de HAP inducida por el esfuerzo es elevada y que se relaciona con disminución en la capacidad de ejercicio.

No se sabe muy bien cuáles son las consecuencias prácticas de estos resultados. La probabilidad de que los pacientes con HAP de esfuerzo desarrollen a largo plazo HAP de reposo y los puntos de corte de la PAPs para estimar el riesgo de desarrollarla no se han estudiado aún.

III.6. ALGORITMO DIAGNOSTICO

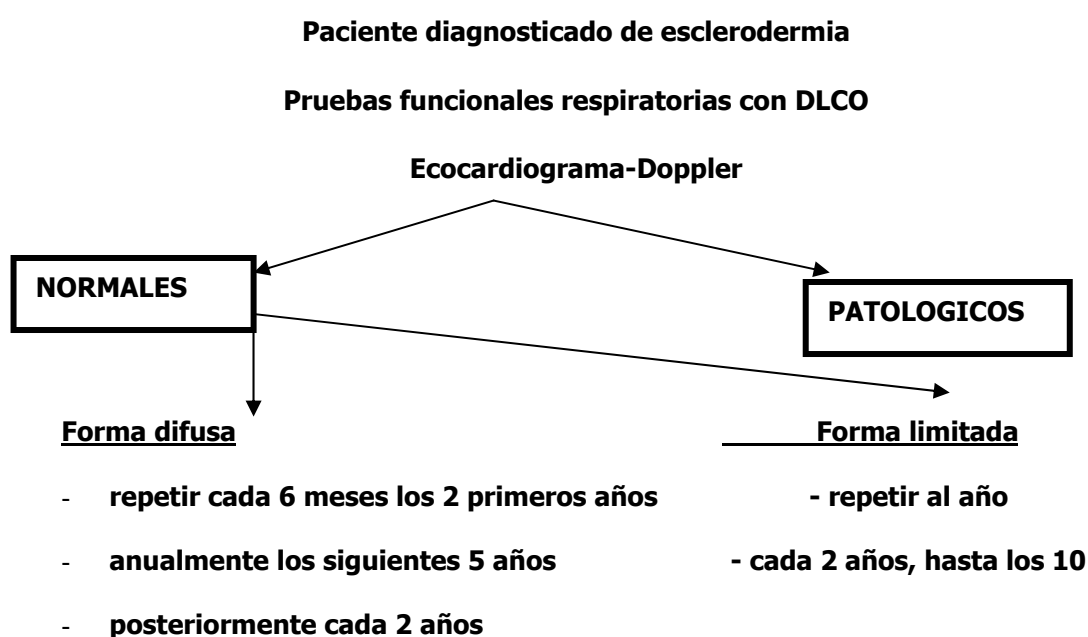
Dada la elevada prevalencia y la alta morbimortalidad de la HAP asociada a esclerodermia es necesario, a partir de la asociación de los distintos factores de riesgo conocidos y teniendo como base el ecocardiograma-Doppler, establecer algoritmos diagnósticos para un diagnóstico lo más precoz posible.

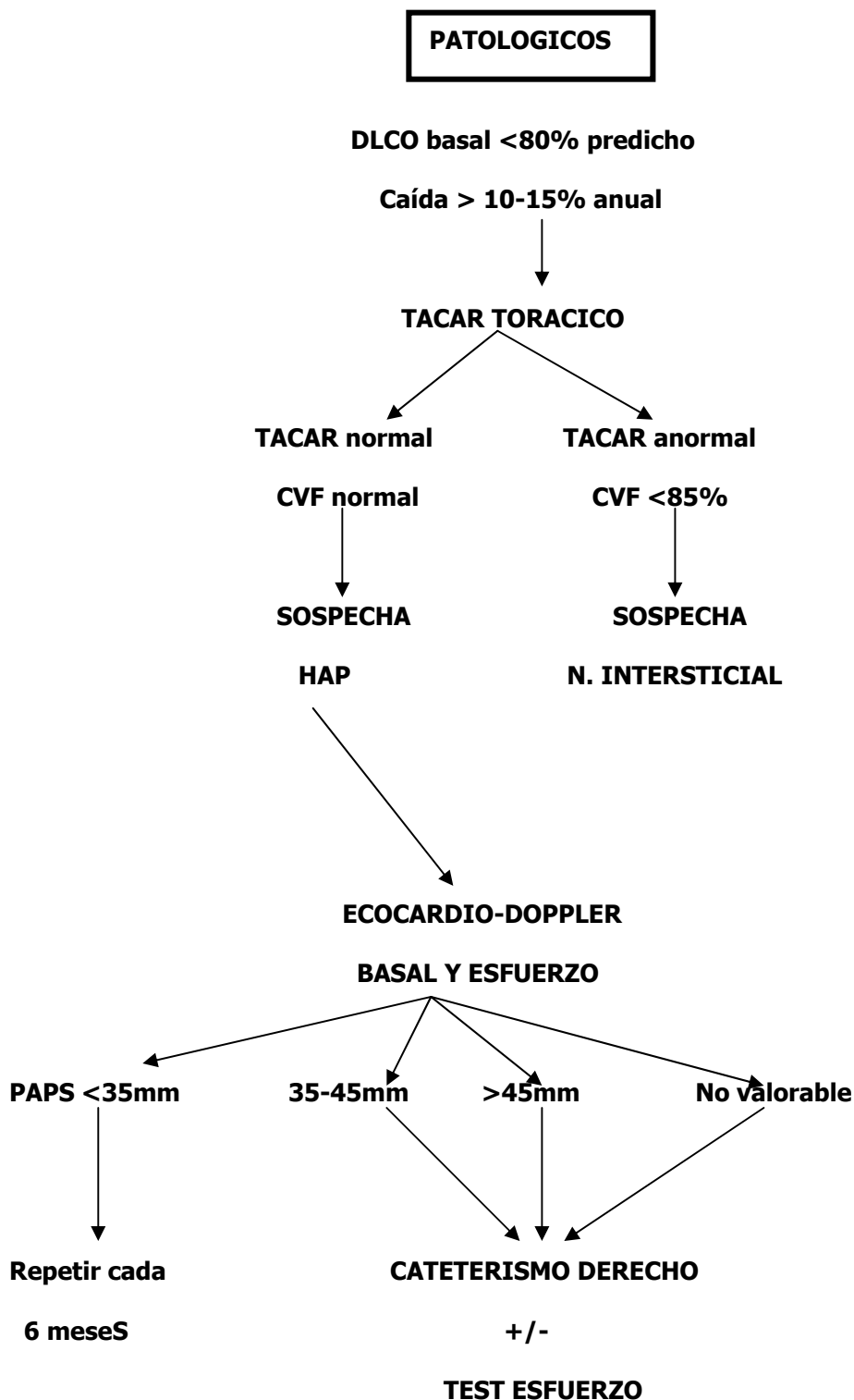
En este sentido Hachulla et al (Hachulla et al 2005) elaboraron un algoritmo basado en la presencia de síntomas, ecocardiograma-Doppler y cateterismo cardíaco derecho que fue aplicado de forma prospectiva en una cohorte multicéntrica de pacientes con esclerodermia en Francia. Incluyeron un total de 599 pacientes, el algoritmo diagnóstico fue el siguiente:



De los 599 pacientes analizados, 29 tenían HAP conocida y 33 sospecha de HAP por ecocardiograma-Doppler. De estos 33, en 18 se confirmó la HAP, siendo de intensidad moderada con presión arterial pulmonar media de 30 ± 9 mmHg. Con este algoritmo que combina la presencia de síntomas y parámetros ecocardiográficos la HAP fue, por tanto, efectivamente detectada en fases precoces. Al igual que en los estudio con ecocardiograma-Doppler de esfuerzo antes referidos, no existe seguimiento de estos pacientes para valorar si el diagnóstico en estas fases precoces influirá o no en el pronóstico de la enfermedad.

El abordaje del diagnóstico de la afectación vascular e intersticial en los pacientes con ES se resumen en el siguiente algoritmo (Proudman et al 2007) :





III.7. TRATAMIENTO DE LA HAP ASOCIADA A ESCLERODERMIA

Como ya se comentó anteriormente en el apartado del tratamiento de la HAP, existen unas medidas terapéuticas generales y unas específicas que son extrapolables en la mayoría de los casos para los pacientes con HAP primaria y asociada a esclerodermia. Dentro de los tratamientos específicos se incluyen las prostaglandinas y sus derivados (iloprost, teprostinil, epoprostenol), los antagonistas de los receptores de las células endoteliales (bosentan, sitaxsentan, ambrisentan) y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5.

III.7.1. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA 5

Las fosfodiesterasas son una superfamilia de enzimas que inactivan el AMP cíclico y el GMP cíclico, los segundos mensajeros del óxido nítrico y de la prostaciclina. Las fosfodiesterasas tienen diferentes distribuciones y expresiones en diferentes tejidos; así la fosfodiesterasa-5 es abundantemente expresada en el pulmón, lo que le confiere especial interés en el tratamiento de la HAP. Existen varios inhibidores de la fosfodiesterasa 5 como el sildenafil, el tadalafil y el vardenafil, estando su eficacia clínica y su perfil de seguridad estrechamente relacionada con su selectividad para el enzima y sus propiedades farmacológicas.

III.7.1.1. SILDENAFILO

Galié et al (Galié et al 2005) condujeron un ensayo clínico, doble ciego frente a placebo, de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con sildenafil a dosis de 10, 40 y 80 mg cada 8 horas durante 12 semanas en 278 pacientes con HAP, siendo en 30 asociada a esclerodermia. La mayoría de los pacientes estaban en clase funcional II y

III de la OMS con PAPm por cateterismo en torno a 50mmHg y el T6MM en torno a 346 metros. Como objetivo primario miden cambios en la capacidad al ejercicio medida por el T6MM; otras medidas de eficacia fueron cambios en la PAPm y cambios en la clase funcional. Globalmente la distancia recorrida en el T6MM aumentó de forma significativa en todos los grupos, siendo igualmente significativa en el subgrupo de pacientes con esclerodermia. Todas las dosis de sildenafil disminuyeron de forma significativa la PAPm y mejoraron la clase funcional. Se concluye, por tanto que, el sildenafil mejora la capacidad de ejercicio, la clase funcional y los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP, incluyendo a pacientes con HAP asociada a esclerodermia.

En otro estudio, Wilkins et al (Wilkins et al 2005), comparan el tratamiento con sildenafil (50mg cada 12 horas durante 4 semanas y posteriormente 50mg cada 8 horas) frente a bosentan (62,5mg cada 12 horas durante 4 semanas y posteriormente 125mg cada 12h) durante un seguimiento de 16 semanas en 26 pacientes con HAP, 2 de ellos con HAP asociada a esclerodermia. La PAPs por ecocardiograma-Doppler media era de 96mmHg y el T6MM de 290 metros en el grupo de sildenafil y de 91mmHg y 304 metros respectivamente en el grupo aleatorizado con bosentan. Como objetivos estudian cambios en la masa ventricular derecha por resonancia magnética nuclear cardíaca, distancia recorrida en el T6MM y los niveles de BNP. No hubo diferencias significativas en ninguno de los objetivos entre los dos grupos; no obstante, el tratamiento con sildenafil disminuyó la masa del ventrículo derecho por RMN, hecho que no se observó en el grupo de pacientes con bosentan.

Series cortas de casos han encontrado resultados positivos del tratamiento con sildenafil en pacientes con HAP asociada a esclerodermia sin fibrosis pulmonar, (Hayakawa et al 2006; Watanabe et al 2002).

A partir de los resultados de estos estudios el sildenafil está aprobado para el tratamiento de la HAP asociada a esclerodermia en pacientes en clase funcional III y IV de la OMS.

III.7.1.2. VARDENAFILO Y TADALAFILO

Los estudios con estos nuevos inhibidores de la fosfodiesterasa-5 en pacientes con HAP son escasos. Ghofrani et al (Ghofrani et al 2004) comparan en 60 pacientes con HAP en clase II a IV la eficacia de 50mg de sildenafil frente a 10 ó 20 mg de vardenafilo y 20 ó 40 mg de tadalafil. El efecto vasorelajante fue más rápido en el grupo de vardenafilo y el impacto en la saturación de oxígeno solo fue valorable en los pacientes con sildenafil.

No hay estudio de seguimiento con estos fármacos en pacientes con HAP asociada a esclerodermia, por lo que en la actualidad, no se consideran en el tratamiento de este grupo de pacientes.

III.7.2. ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LAS CELULAS ENDOTELIALES

III.7.2.1. BOSENTAN

Bosentan, un antagonista dual oral de los receptores ET-A y ET-B de la endotelina, está indicado en el tratamiento de la HAP. La eficacia del bosentan oral a dosis de 125mg cada 12 horas para mejorar la capacidad al ejercicio ha sido demostrada en ensayos clínicos bien diseñados en pacientes con HAP idiopática y asociada a enfermedades del tejido conectivo como la esclerodermia, manteniéndose

sus efectos beneficiosos por encima de los 12 meses (Oldfield y Lyseng-Williamson 2006). Actualmente está indicado su uso en el tratamiento de pacientes con HAP primaria o asociada a esclerodermia en clase funcional III y IV.

Channick et al (Channick et al 2001) compararon en un ensayo clínico doble ciego, bosentan (dosis inicial de 62,5mg cada 12 horas durante 4 semanas seguido de bosentan 125mg cada 12 horas) frente a placebo en 32 pacientes con HAP, 5 asociada a esclerodermia, durante un mínimo de 12 semanas. Todos los pacientes estaban en clase funcional III de la OMS, con T6MM de 360 metros y PAP media por cateterismo cardíaco derecho de 54mmHg. El objetivo principal del ensayo fue valorar cambios en el T6MM y como objetivos secundarios cambios en la clase funcional y cambios hemodinámicas. Con bosentan se observó un aumento significativo en 70 metros en el T6MM que se mantuvo al menos 20 semanas; así mismo también mejoró la clase funcional y la PAPm con un descenso medio de 6,7 mmHg que alcanzó significación estadística.

En el ensayo clínico doble ciego controlado con placebo BREATHE-1 (Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy), Rubin et al (Rubin et al 2002) evalúan el efecto de bosentan en 213 pacientes con HAP, 60 asociados a esclerodermia. El 90% de los pacientes se encontraba en clase funcional III, con un T6MM medio de 330 metros y una PAPm por cateterismo de 55mmHg. A la semana 16 hubo mejoría significativa en la distancia recorrida en el T6MM, con una media de 44 metros, mejorando también la clase funcional pasando el 38% a clase funcional II.

En otro ensayo clínico que incluyó a 66 pacientes en clase funcional III y IV con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, fundamentalmente esclerodermia, Denton et al (Denton et al 2007) compararon la eficacia de bosentan

frente a placebo. Los 44 pacientes con esclerodermia tratados con bosentan mantuvieron una distancia recorrida estable en el T6MM frente a un deterioro de 19,5 metros en el grupo placebo. Otro estudio de seguimiento a un año de pacientes con HAP primaria y asociada a esclerodermia mostró que bosentan a largo plazo es seguro y tiene efecto sostenido beneficioso sobre la capacidad de ejercicio, clase funcional y parámetros hemodinámicos (Sitbon et al 2003).

Joglekar et al (Joglekar et al 2006) valoraron la eficacia y tolerabilidad de bosentan en 23 pacientes con HAP asociada a esclerodermia definida por una PAPs > 45 mmHg por ecocardiograma-Doppler. El 61% estaba en clase funcional III y el 26% en clase IV. A los 3 meses se observó una mejoría significativa en la clase funcional que se mantuvo a los 9 meses, sin que se observasen cambios significativos ni en los parámetros hemodinámicos ecocardiográficos ni en las pruebas funcionales respiratorias (CVF, CLT o DLCO).

Mc Laughlin (Mc Laughlin 2006) determinó los efectos de bosentan a largo plazo en la supervivencia en distintos grupos de pacientes con HAP, uno de ellos con HAP asociada a esclerodermia; en este grupo de 50 pacientes la supervivencia a 1, 2 y 3 años fue del 82%, 67% y 64% frente al 45%, 35% y 28% respectivamente esperada en el grupo no tratado del registro histórico del NIH. En otro estudio de supervivencia, Girgis et al (Girgis et al 2005) comparan la supervivencia a 1 y 2 años en 19 y 17 pacientes con HAP primaria y asociada a esclerodermia en clase funcional III. Comparados con los pacientes con HAP primaria que tuvieron una supervivencia del 100% al año y a los 2 años, en los pacientes con esclerodermia disminuyó al 87 y 79% respectivamente.

Finalmente, existen series de casos respecto al cambio de esquema terapéutico de epoprostenol y teprostínil a bosentan (Camacho et al 2006; Suleman y Frost 2004; Kim et al 2003), fundamentalmente en aquellos pacientes que reciben dosis bajas de prostaglandinas y tienen cifras basales más bajas de PAPs (Steiner et al 2006; Johnson et al 2007).

III.7.2.2. SITAXSENTAN

Sitaxsentan es un antagonista de los receptores de la endotelina, con alta biodisponibilidad vía oral, una larga duración de acción y una alta especificidad para los receptores ET-A. El bloqueo selectivo de los ET-A se piensa que tiene ventajas ya que se evita el efecto vasoconstrictor mientras se mantiene el efecto vasodilatador y el aclaramiento derivado de la acción de los receptores ET-B (Wittbrodt y Abubakar 2006).

El primer ensayo clínico de sitaxsentan en pacientes con HAP, incluyendo HAP asociada a esclerodermia fue realizado por Barst et al (Barst et al 2002). En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de sitaxsentan a las 12 semanas en 20 pacientes, en clase funcional II a IV, observándose una mejoría en la capacidad de ejercicio y en los parámetros hemodinámicos; se describieron 2 casos de hepatitis aguda como efectos secundarios.

El mismo grupo realizó con posterioridad otro ensayo, doble ciego controlado con placebo, denominado Sitaxsentan to Relieve Impaired Exercise-1 (STRIDE-1), en el que se incluyeron 178 pacientes con HAP, con 85 casos asociados a enfermedad del tejido conectivo, la mayoría en clase funcional II y III. Los pacientes se aleatorizaron a recibir sitaxsentan 100mg, 300mg o placebo, una vez al día durante 12 semanas. El

objetivo principal del estudio fue valorar los cambios en el consumo pico de oxígeno durante el ejercicio con bicicleta estática y los secundarios incluyeron cambios en la distancia recorrida en el T6MM, clase funcional, calidad de vida y parámetros hemodinámicos. A las 12 semanas se observó un aumento en el consumo de oxígeno en el grupo de 300mg comparado con placebo; también se apreció aumento en la distancia en el T6MM de 35 y 33 metros respectivamente para la dosis de 100 y 300mg; sólo en el grupo de 300mg se objetivó una disminución significativa de la PAPm por cateterismo. Cuando se analizaron los pacientes en clase funcional III y IV se observó un mayor aumento en el T6MM y en la mejora de los parámetros hemodinámicos.

Una extensión a 1 año del estudio anterior fue realizado en un subgrupo de 11 pacientes, 3 de ellos con esclerodermia. Después de 1 año hubo una mejoría significativa y mantenida en el T6MM, en la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos comparados con los basales. No hubo evidencia de efectos adversos, hepatotoxicidad ni sangrados (Langleben et al 2004).

Para identificar la dosis óptima se llevó a cabo el STRIDE-2 en el que se comparó la dosis de 50 y 100mg una vez al día, con bosentan y placebo en 247 pacientes, 74 con HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo. La duración del estudio fue de 18 semanas y el objetivo primario el cambio en la distancia recorrida en el T6MM; como objetivos secundarios se incluyeron el cambio en la clase funcional y la seguridad. La mejoría en el T6MM fue similar en los tres brazos de tratamiento. Los pacientes con 100mg de sitaxsentan que no presentaron deterioro clínico en la clase funcional fueron significativamente mayores que en el grupo placebo; no hubo diferencias con 50mg ni con bosentan. Estos resultados sugieren que la dosis de 100 mg es superior a la de 50mg (Barst et al 2006)

Finalmente, en un estudio reciente se observó que en un porcentaje de pacientes con HAP en los que el tratamiento previo con bosentan no había sido eficaz o había sido suspendido por aparición de efectos adversos, incluidos hepatotoxicidad, sitaxsentan demostró un incremento significativo en el T6MM, pudiendo ser, por tanto, una alternativa terapéutica en este tipo de pacientes (Benza et al 2007).

III.7.3. PROSTAGLANDINAS Y ANALOGOS

La prostaciclina, un metabolito del ácido araquidónico, es producida de forma endógena por el endotelio vascular. Es un potente vasodilatador tanto en la circulación sistémica como en la pulmonar, presentando además actividad antiagregante plaquetaria. Un déficit relativo de prostaciclina puede contribuir a la patogenia de la HAP de tal forma que en varios estudios clínicos se ha valorado la posibilidad de utilizar tratamiento crónico con análogos de la prostaciclina en la HAP. Se han utilizado distintos compuestos y rutas de administración, estando actualmente disponibles la administración de epoprostenol intravenoso, treprostinil intravenoso, subcutáneo e inhalado, iloprost inhalado y beraprost oral (Badesch et al 2004).

III.7.3.1. EPOPROSTENOL

La administración de epoprostenol requiere una infusión intravenosa central continua. Por su vida media corta (inferior a 6 minutos) y su inestabilidad a pH ácido no puede administrarse por vía oral. A temperatura ambiente es también inestable, debiendo mantenerse a baja temperatura antes de su infusión. Se suele comenzar con una dosis baja de 1 a 2 ng/kg/minuto y gradualmente se sube hasta conseguir efecto sin aparición de efectos secundarios, siendo la dosis habitual entre 20 y 40 ng/kg/minuto.

A partir de los resultados favorables del tratamiento con epoprostenol intravenoso en pacientes con HAP primaria, Badesch et al (Badesch et al 2000) condujeron un ensayo clínico frente a placebo de epoprostenol en perfusión intravenosa continua en 111 pacientes con HAP asociada a esclerodermia. El 80% estaban en clase funcional III con una PAPm de 50mmHg. La dosis inicial de epoprostenol fue de 2 ng/kg/min, con ajustes posteriores en función del control de los síntomas y/o la aparición de efectos secundarios. A las 12 semanas se apreció un aumento significativo en la distancia recorrida en el T6MM de 108 metros frente a placebo, una disminución en la PAPm de 6 mmHg y de las resistencias vasculares pulmonares de -5,5mm Hg/l/min. Los efectos secundarios atribuibles al epoprostenol incluyeron dolor mandibular, náuseas y anorexia, y los atribuibles al sistema de administración, sepsis, celulitis y hemorragia, con un 4% de incidencia de cada uno de ellos.

III.7.3.2. TREPROSTINIL

Treprostinil es un análogo de la prostaciclina aprobado para el tratamiento de la HAP en clase funcional III y IV. Sus efectos a corto plazo son muy similares al epoprostenol; sin embargo, es estable a temperatura ambiental y su vida media es más larga cuando se administra vía subcutánea (2-4 horas) por lo que se puede administrar por esta vía evitando las complicaciones de la administración intravenosa del epoprostenol. Además de las vías intravenosa y subcutánea en perfusión continua, treprostinil se puede administrar en forma de aerosoles.

Treprostinil subcutáneo:

En un ensayo clínico, doble ciego, Simonneau et al (Simonneau et al 2002) compararon los efectos de la administración de treprostinil subcutáneo frente a placebo en 470 pacientes con HAP, 90 asociada a esclerodermia, la mayoría en clase funcional III, con T6MM medio de 326 metros y PAPm de 62mmHg. La dosis inicial fue de 1,25ng/kg/min que se fue incrementando hasta alcanzar el control de los síntomas sin aparición de efectos secundarios, con una dosis máxima permitida de 22,5ng/kg/min. El objetivo principal fue valorar a las 12 semanas los cambios en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y calidad de vida. Al final del estudio se observó un aumento significativo en el T6MM de 16 metros frente a placebo con un efecto dosis dependiente; asimismo mejoraron de forma significativa las escalas de disnea y los parámetros hemodinámicos con disminución de la PAPm de -2,3mmHg. El efecto secundario más frecuente fue el dolor en el sitio de infusión en el 85% de los pacientes, motivando el abandono en el 8% de los casos.

Para estudiar la eficacia y seguridad del tratamiento en pacientes con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, Oudiz et al (Oudiz et al 2004) seleccionaron al subgrupo de 90 pacientes del estudio previo con esta patología; la mayoría en clase funcional III con una PAPm de 52mmHg y una distancia recorrida en el T6MM de 289 metros. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir treprostinil subcutáneo a una dosis inicial de 1,25ng/kg/min que se incrementaron entre 1,25 y 2,5 ng/kg/min cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 22,5ng/kg/min o placebo. Después de 12 semanas se observó igualmente una mejoría significativa en el índice cardíaco, resistencias vasculares pulmonares y distancia recorrida en el T6MM. Los efectos adversos descritos fueron dolor en el lugar de la infusión y los típicos de las prostaglandinas, siendo bien tolerado en la mayoría de los pacientes.

Un estudio posterior de seguimiento a más de 4 años en 860 pacientes con HAP de diferentes etiologías tratados con treprostinil subcutáneo en monoterapia mostró una supervivencia del 88% y 70% a 1 y 4 años respectivamente (Barst et al 2006).

Treprostinil intravenoso:

Tapson et al (Tapson et al 2006) realizaron un estudio prospectivo a 12 semanas del tratamiento intravenoso con treprostinil en 16 pacientes con HAP, 6 de ellos asociada a enfermedades del tejido conectivo, la mayoría en clase funcional III, con distancia media en T6MM de 307 metros y una PAPm de 58mmHg. La dosis media inicial de treprostinil fue de 5ng/kg/min, en dosis crecientes, siendo la dosis final media de 41 ng/kg/min. A las 12 semanas se observó un incremento significativo de 82 metros en el T6MM y un descenso en la PAPm y en las resistencias vasculares pulmonares, con escasos efectos secundarios.

Treprostinil intravenoso puede ser también una alternativa al tratamiento con epoprostenil intravenoso en pacientes clínicamente estables (Sitbon 2007)

Treprostinil inhalado:

Por la propia etiopatogenia de la HAP y las características anatómicas del lecho pulmonar, la vía inhalada para la administración de prostaglandinas podría ser una vía alternativa interesante para la administración de vasodilatadores, con probablemente menos efectos secundarios que su administración sistémica. En este sentido, se diseñaron estudios experimentales que confirmaron estas hipótesis (Sandifer et al 2005).

Voswinckel et al (Vonswinckel et al 2006) condujeron un estudio para investigar la eficacia de treprostinil inhalado en 123 pacientes con HAP de múltiples etiologías. Este estudio engloba a 3; el primero compara los efectos hemodinámicos agudos y los efectos adversos comparados con iloprost inhalado en un diseño cruzado; el segundo valora los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de treprostinil inhalado a una dosis bien tolerada de 30 ug y explora la dosis simple mejor tolerada; el tercero valora el tiempo menor posible entre inhalaciones para una dosis de 15ug de treprostinil inhalado.

-En el estudio 1, tanto treprostinil como iloprost, a dosis de 7,5ug mostraron descensos similares en las resistencias vasculares pulmonares, si bien el tresprostinil tenía un efecto más sostenido y con menos efectos secundarios.

-En el estudio 2, los efectos de la inhalación se observaron durante 3 horas, siendo la dosis de 30 ug la que producía un descenso de las resistencias máxima.

-En el estudio 3, una dosis de 15 ug fue administrada con 18, 9, 3, 2 ó 1 pulso; cada modelo alcanzó vasodilatación pulmonar sostenida comparable sin efectos secundarios significativos.

Se concluye, por tanto, que treprostinil inhalado ejerce una vasodilatación pulmonar sostenida, con excelente tolerancia a dosis bajas y que pueden ser inhaladas en pocos ciclos.

III.7.3.3. ILOPROST INHALADO:

A partir de los resultados favorables encontrados en series de casos con el tratamiento con iloprost inhalado, Olschewski et al (Olschewski et al 2002) condujeron un ensayo clínico comparando con placebo a 203 pacientes con HAP, 35 de ellos con HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, en clase funcional III o IV. Las

dosis utilizadas fueron 2,5 ó 5 ug, 6 a 9 inhalaciones /día. El objetivo principal fue la mejoría en la clase funcional de la NYHA combinado con al menos un aumento en el 10% en la distancia recorrida en el T6MM que fue alcanzado 3,4 veces más en el grupo de iloprost. El efecto se consiguió con una dosis media de 0,37ng/kg/minuto. Como dato de interés en el estudio, el número de pacientes que mantuvieron el tratamiento, y por tanto, mantenía supervivencia, fue significativamente mayor en el grupo de iloprost que en el placebo. Globalmente el tratamiento fue bien tolerado, describiéndose como efectos secundarios más frecuentes la aparición de tos, cefalea y flush.

Otro estudio de los efectos de iloprost a 24 meses fue realizado en 63 pacientes, con una dosis media diaria de 100 ug dividida en 6 inhalaciones. A la entrada en el estudio el 66% estaban en clase funcional III ó IV. Después de 2 años, 37 pacientes mantenían el tratamiento con iloprost y 8 pacientes murieron. La supervivencia fue del 85% frente al 63% en la cohorte histórica, lo que sugiere que iloprost inhalado mejora la supervivencia en los pacientes con HAP.

Iloprost está actualmente autorizado en Europa para el tratamiento de la HAP primaria y asociada a enfermedades del tejido conectivo en clase funcional III.

III.7.3.4. BERAPROST

Beraprost es el primer análogo de la prostaciclina activo por vía oral. Se absorbe rápidamente durante la ingesta, con una concentración pico a los 30 minutos y una vida media de 35-40 minutos tras su administración (Badeasch et al 2004).

Se han realizado 2 ensayos clínicos con beraprost en pacientes con HAP. El primero fue un ensayo doble ciego aleatorizado frente a placebo en 130 pacientes con HAP de varias etiologías incluida la asociada a enfermedades del tejido conectivo, en clase funcional II y III (Galie et al 2002). La dosis media fue de 80 ug cada 6 horas. A las 12 semanas, beraprost mostró cambios significativos en el T6MM sólo en pacientes con HAP primaria; en pacientes con HAP asociada no hubo cambios significativos tampoco en la clase funcional ni en los parámetros hemodinámicos. Se observaron efectos secundarios relacionados con la vasodilatación sistémica (cefalea, flush...) principalmente en el periodo de titulación inicial.

El segundo ensayo estudió la eficacia del beraprost oral a una dosis media de 120 ug cada 6 horas frente a placebo en 116 pacientes en clase funcional II y III. La duración del estudio fue de 12 meses en los que se observó que los pacientes con beraprost oral presentaban menos evidencia de progresión a los 6 meses, pero que este efecto no se observaba precozmente ni después de los 6 meses. El T6MM mejoró a los 3 meses en 22 metros y a los 6 meses en 31, pero no había diferencias ni a los 9 ni a los 12 meses.

III.7.4. INHIBICION DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS: IMATINIB

Como se mencionó anteriormente, en la etiopatogenia de la HAP intervienen la vasoconstricción, el remodelado de la pared vascular y la trombosis in situ. Existen datos que relacionan el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) en el remodelado vascular participando en el reclutamiento de células musculares lisas y activando la señal mitogénica. Se han observado niveles más elevados de PDGF en pacientes con HAP que en controles sanos. En modelos animales se ha demostrado

que el imatinib, un antagonista de los receptores PDGF, puede revertir los cambios patológicos visibles en pacientes con HAP.

No existen ensayos clínicos y hay casos publicados aislados de tratamiento con imatinib en pacientes con HAP refractaria de origen familiar o primaria (Ghofrani et al 2005; Patterson et al 2006). No existen casos descritos en pacientes con HAP asociada a esclerodermia.

III.7.5. TERAPIAS COMBINADAS

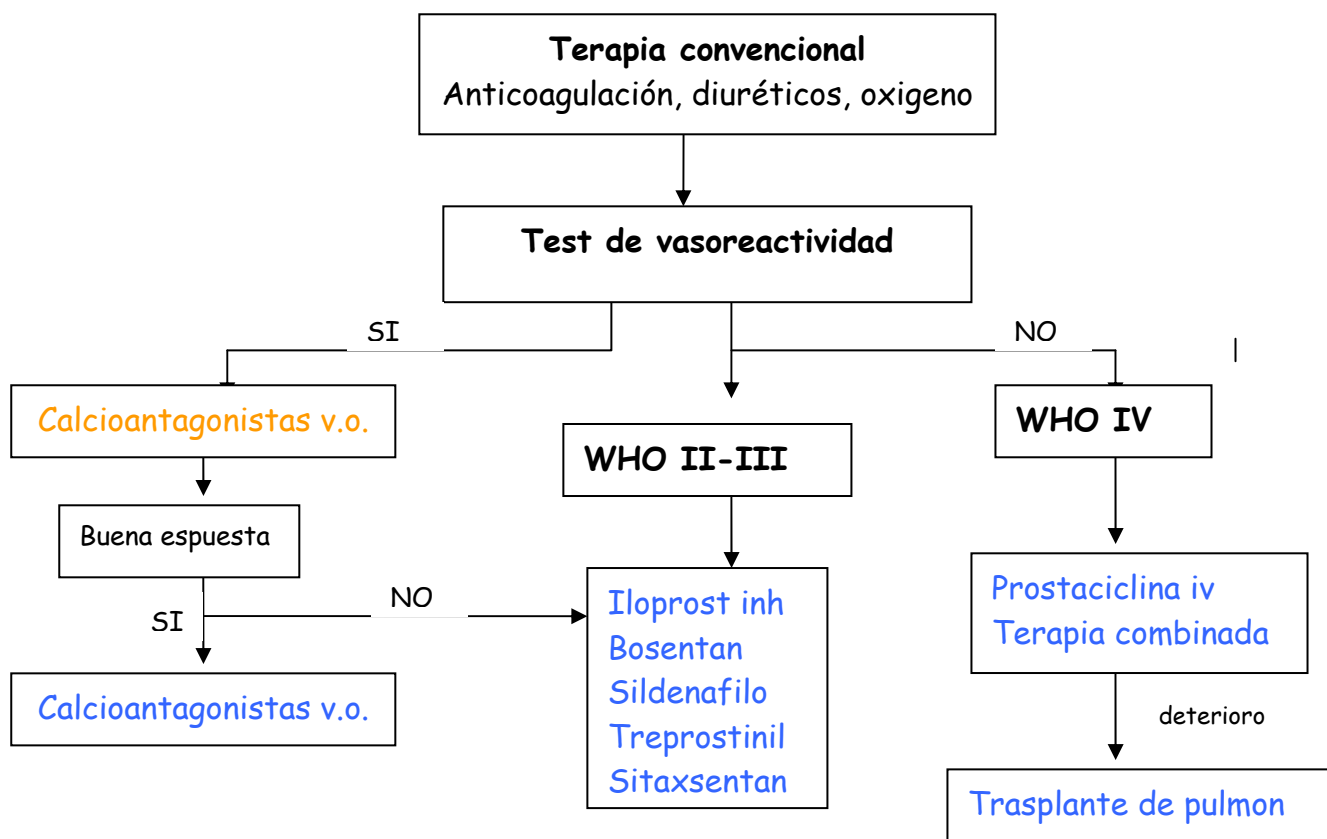
Aunque en la actualidad no existe ningún ensayo clínico demostrando una superioridad de una combinación frente a otras, son varios los estudios en los que se han combinado diferentes tratamientos en caso de falta de respuesta o progresión de la enfermedad con resultados favorables (Benza et al 2007).

Así, se han combinado

- Sildenafil a pacientes previamente tratados con treprostinil subcutáneo (Gomberg-Maitland 2005)
- Bosentan a pacientes tratados con epoprostenol (estudio BREATHE-2, Humbert et al 2004)
- Bosentan en pacientes tratados con beraprost oral (Hoepfer et al 2003)
- Bosentan y treprostinil subcutáneo (Benza et al 2004; Benza et al 2005)
- Bosentan y sildenafil en combinación inicial o en pacientes previamente tratados con bosentan (Lunes et al 2006)
- Treprostinil inhalado a pacientes tratados con bosentan (Channick et al 2006)

- Iloprost inhalado en pacientes tratados con bosentan o viceversa (Mc Laughlin et al 2006; Hoeper et al 2003).
- Sildenafil y beraprost oral (Ikeda et al 2005)

ALGORITMO DIAGNÓSTICO





IV. OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

IV.1.OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar mediante ecocardiografía-Doppler el comportamiento de la presión arterial pulmonar sistólica en respuesta al ejercicio en pacientes con esclerosis sistémica y analizar la prevalencia de hipertensión arterial pulmonar inducida por el esfuerzo

IV.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar los factores clínicos relacionados con la presencia HAP inducida por el esfuerzo en los pacientes con esclerosis sistémica.

- Estudiar la correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar con el esfuerzo y los niveles de BNP.

- Estudiar la correlación entre la presión sistólica de la arteria pulmonar con el esfuerzo y las funcionales respiratorias.

V. PACIENTES Y MÉTODO

V. PACIENTES Y METODOS

V.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional transversal realizado en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, en colaboración con el Laboratorio de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del mismo Hospital.

V.2. CRITERIOS DE INCLUSION

-Cumplir criterios diagnósticos del ACR para el diagnóstico de esclerodermia (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1980) (tabla 1) o criterios de LeRoy y Medsger para formas limitadas de esclerodermia (LeRoy y Medsger. 2001) (tabla 2).

- ausencia de cardiopatía conocida
- ausencia de HAP (presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs) <35mHg)
- Ausencia de causas secundarias de HAP (hipertensión portal, virus de la inmunodeficiencia humana, apnea del sueño, historia de embolismo pulmonar y otras enfermedades autoinmunes)
- Edad mayor de 18 años
- Aceptación para participar en el estudio

Tabla 1: Criterios de la ACR

Esclerosis cutánea proximal ó 2 de los siguientes 3 criterios

- esclerodactilia en manos o pies
- úlceras o necrosis digital
- fibrosis pulmonar

Tabla 2: Criterios de LeRoy y Medsger

Fenómeno de Raynaud, objetivamente documentado por

1. Observación directa de dos de los siguientes:

- a. palidez
- b. cianosis
- c. hiperemia

ó 2. Medida directa de la respuesta al frío por

- a. evidencia objetiva de retraso en el relleno capilar después de la exposición al frío
- b. Test de Nielsen o equivalente más

- 1. Alteraciones en la capilaroscopia ó
- 2. Presencia de anticuerpos (anticentrómero, anti-topoisomerasa I, antifibrilarina, anti –Scl 70, antifibrilina o anti RNA polimerasa I o III a títulos superiores a 1/100

V.3. CRITERIOS DE EXCLUSION

- HAP conocida previamente
- Tratamiento con prostaglandinas, sildenafil o bosentan en los 3 meses previos a la realización del estudio

- Embarazo

- Pacientes con capacidad pulmonar total (TLC) < 60% del predicho o con TCL entre el 60-70% del predicho y significativa fibrosis pulmonar en el TACAR.

V.4. PLAN DE TRABAJO

A cada paciente se le solicitaba el oportuno consentimiento. En caso afirmativo se procedía al inicio del estudio con la siguiente secuencia:

- Revisión de la historia clínica, de donde se obtuvo información respecto a las distintas manifestaciones clínicas, tiempo de evolución de la enfermedad y tratamientos empleados.
- Exploración clínica completa incluyendo información sobre peso y talla, con la que se calculó el índice de masa corporal (IMC).
- Realización de ecocardiograma-Doppler de esfuerzo según protocolo.
- Extracción de sangre para las oportunas determinaciones analíticas, previa a la realización del ecocardiograma-Doppler.
- Realización de pruebas funcionales respiratorias con estudio de difusión.
- Realización de TACAR torácico a los pacientes que presentaban en las pruebas funcionales respiratorias una CVF < 70% y/o una DLCO < 80%.

V. 5. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

Para el análisis de los datos se confeccionó un protocolo en el que se recogían las variables demográficas, clínicas, analíticas, pruebas funcionales respiratorias y ecocardiográficas objeto del estudio.

V.5.1. VARIABLES CLINICO-DEMOGRAFICAS

- Parámetros antropométricos: peso, talla e IMC definido como el cociente entre el peso del individuo en kilogramos y el cuadrado de su talla expresado en metros.
- Edad.
- Hábitos tóxicos: se evaluó el hábito tabáquico (fumadores y no fumadores).
- Manifestaciones clínicas asociadas a la ES.
- Presencia de fenómeno de Raynaud grave definido por la presencia de úlceras y/o la necesidad de la utilización para su control tratamiento con prostaglandinas intravenosas, sildenafil o bosentan.
- Tiempo de evolución de la enfermedad calculado desde el momento en que aparición el primer síntoma, en la mayoría de los casos el fenómeno de Raynaud.

V.5.2. VARIABLES BIOQUIMICAS

- Anticuerpos anticentrómero y Anticuerpos anti- Scl 70.
- Brain Natriuretic Peptide (BNP).

V.5.3. VARIABLES FUNCIONALES RESPIRATORIAS

- Difusión de monóxido de carbono (DLCO).
- Capacidad vital forzada (CVF).
- Cociente CVF/DLCO.

V.5.4. VARIABLES ECOCARDIOGRAFICAS

- Presión sistólica en la arteria pulmonar en reposo.
- Tiempo de ejercicio realizado.
- Frecuencia cardíaca alcanzada.
- Carga de esfuerzo alcanzada según protocolo de la OMS.
- Presión sistólica en la arteria pulmonar en esfuerzo.

V.6. TECNICAS DE MEDICION DE PARAMETROS BIOQUIMICOS

V.6.1. ANTICUERPOS ANTICENTROMERO Y ANTI-SCL 70

Por inmunofluorescencia indirecta sobre sustrato-Hep-2 (Diasorin, Stillwater, MN) a partir de una dilución del suero en 10mM de fosfato salino, pH 7,3.

V.6.2. BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE (BNP)

Los niveles de BNP fueron determinados de forma estandarizada utilizando el sistema "Triage B-type natriuretic peptide assay" (Biosite Diagnostics, San Diego, CA).

V.7. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS CON ESTUDIO DE DIFUSION DE MONOXIDO DE CARBONO (DLCO)

Los test de función pulmonar fueron realizados por un equipo calibrado diariamente (Medical Graphics, Modelo 1085; St Paul MN), de acuerdo a las especificaciones de la Sociedad Americana de Tórax y de la Sociedad Española de Aparato Respiratorio (SEPAR).

V. 8. ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER

Las mediciones ecocardiográficas se obtuvieron por un ecocardiógrafo-Doppler bidimensional dotado con imagen de segundo armónico (Philips 5500) que maneja un único operador con experiencia ecocardiográfica.

La PAPs se calculó a partir del registro de la velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea según método habitual ($PAPs = 4v_{max}^2 + \text{presión aurícula derecha}$). Si era necesario se utilizó suero salino agitado administrado por vía intravenosa para potenciar la señal Doppler de la insuficiencia tricuspídea. La presión auricular derecha fue estimada a través de la presión venosa yugular y estudio Doppler del flujo de la vena cava inferior.

Para la realización del ejercicio se utilizó un cicloergómetro supino. El protocolo se inicia con una carga de trabajo de 25W e incrementos progresivos cada 3 minutos. Se realizó monitorización de la presión arterial con manguito y del electrocardiograma con monitorización constante en una derivación electrocardiográfica.

En el pico máximo del ejercicio alcanzado se efectuó la medición ecocardiográfica de la PAPs para lo que se emplearon los mismo métodos que en el ecocardiógrafo basal.

V.9. ANALISIS ESTADISTICO

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo de la cohorte estudiada. Para las variables cualitativas se calcularon las distribuciones de frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se estimó su media, máximo, mínimo y desviación estándar. Para todas las variables cuantitativas se comprobó si su distribución seguía o no una normal mediante el test de Kolmogorov - Smirnov.

Para la representación de las variables se utilizaron gráficos de sectores y/o barras, en el caso de las variables cualitativas, y gráficos de cajas para las variables cuantitativas.

La comparación de proporciones se realizó mediante el test de la Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher.

La comparación de variables cuantitativas se llevó a cabo mediante el test de la t de Student, en el caso de que las variables siguieran una distribución normal, o el test no paramétrico de Mann-Withney en caso de que no lo hicieran. Cuando se trataba de comparar medias de más de dos muestras independientes se utilizó el análisis de la varianza de una vía (ANOVA), seguido de la comparación de parejas de Bonferroni en caso de que se apreciara diferencia entre grupos.

La existencia de asociación entre dos variables cuantitativas se determinó mediante análisis de regresión lineal simple, previa confección de la correspondiente nube de puntos, lo que permitió construir las oportunas rectas de regresión. En caso de detectarse una relación lineal entre las variables en cuestión, se midió la fuerza de asociación entre las mismas mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

V. 10. INVESTIGACION BIBLIOGRAFICA

La búsqueda bibliográfica se realizó a través del servicio Pub Med "on-line", mediante la estrategia de referencias cruzadas, usando como palabras MeSH: "scleroderma" y "pulmonary hypertension"



VI. RESULTADOS

V.I. RESULTADOS

VI.1. DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO

Los datos referentes a la población de estudio se exponen en las tablas y gráficos que se ofrecen a continuación:

- Tipo de esclerodermia:

Se estudiaron un total de 48 pacientes con esclerodermia, 38 (73%) con forma limitada y 10 (27%) difusa (figura 1). En 7 pacientes no se pudo identificar el flujo de regurgitación tricúspide ni en reposo ni en esfuerzo por lo que el grupo final de estudio lo conforman 41 pacientes.

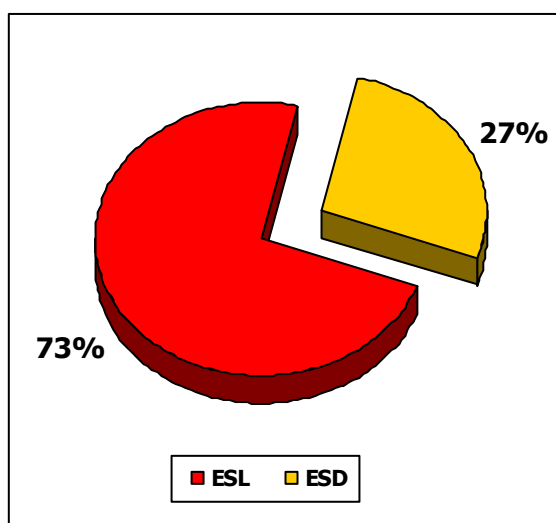


Figura 1: Tipo de Esclerodermia en la población estudiada.

- **Edad media:**

La edad media de los pacientes de nuestro estudio fue de $53,4 \pm 12,4$ años (figura 2).

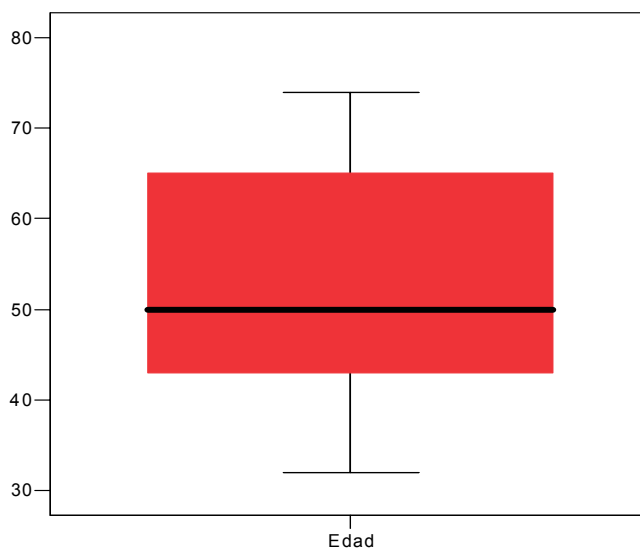


Figura 2: Edad de la población de estudio

- **Tiempo de evolución desde la primera manifestación de la enfermedad:**

El tiempo medio de evolución desde la primera manifestación de la enfermedad hasta la realización del estudio fue de $63,2 \pm 20,1$ (12-150) meses.

- **Tiempo de evolución desde el diagnóstico:**

El tiempo medio de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico hasta la realización del estudio fue de $15,7 \pm 11,6$ meses.

- **Sexo :**

La distribución por sexos fue de 39 (95%) mujeres y 2 (5%) hombres (figura 3)



Gráfico 3: *Sexo de la población estudiada.*

- **Manifestaciones clínicas acumuladas:**

Entre las manifestaciones clínicas, 40 (97,5%) pacientes presentaron Fenómeno de Raynaud (FR), 21 (51,2%) afectación esofágica (AE), 6 (14,6%) infartos interdigitales (ID), 14 (34,1%) afectación osteoarticular (OA), 1 (2,4%) miopatía inflamatoria (MI), 3 (7,3%) afectación cardiológica (2 con derrame pericárdico y 1 angina vasoespástica) (AC) y 3 (7,3%) neumopatía intersticial (NI), (figura 4).

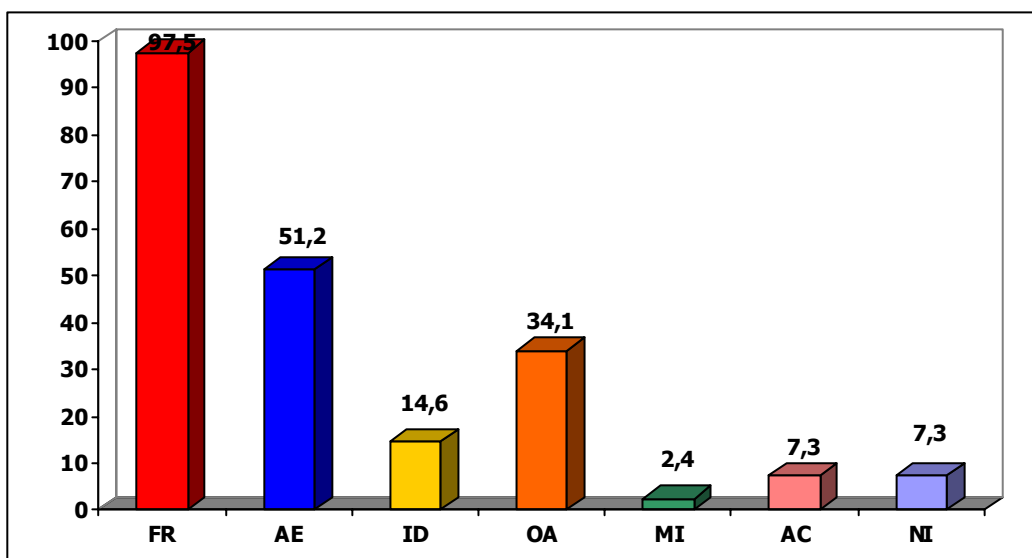


Figura 4: Manifestaciones clínicas de la ES.

- Fenómeno de Raynaud grave:

En 8 pacientes (19,5%) el fenómeno de Raynaud se consideró grave al presentar úlceras o requerir para su control tratamiento con prostaglandinas intravenosas, sildenafil o bosentan (figura 5).

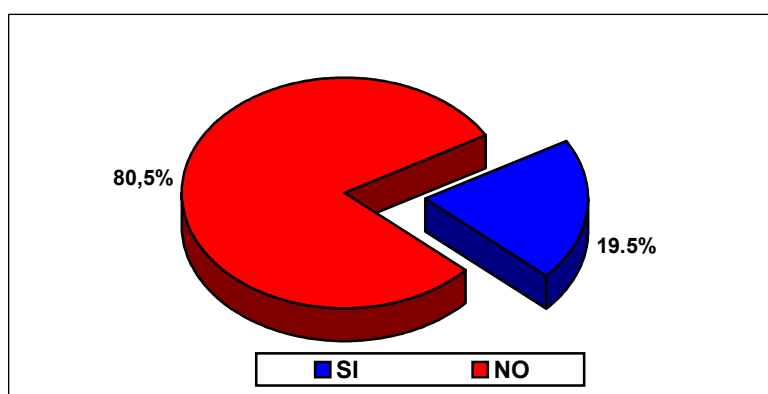


Figura 5: Prevalencia de Raynaud grave.

- **Tratamiento del fenómeno de Raynaud grave:**

De los 8 pacientes con fenómeno de Raynaud grave, 4 (50%) recibieron tratamiento con prostaglandinas iv, 3 (37,5%) recibieron bosentan y 1 (12,5%) recibió sildenafil (figura 6)

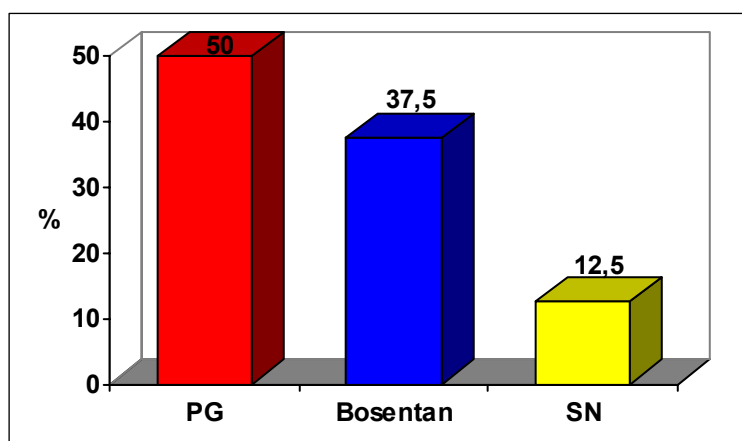


Figura 6: *Tratamiento del Fenómeno de Raynaud grave.*

- **Parámetros inmunológicos:**

En el estudio de autoanticuerpos, 35 (85,3%) pacientes tenían anticuerpos antinucleares (ANA) positivos, 18 (44%) pacientes anticuerpos anticentrómero y 4 (9,7%) Anti Scl-70, (figura 6).

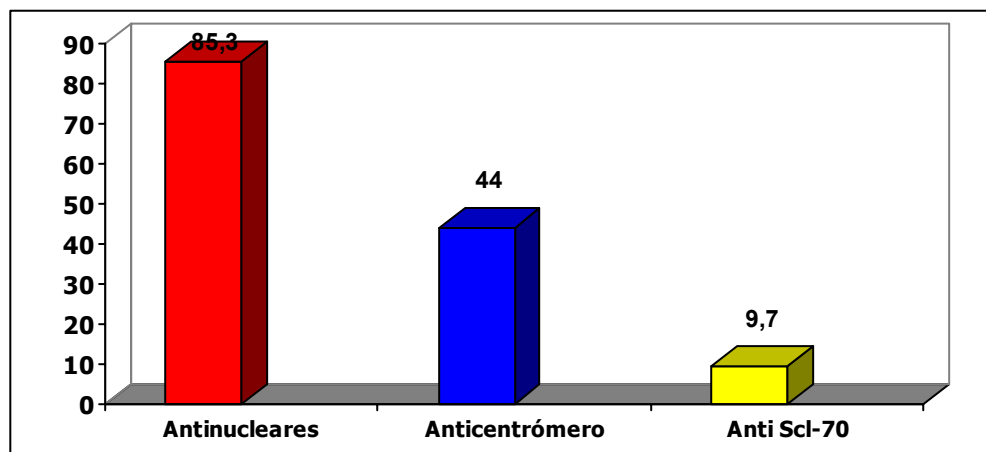


Figura 6: Prevalencia y subtipos de autoanticuerpos.

- **Capilaroscopia:**

El 68% de los pacientes presentó hallazgos compatibles con un patrón lento en la capilaroscopia, el 20% un patrón rápido y el 12% alteraciones inespecíficas (figura 7).

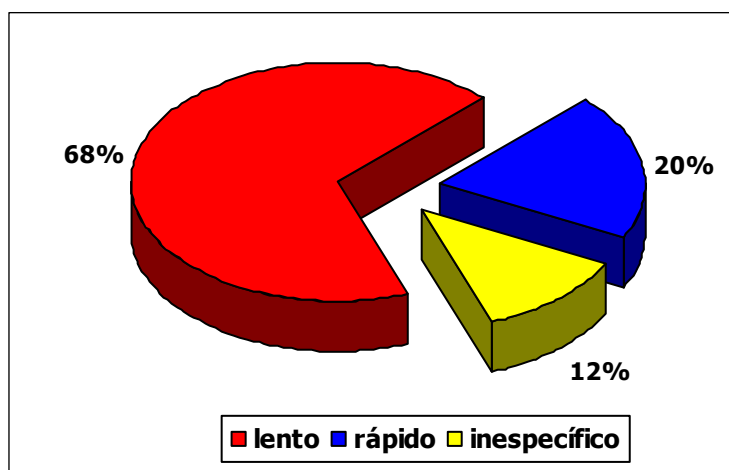


Figura 7: Patrón de capilaroscopia.

- **Pruebas funcionales respiratorias:**

Los resultados más significativos de las pruebas funcionales respiratorias se recogen en la siguiente tabla:

DLCO % predicho	90,03 ± 14,95 (43-132)
KCO ml/min/mmHg/L	89,6 ± 11,5 (62-116)
CVF %	102,9 ± 11,9 (78-136)
CVF/DLCO	1,17 ± 0,2 (0,86-1,81)

Tabla 1: *Pruebas funcionales espiratorias.*

En 10 (24,4%) pacientes, los valores de la DLCO fueron inferior al 80% del predicho, (figura 8).

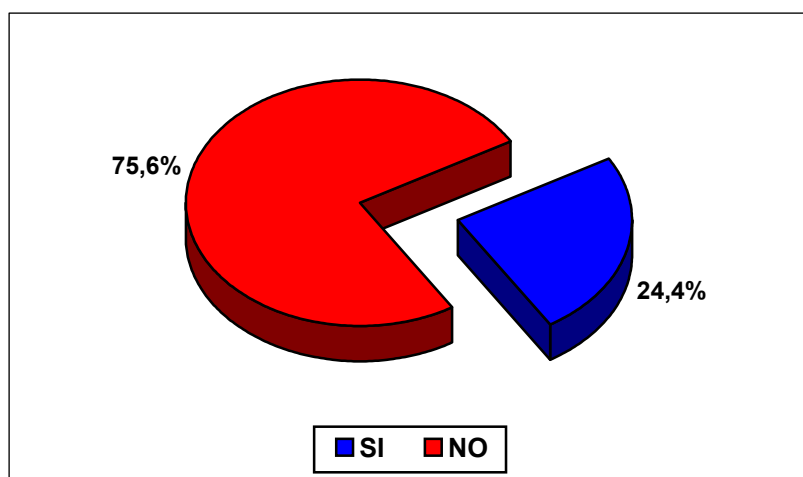


Figura 8: *Prevalencia de DLCO inferior al 80% del predicho.*

- Afectación Intersticial:

En 4 (9,7%) pacientes se observaron alteraciones en el TACAR torácico compatibles con afectación intersticial, sin evidencia de fibrosis significativa en todos los casos, (figura 9).

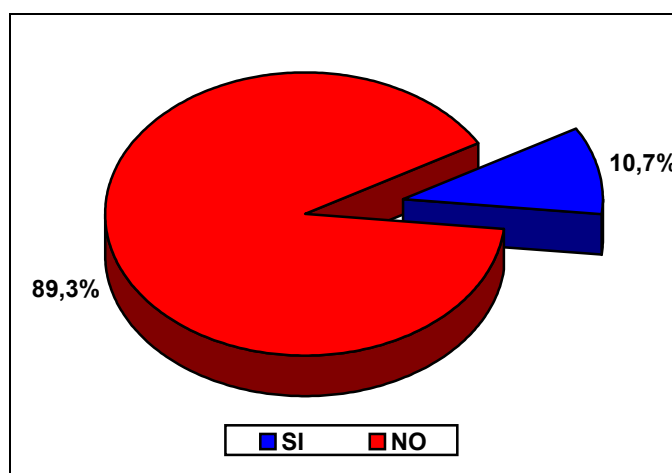


Figura 9 : *Afectación Intersticial en TACAR.*

Valores medios de BNP:

Los valores medios de BNP fueron de $48,1 \pm 39,5$ pmol/mL, (figura 10).

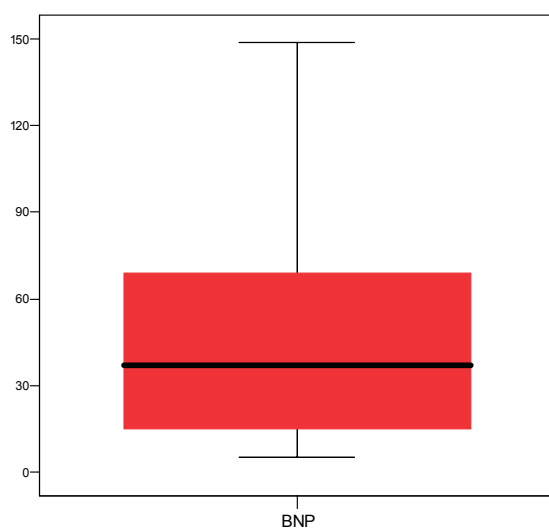


Figura 10: Valores medios de BNP.

- Descripción del estudio ecocardiográfico:

Todos los sujetos estudiados realizaron el test de ejercicio hasta el agotamiento.

- Carga de trabajo protocolo OMS:

Aplicando el protocolo de ejercicio de la OMS, 19 (46,3%) alcanzaron un estadio III, 12 (29,3%) un estadio II, 12 (24,4%) un estadio IV, (figura 11).

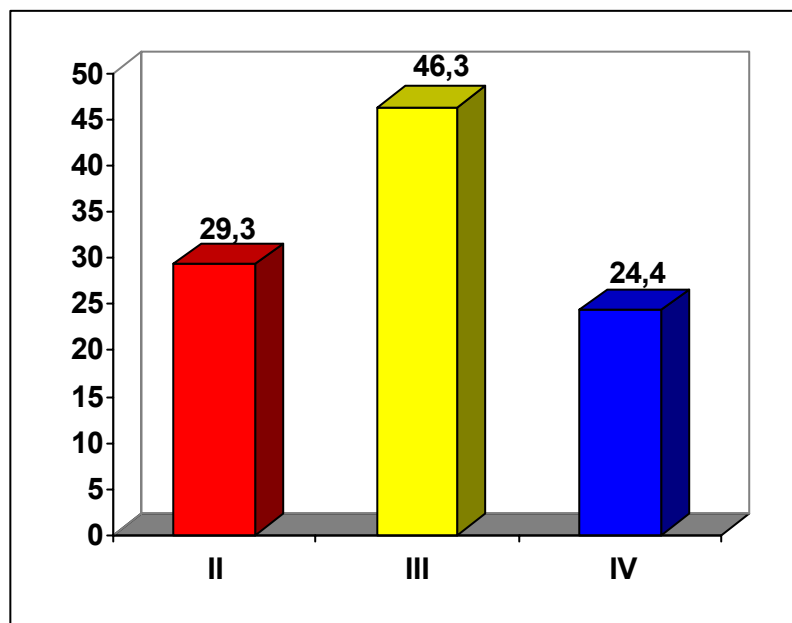


Figura 11: Carga de trabajo en estadio de la OMS.

- **Frecuencia cardíaca alcanzada en la prueba de esfuerzo:**

La frecuencia máxima alcanzada durante la prueba de esfuerzo fue de 142,1 +/- 19,5 (105-178).

- **Frecuencia cardíaca submaximal:**

El porcentaje de pacientes que superaron el umbral de su frecuencia cardíaca submaximal fue del 89,3%, (figura 12).

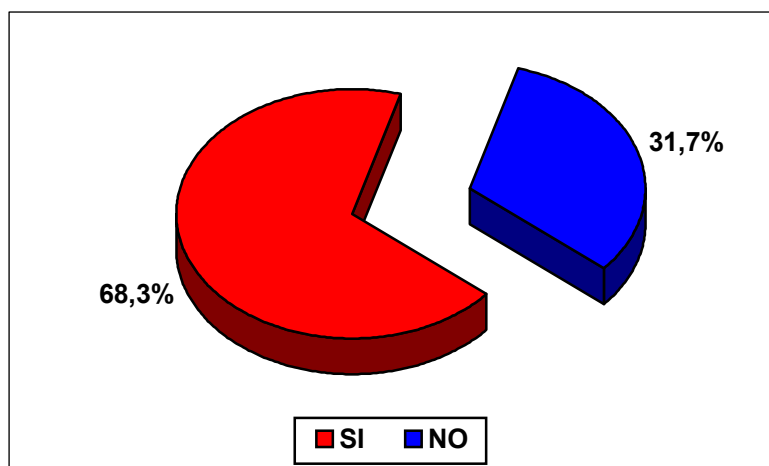


Figura 12: Porcentaje de pacientes que alcanzaron la *fc* submaximal

- Presión Sistólica en la Arteria Pulmonar medida en reposo:

Todos los pacientes tuvieron PAPs en reposo normal, inferior a 35 mmHg, con una media e $29,7 \pm 5,3$ (21-35) mmHg (figura 13 Y 14).

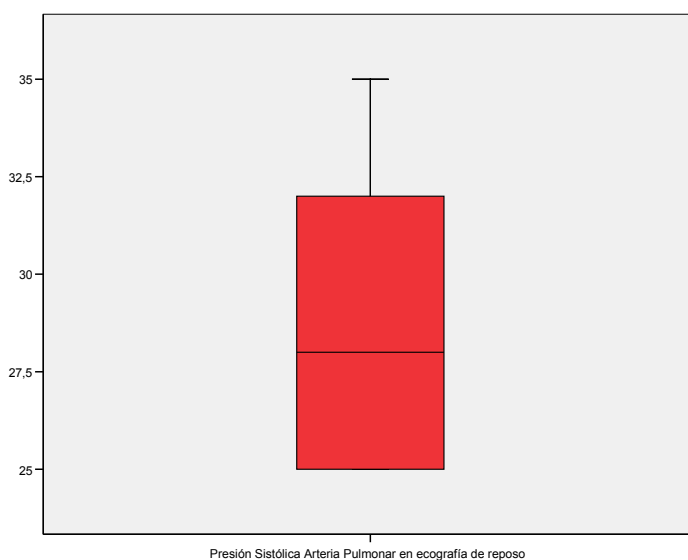


Figura 13: PAPs en reposo.

De las PAPs en reposo, 2 (4,9%) pacientes tuvieron una PAPs entre 20 y 25mmHg, 24 (58,6%) entre 25 y 30 mmHg y 15 (36,6%) entre 30 y35 mmHg.

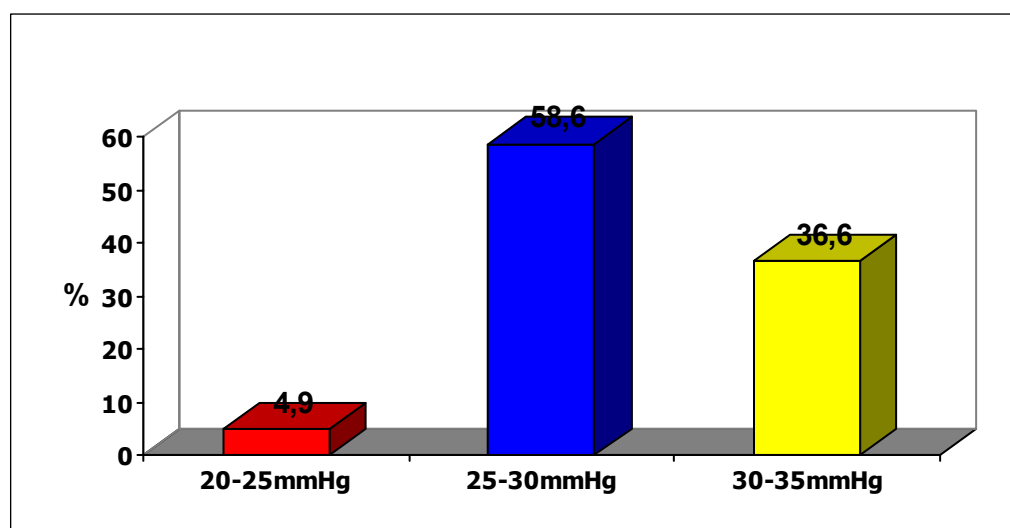


Figura 14: Distribución de las PAPs en reposo.

- Presión Sistólica en la Arteria Pulmonar con el ejercicio:

La PAPs media con el pico de esfuerzo físico fue de $46,4 \pm 13,3$ (30-85) mmHg, (figura 15).

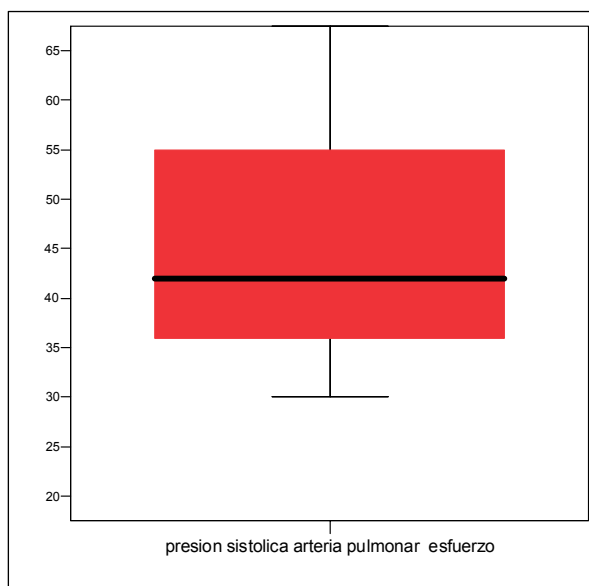


Figura 15: PAPs de esfuerzo.

Utilizando distintos puntos de corte de la PAPs, la prevalencia fue la siguiente: 31,7% cuando PAPs >50mmHg, el 24,4 % cuando PAPs >55mmHg, el 19,5% cuando PAPs>60 y 9,8 % cuando PAPs > de 65 mmHg, (figura16).

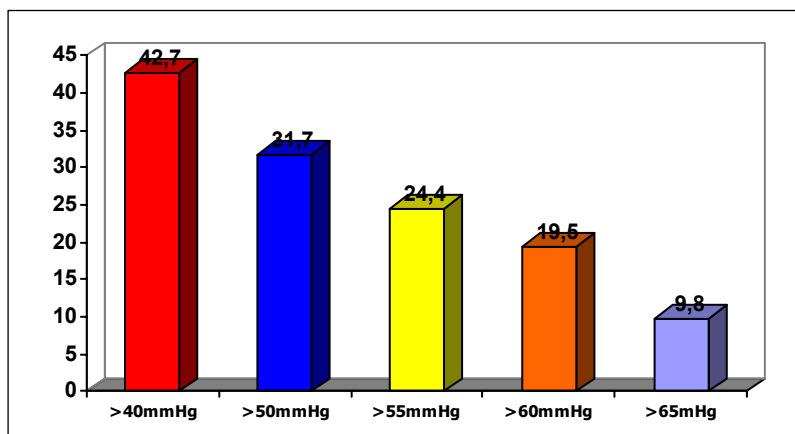


Figura 16: Distribución de PAPs de esfuerzo con diferentes puntos de corte.

- Aumento medio de presión con el esfuerzo:

Se observó un aumento de presión con el esfuerzo en todos los pacientes con una media de $16,7 \pm 9,8$ (5-50)mmHg, (figura 17).

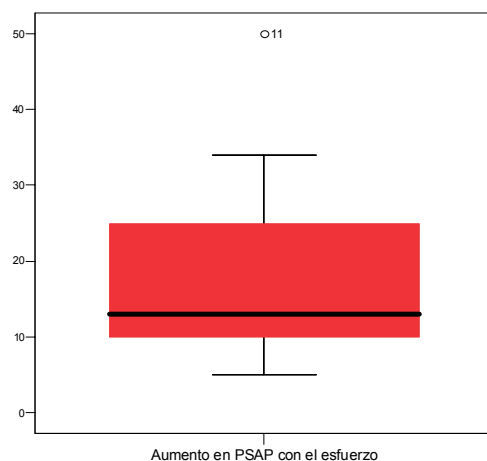


Figura 17: Aumento de la PAPs con el esfuerzo.

VI.2. CORRELACIÓN ENTRE LA PAPs CON EL ESFUERZO Y LAS VARIABLES POTENCIALMENTE RELACIONADAS.

La existencia de asociación entre la PAPs, y cada una de las variables cuantitativas que se consideró podían contribuir a explicarla, se determinó mediante un análisis de regresión lineal simple, previa confección de la correspondiente nube de puntos, lo que permitió construir las oportunas rectas de regresión. En caso de detectarse una relación lineal entre dos variables, se midió la fuerza de asociación entre las mismas mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson.

En el caso de variables cualitativas se realizó un análisis de la varianza de una vía (ANOVA) comparando las medias de la PAPs.

En ambos casos se consideró significativa una $p < 0,05$.

VI.2.1 VARIABLES CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS

- Edad:

Se observó una correlación significativa entre la edad al diagnóstico del paciente y la PAPs con el esfuerzo ($r = 0,35$; $p = 0,021$), (figura 18).

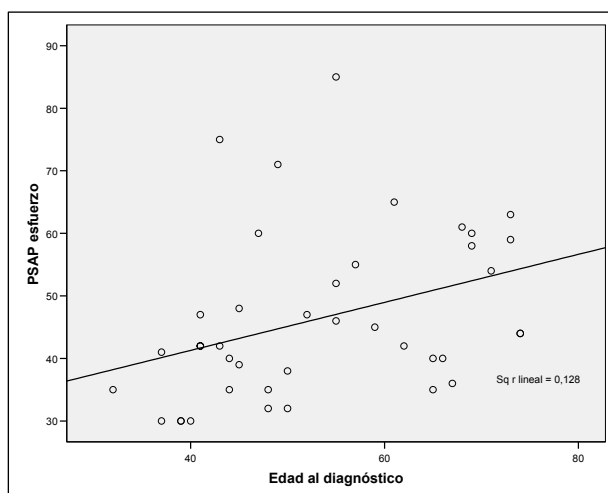


Figura 18: Correlación entre la PAPs de esfuerzo con la edad de diagnóstico.

- **Tiempo de evolución desde la primera manifestación de la enfermedad**

No se observó correlación significativa entre el tiempo de evolución desde la primera manifestación de la enfermedad y la PAPs con el esfuerzo.

- **Tiempo de evolución desde el diagnóstico de esclerodermia**

No se observó una correlación significativa entre el tiempo de evolución desde el diagnóstico de la esclerodermia y la PAPs con el esfuerzo.

- **Manifestaciones clínicas de la esclerodermia:**

- **Afectación Esofágica:** no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo en pacientes con y sin afectación esofágica.
- **Afectación Osteoarticular:** no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo en pacientes con y sin afectación osteoarticular.
- **Miopatía Inflamatoria:** no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo entre los pacientes con y sin miopatía inflamatoria.
- **Afectación Cardíaca:** no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo entre los pacientes con y sin afectación cardíaca, donde se incluyó el derrame pericárdico y/o la angina vasoespástica.

- **Afectación Intersticial**: no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo entre los pacientes con y sin afectación intersticial en el TACAR.
- **Fenómeno de Raynaud**: no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo entre los pacientes con y sin fenómeno de Raynaud.
- **Fenómeno de Raynaud grave**: observamos diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo entre pacientes con y sin fenómeno de Raynaud grave (54,3 VS 41,6mmHg; p 0,04) , (figura 19).

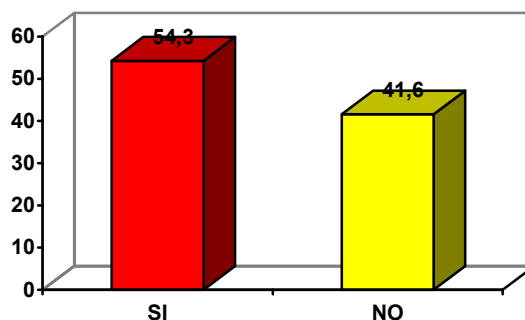


Figura 19: PAPs y fenómeno de Raynaud grave.

- **Parámetros inmunológicos:**

- **Anticuerpos antinucleares (ANA)**: no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo en pacientes con positividad de ANA.

- **Anticuerpos anticentrómero:** no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo en pacientes con anticentrómero positivos.
- **Anticuerpos anti- Scl 70:** no se observaron diferencias significativas en las PAPs con el esfuerzo en pacientes con anticuerpos anti Scl-70 positivos.

- **Pruebas funcionales respiratorias:**

- **DLCO:** Se observó una correlación lineal significativa entre la PAPs con el esfuerzo y la DLCO ($r = -0,4$; $p = 0,008$) (figura 20)

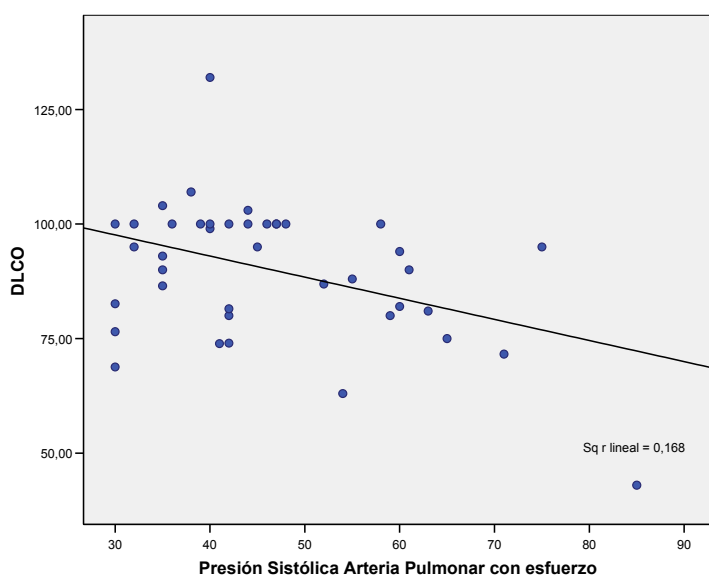


Figura 20: Correlación lineal entre la PAPs con el esfuerzo y la DLCO.

- **CVF:** no se observó correlación significativa entre la PAPs con el esfuerzo y la CVF.
- **CVF/DLCO:** no se observó correlación significativa entre la PAPs con el esfuerzo y el cociente CVF/DLCO.

- **Parámetros ecocardiográficos**

- **Estadío carga de esfuerzo de la OMS:** no se observaron diferencias significativas en la PAPs con el esfuerzo y el estadío de carga de trabajo alcanzado en la prueba de esfuerzo.
- **Frecuencia cardíaca alcanzada con el esfuerzo:** se observó una correlación lineal significativa entre la PAPs con el esfuerzo y la frecuencia cardíaca máxima alcanzada en el esfuerzo ($r = -0,32$; $p:0,37$), (figura 21).

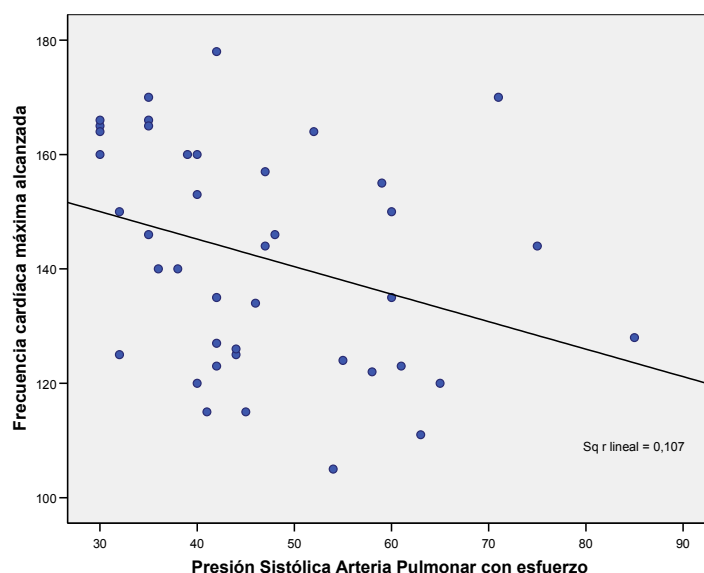


Figura 21: Correlación lineal entre PAPs esfuerzo Y Fc máxima

- **Marcadores bioquímicos:**

- **BNP:** se observó una correlación significativa entre los niveles de BNP y la PAPs de esfuerzo ($r= 0,31$; $p= 0,04$), (figura 20).

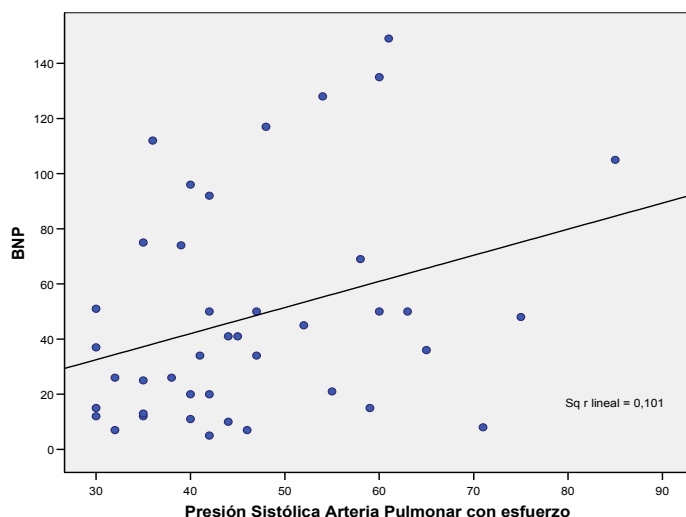


Figura 22: *Correlación lineal entre la PAPs con el esfuerzo y niveles de BNP.*

VI.2.2. REGRESIÓN MÚLTIPLE

Para conocer las variables, se hizo un análisis de regresión múltiple. Se incluyeron tanto las variables que mostraron una correlación significativa en el análisis univariante como las que no lo hicieron pero se consideraron de interés clínico a fin de controlar posibles factores confundentes.

El modelo que mejor explicó la PAPs incluyó la edad y los niveles de DLCO.

PSAP	Constante	β	P	MODELO	
				R ²	p
Edad	4,8	0,34	0,001	0,348	0,03
DLCO		-0,45	0,003		



VII. DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

La esclerodermia es una enfermedad autoinmune sistémica en la que a diferencia de otras enfermedades autoinmunes la afectación vascular es fundamental tanto desde el punto de vista clínico como patogénico, como se describió en el apartado (I.4.). Como consecuencia de ello, el fenómeno de Raynaud suele ser la manifestación clínica inicial en la mayoría de los casos y la más prevalente de las manifestaciones clínicas, y las complicaciones vasculares en forma de crisis renales, úlceras y necrosis digitales y desarrollo de HAP las que condicionan la mayor morbimortalidad de la enfermedad.

En la actualidad la HAP asociada a la esclerodermia es la complicación más grave que presentan estos enfermos. Hasta hace poco el diagnóstico de esta complicación se hacía en fase avanzadas de la enfermedad y además carecíamos de tratamientos que, no ya solo disminuyesen la mortalidad, sino controlasen o aliviasen sus síntomas.

La aparición en los últimos años de tratamientos como las prostaglandinas y sus derivados, los antagonistas de los receptores de las células endoteliales, los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa y el imatinib ha hecho cambiar de forma significativa la historia natural de la enfermedad, mejorando distintas variables asociadas a la misma como el T6MM, la clase funcional de la NYHA y parámetros hemodinámicos ecocardiográficos y funcionales respiratorios, así como disminuir de forma significativa la mortalidad.

Es por todo estos motivos por lo que los investigadores han dirigido su empeño a estudiar variables que permitan identificar a los pacientes en fases lo más

precoces posibles de la enfermedad. En este sentido, pruebas funcionales respiratorias como la DLCO y marcadores bioquímicos como el BNP y el NT-proBNP son herramientas muy útiles para sospechar la presencia de HAP en estos pacientes.

La HAP se define como una PAPm >25 mmHg en reposo o >30 mmHg en esfuerzo medida mediante cateterismo cardíaco derecho. Esta propia definición implica que existe un grupo de pacientes en los que el cateterismo cardíaco derecho es normal en reposo y sólo cuando se somete al paciente a la realización de un ejercicio físico mientras está monitorizado, la PAPm se eleva de forma patológica. Es además posible que este grupo de pacientes que presentan sólo criterios de HAP con el esfuerzo estén en fases más precoces de la enfermedad y que la elevación con el esfuerzo sea consecuencia de una disminución en la capacidad vasodilatadora pulmonar, entre otros factores.

El ecocardiograma-Doppler es la prueba de screening fundamental para el diagnóstico de HAP, incluida la asociada a esclerodermia. A partir de la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea presente en estos pacientes y mediante la fórmula de Bernoulli se puede calcular la PAPs, existiendo, como ya se mencionó en el apartado II.6.2.3., una buena correlación con los niveles de PAPm medidos por cateterismo cardíaco derecho.

Dados todos estos antecedentes nos planteamos varias preguntas:

- ¿Cómo se comporta la PAPs medida por ecocardiograma-Doppler con el esfuerzo físico en pacientes con esclerodermia?
- ¿Podría ser una prueba útil para el diagnóstico precoz de la HAP en pacientes con disnea de esfuerzo y PAPs de reposo normal?

- ¿ Existe correlación entre la PAPs con el esfuerzo con otros parámetros como la DLCO o el BNP?

Con objeto de responder a estas preguntas se diseñó este estudio realizado en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital San Cecilio de Granada en colaboración con el Laboratorio de Ecocardiografía del Servicio de Cardiología del mismo Hospital.

El estudio se planteó con un diseño de corte transversal con pacientes que se seleccionaron de forma sistemática. Como tal estudio de prevalencia, una de sus limitaciones, sería un posible sesgo de selección que impidiera extrapolar las conclusiones al conjunto de los pacientes con esclerodermia. No obstante, las características clínico-demográficas de la cohorte estudiada, como quedó reflejado previamente, son muy similares a las descritas en otros estudios (Ferri et al 2002). En todo caso, los diseños transversales resultan excelentes con finalidades descriptivas, para estimar la prevalencia del problema en estudio y determinar las características de los pacientes, permitiendo sugerir hipótesis etiológicas (Roca y Muñoz 1998).

Otra posible limitación en la interpretación de los resultados del estudio podría ser la variabilidad interobservador en la obtención de los datos ecocardiográficos. Para disminuir este sesgo el ecocardiograma-Doppler fue realizado siempre por el mismo cardiólogo, experto en ecocardiografía, que realiza su labor asistencial en el Laboratorio de Ecocardiografía de nuestro Hospital. Para intentar aumentar la sensibilidad de la prueba en los casos en los que no se observaba o era dudosa la presencia de regurgitación tricuspídea se administró suero salino agitado.

Se incluyeron a pacientes tanto formas limitadas como difusas de la enfermedad. El motivo de incluir a pacientes con formas difusas fue porque, si bien hasta hace poco se pensaba que la HAP era una complicación excepcional de estas formas y que en la mayoría de los casos era consecuencia de la presencia de una fibrosis pulmonar, resultados de recientes estudio indican que la presencia de HAP es igual de prevalente en ambas variantes, siendo además independiente de la presencia o no de neumopatía intersticial, (Launay et al 2007; Pope et al 2005).

También se incluyeron pacientes que habían seguido tratamiento con prostaglandinas intravenosas, sildenafil o bosentan para el tratamiento del fenómeno de Raynaud grave siempre y cuando se hubiera suspendido en los 3 meses previos. Dado que uno de los mecanismos involucrados en el desarrollo de HAP es la vasoconstricción, como se comentó en el apartado de la etiopatogenia de la HAP, y este mecanismo es común al del fenómeno de Raynaud, incluimos a todos los pacientes con fenómeno de Raynaud incluidos los graves, con objeto de valorar también si en este grupo el comportamiento en el esfuerzo de la PAPs era similar. Aunque el tratamiento previo con fármacos que potencialmente modifican la PAPs pudiera haber modificado los resultados del ecocardiograma-Doppler de esfuerzo, el periodo mínimo necesario que se consideró de "lavado" fue de 3 meses, con el que pensamos que no hubo interferencia.

1. PREVALENCIA DE HAP DE ESFUERZO POR ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER

En este trabajo hemos observado un aumento en la PAPs con el esfuerzo en todos los pacientes con una media de $16,7 \pm 9,8$ mmHg (5-50 mmHg) con una prevalencia de HAP inducida por el esfuerzo variable dependiendo del punto de corte

utilizado para su definición, siendo del 42% si PAPs>40mmHg, 31,7% si PAPs>50mmHg, 24,4% si PAPs>55mmHg, 19,5% si PAPs> 60mmHg y 9,8% si PAPs>65mmHg.

Si comparamos los resultados obtenidos en este estudio con los de Collins et al (Collins et al 2005) o los de Alkateb et al (Alkateb et al 2006) observamos algunas diferencias.

Collins et al (Collins et al 2005) practicaron ecocardiograma-Doppler de esfuerzo a 51 pacientes con enfermedades autoinmunes, 17% con esclerodermia difusa, 20% con síndrome de CREST y el resto con Lupus Eritematoso Sistémico. El 62,7% estaban en clase funcional II de la OMS , con una media de 362 metros recorridos en el T6MM. En el estudio funcional respiratorio la DLCO media fue del 72,9% y en el ecocardiograma-Doppler de reposo la PAPs media fue de 24,3 +/- 8,3 mmHg. Para la prueba de esfuerzo se utilizó el protocolo de Bruce o Naughton modificado, utilizando el flujo de regurgitación tricuspídea y la fórmula de Bernoulli para calcular la PAPs en el pico máximo de ejercicio, asumiendo una presión en aurícula derecha fija de 10mmHg. Utilizando como punto de corte para el diagnóstico de HAP una PAPs >30mmHg, el 78% de los pacientes con esclerodermia difusa, el 70% con CREST y el 78% con LES cumplían criterios diagnósticos; cuando el punto de corte se subía a una PAPs >35mmHg la prevalencia de HAP con el esfuerzo era del 44, 40 y 56% respectivamente y si el punto de corte de la PAPs se subía a >55mmHg la prevalencia disminuía al 11, 10 y 9%. Estos resultados son significativamente menores a los obtenidos en nuestro estudio. El pequeño tamaño muestral, la inclusión de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y diferencias metodológicas como las pruebas de esfuerzo utilizadas pueden haber influido en los resultados.

La prevalencia obtenida en nuestro estudio es muy parecida a la de Alkotob et al (Alkotob et al 2006) que estudiaron a 65 pacientes con esclerodermia, tanto con formas limitada como difusa. La DLCO media de los pacientes del estudio era de 59 ± 19 % del predicho. Para la prueba de esfuerzo se utilizó el protocolo de Bruce. El 24% tenían datos de fibrosis pulmonar en el TACAR torácico, sin que se observaran diferencias en la PAPs de esfuerzo en este grupo de pacientes. Se observó un incremento medio en la PAPs de 14 ± 8 mmHg, con una prevalencia de HAP de esfuerzo definida por PAPs >40 mmHg del 46%. No estudiaron la prevalencia usando otros puntos de corte.

De los resultados de este estudio se concluye que en los pacientes con esclerodermia tanto en su forma limitada como difusa presentan un aumento de la PAPs tras ejercicio físico medida por ecocardiograma-Doppler. El punto de corte de la PAPs con el esfuerzo para el diagnóstico de HAP no está bien establecido. Parece evidente que el valor de 35 mmHg de la definición por cateterismo cardíaco, utilizada por Collins et al (Collins et al 2005) es muy baja, con una prevalencia de HAP muy superior a la esperada en este grupo. Es muy probable, por tanto, que no todos estos pacientes tengan alto riesgo de desarrollar HAP de reposo o cumplir criterios si se hiciese un cateterismo de esfuerzo; en este sentido nuestro grupo ha publicado los resultados preliminares de estudio, concluyendo que deberían subirse los límites de la PAPs con el esfuerzo posiblemente a $>50-55$ mmHg (Callejas et al 2006, Callejas et al 2007).

A partir de estos resultados se derivan varios interrogantes

- ¿Qué pacientes de los que tienen HAP de esfuerzo en el ecocardiograma-Doppler desarrollarán HAP de reposo y en cuánto tiempo?

- ¿Qué relación existe entre la PAPs determinada por ecocardiograma-Doppler con la PAPm tanto en reposo como en el esfuerzo por cateterismo cardíaco?
- ¿Cuál es el punto de corte de la PAPs por ecocardiograma-Doppler a partir de la cual sería conveniente hacer un cateterismo cardíaco derecho de esfuerzo?
- Otras variables como la clase funcional, el T6MM, los niveles de DLCO y BNP, junto a la PAPs de esfuerzo ¿Ayudarían a identificar mejor a los pacientes de riesgo ¿

Aunque el diseño de este estudio no fue concebido para responder a estos interrogantes y es necesario un seguimiento de toda la cohorte para poder extraer conclusiones significativas, si podemos avanzar que al grupo de pacientes (n=4) que presentaron cifras de PAPs > 65mmHg con el esfuerzo se les aconsejó hacer cateterismo cardíaco derecho basal y de esfuerzo. Todos los pacientes tuvieron PAPm normales y 3/4 tuvieron PAPm con el esfuerzo superior a 30mmHg, permitiendo sentar el diagnóstico de HAP e iniciar un tratamiento (Callejas et al en prensa). En el ecocardiograma-Doppler de control realizado a los 12 meses, 2/4 (50%) tenían ya criterios ecocardiográficos de HAP de reposo, con PAPs >35mmHg (Callejas et al 2007)

2. VARIABLES RELACIONADAS CON LA PAPs DE ESFUERZO

En este apartado hemos pretendido investigar las características clínico-demográficas, los marcadores bioquímicos y variables de las pruebas funcionales respiratorias y del ecocardiograma-Doppler asociadas con la PAPs de esfuerzo.

Para ello hemos utilizado la PAPs obtenida tras el pico de esfuerzo máximo y la presencia o no de HAP de esfuerzo utilizando distintos puntos de corte de la PAPs.

2.1. VARIABLES CLINICO-DEMOGRAFICAS ASOCIADAS A LA ESCLERODERMIA

Mediante análisis de correlación lineal simple hemos observado una correlación positiva entre la edad del paciente y la PAPs con el esfuerzo. No hemos observado diferencias significativas con el tiempo de evolución desde la primera manifestación de la enfermedad ni con el tiempo desde el diagnóstico. Mediante test de comparación de medias hemos observado que los pacientes con fenómeno de Raynaud grave presentaban de forma significativa mayor valor en la PAPs; no se observaron diferencias significativas con otras manifestaciones de la enfermedad como la afectación esofágica, articular ni pulmonar en forma de neumopatía intersticial.

2.1.1. Edad

La edad ha sido identificada como factor de riesgo para el desarrollo de HAP en pacientes con esclerodermia. En el estudio de Chang et al (Chang et al 2006) en 361 pacientes sin HAP en el ecocaridograma-Doppler basal, el 26% presentaron HAP leve-moderada y 13,6% HAP severa durante el seguimiento; tanto la edad al diagnóstico como la edad a la primera manifestación de la enfermedad, generalmente el fenómeno de Raynaud, fueron significativamente mayores en los pacientes que desarrollaron HAP leve-moderada o grave; en el análisis multivariante, la edad fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que presentaron HAP severa. En otro estudio epidemiológico dirigido a valorar la influencia de la edad en la aparición de HAP en pacientes con esclerodermia Schachna L et al (Schachna et al 2003)

valoraron un total de 849 pacientes que reunían criterios de la ACR para el diagnóstico de esclerodermia, 274 con HAP definida por una PAPs >35mmHg en el ecocardiograma-Doppler. El inicio de la enfermedad se consideró cuando apareció el primer dato clínico de la misma, generalmente el fenómeno de Raynaud. De los resultados destacar que la edad al inicio de la enfermedad fue un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, de tal forma que hubo un incremento del 50% de riesgo por cada 10 años desde el inicio de la enfermedad después de ajustar por otras variables; los pacientes mayores de 60 años tenían el doble de riesgo que los que el inicio de la enfermedad era <60 años.

No existen datos en la literatura de la posible relación entre la edad y la PAPs con el esfuerzo en pacientes con esclerodermia. Nosotros hemos observado una correlación lineal significativa entre las 2 variables ($r = 0,35$; $p = 0,021$).

El porqué de esta asociación de la edad con el incremento en el riesgo de HAP en pacientes con esclerodermia es desconocido. Al igual que las resistencias vasculares sistémicas, las resistencias vasculares pulmonares se incrementan con la edad (Rich et al 1989), probablemente como consecuencia de una reducida "compliance" del lecho vascular pulmonar. En pacientes con esclerodermia, la edad puede promover el desarrollo de HAP por varios mecanismos. Primero, la edad tiende a reducir la liberación de óxido nítrico desde el endotelio vascular con disminución de la relajación dependiente de acetilcolina. Segundo, la lesión endotelial, posiblemente como resultado de la generación de exceso de radicales libres y un defecto en los mecanismos de reparación, aumenta con la edad. Tercero, se producen con la edad cambios en la reactividad inmune incluyendo proliferación aberrante de células T e incremento en la producción de autoanticuerpos.

2.1.2. Fenómeno de Raynaud

Como ya se comentó con anterioridad tanto el fenómeno de Raynaud como la HAP comparten mecanismos etiopatogénicos comunes. Así, entre los factores que promueven la vasoconstricción se incluyen la hiperactividad de los receptores alfa-2, incremento en la producción de endotelina-1, aumento de la actividad de la tirosin-quinasa de las células endoteliales y, alteración en la serotonina y angiotensina- II.

Steen y Medsger (Steen y Medsger 2003) determinaron los factores que podían predecir el desarrollo de HAP en pacientes con forma limitada de esclerodermia. Para ello comparan 106 pacientes con esclerodermia e HAP con 106 controles con esclerodermia sin HAP. Los pacientes con HAP presentaban fenómeno de Raynaud más grave que los pacientes sin HAP, con aparición de úlceras digitales.

En nuestro estudio hemos observado que los pacientes que presentaron fenómeno de Raynaud grave definido por la aparición de úlceras o la necesidad de prostaglandinas, sildenafil o bosentan para su control y que representaban el 20% del total de la muestra, presentaban de forma significativa cifras más elevadas de PAPs con el esfuerzo (54,3 vs 41,6; $p=0,04$).

No existen estudios publicados en los que se haya estudiado esta relación y los mecanismos involucrados son desconocidos. No obstante se podría hipotetizar que los pacientes con fenómeno de Raynaud grave presentasen una forma más grave de afectación vascular y que ello de alguna manera pudiese producir una disminución en la vasodilatación inducida con el esfuerzo, con el consiguiente incremento en la PAPs.

2.2. VARIABLES RELACIONADAS CON LAS PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS.

Las pruebas funcionales respiratorias incluyendo la DLCO, KCO, CVF, TLC y el cociente CVF/DLCO son fundamentales en el diagnóstico precoz de las complicaciones pulmonares de la esclerodermia, tanto en su forma de alveolitis fibrosante como de HAP. En los pacientes con esclerodermia la DLCO está baja en el momento del diagnóstico de la HAP aislada y una reducción en los test seriados puede anticipar al inicio clínico de la HAP.

La DLCO media fue de 90,03 +/- 14,95 % (43-132) del predicho y el cociente CVF/DLCO de 1,17 +/- 0,2 (0,86-1,81) en nuestro estudio. Observamos una correlación significativa entre las cifras de PAPs con el esfuerzo y los niveles de DLCO. No hemos encontrado correlación, sin embargo, con el cociente CVF/DLCO.

En el estudio de Alkotob et al (Alkotob et al 2006), aunque la DLCO media era menor a la de nuestro estudio (59 +/- 19), los autores observaron una correlación significativa con la PAPs. Por el contrario, Collins et al (Collins et al 2005) no observaron correlación en los pacientes de su estudio con una DLCO media de 72,9 +/- 14.

Creemos que la asociación entre la DLCO y la PAPs de esfuerzo es muy interesante y vendría nuevamente a refrendar la necesidad de hacer test de esfuerzo en pacientes con esclerodermia y DLCO baja sin evidencia de HAP en el ecocardiograma-Doppler de reposo. Aunque no se puede concluir con este estudio un punto de corte de la DLCO a partir del cual indicar la realización de la prueba de esfuerzo, si se puede extrapolar que a los pacientes con esclerodermia y DLCO baja debería realizarse una prueba de esfuerzo y que el resultado podría ser útil para

seleccionar con posterioridad a los pacientes a los que se aconsejaría realizar un cateterismo de esfuerzo.

La ausencia de correlación entre la PAPs con el cociente CVF/DLCO en nuestro estudio puede estar motivado, entre otros motivos, por la exclusión de pacientes con TLC baja o con fibrosis establecida en el TACAR.

2.3. VARIABLES BIOQUÍMICAS: BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE.

Como se hizo referencia con anterioridad tanto el Brain Natriuretic Peptide (BNP) como su parte inactiva N-terminal (NT-pro BNP) se han correlacionado con distintas variables relacionadas con la HAP como el grado de disfunción ventricular derecha (Nagaya et al 1998), la clase funcional (Leuchte et al 2004) y el test de 6 minutos marcha (T6MM) (Fijalkowska et al 2006). Además, tanto los niveles basales plasmáticos de BNP y NT-pro BNP como su incremento durante el seguimiento son considerados como marcadores pronósticos independientes en pacientes con HAP primaria (Nagaya et al 2000; Fijalkowska et al 2006) y se ha observado un descenso en los niveles en pacientes que evolucionaron favorablemente con tratamiento médico (Andreassen et al 2006).

En este estudio hemos observado una correlación significativa entre los niveles de BNP con la PAPs de esfuerzo ($r= 0,31$; $p= 0,04$).

La correlación entre estos marcadores bioquímicos y los parámetros hemodinámicos no está bien establecida. Andreassen et al (Andreassen et al 2006) estudiaron a 61 pacientes con HAP precapilar de diferentes etiologías, 12 de ellos con

esclerodermia y observaron una correlación significativa entre los niveles de NT-pro-BNP con la PAPm y las resistencias vasculares pulmonares por cateterismo cardíaco derecho y con la PAPs por ecocardiografía-Doppler.

Al igual que ocurría con la DLCO, pensamos que la asociación entre los niveles de BNP y la PAPs de esfuerzo es muy interesante y vendría nuevamente a refrendar la necesidad de hacer test de esfuerzo en pacientes con esclerodermia y BNP elevados sin evidencia de HAP en el ecocardiograma-Doppler de reposo. Aunque no se puede concluir con este estudio un punto de corte del BNP a partir del cual indicar la realización de la prueba de esfuerzo, si se puede extrapolar que a los pacientes con esclerodermia y BNP elevados debería realizarse una prueba de esfuerzo y que el resultado podría ser útil para seleccionar con posterioridad a los pacientes a los que aconsejar realizar un cateterismo de esfuerzo.



VIII. CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con Esclerosis Sistémica, en nuestro medio, presentan un aumento en la Presión Arterial Pulmonar Sistólica medida por ecocardiografía-Doppler en el pico máximo de esfuerzo tras la realización de un test de ejercicio.
2. La prevalencia de Hipertensión Arterial Pulmonar inducida por el esfuerzo es alta y varía dependiendo del punto de corte utilizado para su definición.
3. Los principales factores relacionados con la Presión Arterial Pulmonar Sistólica con el ejercicio de los pacientes con Esclerosis Sistémica en nuestro estudio son la edad al diagnóstico de la enfermedad y la presencia de un fenómeno de Raynaud grave.
4. En los pacientes con Esclerosis Sistémica en nuestro medio hemos observado una correlación entre la Presión Sistólica en la Arteria Pulmonar de esfuerzo con los niveles de Brain Natriuretic Peptide (BNP) y con la Difusión de monóxido de carbono (DLCO).
5. Aunque son necesarios estudios de seguimiento a largo plazo para poder obtener conclusiones definitivas respecto al valor del ecocardiograma de esfuerzo en el diagnóstico precoz de la Hipertensión Arterial Pulmonar asociada a la Esclerosis Sistémica, pensamos que debe ser considerada como una nueva herramienta diagnóstica no invasiva en la selección de los pacientes a los que aconsejar la realización de un cateterismo cardíaco.



IX. BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

Abu-Sakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J Rheumatol.* 1995;22:2100-2

Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al.. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122:524-7

Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al.. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999;353:1579-83

Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2006;130:176-81

Allanore Y, Bordieri D, Meune C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptides as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003;48:3503-8

Allanore Y, Avouac J, Wipff et al. New therapeutic strategies in the management of systemic sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:607-15

Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S et al. N-terminal Pro B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006;98:525-9.

Assous N, Allanore Y, Batteux F et al. Prevalence of antiphospholipid antibodies in systemic sclerosis and association with primitive pulmonary arterial hypertension and endothelial injury. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:199-204

Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, et al.. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol.* 2003;78: 139-45.

Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007;28:43-57

Avouac J, Guerini H, Wipff J et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1088-92

Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:35S-62S

Badesch DB, Mc Laughlin VV, Delcroix M et al. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 04;43:56S-61-S

Barman SA. Vasoconstrictor effect of endothelin-1 on hypertensive pulmonary arterial smooth muscle involves Rho- Kinase and Protein Kinase C. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;27

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

Barst R, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2049-56

Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al.. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*

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

Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al.. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:2115-25.

Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl 1:40-7

Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski S et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Suppl 1:40-7

Barst RJ, Nerije R, Simonneau G et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil *Eur Respir J* 2006 ;28 :1195-203

Barst RJ, Mc Goon M, Mc Laughlin VV et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2119-25

Benza RL, Rayburn B, Tallaj J et al. Efficacy of a combination of oral bosentan and continuous subcutaneous infusion of treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A174

Benza R, Rayburn B, Tallaj J et al. Long-term efficacy of continuous subcutaneous infusion of treprostinil in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A203

Benza RL, Mehta S, Keogh A et al. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension discontinuing bosentan. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:63-9

Benza RL, Park MH, Keogh A et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:437-46

Besterman E.. Atrial septal defects with pulmonary hypertension. *Br Heart J*. 1961;23:587-98.

Borgeson DD, Seward JB, Miller FA Jr, et al.. Frequency of Doppler measurable pulmonary artery pressures. *J Am Soc Echocardiogr*. 1996;9:832-7.

Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary Arterial Hypertension: The Key Role of Echocardiography. *Chest* 2005;127:1836-43

Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM.. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159-65.

Callejas JL, Moreno E, Martín P et al. Pulmonary hypertension and exercise echocardiography 2006;7:261-2

Callejas JL; Moreno E, Martín P et al. Stress-induced pulmonary systolic hipertensión in patients with scleroderma. *Chest* 2007;131:1267

Camacho AF, Escribano P, Tello de Meneses R et al. Transition from prostacyclin to bosentan in five patients with severe pulmonary hipertensión: the switch is posible. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:737-9

Castro O, Hoque M, Brown BD.. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood*. 2003;101:1257-61

Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Current Opinion in Rheumatology* 2004, 16:723–732

Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33:269-75.

Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33:269-74

Chang H, Wu GJ, Wang SM, Hung CR. Plasma endothelin levels and surgically correctable pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 450– 458.

Channick R, Badesch DB, Tapson VF, et al.. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20:262-3

Channick RN, Oschewski H, Seeger W, et al. Safety and efficacy on inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1433-7

Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al.. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine-associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2004;59:446-8

Chizzolini C. Update on pathophysiology of scleroderma with special reference to immunoinflammatory events. *Ann Med* 2007 ;39 :42-53

Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al.. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:70-5.

Clements PJ, Furst DE.. *Systemic Sclerosis*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996

Clements PJ, Roth MD, Elashoff R et al. Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2007;7:

Clozel M, Breu V, Gray GA, et al.. In vivo pharmacology of Ro 462005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1993;22:S377-9

Cohen AH, Hanson K, Morris K, et al.. Inhibition of cyclic 3'-5' guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase selectively vasodilates the pulmonary circulation in chronically hypoxic rats. *J Clin Invest.* 1996;97:172-9

Cooke JP, Marshall JM. Mechanisms of Raynaud's disease. *Vasc Med* 2005 ;10 :293-307

Coleiro B, Marchall SE, Denton CP et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology* 2001;40:1038-43

Collins N, Bastian B, Jones C, Morgan R, Reeves G. Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database: Pulmonary Hypertension Assessment and Screening Evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiography* 2006;19:

Collins N, Bastian B, Jones C, Morgan R, Reeves G. Abnormal pulmonary vascular responses in patients registered with a systemic autoimmunity database: Pulmonary Hypertension Assessment and Screening Evaluation using stress echocardiography (PHASE-I). *Eur J Echocardiography* 2006;7:439-46

Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology. Recommendations for Task Force Creation and Report Production A document for Task

Force members and expert panels responsible for the creation and production of Guidelines and Expert Consensus Documents Committee for Practice Guidelines (CPG) of the European Society of Cardiology; 2003

Corbin JD, Francis SH.. Cyclic GMP phosphodiesterase-5: target of sildenafil. *J Biol Chem.* 1999;274:13729-32.

Cotrim C, Simoes O, Loureiro MJ, Cordeiro P, Lopes L, Almeida S, et al. Stress echocardiography in the evaluation of exercise physiology in patients with severe arterial pulmonary hypertension. New methodology. *Rev Port Cardiol.* 2005 Dec;24(12):1451-60

Cotrim C, Simoes O, Loureiro MJ. Et al. Stress echocardiography in the evaluation of exercise physiology in patients with severe arterial pulmonary hypertension. New methodology. *Rev Port Cardiol.* 2005 Dec;24(12):1451-60

Cowan KN, Heilbut A, Humpl T, et al.. Complete reversal of fatal pulmonary hypertension in rats by a serine elastase inhibitor. *Nat Med.* 2000;6:698-702

Cruz M, Gonzalez F, Troncoso E et al. Detection of coronary cold induced ischaemia by cardiac SPECT with 99 mTc tetrofosmin in a patient with limited scleroderma. *Med Clin (Barc)* 2000;115:758-9

Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol* 1992; 11:483–485

Daliento L, Somerville J, Presbitero P, et al.. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J.* 1998;19:1845-55

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9

D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al.. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9

Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al.. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004;23:637-48

Dawson A, Elias DJ, Rubenson D, et al.. Pulmonary hypertension developing after alglucerase therapy in two patients with type 1 Gaucher disease complicated by the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 1996;125:901-4

Del Papa N, Colombo G, Fracchiolla N et al. Circulating endothelial cells as a marker of ongoing vascular disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2004;50:1296-304

Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al.. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 2000;67:737-44

Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al.. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997;36:239

Denton CP, Humbert M, Rubin LJ et al. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1336-40

Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, et al.. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest* 2001; 120:801-8

Dorfmuller P, Perros F, Balabanian K, et al.. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003;22:358-63.

Du L, Sullivan CC, Chu D, et al.. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;348:500-9.

Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al.. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2001;108:1141-50.

Eisenberg PR, Lucore C, Kaufman L, et al.. Fibrinopeptide A levels indicative of pulmonary vascular thrombosis in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1990;82: 841-7.

Ewert R, Opitz C, Wensel R, et al.. Iloprost as inhalational and intravenous long-term treatment of patients with primary pulmonary hypertension. Register of the Berlin Study Group for Pulmonary Hypertension. *Z Kardiol* 2000;89:987-99

Eysmann SB, Palevsky HI, Reichel N, et al.. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989;80:353-

Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hipertensión. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65

Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al.. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2001;345:1465-72.

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

Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006;129:1313-21)

Fishman AP.. Primary pulmonary arterial hypertension: a look back. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:S2-4.

Fonollosa V, Selva A, Lima J et al. Anticardiolipin antibodies in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:133-4.

Fonseca C; Renzoni E, Sestini P et al. Endothelin axis polymorphisms in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3034-42

Friedman R, Mears JG, Barst RJ.. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997;96:2782-4.

Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud´s phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005;8:2980-5

Furst DE.. Rational therapy in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12:540

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

Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al.. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1380-6

Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al.. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1380-6.

Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al.. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.

Galie N, Manes A, Branzi A.. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med*. 2003;2:123-37

Galie N, Manes A, Branzi A.. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37

Galie N, Manes A, Branzi A.. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:1037-49

Galie N, Manes A, Uguccioni L, et al.. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998;114 3 Suppl:S184-94

Galie N, Manes A, Uguccioni L, et al.. Primary pulmonary hypertension: insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998;114 3 Suppl:S184-94

Galie N, Seeger W, Naeije R, et al.. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S81-8

Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L.. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *JACC*. 2004;43 Suppl: S81-8.

Galie N, Ussia G, Passarelli P, et al.. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995;75:A55-62.

Galie N, Humbert M, Vachiéry JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502

Gayraud M. Raynaud´s phenomenon. *Joint Bone Spine* 2007;74:1-8

Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;13:1412-3

Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;33:1488-96.

Gibbs JSR, Higenbaltam T: Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. *Heart* 2001;86:1-13

Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA et al. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant* 2005;24:1626-31

Gladman DD, Kung TN, Siannis F et al. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *J Rheumatol* 2005 ;32 :1481-7

Gomberg-Maitland M, Mc Laughlin VV, Gulati M et al. Efficacy and safety of sildenafil added to treprostinil in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2005;96:1334-6

Goto K. Basic and therapeutic relevance of endothelin-mediated regulation. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 1219– 1230.

Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, et al.. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic failure. *Can Med Assoc J.* 1985;132:919-23.

Hasegawa M, Sato S, Yanaba K, Komura K et al. Autoantibodies against phosphatidylserine-prothrombin complex in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1514–17

Hatano S, Strasser T.. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.

Hayakawa I, Shirasaki F, Hirano T et al. Successful treatment with sildenafil in systemic sclerosis patients with isolated pulmonary arterial hypertension: two case reports. *Rheumatol Int* 2006;26:270-3

Hesselstran 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. *Rheumatol* 2005;44:366-71

Higenbottam TW, Butt AY, Dinh-Xuan AT, et al.. Treatment of pulmonary hypertension with the continuous infusion of a prostacyclin analogue, iloprost. *Heart.* 1998;79:175-9

Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al.. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group [see comments]. *Circulation.* 1997;95: 1479-86.

Hoeper M, Oudiz R, Peacock A, et al.. End-points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S48-55.

Hoeper MM, Niedermeyer J, Hoffmeyer F, et al.. Pulmonary hypertension after splenectomy? *An InternMed.*1999;130:506-9

Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, et al.. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:176-82.

Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003;22:330-4

Hoeper MM, Rubin LJ. Update in pulmonary hypertension 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173(5):499-505.

Hoffman JE, Rudolph AM.. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol.* 1985;16:634-53.

Humbert M, Barst RJ, Robbins IM et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension : BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353-9

Humbert M, Labrune P, Simonneau G, et al.. Pulmonary arterial hypertension and type I glycogen storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J.* 2002;20:59-65.

Humbert M, Morrell N, Archer S, et al.. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *JAmCollCardiol*.2004;43:S13-24.

Humbert M, Nunes H, Sitbon O, et al.. Risk factors for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2001;22:459-75.

Ihn H, Sato S, Fujimoto M, et al. Measurement of anticardiolipin antibodies by ELISA using α_2 -glycoprotein I (α_2 -GPI) in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 1996; 105:475–479

Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patients data. *Am J Med* 2005;118:2-10

Jonsson H, Nived O, Sturfelt G. The effect of age on clinical and serological manifestations in unselected patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988; 15:505–509

Ikeda D, Tsujino I, Ohira H et al. Addition of oral sildenafil to beraprost is a safe and effective therapeutic option for patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;45:286-9

Johnson RF, Loyd JE, Mullican AL et al. Long-term follow-up after conversion from intravenous epoprostenol to oral therapy with bosentan or sildenafil in 13 patients with pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:363-9

Kahaleh MB, LeRoy EC.. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity*. 1999;31:195-214

Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-50

Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Du Boutin LTH, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2006;54(1):184-91

Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al.. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169:977-83.

Kidd L, Driscoll D, Gersony W et al.. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation.* 1993;87:138-51

Kim NS, Channick R, Rubin LJ.. Successful withdrawal of chronic epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2003;124:1612-5

Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al.. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:S73-80.

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

Kyndt X, Launay D, Hebbar M, et al. Influence of age on the clinical and biological characteristics of systemic scleroderma. *Rev Med Interne* 1999; 20:1088–1092

Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. Nat Genet. 2000;26:81

Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. Nat Genet. 2000;

LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001;28:1573-6

Launay D, Mouthon L, Hachulla E et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. J Rheumatol 2007;34:-1005-11

Langleben D, Hirsch AM, Shalit E et al. Sustained symptomatic, functional, and hemodynamic benefit with the selective endothelin-A receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. Chest 2004;126:1377-81

Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:764-70

Leuchte HH, Holzzapfel M, Baumgartner RA et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2004;43:764-70

Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Neurohr C, Vogeser M, Behr J. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2368-74.

Ley S, Kreitner KF, Fink C, et al.. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol*. 2004;14:359-68

Lunze K, Gilbert N, Mebus S et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. *Eur J Clin Invest* 2006;36:32-8

MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, et al.. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40: 453-9

Magnant J, Diot E. Systemic sclerosis:epidemiology and environmental factors. *Presse Med* 2006;35:1894-901

Manes A, Tantini B, Galie N, et al.. Effects of sildenafil on growth and viability of cultured human pulmonary artery smooth muscle cells. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:223A

Marie I, Hatron PY, Levesque H, et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78:139–147

Marie I. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med* 2006;35:1952-65

Mathew R, Huang J, Gewitz MH. Caveolin-1 and eNOs interrelationship: a new perspective in pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Rev* 2007;15:143-9

Mayes MD. Endothelin and endothelin receptor antagonist in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum* 2003;48:1190-99

Mc Donald SL, Rubens MB, Hansell DM, Copley SJ, Desai SR, du Bois RM et al. Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 2001;221:600-5

Mc Laughlin VV, Oudiz RJ, Frost A et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-63

McLaughlin VV, Sitbon O, Rubin L, et al.. The effect of first-line Bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A442.

McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, et al.. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N Engl J Med*. 1998;338:273-7.

McLaughlin VV, Shillington A, Rich S.. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.

McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006;36:10-5

McKendry RJ. Influence of age at onset on the duration of treatment in idiopathic adult polymyositis and dermatomyositis. *Arch Intern Med* 1987; 147:1989–1991

McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al.. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802

Mehta S. Drug therapy for pulmonary arterial hypertension: what's on the menu today? *Chest* 2003;124:2045-9.

Miyamoto S Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:487-9

Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al.. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161: 487-92.

Moore TL, Vail A, Herrick AL. Assessment of digital vascular structure and function in response to bosentan in patients with systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 2007;46:363-4

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

Mukerjee D, St George D, Knight C, et al.. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004;43:461-6

Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2003;97:1230-6

Naeije R.. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss Medical Weekly*. 2003;133:163-9.

Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increased in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:202-8

Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al.. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000;102:865-70

Negi VS, Tripathy NK, Misra R, et al. Antiendothelial cell antibodies in scleroderma correlate with severe digital ischemia and pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 1998;25:462–466

Neumayer U, Stone S, Somerville J.. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J*. 1988;19:1573-82

Nootens M, Kaufman E, Rich S.. Short-term effectiveness of nifedipine in secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1993;71:1475-6.

Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K et al. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum* 2006;36:173-81

O'Callaghan CA. Renal manifestations of systemic autoimmune disease: diagnosis and therapy. *Nephron Ther* 2006;2:140-51

Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992;35:95-100

Sacks DG, Okano Y, Steen VD et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol.* 1996 Apr;23(4):639-42

Oldfiel V, Lyseng-Williamson KA. Bosenta: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6:189-208

Olschewski H, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9

Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, et al.. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:24-9.

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

Paciocco G, Martínez FJ, Bossone E et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:647-52

Passaleva A, Massai G, Matucci-Cerinic M et al. Immunological abnormalities in a group of patients with limited cutaneous systemic sclerosis and prominent vascular disease. *Autoimmunity* 1990;6:283-91

Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Int Med* 2006;145:152-3

Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al.. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76

Peacock A, Naeije R, Galie N, et al.. End-points for clinical trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:947-53.

Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, et al.. Neonatal pulmonary hypertension: urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. 2001;344:1832-8.

Peltomaa R, Leirisalo-Repo M, Helve T, et al. Effect of ageon 3 year outcome in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:638–643

Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al.. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 2003;111:1339-46

Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al.. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; Suppl S:S25-32

Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, et al.. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry [see comments]. *Circulation.* 1989;80:1198-206.

Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, et al. Antiendothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo-capillary impairment. *Clin Exp Rheumatol* 1998; 16:527–532

Plastiras SC, Vlachoyiannopoulos PG, Tzelepis GE. Mycophenolate mofetil for interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatology* 2006;45:1005-8

Pope JL, Lee P, Baron M et al. Prevalence of elevated pulmonary arterial pressures measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2005;32:1273-8

Polson JB, Strada SJ.. Cyclic nucleotide phosphodiesterases and vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1996; 36

Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J et al. Pulmonary arterial hipertensión in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Int Med J* 2007;37:485-94

Pu SJ, Luo SF, Wu YJ, et al. The clinical features and prognosis of lupus with disease onset at age 65 and older. *Lupus* 2000; 9:96–100

Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al.. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1996;93:484-8.

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

Resten A, Maitre S, Capron F, et al.. Pulmonary hypertension: CT findings in pulmonary veno-occlusive disease. *J Radiol*. 2003;84:1739-45.

Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology, ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines.: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticientromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003, 49:399–412

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al.. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.

Rich S, Kaufmann E, Levy PS.. The effect of high doses of calciumchannel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. N Engl J Med. 1992;327:76-81.

Rich S, Kieras K, Groves B, et al.. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 1986;8:1307-11.

Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M et al. Clinical features and prognosis of primary iliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. Gut 2006;55:388-94

Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY et al. Sclerodemra in South Australia:further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. Intern Med J 2006;36:489-97

Rodnan GP, Jablonska S, Medsger TA.. Classification and nomenclature of progressive systemic sclerosis (scleroderma). Clin Rheumatic Dis. 1979;5:5-13

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al.. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346:896-903.

Rubin LJ, Badesch DB: Evaluation and Management of the Patient with Pulmonary Arterial Hipertensión Ann Intern Med. 2005;143:282-292

Rubin LJ, Galie N, Badesch BD, et al.. Ambrisentan improves exercise capacity and clinical measures in pulmonary arterial hypertension (PAH). Am J Crit Care Med. 2004;169:A210.

Rubin LJ. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104:236–249

Rubin LJ. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126:75–105

Rubin LJ.. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1997;336:111-7.

Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger TA Jr. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996;23:639-42

Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005;38: 113-6

Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD: Mechanism of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:679-85

Salerni R, Rodnan GP, Leon DF, Shaver JA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 1977;86:394–9.

Sandifer BL, Brigham KI, Lawrence EC et al. Potent effects of aerosol compared with intravenous treprostinil on the pulmonary circulation. *J Appl Physiol* 2005;99:2363-8

Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al.. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:297-304

Sanna G, Bertolaccini ML, Mameli A et al. Antiphospholipid antibodies in patients with scleroderma: prevalence and clinical significance. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1795–1796

Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al.. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension 1: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1149-53

Schachna L, Wigley FM, Chang B et al. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest* 2003;124:2098-14

Scorza R, Caronni M, Bazzi S, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:238–246

Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine Baltimore* 2002;81:154-67.

Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997 Dec;56(12):723-8

Simeón CP, Armadans L, Fonollosa V, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Jan;42(1):71-5

Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension : a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4

Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al.. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165:800-4

Simonneau G, Galie N, Rubin L, et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: S5-12.

Sitbon O, Badesch DB, Channick RN et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1 year follow up. *Chest* 2003;124:247-54

Sitbon O, Humbert M, Ioos V, et al.. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;167:A440.

Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al.. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calciumchannel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998;12:265-70.

Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al.. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40: 780-8

Sitbon O, Manes A, Jais X et al. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007;49:1-5

Souza R, Bogossian HB, Humbert M et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a haemodynamic marker in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;25:509-13

Steele P, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987;76:1037-42

Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:35-42

Steen V, Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2005;52:3698-700

Steen V, Medsger TA. Predictors of Isolated Pulmonary Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis and Limited Cutaneous Involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48: 516-22.

Stenn VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4

Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Clinical and laboratory associations of anticentromer antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1984;27:125-31

Steen VD. Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22

Steiner MK, Preston IR, Klingler JA et al. Conversion to bosentan from prostacyclin infusion therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Chest* 2006;130:1471-80

Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464– 469.

Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986;29:515–24.

Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90

Suleman N, Frost A. Transition from epoprostenol and treprostinil to the oral endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2004;126:808-15

Tapson VF, GOMberg-Maitland M, McLaughlin VV et al. Safety and efficacy of iv treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open label, 12-week trial. *Chest* 2006;129:683-8

Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Eng J Med* 2006;354:2655-66

Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al.. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function [see comments]. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996;9:838-47

Teixeira L, Mouthon L, Mahr A et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2007;8

Tello de Meneses R, Gómez de la Cámara A, Nogales MA et al. Hipertensión pulmonar con el ejercicio en el síndrome de aceite tóxico. *Med Clin (Barc)*2005;125:685-8

Thomson JR, Trembath RC.. Primary pulmonary hypertension: the pressure rises for a gene. *J Clin Pathol.* 2000

Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al.. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345:325-34

Tsukada T, Yokoyama K, Arai T, et al.. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;245: 190-3.

Valentín G, Romano MF, Nacleiro C et al. Increased expression of CD 40 ligand in activated CD4+ lymphocytes in systemic sclerosis patients. *J Autoimmun* 2000;15:61-6

Valentini G, Medsger TA, Silman AJ, Bombardieri S. The assessment of the patient with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003; 21 Suppl29: S2-30.

van Schaardenburg D, Hazes JM, de Boer A, et al. Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J Rheumatol* 1993; 20:45-52

van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs* 2007;67:985-96

Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira M et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest* 2007;131:217-22.

Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, et al.. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117:19-24.

Vogel M, Berger F, Kramer A, et al.. Incidence of secondary pulmonary hypertension in adults with atrial septal or sinus venosus defects. *Heart*. 1999;82:30-3.

Voswinckel R, Enke B, Reichenberger F et al. Favorable effects of inhaled treprostinil in severe pulmonary hypertension: results from randomized controlled pilot studies. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1672-81

Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K et al. Sildenafil for primary and secondary pulmonary hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:398-402

Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al.. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the National Institutes of Health Registry on Primary Pulmonary Hypertension. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1623-30.

Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al.. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002;106:319-24.

Wigley FM, Lima JAC, Mayes M, Mc Lain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologist (the UNCOVER Study). *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2125-32

Williams MH, Handler CE, Akram R et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006;27:1485-9

Williams PL, Gumpel JM. Scleroderma in the elderly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282:948

Wittbrodt ET, Abubakar A. Sitaxsentan for treatment of pulmonary hypertension. *Ann Pharmacother* 2006;40:100-5

Wood P. Primary pulmonary hypertension, with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J.* 1958;20:557-65.

Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al.. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1998;81:1157-61.

Yock PG, Popp RL. Non invasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657

Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al.. Dysfunctional voltagegated K⁺ channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 1998;98:1400-6

