

Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerodermia

Julio Sánchez Román¹, María Jesús Castillo Palma², Francisco José García Hernández³,
Rocío González León⁴, Celia Ocaña Medina⁵

Resumen

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas constituye la variante más común de esta patología, sólo por detrás de las formas idiopáticas. Dentro de aquellas, la que se asocia a esclerosis sistémica es, asimismo, la más frecuente (entre el 16 y el 54% según diferentes series). Los pacientes con esclerodermia (o esclerosis sistémica) pueden presentar prácticamente todas las variantes de hipertensión pulmonar encuadradas en la clasificación de *Dana-Point* (2008), actualmente vigente. La HAP (es decir, relacionada con alteraciones en el propio lecho vascular pulmonar y sin otra causa aparente) se detecta en un porcentaje variable que oscila entre el 5 y el 20% de los pacientes con esclerodermia. Esta variante se caracteriza por un pronóstico peor que el que se observa en pacientes con HAP idiopática, debido tanto a la frecuente comorbilidad que presentan estos pacientes como a la repercusión del proceso autoinmune y profibrótico sobre el corazón y los grandes vasos pulmonares. Sin embargo, el hecho de que los pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica pertenezcan a un grupo de riesgo conocido, permite una detección más precoz y, por ende, el establecimiento de tratamientos en fases más tempranas, circunstancias que han mejorado sensiblemente su supervivencia y calidad de vida. Los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, aunque presentan matices propios, son semejantes a los que se emplean para la hipertensión pulmonar idiopática. Los intentos de emplear, en ellos, medicación inmunosupresora han resultado absolutamente ineficaces.

Insuf Card 2012;(Vol 7) 1:16-28

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar - Enfermedades autoinmunes sistémicas - Esclerosis sistémica

¹ Doctor en Medicina y especialista en Medicina Interna. Universidad de Sevilla. España. Profesor Asociado del Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla. España. Ex-Jefe de Sección (actualmente consultor) del Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Ciudad de Sevilla. España. Perteneciente al Grupo de Investigación CTS-2789 (Colagenosis) del Plan de Investigación Andaluz (PAI). España. Presidente de AADEA (Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes). España.

² Doctor en Medicina y especialista en Medicina Interna. Universidad de Sevilla. España. Ex Profesor Asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Cádiz. España. Médico del Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Ciudad de Sevilla. España. Responsable del Grupo de Investigación CTS-279 (Colagenosis) del Plan de Investigación Andaluz (PAI). España. Miembro de AADEA (Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes). España.

³ Doctor en Medicina y especialista en Medicina Interna. Universidad de Sevilla. España. Colaborador Honorario del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. España. Médico del Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. del Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Ciudad de Sevilla. España. Miembro del Grupo de Investigación CTS-279 (Colagenosis) del Plan de Investigación Andaluz (PAI). España. Miembro de la Junta Directiva de AADEA (Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes). España.

⁴ Doctor en Medicina y especialista en Medicina Interna. Universidad de Sevilla. España. Médico del Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Ciudad de Sevilla. España. Miembro del Grupo de Investigación CTS-279 (Colagenosis) del Plan de Investigación Andaluz (PAI). España. Miembro de AADEA (Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes). España.

⁵ Doctor en Medicina y especialista en Medicina Interna. Universidad de Sevilla. España. Colaborador Honorario del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla. España. Médico del Servicio de Medicina Interna. Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Ciudad de Sevilla. España. Miembro del Grupo de Investigación CTS-279 (Colagenosis) del Plan de Investigación Andaluz (PAI). España. Miembro de AADEA (Asociación Andaluza de Enfermedades Autoinmunes). España.

Grupo de Investigación GTS-279 (Colagenosis). Hospital Universitario Virgen del Rocío (Servicio de Medicina Interna). Ciudad de Sevilla. España.

Este trabajo está basado en la ponencia del mismo título desarrollada por el primer autor en las **III Jornadas Iberoamericanas de Hipertensión Pulmonar y I Master Class en Hipertensión Pulmonar**, dirigidos por el Profesor Dr. Sergio V. Perrone, en 2011, en Buenos Aires. Rep. Argentina.

Institución: Grupo de Investigación 279 (Colagenosis). Hospital Universitario *Virgen del Rocío*. Ciudad de Sevilla. España.

Correspondencia: Dr. Julio Sánchez Román

Plaza de San Martín, nº3.

C.P. 41003. Ciudad de Sevilla. España.

Teléfono: +34619323479.

E-mail: sanchezroman@telefonica.net

Recibido: 28/02/2012

Aceptado: 30/03/2012

Summary

Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in patients with scleroderma

Pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with systemic autoimmune diseases is the most common variant of PAH, behind only the idiopathic forms. Within those, which is associated with systemic sclerosis is also the most frequent (between 16 and 54% according to different series). Patients with scleroderma (or systemic sclerosis) can have virtually all variants of pulmonary hypertension in support of a classification of Dana Point (2008), currently in effect. PAH (related to alterations in the pulmonary vascular bed itself and without other apparent cause) is detected in a variable percentage ranging between 5 and 20% of patients with scleroderma. This variant is characterized by a worse prognosis than that seen in patients with idiopathic PAH due of the frequent comorbidity in these patients and the impact of the autoimmune process and profibrotic on the heart and great vessels lung. However, the fact that patients with PAH associated with systemic sclerosis belong to a known risk group, allows earlier detection and, therefore, the establishment of treatment at earlier stages, circumstances have greatly improved its survival and quality of life. The algorithms for diagnosis and treatment of these patients have their own variants and are similar to those used for idiopathic pulmonary hypertension. Attempts to use immunosuppressive drugs have proved quite ineffective.

Keywords: Pulmonary arterial hypertension - Systemic autoimmune diseases - Systemic sclerosis

Resumo

Diagnóstico e tratamento da hipertensão pulmonar em pacientes com esclerodermia

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) associada com doenças sistêmicas auto-ímmunes é a variante mais comum da HAP, atrás apenas nas formas idiopáticas. Dentro aqueles, que está associada à esclerose sistêmica é também o mais freqüente (entre 16 e 54% de acordo com a série diferente). Pacientes com esclerodermia (ou esclerose sistêmica) pode ter praticamente todas as variantes da hipertensão pulmonar em apoio de uma classificação de Dana Point (2008), atualmente em vigor. HAP (isto é, relacionada com alterações no leito vascular pulmonar em si e sem outra causa aparente) é detectada em uma percentagem variável que flutua entre 5 e 20% dos pacientes com esclerodermia. Esta variante é caracterizada por um prognóstico pior do que o observado em pacientes com HAP idiopática, devido tanto a comorbidade freqüente nestes pacientes como ao impacto do processo auto-ímmune e profibrótico sobre o coração e grandes vasos do pulmão. No entanto, o fato de que pacientes com HAP associada à esclerose sistêmica são de um grupo de risco conhecido, permite a detecção precoce e, portanto, o estabelecimento de tratamento em estágios iniciais, as circunstâncias melhoraram sua sobrevivência e qualidade de vida.

Os algoritmos de diagnóstico e tratamento desses pacientes têm as suas próprias variantes e são semelhantes aos utilizados para a hipertensão pulmonar idiopática. Tenta usar drogas imunossupressoras têm se mostrado bastante ineficazes.

Palavras-chave: Hipertensão arterial pulmonar - Doenças auto-ímmunes sistêmicas - Esclerose sistêmica

Introducción

En la clasificación de Evian (1998) de la hipertensión pulmonar (HP), se delimitó un primer grupo denominado hipertensión arterial pulmonar (HAP) caracterizado por una presión arterial pulmonar media (PAPm) >25 mm Hg en reposo y una presión capilar enclavada (PCP) <15 mm Hg. Esta clasificación sufrió diferentes modificaciones hasta la más reciente, emanada del 4º *Simposium* Mundial sobre Hipertensión Pulmonar (*Dana Point*, California, febrero de 2008). En todas ellas, en el grupo I, al que ya nos hemos referido, se incluye la HAP idiopática (caracterizada por una vasculopatía pulmonar hipertensiva no relacionada con ningún otro proceso conocido), la HAP hereditaria y la HAP asociada con determinados procesos, entre ellos las enfermedades del tejido conectivo, “*connective tissue diseases*” (aunque utilizaremos la denominación de enfermedades autoinmunes sistémicas [EAS] que nos parece más adecuada en español).

La incidencia de HAP, subestimada inicialmente en 1-2 por casos por millón de habitantes y año, se valoró, tras el estudio epidemiológico de Humbert y col.¹ (2006) en 2,4 por millón de habitantes/año, con una prevalencia de 15 casos por millón. Algo más elevadas son las cifras observadas en el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP) con una incidencia de 3,7 casos/millón de habitantes adultos por año y una prevalencia de 16 casos/millón de adultos² mientras que en el registro escocés (SPVU), de 2007, dichos valores ascienden a 7,6 y 26, respectivamente³. Actualmente, se piensa que un valor cercano a 50 casos por millón de habitantes se aproxima más a la realidad. Esta frecuencia es demasiado baja para que esté justificado un cribaje (*screening*) sistemático en la población general para detectar casos en fases iniciales de la enfermedad. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes con HAP, pertenece a grupos de riesgo. En el citado estudio de Humbert y colaboradores, tan sólo el 39% de los 674 casos de HP corresponde a la forma idiopática

(HAPI); en el resto (61%) se trata de formas asociadas y, en el 15,3% (del total), esta asociación corresponde a EAS. La frecuencia de esta asociación (EAS-HAP) asciende al 16% en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)⁴, al 25% en el estadounidense (REVEAL)⁵ y, en nuestra propia experiencia (la de una Unidad especializada en EAS), a un 45%. El estudio de vigilancia post-marketing de bosentán (TRAX), sobre 4.994 pacientes, ha resultado de gran ayuda para dilucidar la prevalencia de las distintas variantes de HAP⁶. El 28% de los casos correspondió a pacientes con EAS-HAP. De éstos, el 75% con esclerosis sistémica (ES), el 7% con lupus eritematoso sistémico (LES), el 9% con enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y, el 12% restante correspondió a otras EAS. En nuestra serie actual (de 97 pacientes con HAP comprobada mediante cateterismo cardíaco derecho [CCD]) estos porcentajes son un poco diferentes; 57% de los casos de EAS-HAP eran pacientes con ES; 29% con LES; 2% con EMTC; 5% con dermatomiositis (DM/PM); 2% con artritis reumatoide (AR) y 4% con síndrome de Sjögren (SS). Es en estos grupos de riesgo y, especialmente como veremos más adelante, en pacientes con ES, donde estaría justificada una valoración periódica para la detección precoz de HAP si, bien, esta indicación está basada únicamente en opiniones de expertos⁷.

Predictores de HAP en ES

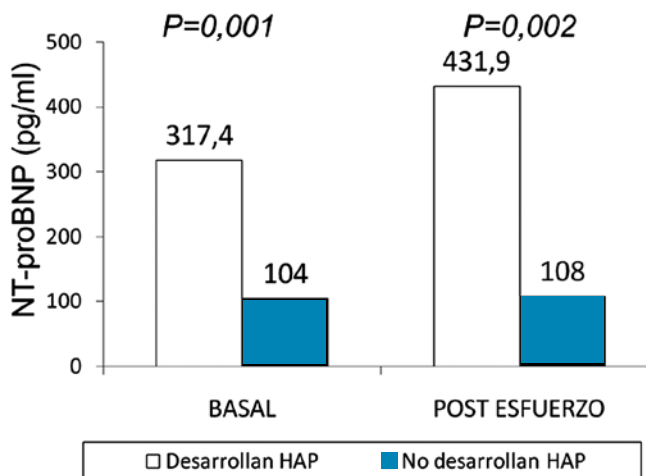
Se ha investigado, con poco éxito, la existencia de factores genéticos como marcadores de HAP en pacientes con ES. La influencia de los polimorfismos genéticos para *BMP2* (*bone morphogenetic protein receptor type 2*) carece de importancia en los pacientes con ES u otras conectivopatías. No obstante, se ha comunicado asociación negativa, en pacientes con ES, entre el desarrollo de HAP

y la presencia del alelo 6bINS (polimorfismo de endoglina), de las variantes genéticas rs10744676 de *KCNA5* y rs344781 de *UPAR* o de determinados alelos del receptor de interleuquina-23⁸⁻¹¹ (aunque este último aspecto no ha sido corroborado en un estudio multicéntrico en el que hemos participado)¹².

Por otra parte, diferentes trabajos han puesto de manifiesto el valor predictivo de múltiples factores tales como la forma cutánea limitada de ES (EScl; RR=2,8), postmenopausia (RR=5,2), presencia de fenómeno de Raynaud, determinados antígenos de histocompatibilidad como HLA-B35 (RR=2,8), HLA DRw6 y HLA DRw52, positividad de anticuerpos anti-centrómero (efecto protector, inversamente, para anti-topoisomerasa-I), anti-U3-RNP, anti Th/To (estos dos se asocian con HAP+fibrosis pulmonar) o anti-B23 (proteína nucleolar de proliferación celular) o presencia de complejos plasmina- α -inhibidor (PIC)¹³. La elevación de concentración de pro-péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) posee un importante valor predictivo. En un grupo de 33 pacientes con ES, sin HAP, seguidos a lo largo de 2 años (Figura 1), determinamos la concentración de NT-proBNP en situación basal y tras esfuerzo. Los valores, en el grupo que desarrolló posteriormente HAP, fueron sensiblemente más elevados, tanto en reposo ($p=0,001$) como en esfuerzo ($p=0,002$)¹⁴.

Stent¹⁵ señaló la importancia del descenso aislado del coeficiente de difusión con respecto a la capacidad vital forzada (CVF/DLco >1,8) como indicador precoz de desarrollo de HP en pacientes con ES y Seibold¹⁶ comprobó que el incremento de dicho índice es el principal determinante de mortalidad en pacientes con ES y afectación pulmonar.

En el *Simposium de Dana Point* se abandonó el concepto de que una PAPm >30 mm Hg en ejercicio era demostrativa de HP. Por otra parte, el incremento de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) con el ejercicio durante



- 33 pacientes con ES sin HP
- Seguimiento de 24 meses.
- Los niveles de NT-proBNP son significativamente más altos en los que desarrollan HTP (basalmente y tras esfuerzo).
- Punto de corte 200 pg/ml. (esp 100 %; sens 80 %)

Figura 1. Valor pronóstico de NT-proBNP para la hipertensión pulmonar en esclerodermia. Adaptado de Ortiz A et al. Rev Esp Cardiol 2010.

la realización de ecocardiografía transtorácica (ETT) es de difícil interpretación, ya que puede deberse tanto a incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) como a incremento del gasto cardíaco (GC). Sin embargo, en individuos con HAP asociada a ES con disnea inexplicable y con PAPs elevada durante el ejercicio, la determinación simultánea del pico de velocidad máxima de reflujo tricuspídeo (VRT), que es proporcional a la PAPm, y de la integral velocidad/tiempo (IVT) del tracto de salida de VD, proporcional a su vez al GC, permite un cálculo aproximado de la RVP mediante la fórmula de Abbas¹⁷: $RVP = (VRT/IVT \times 10) + 0,16$ UW. Un valor de dicho cociente $< 0,2$, en esfuerzo, predijo el desarrollo de HAP en reposo en pacientes con ES^{18,19}.

Dos grupos de trabajo han establecido sendos índices para calcular la probabilidad de desarrollo de HP, a corto-medio plazo, a partir de una combinación de datos clínicos y funcionales, en pacientes con ES. Mediante el índice de prevención de riesgo de Cochin²⁰, calculado a partir de la fórmula:

$$RPS = 0,0001107 (\text{edad}) + 0,0207818 (150 - \text{CVF}) + 0,04905 (100 - \text{DLco}/\text{VA})$$

donde CVF es la capacidad vital forzada, DLco el coeficiente de difusión de monóxido de carbono y VA el volumen alveolar, se identifica un grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar HP (35 veces mayor) en un período de tres años ($RPS \geq 2,73$) con una sensibilidad del 8,5% y una especificidad del 74,1%. El segundo de estos índices²¹ sirve para predecir el valor de la PAPm a partir de la fórmula (en la que SpO_2 es la saturación de O_2 medida mediante pulso-oxímetro):

$$\text{PAPm} = 136 - \text{SpO}_2 - 0,25 \times \text{DL}_{\text{CO}} \%$$

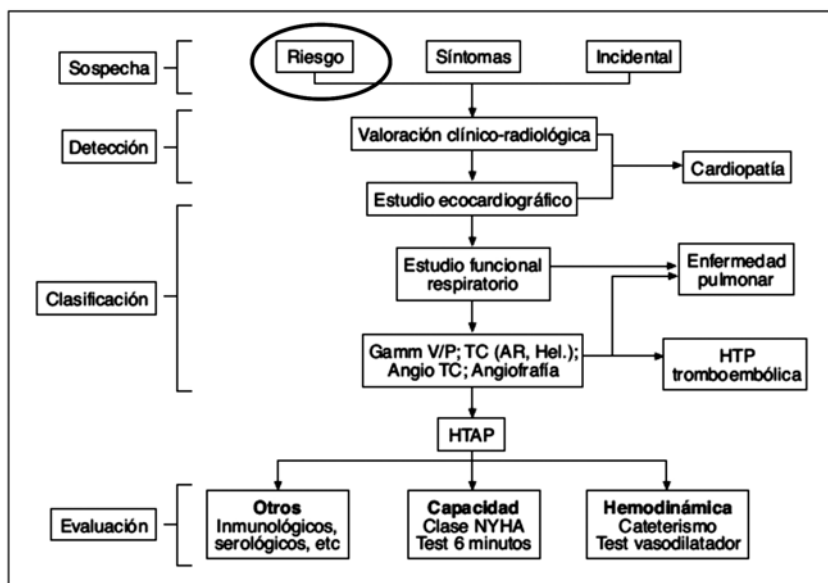
Es de destacar que estas fórmulas tan sólo predicen la existencia de HP (lo que, como veremos más adelante, sólo es parte del problema) y que su utilidad consiste en

la detección precoz de pacientes que deben ser sometidos a CCD especialmente aquellos en los que los datos de la ETT son equívocos²².

Muy recientemente, en un estudio preliminar, se ha señalado la importancia de niveles séricos elevados de CD36 (receptor soluble de trombospondina) como marcador de ES, más específicamente de las formas limitadas, y con cifras elevadas de PAPs y gravedad de la afectación vascular²³.

Diagnóstico

El algoritmo para el diagnóstico de HAP en los pacientes con ES es idéntico al que se utiliza en pacientes con sospecha de HAPI²⁴ (Figura 2). Sin embargo, se trata de pacientes que, por pertenecer a un grupo de riesgo, son susceptibles de diagnóstico (y tratamiento) mucho más precoz. Mientras que en la población general es impracticable el “rastreo” para la detección de HAP en asintomáticos, en los pacientes con ES, en la opinión de expertos, estaría plenamente justificada la valoración periódica mediante ETT²⁵. Sin embargo, aunque mediante esta técnica podemos establecer la sospecha de HP, ello no es sinónimo de HAP. En los pacientes con ES, además de esta variante (HAP; grupo 1 de Dana Point), pueden desarrollarse otras formas de HP: enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO; grupo 1’); asociada a enfermedad de ventrículo izquierdo (grupo 2); enfermedad pulmonar intersticial (EPI; grupo 3), enfermedad pulmonar tromboembólica (grupo 4), especialmente en los pacientes que presenten anticuerpos antifosfolípido (anticoagulante lúpico o anticuerpos anticardiolipina o anti- β_2 glicoproteína I); e incluso asociaciones complejas encuadrables en el grupo 5 (mecanismo multifactorial poco claro)²⁶. La sospecha de HP, establecida por ETT, en los pacientes con ES, ha de ser confirmada mediante CCD como en cual-



• La HAP es una complicación grave y relativamente frecuente en pacientes con ES y otras conectivopatías.

• El algoritmo para su diagnóstico es idéntico al que se utiliza en pacientes con HAPI.

• Estos pacientes son susceptibles de diagnóstico (y tratamiento) precoz por pertenecer a un grupo de riesgo conocido.

• Posibilidad de realizar “rastreo” en estos pacientes.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico para la hipertensión pulmonar en esclerodermia. HAP: hipertensión arterial pulmonar. HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática. HTP: hipertensión pulmonar. Gamm V/P: gammagrafía ventilación/perfusión. TC: tomografía computada. AR: alta resolución. NYHA: *New York Heart Association*. Adaptado de Sánchez Román et al. *Rev Clin Esp* 2008.

quier otra categoría de HP. La medición de la PCP permite discriminar entre HP poscapilar (PCP>15 mm Hg), cuyo origen son alteraciones del “lado izquierdo del corazón” e HP precapilar (PCP<15 mm Hg). En este último caso, es necesario complementar los hallazgos del CCD con otras pruebas complementarias: tomografía computarizada (TC) torácica, angio-TC, gammagrafía pulmonar, estudio funcional respiratorio (EFR), angiografía para discriminar entre las distintas variantes de HP mencionadas más arriba (Figura 3). El diagnóstico de ES puede ser previo al de HP pero, en ocasiones, no es así. En todo paciente con HP, la realización de la historia clínica y la exploración puede establecer un índice razonable de sospecha de ES. Es necesario indagar siempre acerca de fenómeno de Raynaud, de trastornos en la deglución, de sintomatología articular o respiratoria y de síndrome seco. En la exploración clínica debe buscarse la presencia de alteraciones cutáneas (esclerosis, telangiectasias, úlceras digitales, calcinosis). Los datos radiológicos (fibrosis pulmonar, dilatación esofágica, acrolistesis, calcinosis) e inmunológicos: anticuerpos anti-centrómero (en la formas distales de ES), anti-topo isomerasa-I (en las difusas) o anticardiolipina (en caso de síndrome antifosfolípido asociado) y la realización de la capilaroscopia del lecho ungueal, son de gran importancia para confirmar el diagnóstico de ES.

Frecuencia real de HAP (e HP) en ES

La prevalencia comunicada, en distintos trabajos, de HAP en ES es muy variable. Ello se debe, entre otras causas, al empleo erróneo de la terminología considerando como equivalentes HP e HAP. Las frecuencias comunicadas por

Pope²⁷ (33%), Mc Gregor²⁸ (13%), o por Wigley²⁹ (26,7%) se basan exclusivamente en los datos proporcionados por ETT, método que, por sí sólo, resulta insuficiente no ya para el diagnóstico de HAP³⁰, sino incluso para el diagnóstico de certeza de HP; además, el último autor incluye en su serie tanto pacientes con ES como con EMTC²⁹. Mukerjee³¹ y Vonk³², que incluyen valoración mediante CCD, comunican una frecuencia de 12 y 10% en sus respectivas series, pero consideran como HAP la constatación, sin más, de HP precapilar y, en la serie de Hachulla³³ (frecuencia de 8%), se excluye del estudio a los pacientes con EPI. Los resultados de un estudio multicéntrico español reciente³⁴ son muy interesantes porque analizan la frecuencia de HP en las distintas variantes de afectación cutánea de una serie muy amplia de pacientes (916) con ES: 21,8% en la difusa (EScd), 16,2% en la localizada (EScl) y 24,6% en la forma “*sine sclerodermia*” (ESss); es llamativo que es en esta última forma donde se registró un valor más alto de PAPs. Pero tampoco en este estudio se separan claramente las diferentes categorías de HP.

Por el contrario, Avouac y col.³⁵ publicaron en 2010 un estudio multicéntrico muy riguroso que cuantifica, en 206 pacientes (procedentes de una serie de 1165) con ES y sospecha de HP, las diferentes variantes de HP. Se comprobó HP precapilar en 64 (5% del total de la serie), de los que 42 eran catalogados como afectados de HAP (3,6 %). En 22 pacientes (1,8%) se detectó HP debida a EPI; en 17 (2%) HP poscapilar (secundaria a cardiopatía izquierda) y en uno (0,08%) asociada a EPVO.

Hemos utilizado una sistemática semejante a la de Avouac en el seguimiento de 131 pacientes con ES de nuestra serie, sometidos a rastreo anual mediante ETT³⁶. Aquellos en los que se estableció la sospecha de HP, empleando los

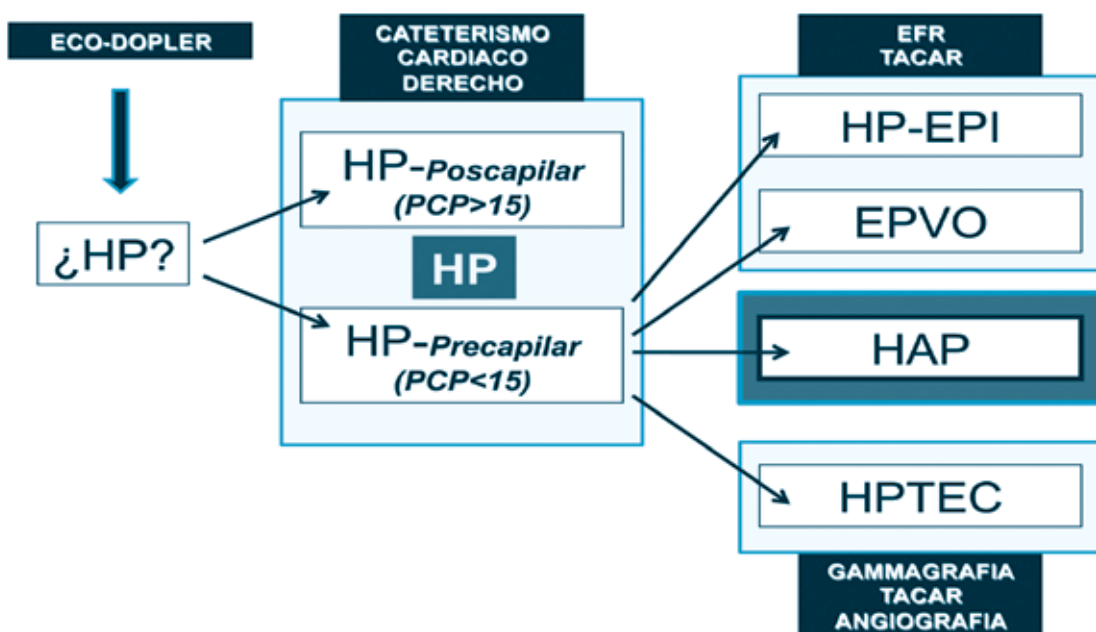


Figura 3. Variantes de la hipertensión pulmonar en esclerodermia (métodos para discriminación). HP: hipertensión pulmonar. EFR: estudio funcional respiratorio. TACAR: tomografía axial computada de alta resolución. EPI: enfermedad pulmonar intersticial. TEC: tromboembolismo pulmonar crónico. EPVO: enfermedad pulmonar venooclusiva.

criterios ecocardiográficos de Hachulla (VRT >3 metros/segundo ó VRT=2,5-3 metros/segundo con disnea inexplicada)³³ e incluyendo pacientes con disnea inexplicada y cociente CVF/DLco >1,8, se sometieron a CCD. Se comprobó la presencia de HP en 19 (17% de la serie); la mayoría de ellos (14,5% de la serie) con HAP (datos pendientes de publicación).

La delimitación entre patología vascular y parenquimatosa no siempre es clara. En la mayoría de los pacientes que pueden considerarse afectados de HAP, observamos alteraciones radiológicas o funcionales respiratorias menores o incluso intensas caracterizadas estas últimas por incremento (>1,8) del cociente CVF/DLco o por elevación desproporcionada de la PAPm.

Importancia del diagnóstico precoz

El hecho de realizar rastreos sistemáticos (mediante ETT), en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo, como es el caso de la ES (y otras EAS) permite establecer el diagnóstico de HAP de forma mucho más precoz. En la Figura 4, se compara la clase funcional (CF), en el momento del diagnóstico en dos series de pacientes. Mientras que, en la de Humbert y col.¹, sólo el 25% de los pacientes están en CFI-II, en la de Hachulla³³ (pacientes con ES sometidos a rastreo), este porcentaje es del 49% en el momento de ser diagnosticados de HP. En nuestra experiencia la frecuencia de CFI-II fue del 46% en pacientes con EAS, frente a un 37% en el resto de los pacientes con HAP, en el momento del diagnóstico. La posibilidad de iniciar tratamiento en fases precoces de la HAP (lo que sólo es posible cuando los pacientes en riesgo se diagnostican mediante rastreo) mejora considerablemente el pronóstico, tal como se comprobó en el estudio EARLY³⁶, en el que se utilizó bosentan

en pacientes escasamente sintomáticos con HAP (en 17% de los casos asociada a EAS).

Pronóstico

La mortalidad de pacientes con HAP asociada a ES sigue siendo muy elevada a pesar de los avances realizados en el tratamiento; especialmente cuando se asocia EPI. Mathai y col.³⁷ comprobaron una supervivencia en pacientes con HAP asociada a ES, tratados con bosentan, de 87%, 79%, and 64%, al cabo de 1, 2 y 3 años, respectivamente. En pacientes donde, además de HP, coexistía EPI, dichos valores fueron 82%, 46% y 39% (p<0,01). Estos mismos autores observaron, en un análisis multivariante, que la mortalidad se asoció significativamente con el aumento de la RVP (p=0,02) y la disminución del índice cardíaco (p=0,04), mientras que la asociación con PAPm no alcanzó significación estadística (p=0,09)³⁷. Es decir, con la intensidad del obstáculo del sistema vascular, por una parte, y con la capacidad de respuesta del ventrículo derecho (VD) por otra. La PAPm no se comportó como un buen predictor, cosa lógica dado que la evolución de este parámetro, en el curso de la enfermedad, no es unidireccional, al contrario que la de los otros dos (Figura 5).

Disfunción miocárdica en la HAP asociada a ES

En la Figura 6, adaptada de Bogaard y col.³⁸ se esquematizan las repercusiones del incremento de la RVP el miocardio del VD. El estrés provocado por el incremento de poscarga, sobre los cardiomiocitos, da lugar a su hipertrofia y a cambios en la matriz extracelular. La hipertrofia

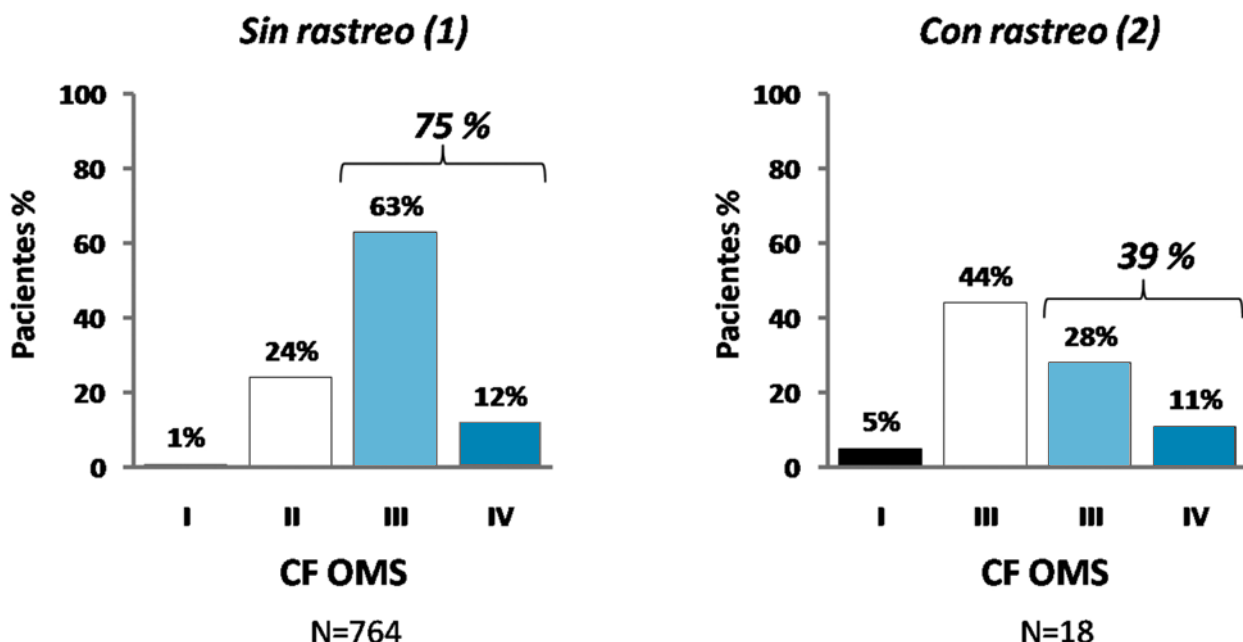


Figura 4. Clase funcional en el momento del diagnóstico. CF: clase funcional. OMS: Organización Mundial de la Salud. Adaptado de Humbert M et al. Am J Respir Crit Care Med 2006. Hachulla E et al. Arthritis Reum 2005.

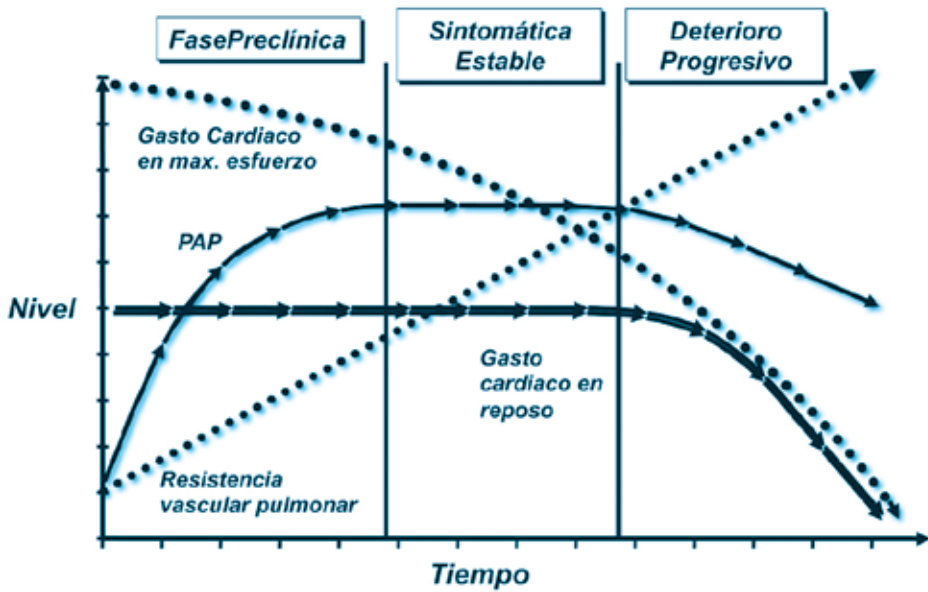


Figura 5. Progresión hemodinámica de la hipertensión pulmonar. PAP: presión arterial pulmonar. Adaptado de Harrison's Principles on Internal Medicine 14ª edición.

celular, además de conllevar un incremento de la demanda de O_2 junto con una disminución relativa de la perfusión miocárdica, se caracteriza por una modificación en los porcentajes de los diferentes subtipos de miofilamentos que da lugar a una menor eficiencia en la contractilidad. Esta circunstancia, junto a la ya citada expansión de la matriz extracelular y la comprobación de una disfunción neurohormonal directamente relacionado con el estrés (con liberación de citoquinas proinflamatorias e incremento de agentes oxidantes como especies reactivas de oxígeno [ROS] o de nitrógeno [RNS]) determina una disfunción

contráctil cuya fase final es la dilatación e insuficiencia ventricular derecha. Una pormenorización detallada de estos mecanismos sobrepasan los límites de este trabajo (remitimos al ya citado de Bogaard³⁸). Aunque estos mecanismos son comunes a cualquier variante de HAP, su intensidad es mayor en los pacientes con HAP asociada a ES que en los afectados de HAPI. Mientras que el incremento de fibras colágenas y elásticas de VD no difiere entre ambas formas, en los casos de HAP asociada a ES hay un infiltrado inflamatorio mucho más intenso (constituido por polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos) que en

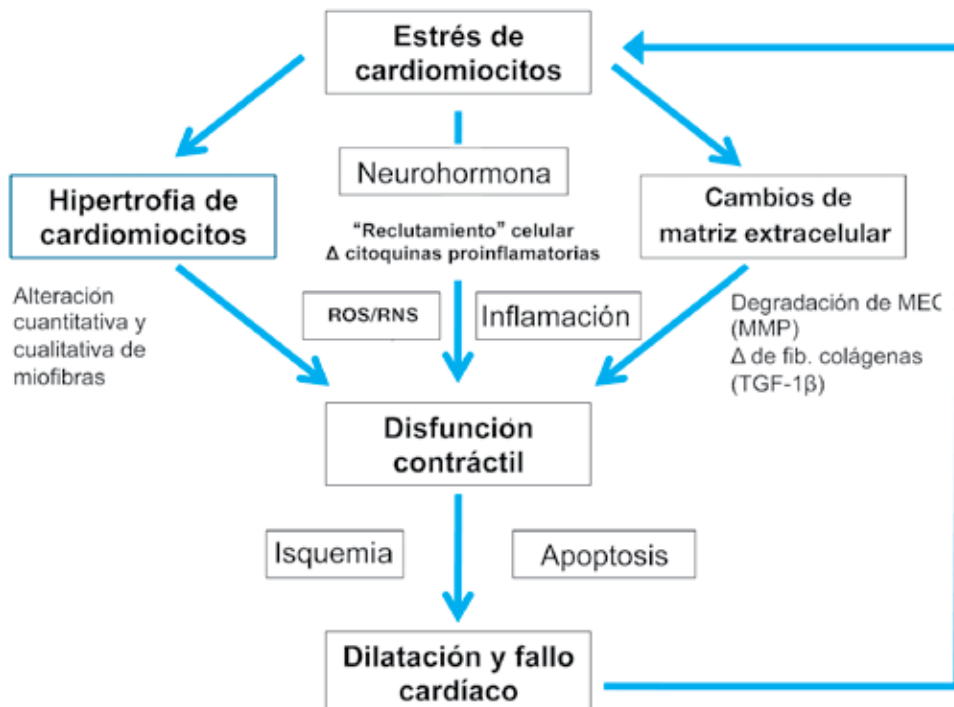


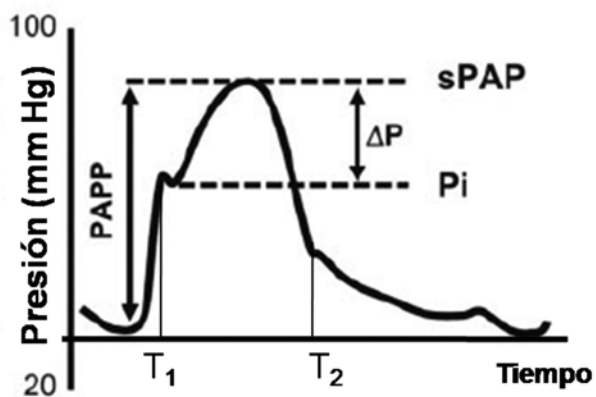
Figura 6. El ventrículo derecho en la hipertensión arterial pulmonar. MEC: matriz extracelular. MMP: metaloproteinasas. ROS: especies reactivas de oxígeno. RNS: especies reactivas de nitrógeno. TGF-1β: *transforming growth factor beta 1*.

los de HAPI con grados equivalentes de HP³⁹. Mathai y col.⁴⁰ comprobaron, en un grupo de pacientes con HP, que los niveles de NT-proBNP estaban significativamente más elevados en los sujetos con HAP asociada a ES, en comparación con los casos de HAPI a pesar de que la situación hemodinámica era similar, lo que les sugirió que existen diferencias, en la función cardíaca y en la respuesta neurohormonal, a la sobrecarga ventricular entre ambas variantes de HAP. Los niveles elevados de NT-proBNP se relacionaron fuertemente con una mayor mortalidad en los casos asociados a ES⁴⁰. Overbeek y col.⁴¹, determinando simultáneamente la presión ventricular media (Pvm) y el índice de volumen sistólico (IVS=índice cardíaco/frecuencia cardíaca) del VD, comprobaron que la eficacia de la contractilidad es claramente inferior en los casos de HAP asociada a ES, ya que con un IVS semejante, alcanzaban un nivel de Pvm menor que en la HAPI. El mismo grupo apuntó que, aparte de una contractilidad intrínsecamente alterada es posible que coexista, en estos pacientes, una disminución de la *compliance* (distensibilidad) arterial pulmonar⁴².

Peculiaridades hemodinámicas en la HAP asociada a ES

La HP se caracteriza por alteraciones en la circulación pulmonar que no se limitan estrictamente a sus tramos distales (arteriolas). Sanz y col.⁴³, empleando la información proporcionada por CCD y resonancia magnética cardíaca (RMC) estudiaron 94 pacientes con sospecha de HP, o con HP confirmada, que estratificaron (tras CCD) en ausencia

de HP (n=13), HP sólo en ejercicio (n=6) e HP en reposo (n=75). Comprobaron, entre estos tres grupos, una reducción progresiva de la pulsatilidad, de la distensibilidad y de la capacitancia e, inversamente, un incremento progresivo del índice de rigidez y del módulo elástico, que se correlacionaban fuertemente con el incremento de la gravedad de la HP (nula → en esfuerzo → en reposo). Concluyendo estos autores que, en el curso de la HP, incluso en sus fases iniciales (cuando es indetectable en reposo), se produce un incremento en la rigidez de la arteria pulmonar y sugieren una contribución potencial de dicha rigidez vascular en el desarrollo y progresión de la HP⁴³. En la presión del pulso de la arteria pulmonar (PAPP; Figura 7), se aprecian dos componentes principales: la presión de impulsión (Pi), dependiente de la contracción del VD, y el incremento del pulso (ΔP), dependiente de la elasticidad de la arteria pulmonar (onda refleja). Champion⁴⁴ comprueba que los pacientes con HAP asociada a ES, presentan un valor más bajo de Pi y del tiempo de retorno de la onda refleja (T1) y un valor más alto del índice de aumento ($\Delta P/PAPP$) cuando se comparan con pacientes con HAPI con grados semejantes de PAPm. Por otra parte, el registro de la RVP, como cociente entre gradiente de presión y GC, tiene un valor muy limitado para interpretar el obstáculo a la circulación pulmonar⁴⁵. La impedancia representa (más adecuadamente que la determinación “clásica” de la RVP), la oposición al flujo vascular en la circulación pulmonar. La impedancia es dependiente de la frecuencia cardíaca y está modulada además por la dimensión y rigidez de los vasos y por la reflexión de las ondas originada en las bifurcaciones⁴⁶. Para su determinación se realizan simultáneamente medidas del flujo mediante un micro-



T1: tiempo de retorno de la onda refleja.

T1-T2: duración de la onda refleja.

Pi: presión de impulsión.

sPAP: presión sistólica.

PAPP: presión de pulso de arteria pulmonar.

ΔP : incremento de pulso.

Especial importancia en ES

Índice de aumento = $\Delta P/PAPP$

Figura 7. Índice de aumento de la presión de pulso de la arteria pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar. ES: esclerosis sistémica.

catéter, situado en la proximidad de la válvula pulmonar, y de la PAP mediante catéter o ecocardiografía Doppler transtorácica. En la Figura 8, se representa el ejemplo de una curva de impedancia. El punto Z_0 representa la RVP (“clásica”); Z_1 (tiempo de reflexión de onda) traduce el acoplamiento entre VD y circulación pulmonar y, la frecuencia de primer módulo de impedancia mínima, la velocidad de la onda del pulso. Por último, Z_c o impedancia característica se relaciona con la rigidez de grandes vasos. En los pacientes con HAP asociada a ES, se comprueba un desplazamiento hacia arriba y a la derecha de dicha curva (Figura 8), cuando se compara con la de un paciente con HAPI y niveles semejantes de PAPm y de RVP⁴⁴. Todos estos hechos ponen de manifiesto la existencia, a igualdad de presión, de un obstáculo mayor a la función de VD en pacientes en los que la HAP está asociada a ES y justifican, al menos en parte, su peor pronóstico.

Tratamiento de la HAP en pacientes con ES

La elección del tratamiento más adecuado para pacientes con HAP asociada a ES exige la exclusión de las otras causas de HP mencionadas previamente y establecer con precisión la mayor o menor gravedad del paciente: características hemodinámicas, CF y capacidad de esfuerzo mediante la prueba de la marcha en 6 minutos

(PM6M), aplicando, en líneas generales, los algoritmos diagnósticos aconsejados para los pacientes con HAPI⁴⁷. Hay que tener en cuenta que la frecuente comorbilidad (afectación articular y/o muscular) en estos pacientes puede influenciarse negativamente. Los pacientes con HAP-EAS se benefician también de las normas terapéuticas inespecíficas recomendadas para los casos de HAPI: anticoagulación (aunque discutible en esta indicación), rehabilitación, oxigenoterapia, fármacos inotrópicos, etc. El siguiente paso, para el establecimiento del tratamiento, consiste en determinar la capacidad de respuesta en el *test* vasodilatador agudo (definida por un descenso en la PAPm >10 mm Hg, hasta alcanzar una PAPm <40 mm Hg, con un GC superior o igual al inicial durante la prueba aguda con óxido nítrico, prostaglandina I2 o adenosina). Los pacientes “respondedores” se sabe que tienen una supervivencia excelente cuando se tratan con antagonistas del calcio. Pero esta respuesta se observa en algo menos del 10% de los pacientes con HAP y es casi exclusiva de pacientes con HAPI. Sólo un 4% con otras variantes de HAP son “respondedores agudos” y, de ellos, menos de un 15% responde a largo plazo. Por tanto, rara vez los pacientes con HAP asociada a EAS son susceptibles de tratarse con calcioantagonistas⁴⁸. Los pacientes con ES se incluían inicialmente como subgrupo junto a casos mucho más numerosos de HAPI en los distintos ensayos clínicos. En los últimos años, no obs-



Z_0 = **resistencia total** (RVP).
 Z_1 = **tiempo de reflexión de onda**
 (acoplamiento VD y circulación pulmonar.)
Frecuencia del primer módulo de impedancia mínima (velocidad de la onda del pulso).
 Z_c = **impedancia característica**. (Se relaciona con la rigidez de grandes vasos)

Especial importancia en ES

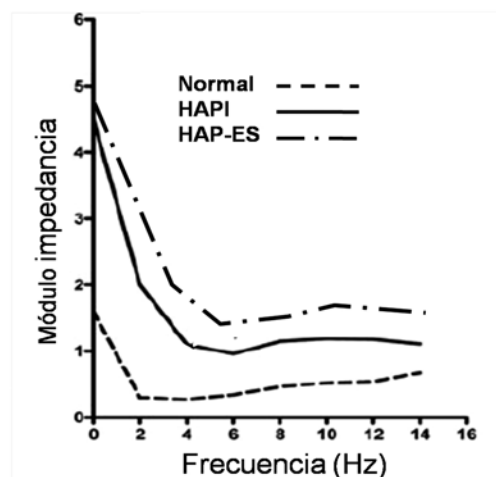
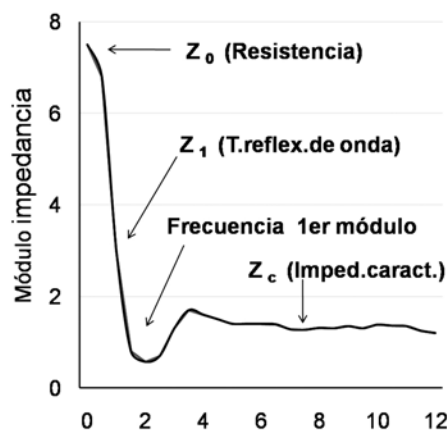


Figura 8. Impedancia arterial pulmonar en la hipertensión pulmonar. ES: esclerosis sistémica.

tante, son más frecuentes las publicaciones que analizan, específicamente, el impacto de los distintos tratamientos sobre la HAP asociada a ES y otras EAS.

Klings y col.⁴⁹ valoraron en 1999 la evolución de 16 pacientes con HAP asociada a ES tratados con perfusión continua intravenosa de epoprostenol (EPP). La PAP experimentó, a corto plazo, una reducción $\geq 25\%$ en más del 80% de los pacientes. La respuesta hemodinámica continuó siendo favorable en 4 y 2 pacientes controlados a 1 y 2 años, respectivamente. Badesch y col.⁵⁰ en un estudio multicéntrico controlado, abierto y randomizado sobre 111 pacientes con HAP-ES tratados con EPP observaron, a las 3 semanas, una mejoría significativa de la capacidad de esfuerzo. La evolución de la CF, del grado de disnea, de la intensidad y frecuencia del fenómeno de Raynaud y la reducción de nuevas úlceras digitales fueron también más favorable en el grupo tratado con EPP. Las variables hemodinámicas también mejoraron en los tratados, mientras que tendieron a empeorar en el grupo sometido a tratamiento convencional. No hubo diferencias significativas respecto a la supervivencia aunque el período de seguimiento de 12 semanas resultó muy corto para apreciarla.

Oudiz y col.⁵¹ valoraron, a partir de un estudio más amplio, un subgrupo de 90 pacientes con HAP asociada a EAS (61% con ES) tratados con treprostín (TPT), análogo de prostaciclina, administrado por vía subcutánea. A las 12 semanas comprobaron mejoría en las características clínicas y estabilización o tendencia a la mejoría de los datos hemodinámicos. Tapson⁵² empleó también TPT, pero por vía endovenosa, en 16 pacientes con HAP (6 con EAS, sin especificar más) durante 12 semanas; comprobando una mejoría significativa, tanto en los parámetros hemodinámicos (PAP, $p=0,03$; IC, $p=0,002$; RVP, $p=0,001$) como en el protocolo *Naughton-Balke* ($p=0,007$) o el índice de disnea de Borg ($p=0,008$).

Williams y col.⁵³, en 2006, realizaron un estudio retrospectivo acerca de la supervivencia en 45 pacientes con HAP asociada a ES tratados con bosentán (BST), antagonista dual de los receptores de endotelina-1 (ET-1), comparada con la de 47 controles históricos sometidos a tratamiento básico (con prostanoides en 27). Los pacientes de la "nueva era" tuvieron una mejor supervivencia (81 y 71% a 1 y 2 años, respectivamente) que los históricos (68 y 47%; $p=0,016$) y una reducción mantenida de la RVP frente a un incremento de ésta, en los históricos (-16 versus +147 din.s.cm^{-5} ; $p<0,006$). En otro estudio, la supervivencia alcanzada fue del 92% y la CF mejoró o se mantuvo estable, en la semana 48 de tratamiento con BST, en la mayoría de un grupo de 53 pacientes con HAP-EAS (80% con ES)⁵⁴. En el estudio EARLY³⁶ se analizó la supervivencia de 93 pacientes tratados con BST comparada con la de 92 tratados con placebo. Todos ellos estaban en CF II. En el 17% y el 19%, respectivamente, se trataba de HAP-EAS (y, en 10 y 7%, ES). En los pacientes tratados se observó una mejoría hemodinámica significativa (reducción de RVP) y un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico. Este estudio dio pie a la utilización de ERAS en fases más precoces (II) de la HAP.

Incluso, más recientemente, se han comunicado beneficios en la progresión de alteraciones hemodinámicas, en pacientes con ES e hipertensión pulmonar "borderline" (PAP normal en reposo pero con importante incremento en ejercicio), cuando se tratan con BST⁵⁵.

En dos estudios, ARIES 1 y 2, se estableció la eficacia de ambrisentan (ABS), un antagonista de receptores de ET₁, dotado de un perfil de seguridad especialmente favorable (en cuanto a hepatotoxicidad o a interferencia con la coagulación) en el tratamiento de la HAP⁵⁶. En el ARIES-E (extensión a 2 años de los dos estudios citados)⁵⁷ se incluyó un total de 383 pacientes con HAP; en un considerable número de ellos (124; 32%) asociada a EAS (predominantemente ES). En éstos, la tasa de empeoramiento a lo largo del tiempo fue semejante a la observada en pacientes con HAPI y, al cabo de un año, se mantenían o mejoraban, en la mayoría, la CF y la respuesta a la PM6M. En 2011, se comunicó el seguimiento, a 3 años, de los pacientes incluidos en ARIES-E⁵⁸. Permanecían vivos el 74%, un 79% continuaba en monoterapia y en el 80% se mantuvo o mejoró la CF (no así el resultado de la PM6M). Se ha podido comprobar que, en los pacientes con ES, es necesario utilizar dosis de ABS en el rango más elevado (10 mg) mientras que en HAPI es posible emplear dosis más bajas (5 mg).

El efecto de sildenafil (SDF), inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, en pacientes con HAP-EAS fue valorado por Badesch y col.⁵⁹, en un análisis *post-hoc* de 84 pacientes (procedentes del estudio SUPER-1): 45% con ES, 23% con LES y 32% con otras EAS. Tras 12 semanas de tratamiento, se comprobó una mejoría significativa de la PM6M y de la CF que fue directamente proporcional al incremento de dosis (20, 40 y 80 mg 3 veces al día). Aunque se observó también una mejoría en los parámetros hemodinámicos, fue estadísticamente significativa, paradójicamente, sólo para la dosis de 20 mg.

Tadalafil (TDF) es otro inhibidor de la PDE-5 con una vida media plasmática mayor (16-18 horas) que la de SDF, con el que se consiguen niveles más estables con una sola dosis diaria, oral, de 40 mg. TDF está indicado para el tratamiento de HAPI y asociada, en CF II-III. En el estudio PHIRST⁶⁰, se analizó la respuesta a diferentes dosis en 405 pacientes con HAP (idiopática/familiar o asociada) en CF II-IV durante 16 semanas. Se comprobó mejoría de la PM6M, de las características hemodinámicas y de la CF. La supervivencia después de un año (estudio de extensión PHIRST-2) fue del 96,4% con mantenimiento en la mejoría de la CF y de la distancia recorrida en la PM6M. Del total de pacientes incluidos en estos dos estudios, en el 23% la HAP estaba asociada a EAS. Girgis⁶¹ realizó un subanálisis de los pacientes con EAS (no sólo ES) incluidos en PHIRST. Comprobó, también en ellos, mejoría en la PM6M aunque el porcentaje de empeoramiento clínico, en este subgrupo (20%), fue mayor que el que se observó en los pacientes con HAPI (16%). En la actualidad está en marcha un ensayo para valorar TDF y ABS (por separado o asociados), exclusivamente, en pacientes con HAP asociada a ES⁶².

Es aún muy escasa la información existente acerca de la utilización de imatinib (inhibidor de tyrosin-kinasa) en pacientes con HAP asociada a ES^{63,64}. En general se trata de pacientes graves, resistentes a otros tratamientos en los que se ha conseguido, con este fármaco, una clara mejoría al menos temporal, aunque sus potenciales efectos secundarios graves obligan a ser muy cautos en su utilización^{63,65}.

Un punto sometido a discusión es el empleo de terapia combinada, se inicio, en pacientes con HAP. En los pacientes en CF IV en el momento del diagnóstico, incluso se ha preconizado, para los que están en CF III y pertenecen a grupos de peor pronóstico (como los pacientes con ES) combinar fármacos de los tres grupos fundamentales (prostanoides, inhibidores de fosfodiesterasa y antagonistas de ET-1) desde el primer momento⁶⁶.

La posibilidad de emplear glucocorticoides y/o inmunosupresores en determinados pacientes con HAP-EAS, especialmente LES y EMTC, es un tema muy debatido y los resultados comunicados en diferentes trabajos son muy contradictorios. Jais y col.⁶⁷ realizaron un estudio retrospectivo sobre 23 pacientes consecutivos con HAP asociada a LES o a EMTC tratados en primera línea con inmunosupresores, bien de forma aislada, bien en combinación con vasodilatadores. El 50% del primer grupo (8 de 16) respondió favorablemente. No obstante, los respondedores eran pacientes inicialmente menos graves (con CF I-II, con IC>3 litros/min/m² y con RVP significativamente más baja que los restantes). Seis de los 8 que no respondieron a inmunosupresores solos, lo hicieron al añadir vasodilatadores. Los autores concluyeron que sólo en los pacientes menos graves puede intentarse el tratamiento inmunosupresor aislado, pero aconsejan prudencia en esta decisión. En una publicación previa, estos mismos autores comprobaron que el tratamiento inmunosupresor es absolutamente inefectivo en los casos en que la HAP está asociada a ES⁶⁸. En 2011, Miyamichi-Yamamoto y col.⁶⁹ analizaron la evolución de 13 pacientes con HAP asociada a EAS, tratados simultáneamente con terapia vasodilatadora e inmunosupresión intensa con ciclofosfamida y glucocorticoides. Compararon sus resultados con los de 8 controles históricos de su propia cohorte, tratados sin inmunosupresores, comprobando que, mientras la PAPm no se modificó en los controles, en el grupo estudiado descendió significativamente ($p<0,01$); resaltando que, en 6 de estos últimos, la PAPm casi se normalizó y permaneció estabilizada más de un año. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es problemática: los pacientes tratados con inmunosupresores eran más jóvenes, su PAPm basal inferior, la RVP más baja, el espacio recorrido en la PM6M mayor y los niveles de pro-BNP inferiores. En el grupo control, el 50% estaba en CF III-IV (uno de ellos en CF IV; ningún paciente en CF I), mientras que en el grupo estudiado el porcentaje de pacientes en CF III-IV era de 38% (ninguno en CF IV y 2 pacientes en CF I). Por otro lado, el tratamiento vasodilatador no estaba estandarizado (y ciertamente fue un tanto irregular) y, además, sólo se emplearon inhibidores de PDE-5 en el

grupo estudiado y no en el control. También estos autores comprueban que, en el caso concreto de pacientes con ES, el tratamiento inmunosupresor es absolutamente ineficaz para controlar la HAP⁶⁹.

Personalmente, tenemos muchas dudas en cuanto al tratamiento inmunosupresor exclusivo; la anatomía patológica de nuestros pacientes con HAP-EAS es superponible a la que se describe en pacientes con HAPI: predomina la proliferación y no la inflamación⁷⁰. Claro que, en nuestros casos, se trataba de pacientes con HAP grave. No tenemos constancia acerca de trabajos que describan la anatomía patológica vascular-pulmonar de estos pacientes cuando se encuentran en clase I-II. Nuestra actitud, por el momento, es la de tratar a los pacientes con HAP-EAS, cuando se considere que exista indicación, con tratamiento vasodilatador. Asociar o no tratamiento inmunosupresor dependerá de la existencia o inexistencia de actividad de la enfermedad de base.

Aunque la experiencia global es muy escasa^{37,71}, los pacientes con HAP-ES, que no responden al tratamiento médico y con enfermedad de base estabilizada, pueden ser candidatos a trasplante combinado (pulmón-corazón) o pulmonar⁷². La supervivencia postrasplante y la tasa de infecciones parecen ser semejantes a las de los pacientes sin EAS asociada y no se han comunicado recidivas de HAP en el pulmón trasplantado de estos pacientes⁷².

Referencias Bibliográficas

1. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1023-30.
2. Jiménez C, Escribano P, Barberà JA, Román A, Sánchez Román J, Morales P, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 Supl 3:58.
3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:104-9.
4. Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63:583-96.
5. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010; 137:376-87.
6. Coghlan JG, Handler C. Connective tissue associated pulmonary arterial hypertension. *Lupus* 2006; 15:138-42.
7. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension (ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines). *Chest* 2004; 126:78S-92S.
8. Wipff J, Kahan A, Hachulla E, Sibilia J, Cabane J, Meyer O et al. Association between an endoglin gene polymorphism and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Rheumatology* 2007;46:622-5.
9. Agarwal SK, Gourh P, Shete S, Paz G, Divecha D, Reveille JD et al. Association of interleukin 23 receptor polymorphisms with anti-topoisomerase-I positivity and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009; 36:2715-23.
10. Wipff J, Dieudé P, Guedj M, Ruiz B, Riemekasten G, Cracowski JL et al. Association of a KCNA5 gene polymorphism with

- systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the European Caucasian population. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:3093-100.
11. Manetti M, Allanore Y, Revillod L, Fatini C, Guiducci S, Cuomo G et al. A genetic variation located in the promoter region of the UPAR (CD87) gene is associated with the vascular complications of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:247-56.
 12. Rueda B, Broen O, Torres O, Simeon C, Ortego-Centeno N, Schrijvenaars MM, et al. The interleukin 23 receptor gene does not confer risk to systemic sclerosis and is not associated with systemic sclerosis disease phenotype. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:253-6.
 13. Preston IR, Hill NS. Evaluation and Management of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2003; 15:761-5.
 14. Sánchez Román J, Castillo Palma MJ, García Hernández FJ, González León R. Marcadores biológicos. Utilidad para el control del paciente con hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2011; 47 (Supl 7): 21-25.
 15. Steen V. Advancements in diagnosis of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3698-700.
 16. Seibold JR. Systemic Sclerosis Symposium. Orlando, 2003.
 17. Abbas AE, Fortuin FD, Schiller NB, Appleton CP, Moreno CA, Lester SJ et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *JACC* 2003, 41:1021-27.
 18. Ortiz Carrellán A, López Haldón F, García Hernández FJ, Sánchez Román J, Torres Llergo J, González Vargas M et al. Detección precoz del desarrollo de hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía de esfuerzo. *Rev And Cardiol.* 2008, 43:24-5.
 19. Frea S, Capriolo M, Marra WG, Cannillo M, Fusaro E, Libertucci D et al, Morello M, Gaita F. Echo Doppler predictors of pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis Echocardiography. 2011;28:860-9.
 20. Meune C, Avouac J, Airò P, Beretta L, Dieudé P, Wahbi K. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2790-6.
 21. Schreiber BE, Valerio CJ, Keir GJ, Handler C, Wells AU, Denton CP et al. Improving the detection of pulmonary hypertension in systemic sclerosis using pulmonary function tests. *Arthritis Rheum* 2011; 63:3531-9.
 22. Hachulla E, Clerson P, Humbert M. Could the "Cochin risk prediction score" be applied in daily practice to predict pulmonary hypertension in systemic sclerosis? DOI: 10.1002/art.34408.
 23. Bassyouni IM, Gheita TA, Talaat RM. Clinical significance of serum levels of sCD36 in patients with systemic sclerosis: preliminary data. *Rheumatology.* 2011; 50:2108-12.
 24. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Ocaña Medina C. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Clín Esp.* 2008; 208: 142-55
 25. Sánchez Román J, Opitz CF, Kowal-Bielecka O, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, Pittrow D. Screening for PAH in patients with systemic sclerosis: focus on Doppler echocardiography. *Rheumatology.* 2008; 47 (Supl 5): V33-V35.
 26. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ. Miscelánea de enfermedades con hipertensión pulmonar de mecanismo desconocido o multifactorial (grupo V de la clasificación de Dana Point). *Tratado de hipertensión arterial pulmonar.* Barcelona: Ars XX, 2009: 267-92.
 27. Pope JE, Lee P, Baron M, Dunne J, Smith D, Docherty PS, 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.
 28. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40:453-9.
 29. Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-
Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health card level of community-based rheumatologists (the UNCOVER study). *Arthritis Rheum.* 2005; 52: 2125-32.
 30. Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC. Echocardiography is not sufficient to diagnose pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Comment on the article by Wigley et al. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 380.
 31. Mukerjee D, St. George D, 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.
 32. Vonk MC, Broers B, Heijdra YF, Ton E, Snijder R, van Dijk AP, et al. Systemic sclerosis and its pulmonary complications in The Netherlands: an epidemiological study. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:961-5.
 33. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French national wide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3792-800.
 34. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, García-Hernández FJ et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum.* 2011 Dec 12. [Epub ahead of print].
 35. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010; 37:2290-8.
 36. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, ran-domised controlled trial. *Lancet.* 2008; 371:2093-100.
 37. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. Impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:569-77.
 38. Bogaard HJ, Abe K, Noordegraaf AV, Voelkel NF. The right ventricle under pressure. Cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. *Chest.* 2009; 135:794-804.
 39. Overbeek MJ, Mouchaers KTB, Niessen HM, Hadi AM, Kupreishvili K, Boonstra A et al. Characteristics of interstitial fibrosis and inflammatory cell infiltration in right ventricles of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Int J Rheumatol.* 2010, Artículo ID 604615, doi:10.1155/2010/604615.
 40. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, Boyce D, Lechtzin N, Le Pavec J et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2010; 35: 95-104.
 41. Overbeek MJ, Lankhaar JW, Westerhof N, Voskuyl AE, Boonstra A, J.G.F. Bronzwaer JGF et al. Right ventricular contractility in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 31: 1160-6.
 42. Noordegraaf AV, R. Naeije R. Right ventricular function in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Rheumatology.* 2008;47:v42-v43.
 43. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, Prat-González S, Garcia MJ, Fuster V et al. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 2:286-95.
 44. Champion HC. Pulmonary hypertension and right heart failure in scleroderma. *Rheumatology round (The Johns Hopkins Arthritis Center).* URL: <http://www.hopkins-arthritis.org/physician-corner/cme/rheumatology-rounds/r31-pulmonary-hypertension-and-right-heart-failure-in-scleroderma.html>.
 45. Lupi Herrera E, Sandoval Zárate J, Gaspar Hernández J, Santos

- Martínez LE, Pulido Zamudio TR, Figueroa Solano J et al. La resistencia vascular pulmonar "calculada". Un parámetro incierto para la valoración de la circulación pulmonar. Los métodos actuales para determinarla. *Arch Cardiol Méx.* 2008; 78:95-113.
46. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive invasive and noninvasive approach to the right ventricle pulmonary circulation unit: state of the art and clinical and research implications. *Circulation.* 2009;120:992-1007.
 47. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, González León R, Garrido Rasco R. Hipertensión arterial pulmonar en enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev And Cardiol.* 2008; 43: 103-10.
 48. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med.* 2005; 258: 199-215.
 49. Klings ES, Hill NS, Jeong MH, Simms RW, Korn JH, Farber HW. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. Short- and long-term effects of epoprostenol (prostacyclin). *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2638-45.
 50. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132:425-34.
 51. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest.* 2004; 126:420-7.
 52. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A 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.
 53. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart.* 2006; 92:926-32.
 54. Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FHJ et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis.* 2008; 67:1222-8.
 55. Kovacs G, Maier, Aberer E, Brodmann M, Graninger W, Kqiku X et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary pressures. *Arthritis Rheum.* 2011 Nov 29. doi: 10.1002/art.33460. [Epub ahead of print]
 56. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117:3010-9.
 57. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1971-81.
 58. Oudiz R, Allard M, Blair C, Gillies H. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: 3-year outcome. *Chest.* 2011; 140:742A.
 59. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol.* 2007; 34:2417-22.
 60. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119:2894-903.
 61. Gírgis R, Arneson C, Wade M. Tadalafil in patients with collagen vascular disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009; 136:55S.
 62. A Clinical Trial of Ambrisentan and Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension Associated With Systemic Sclerosis (ATPAHSS). 2010 URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01042158>.
 63. García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, González León R, Garrido Rasco R, Ocaña Medina C, Sánchez Román J. Experiencia en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar con imatinib. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44:689-91.
 64. Freyhaus H, Dumitrescu D, Bovenschulte H, Erdmann E, Rosenkranz S. Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol.* 2009; 98:265-7.
 65. García Hernández FJ, González León R, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J. Hepatitis fulminante por imatinib. *Comentario. Med Clin (Barc).* 2011. [Epub ahead of print].
 66. Sitbon O, Simonneau G. Optimal management of severe pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2011; 20: 122, 254-61.
 67. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008; 58:521-31.
 68. Sánchez O, Sitbon O, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2006; 130:182-189.
 69. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, Ishii T, Satoh K, Miura Y et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J.* 2011;75:2668-74.
 70. Garrido Rasco R, González León R, Ocaña Medina C, García Hernández FJ, R. Colorado, J. Sánchez Román. Características histológicas de las lesiones vasculares en la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clin Esp.* 2006; 206 (Sup):166-7.
 71. Shitrit D, Amital A, Peled N, Raviv Y, Medalion B, Saute M et al. Lung transplantation in patients with scleroderma: case series, review of the literature, and criteria for transplantation. *Clin Transplant.* 2009; 23:178-83.
 72. Ramírez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med.* 2004; 3: 339-52.