

CLINICA ESCLEROSIS SISTEMICA

HIPERTENSION PULMONAR

Dra. Maria del Pilar Cruz Domínguez

Enfermedad Pulmonar en Esclerosis Sistémica (ES)

La enfermedad pulmonar está presente en la mayoría de los pacientes con esclerodermia (tanto en la forma limitada como en la forma difusa) y representa la principal causa de mortalidad. Los pacientes con esclerodermia presentan principalmente dos tipos de afecciones pulmonares: la fibrosis intersticial e hipertensión arterial pulmonar (HAP), aunque se han reportado también otras entidades nosológicas como la neumonía por aspiración, hemorragia alveolar, más raras aún: telangiectasia endotraqueal, neumoconiosis, neumotórax, enfermedad pleural y neoplasias.

La afección pulmonar intersticial se presenta en cerca del 70-80%, en tanto que la HAP suele ser secundaria a la misma afección pulmonar intersticial o a por enfermedad cardíaca, sin embargo en la variedad limitada de la ES es frecuente encontrar HAP aislada, asociado a anticuerpos anti-centrómero. La evolución de la afección pulmonar es progresiva y de forma gradual, realmente es raro que antecedan las manifestaciones pulmonares a las manifestaciones cutáneas.

HAP

La hipertensión pulmonar es una patología de la circulación pulmonar. Su presencia, se relaciona a alteraciones intrínsecas del endotelio vascular pulmonar, a la presencia de enfermedades cardíacas, pulmonares o sistémicas. El diagnóstico preciso del origen de la hipertensión pulmonar permite establecer un adecuado plan de tratamiento, así como determinar el pronóstico de la enfermedad. En los pacientes con HAP, ya sea idiopática o asociada con otras etiologías, existe disnea de esfuerzo. La presencia de falla cardíaca derecha (generalmente de curso progresivo) manifestada por reducción del gasto cardíaco o elevación de la presión auricular derecha, se asocia con deterioro clínico y mal pronóstico.

La rapidez con que esto ocurre es variable, y generalmente está relacionado a la edad de inicio, así como las condiciones asociadas. Los pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular izquierda comúnmente tienen una evolución lenta y progresiva, mientras que los pacientes con síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia y telangiectasia) o hipertensión portal presentan un curso rápido, generalmente fatal.

Durante las últimas décadas, se desarrollaron clasificaciones basadas en las características clínicas, etiología y pronóstico de la hipertensión pulmonar, con el propósito de dirigir la investigación sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad. El esfuerzo iniciado en Ginebra en 1973 durante el Primer Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, presentó las bases de la clasificación desarrollada en Venecia Italia en 2003 durante el Tercer Simposium sobre Hipertensión Pulmonar, misma que actualmente pretende dirigir la investigación y conocimiento de la misma.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define, como: a) presión pulmonar media > 25mmHg en reposo y de 30 mmHg durante el ejercicio, b) además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar

La HAP puede ser el resultado de enfermedades relacionadas con la circulación pulmonar, o secundaria a enfermedades que afectan de forma indirecta la circulación pulmonar. El pronóstico dependerá de la causa que origine la HAP, por lo tanto, el diagnóstico preciso de la misma es importante para determinar el plan terapéutico a seguir.

HIPERTENSION PULMONAR ASOCIADA A ESCLERODERMIA SISTEMICA

La afección pulmonar en pacientes con esclerodermia es frecuente y contribuye de manera significativa a la mortalidad, siendo en la actualidad una de las principales causas de muerte.

Una de las complicaciones más frecuentes y graves de la esclerodermia es la HAP, 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 variedad difusa (L Aunay 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.

El proceso de evaluación de un paciente que puede tener HAP requiere una serie de investigaciones destinadas a confirmar el diagnóstico, clarificar el grupo clínico y la etiología específica dentro del grupo de HAP y evaluar el deterioro funcional y hemodinámico.

Los síntomas de la HAP son no específicos e incluyen falta de aire, fatiga, debilidad, angina, síncope y distensión abdominal. Se informa de los síntomas en reposo solamente en casos muy avanzados. En el examen físico de la HAP se encuentran la elevación paraesternal izquierda, un componente pulmonar acentuado del segundo ruido cardíaco, un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea, un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar y un tercer sonido del ventrículo derecho (VD). La distensión venosa yugular, la hepatomegalia, el edema periférico, la ascitis y las extremidades frías caracterizan a un paciente en un estado más avanzado. Por lo general, los ruidos pulmonares son normales. La telangiectasia, la ulceración digital y la esclerodactilia aparecen en la esclerodermia.

Estudios de Gabinete.

Radiografía de Tórax. En el 90% de los pacientes con HAP la radiografía torácica es anormal en el momento de realizar el diagnóstico. Los resultados incluyen dilatación arterial pulmonar central, que contrasta con la «poda» (pérdida) de los vasos sanguíneos periféricos. La aurícula derecha y el aumento de tamaño del VD pueden darse en los casos más avanzados. La radiografía torácica permite excluir las enfermedades pulmonares asociadas de moderadas a graves.

Electrocardiograma: El ECG puede proporcionar evidencias que indiquen o respalden la evidencia de HAP, y demuestren hipertrofia y sobrecarga del VD y dilatación auricular derecha.

Pruebas de función pulmonar y gases arteriales: Es habitual que los pacientes con HAP tengan una capacidad de difusión pulmonar disminuida para el monóxido de carbono (en general, entre el 40 y el 80% del valor predicho) y una reducción del volumen pulmonar de leve a moderada. También se puede detectar la obstrucción de la pequeña vía aérea. En reposo, la presión de oxígeno arterial es normal o ligeramente más baja de lo normal y la presión de dióxido de carbono arterial se ve disminuida debido a la hiperventilación alveolar.

Ecocardiografía Doppler Transtorácica: Es la prueba de screening en el diagnóstico de la HAP. La medición de la presión de la arteria pulmonar a partir del flujo de regurgitación tricúspide por la fórmula de Bernouilli tiene una excelente sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo al compararla por la presión de la arteria pulmonar (PAP) medida por cateterismo cardiaco derecho. Se recomienda en los pacientes asintomáticos con esclerodermia realizar un ecocardiograma- doppler basal y repetirlo anualmente para facilitar el diagnóstico precoz.

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

PREVALENCIA:

La HAP asociada a esclerodermia varía entre 4.9 y 26.7% dependiendo la población estudiada, el método utilizado y los puntos de corte empleados. Así por ejemplo, en el estudio retrospectivo de (Koh et al 1996) con 344 pacientes en los que se usó ecocardiograma doppler sólo en pacientes sintomáticos la prevalencia fue de 4.9% este estudio contrasta con el estudio de Wigley et al (Wigley et al 2005), con 791 pacientes en fase retrospectiva y una prospectiva, en el que la prevalencia fue de un 26.7% usando como método diagnóstico el eco-doppler y definiendo HAP como PAP superior a 40 mmHg.

En otro estudio (Mukerjee et al 2003) los pacientes fueron estudiados por test de función pulmonar por DLCO y ecocardiograma doppler. A los pacientes con PAP > 35 mmHg y DLCO > 50% del predicho, que presentarán una caída > 20% de la DLCO en 1 año o estaban sintomáticos se les realizó cateterismo cardiaco derecho, donde de un total de 722 pacientes, el 12% tuvo HAP.

En un trabajo reciente (Launay et al 2007) 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% con la forma difusa, usando como método de estudio el ecocardiograma doppler y con un punto de corte de 40 mmHg de PAP para su diagnóstico.

FACTORES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO DE HAP EN PACIENTES CON ESCLERODERMIA

A diferencia de la HAP idiopática, 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, a) La presencia de Raynaud prolongado o una forma limitada de la enfermedad, si bien recientemente se ha descrito asociadas tanto a formas limitadas como difusas, b) Positividad para determinados anticuerpos como los anticentrómero o los anticuerpos antifosfolípido, los niveles séricos de BNP y NT- proBNP, o c) Alteración de parámetros de la función respiratoria como la DLCO y el cociente CVF/DLCO.

EDAD:

Existe evidencia por estudio observacionales que la edad modifica el perfil clínico y serológico de varias enfermedades autoinmunes

Schachna L et al., realizaron un estudio para valorar la influencia de la edad en la aparición de la HAP en pacientes con esclerodermia. Estudiaron 849 pacientes que reunían criterios de la ACR para el diagnóstico de esclerodermia, 250 con HAP definida por una PAP > 35 mmHg en el ecocardiograma Doppler. El inicio de la enfermedad se consideró cuando apareció el primer dato de la misma, generalmente el fenómeno de Raynaud.

De los resultados destacar que el inicio de la enfermedad fue un factor de riesgo para el desarrollo de HAP, de tal forma que hubo un incremento del 50% del riesgo por cada 10 años desde el inicio de la enfermedad después de ajustar otras variables. Otros estudios posteriores (Chang et al 2006) vienen a corroborar a la edad como factor de riesgo para la aparición de HAP.

Los motivos de esta asociación son desconocidos pero la posible explicación, es una disminución en la liberación del óxido nítrico desde el endotelio vascular con disminución de la relajación dependiente de acetilcolina, una lesión endotelial espontánea posiblemente como resultado de la generación del exceso de radicales libres, o bien cambios en la actividad inmune incluyendo proliferación aberrante de células T con incremento en la producción de anticuerpos.

FENOMENO DE RAYNAUD

Los factores predictores de HAP (Steen y Medgser, 2003) en pacientes con esclerodermia son el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales, las cuales son más frecuentes y graves que en los pacientes sin HAP. La explicación es desconocida pero mecanismo fisiopatológico de ambos procesos parece ser similar.

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 1977 (Salerni et al 1977) se comunicaron los primeros casos de HAP en pacientes con esclerodermia. Posteriormente son varias publicaciones en las que se confirma esta asociación. (Sacks et. Al., 1996; Chang et. al., 2006).

De una corte (Chang et al 2006) de 457 con ecocardiogramas seriados, 361 pacientes no tenían evidencia inicial de HAP, pero 92 (25.5%) desarrollaron HAP leve a moderada (definida como PAPs de 36 a 45 mmHg), y 49 (13.6%) HAP severa (definida como PAPs > 46 mmHg) durante el seguimiento. En el análisis multivariado la probabilidad de HAP fue de 27.3% si el paciente tenía la forma limitada de la enfermedad y 8.5 en pacientes con la 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 se conoce que esto no es así, que la prevalencia de las formas difusas de la enfermedad es similar a la de las formas limitadas e independientemente de la presencia de neumopatía intersticial. Launay et. al., 2007) estudiaron a 197 pacientes con esclerodermia, 86 (43.6%) con forma limitada y 111 (56.4%) con forma difusa. La prevalencia del primer grupo fue de 16/86 (18.6%) y en el segundo 20/11 (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 los pacientes sin neumopatía intersticial, 24.3% en pacientes con neumopatía intersticial y capacidad vital menor del 70% y del 20% en pacientes con neumopatía intersticial y capacidad vital > 70%. Inclusive en un estudio con 539 pacientes (Pope et al 2005) encontraron, una prevalencia de HAP superior en la forma difusa que en la forma limitada (26 vs 21%).

Otros factores de riesgo para que los pacientes con esclerosis sistémica desarrollen HAP son autoanticuerpos, anticuerpos antifosfolípidos, células endoteliales circulantes, Células CD 40, niveles séricos de péptido natriuretico cerebral y su parte N terminal.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIAS:

La difusión de monóxido de carbono es de las más sensibles para el screening de la HAP. Tiene además como características su reproducibilidad, facilidad, bajo coste y disponibilidad lo que hace que sea una herramienta básica en los pacientes con esclerodermia. En los pacientes con esclerodermia los niveles de DLCO está baja en el momento del diagnóstico de HAP aislada y una reducción en los test seriados puede anticipar el 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 52% del predicho (Steen et al 2003).

Aprecian, además, que en los pacientes que desarrollan HAP la DLCO descendió linealmente desde el 80% del predicho al 40% en el momento de diagnóstico de HAP, mientras que la capacidad vital forzada (CVF) permanecía próxima a la normalidad; en este grupo de pacientes el cociente CVF/DLCO va a encontrarse 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 1. (Steen et al 2005).

PRUEBA DE CAMINATA DE 6 MINUTOS:

El T6MM es un test simple en el que se mide la desaturación de oxígeno inducida por el ejercicio por pulsometría. La distancia que recorre en los 6 minutos es un 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 los pacientes con esclerodermia ha sido estudiado por 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 las variables clínicas. La presencia de PAPs > 30 mmHg se correlacionó de manera significativa con una distancia recorrida inferior a 400 m y con una desaturación mayor de oxígeno definida por caída en la saturación de oxígeno mayor 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 del ejercicio expresada con una mayor desaturación en el T6MM podría identificar formas más precoces y agresivas de la enfermedad.

ECOCARDIOGRAMA DOPPLER CON EJERCICIO EN EL DIAGNOSTICO PRECOZ DE HAP ASOCIADA A ESCLERODERMIA.

Existe un grupo de pacientes con esclerodermia que tiene 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 >25mmHg en reposo o >30 mmHg en esfuerzo, lo que implica que determinados pacientes pueden tener HAP, al menos en una fase inicial, durante el esfuerzo sin que esta sea evidente con el reposo. Sin embargo habitualmente los estudios no se centran en este grupo de enfermos.

Es importante destacar que la historia natural de los pacientes con HAP asociada con 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 HAP en el primer ecocardiograma 92 (25.5%) desarrollan HAP leve-moderada y 49 (13.6%) HAP grave y 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 fase inicial, los pacientes podrían presentar únicamente HAP 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 HAP (Barst et al 2004; Cotrim et al 2005; Tello de Meneses et al 2005).

En otro estudio en la misma línea Alkotob (Alkotob et al 2006) estudiaron a 65 pacientes con esclerodermia con DLCO media de 59 +/- 19% del predicho, con PAPs basal normal (definida como PAPs 40 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 el tiempo de ejercicio. Las conclusiones de este estudio son que la prevalencia de HAP inducida por el esfuerzo es elevada y se correlaciona con disminución en la capacidad de ejercicio.

No se conoce bien cuales son las consecuencias de estos resultados. Las probabilidades de que los pacientes con HAP de esfuerzo desarrollen a largo plazo HAP de reposo y los puntos de corte de la PAPs para desarrollarla aún no se han estudiado.

DIAGNOSTICO:

Dada la alta prevalencia y elevada mortalidad de 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 que sea lo mas precoz posible.

En este sentido se (Hashulla et al 2005) elaboró un algoritmo basado en la presencia de síntomas, ecocardiograma doppler y cateterismo cardiaco 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 diagnostico 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 pulmonar media de 30 ± 9 mmHg, con este algoritmo se combina la presencia de síntomas y parámetros ecocardiograficos de la HAP fue, por tanto efectivamente detectada en fase precoces. Al igual que el estudio de ecocardiograma doppler de esfuerzo antes referido. No existe seguimiento de estos pacientes para valorar si el diagnostico en estas fases precoces influiría o no en el pronóstico de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE HAP ASOCIADA A ESCLEROSIS.

Existen medidas terapéuticas generales y unas específicas que son extrapolables en la mayoría de los casos para los pacientes con HAP idiopática y asociada a esclerodermia. Dentro de los tratamientos específicos se incluyen las prostaglandinas y sus derivados (iloprost, teprostínil, epoprostenol) los antagonistas de los receptores de endotelina (bosentan, sitaxsetan, ambrisentan) y los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil y tadalafil).