

# Hipertensión arterial pulmonar en enfermedades autoinmunes sistémicas

M. VICTORIA EGURBIDE

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces.

Correspondencia:

Plaza de Cruces s/n 48903 Baracaldo (Vizcaya)  
e-mail: mvictoria.egurbidearberas@osakidetza.net

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación muy grave de las enfermedades autoinmunes sistémicas, en particular de la esclerosis sistémica (esclerodermia). De hecho, la afección pulmonar intersticial y/o vascular es la principal causa de muerte de la esclerodermia en la actualidad. Es fundamental hacer un diagnóstico precoz y correcto, para lo que utilizamos la ecocardiografía Doppler como método de cribaje, con posterior realización del estudio hemodinámico imprescindible para la confirmación diagnóstica y el planteamiento terapéutico. El enorme avance de los últimos años en el conocimiento de la biopatología de la enfermedad ha favorecido la investigación y desarrollo de nuevos fármacos para su tratamiento. Por lo tanto, estamos ante el reto de identificar y tratar una complicación letal de las enfermedades autoinmunes sistémicas.

**PALABRAS CLAVE:** Hipertensión Arterial Pulmonar, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

## Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una entidad clínica que se caracteriza por cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar que conllevan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que, con el tiempo, conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y, finalmente, a la muerte. Dichos cambios se tradu-

cen en una presión media en arteria pulmonar (PAPm) en reposo  $\geq 25$  mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho (CCD), siendo la medición de este parámetro imprescindible para el diagnóstico, conforme se indica en las guías de recomendación para el diagnóstico y tratamiento, tanto europeas<sup>1</sup> como americanas<sup>2</sup>. La gravedad de la situación y el disponer actualmente de tratamientos específicos han incrementado el interés de los médicos implicados por esta

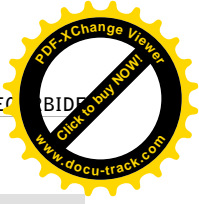
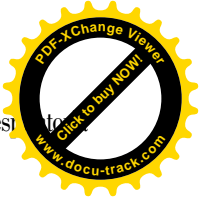
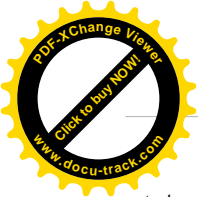


Tabla I. Clasificación de la hipertensión pulmonar según el consenso de Dana Point, 2008<sup>3</sup>

1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)
  - 1.1. HAP idiopática
  - 1.2. Heredable
    - 1.2.1. Asociada a BMRP2
    - 1.2.2. Asociada a ALK1, endoglina (con o sin telangiectasia hereditaria hemorrágica)
    - 1.2.3. Desconocida
  - 1.3. Inducida por drogas y toxinas
  - 1.4. Asociada a:
    - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
    - 1.4.2. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
    - 1.4.3. Hipertensión portal
    - 1.4.4. Cardiopatía congénita
    - 1.4.5. Esquistosomiasis
    - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
  - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA PULMONAR Y/O HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR
2. HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA
  - 2.1. Disfunción sistólica
  - 2.2. Disfunción diastólica
  - 2.3. Valvulopatía
3. HIPERTENSIÓN PULMONAR SECUNDARIA A ENFERMEDAD PULMONAR Y/O HIPOXIA
  - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
  - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
  - 3.4. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
  - 3.5. Enfermedades con hipoventilación alveolar
  - 3.6. Exposición crónica a grandes altitudes
  - 3.7. Alteraciones del desarrollo
4. HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA
5. HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMO POCO CLARO O MULTIFACTORIAL
  - 5.1. Enfermedades hematológicas: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía
  - 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurifibromatosis, vasculitis
  - 5.3. Enfermedades metabólicas: enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, desórdenes tiroideos
  - 5.4. Otros: obstrucción de origen tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

ALK1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMRP2: receptor tipo 2 de la proteína morfonegética ósea



patología, sin confundir los términos “hipertensión pulmonar (HP)” e “hipertensión arterial pulmonar (HAP)”: HP significa únicamente elevación de la presión pulmonar y es una condición fisiopatológica relativamente frecuente; mientras que el término HAP identifica una enfermedad “rara” de los vasos pulmonares caracterizada por parámetros hemodinámicos definidos [PAPm > 25 mmHg, resistencias vasculares pulmonares (RVP) > 3 u. Wood, y presión capilar pulmonar (PCP) < 15 mmHg], en ausencia de otras causas.

La clasificación de la HP ha evolucionado de acuerdo con el incremento del conocimiento sobre la enfermedad. La vigente en la actualidad fue acordada en el 4º Simposio Internacional en Hipertensión Pulmonar que tuvo lugar en Dana Point, California<sup>3</sup> (tabla 1), y comprende 5 grupos diferenciados entre sí por sus características fisiopatológicas y terapéuticas.

La HP está reconocida como una de las complicaciones más graves de las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), y puede deberse a patología intersticial (fibrosis) pulmonar, a problemas tromboembólicos relacionados o no con la presencia de síndrome antifosfolípido, a la presencia de alteraciones cardíacas (valvulopatías, disfunción de ventrículo izquierdo) relacionadas o no con la enfermedad de base, o por afectación de las arterias pulmonares de pequeño-mediano tamaño con cambios patológicos similares a la hipertensión arterial pulmonar idiopática constituyendo el subgrupo denominado HAP asociada a conectivopatías.

La HAP es más frecuente en la esclerodermia, y casi todos los datos clínico-biológicos disponibles sobre la HAP asociada a conectivopatías se derivan de los pacientes con esta enfermedad. Se desconocen los mecanismos fisiopatológicos que producen la HAP en los pacientes con EAS. Existen datos indirectos en pacientes con esclerodermia en los que una deficiencia y/o disfunción de las células progenitoras endoteliales pueden contribuir al desarrollo de la HAP, sospechándose la presencia de un mecanismo inmunológico. Y aunque las alteraciones histológicas en los vasos pulmonares son similares a las presentes en las formas idiopáticas, la respuesta al tratamiento y el pronóstico es peor en este grupo de pacientes<sup>4</sup>.

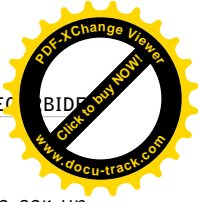
## Epidemiología

La HAP es una enfermedad infrecuente. Sin embargo, la HAP ha sido progresivamente reconocida como una causa de complicaciones graves y de muerte en las EAS<sup>5,6</sup>. En la última década se han realizado esfuerzos importantes para determinar su prevalencia, así como para identificar los diferentes parámetros clínicos, analíticos o perfiles inmunológicos que permitan predecir el desarrollo de HAP. En la actualidad disponemos de varios registros para conocer la incidencia y prevalencia de esta entidad.

En Europa, se han publicado los datos de los registros francés y escocés<sup>7,8</sup>. En el registro francés<sup>7</sup> la prevalencia estimada de HAP es de unos 15 casos por millón de habitantes, con predominio de la HAP idiopática (39.2%), seguida de la asociada a conectivopatía (15.3%), a cardiopatía congénita (11.3%), de origen portopulmonar (11.4%), relacionada con anorexígenos (9.5%), con VIH (6.2%) y de carácter familiar (3.9%), siendo el resto (4.3%) multifactorial. De forma global, es más prevalente en el sexo femenino, con una ratio 1.9:1. En el registro REVEAL<sup>9</sup>, llevado a cabo en EEUU, predomina el sexo femenino, con una ratio de hasta 4.1:1 en pacientes con HAP idiopática y hasta 3.8:1 en HAP asociada a otras entidades. La HAP idiopática sigue siendo la más prevalente (46.2%), y la asociada a EAS la segunda más frecuente (49.9% de los casos de HAP asociada a otras entidades)<sup>4</sup>.

En el año 2007 se creó el Registro Español de Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) para la recogida protocolizada de información de pacientes con HAP con el fin de conocer mejor las características de la enfermedad en nuestro medio. En los primeros análisis realizados, las conectivopatías representaban el 17% de los casos de HAP<sup>10</sup>. Puede encontrarse más información sobre este registro en [www.rehap.org](http://www.rehap.org).

La incidencia y prevalencia de HAP asociada a EAS varía ampliamente en las series publicadas dependiendo del método de diagnóstico utilizado. Considerando únicamente los casos correctamente diagnosticados por cateterismo cardíaco<sup>4,7-11</sup>, la prevalencia de HAP en la esclerodermia es de 10-12%, seguida por la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y siendo mucho menor entre los casos de lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjögren (SS)<sup>12</sup> o artritis reumatoide (AR).



# Biopatología

La patogenia de la HAP es desconocida, y tampoco se sabe si los diferentes subgrupos tienen mecanismos patogénicos comunes. Todas las formas de HAP presentan cambios estructurales y celulares en la pared de las arteriolas que anatomopatológicamente se caracterizan por un incremento del número de células que expresan  $\alpha$ -actina de músculo liso en la pared de los vasos, pero se desconoce en gran medida el origen de estas células y los mecanismos moleculares que causan su acumulación. Diferentes líneas

de investigación sugieren que la inflamación puede ser un mecanismo común en las diferentes enfermedades con HAP asociada, con una relación inversa entre el número de células inflamatorias y la función endotelial y relacionándose directamente con el grosor de la pared<sup>13</sup>. La presencia de autoanticuerpos circulantes, de citocinas proinflamatorias, y la asociación EAS-HAP implican al proceso inmune como causa de los cambios vasculares. En la actualidad se considera que la HAP aparece en individuos susceptibles genéticamente en los que determinados estímulos inflamatorios, tóxicos, de estrés friccional y/o de isquemia lesionan el en-

Tabla II. Algoritmo diagnóstico en hipertensión pulmonar

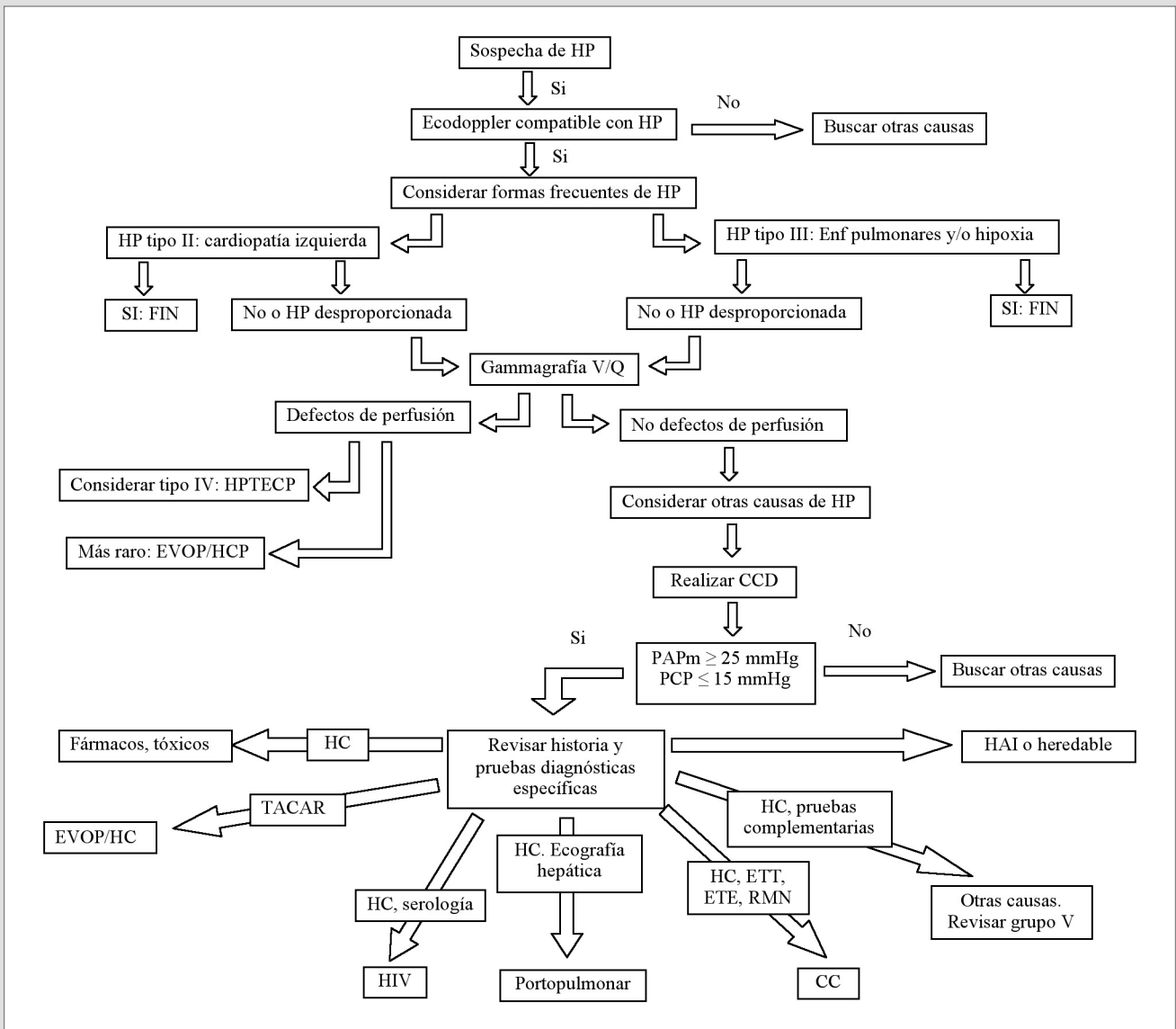
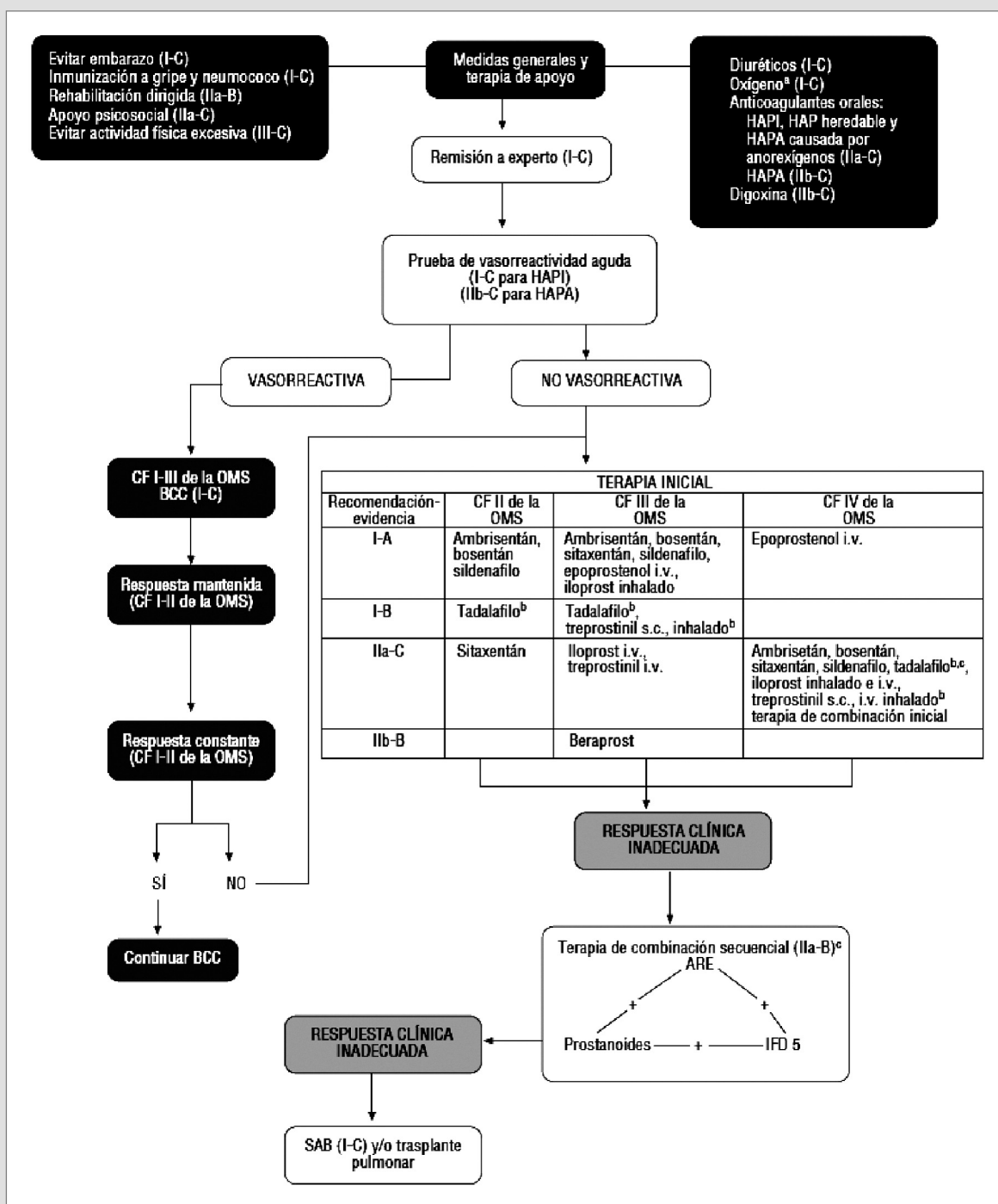


Tabla III. Tratamiento de la hipertensión pulmonar según el consenso de Dana Point, 2008<sup>3</sup>



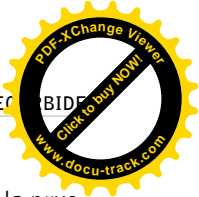
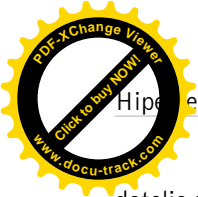
ARE:antagonista receptor endotelina;BBC:bloqueadores canales de calcio; IFD 5: inhibidor de la fosfo-diesterasa 5

SAB:septostomía auricular con balón

a:para mantener la presión de O2 en sangre arterial >60 mmHg

b:bajo revisión reguladora en la Unión Europea

c:IIa-C para la CF II de la OMS



dotelio vascular, produciendo la obstrucción y el remodelado vascular. En su desarrollo se han implicado numerosas vías patogénicas: disminución de la prostaciclina-sintasa, disminución de la síntesis de óxido nítrico (NO), aumento de los niveles de endotelina-1, incremento de la expresión de los factores de crecimiento plaquetario (PDGF) y del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), de la serotonina, del péptido intestinal vasoactivo (VIP), de las metaloproteinasas, etc<sup>14</sup>.

Las lesiones arteriales pulmonares de los pacientes con EAS y HAP son similares a las observadas en las formas idiopáticas, incluyendo las lesiones plexiformes, las lesiones en hoja de cebolla y la hipertrofia de la media. Los infiltrados inflamatorios perivasculares compuestos por macrófagos y linfocitos T y B apoyan el concepto del papel de las células inflamatorias en el desarrollo de la HAP.

## Diagnóstico

La detección precoz así como la evaluación de la gravedad y la extensión de la afectación intersticial y vascular pulmonar son muy importantes para el pronóstico y el tratamiento de un paciente con EAS. El procedimiento diagnóstico ante la sospecha de HP y la confirmación de una verdadera HAP ha sido consensuado por un grupo de expertos y recogido en un algoritmo.

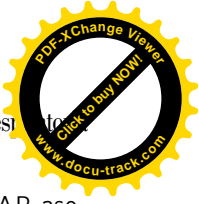
Tabla 2.

Pero en las EAS nos encontramos ante dos situaciones distintas: el estudio del paciente sintomático con sospecha de HP o el despistaje de HAP en el paciente asintomático. En el primer caso, la presencia de síntomas como disnea de esfuerzo, angina, síncope o insuficiencia cardiaca derecha son compartidos por la HAP avanzada y por otras muchas entidades, por lo que en los pacientes con EAS con sospecha de HP completaremos el algoritmo diagnóstico referido que permita la correcta filiación diagnóstica de los síntomas. Una circunstancia diferente es la búsqueda activa de HAP entre los pacientes con EAS, asintomáticos para esta complicación. Las recientes pruebas del beneficio de un tratamiento precoz<sup>15</sup> hace especialmente atractiva la búsqueda de técnicas que permitan un diagnóstico precoz. En la actualidad sólo se recomienda realizar cribaje anual en los casos de esclerodermia<sup>3</sup>, no estando justificada en el resto de las EAS.

La ecocardiografía Doppler transtorácica (ETT) es la prueba de cribado por excelencia, ya que permite estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSP) y, simultáneamente, aporta mucha información sobre posibles cardiopatías responsables de la HP al evaluar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos, la existencia de valvulopatía o de cortocircuito intracardiaco o intrapulmonar<sup>16</sup>. El cálculo de la PSP mediante la ecuación simplificada de Bernoulli [ $PSP = 4 \times (\text{velocidad máxima de la regurgitación tricuspídea})^2 + \text{presión en aurícula derecha}$ ] guarda buena correlación con la presión en la arteria pulmonar medida mediante CCD, pero puede sobrestimar el valor hemodinámico con una diferencia de > 10 mm Hg, y las cifras varían con la edad y el peso del paciente<sup>17</sup>. Por tanto, el CCD es imprescindible para confirmar el diagnóstico de la HAP, valorar la gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. Hay que ser rigurosos en la determinación de la presión de enclavamiento pulmonar (PEP), que debe ser <15 mm Hg para poder considerar HAP. La proporción de respondedores en la prueba vasodilatadora aguda es más baja que en las formas idiopáticas<sup>18</sup>.

Las pruebas de función respiratoria son útiles, sobre todo, para descartar patología respiratoria asociada. El descenso aislado de la difusión de monóxido de carbono (DLCO) traduce la presencia de una enfermedad vascular pulmonar y puede preceder en algunos años el desarrollo de HAP<sup>19</sup>. La resonancia magnética cardiaca (RMC) es una prueba útil y de gran futuro para valorar la forma y la función del ventrículo derecho y su interacción con el ventrículo izquierdo<sup>20,21</sup>, con el valor añadido de la posible afectación miocárdica en los pacientes con esclerodermia. Se investiga la presencia de determinados marcadores bioquímicos, y su relación con la presencia y gravedad de la HAP. Los más utilizados son el péptido natriurético tipo B (BNP) y el fragmento inactivo NT-proBNP. Los valores circulantes del NT-proBNP han mostrado utilidad en la predicción de desarrollo de HAP<sup>22,23</sup>, siendo necesario realizar más estudios prospectivos que lo confirmen.

En conclusión, el ecocardiograma Doppler es el método de cribado de elección para el diagnóstico de HAP en las EAS, pero su uso aislado tiene un valor limitado y probablemente sea más útil la combinación de técnicas no invasivas<sup>23,24</sup>. La confirmación del diagnóstico de HAP debe realizarse mediante cateterismo cardiaco derecho antes de iniciar tratamientos específicos.



## Tratamiento

Las recomendaciones de tratamiento para los pacientes con EAS y HAP son las mismas que para las formas idiopáticas, recogidas en las guías europeas<sup>1</sup> y americanas<sup>2</sup>. (Tabla 3). Esta recomendación se basa en el hecho que en la mayoría de los ensayos clínicos y estudios pivotaes para la aprobación reguladora de los diferentes tratamientos han participado pacientes afectados de conectivopatía. El análisis de subgrupo de pacientes con EAS que participaron en los ensayos realizados con bosentan<sup>25</sup>, sitaxentán<sup>26</sup>, ambrisentán<sup>27</sup>, sildenafil<sup>28</sup> y treprostinil s.c.<sup>29</sup> ha demostrado tener efectos favorables, aunque en algunos estudios la respuesta fue más baja. Pero hay que tener en cuenta que el grado de heterogeneidad de los estudios es amplio, por lo que las comparaciones entre los diferentes tratamientos son difíciles. Y la presencia de otras comorbilidades y factores de confusión en las EAS y no relacionados con la HAP, complican aun más esta valoración. Por ejemplo, la indicación de tratamiento anticoagulante no está definida, ya que el riesgo/beneficio puede ser diferente de las formas idiopáticas. En las recomendaciones de tratamiento consensuadas en Reino Unido e Irlanda<sup>30</sup> se hace una mención específica sobre las conectivopatías, recomendando un control exhaustivo e iniciar tratamiento combinado si progresan los síntomas, aspecto importante debido a que la progresión de la HAP en las EAS puede ser muy heterogénea.

El porcentaje de pacientes con EAS "respondedores" en la prueba vasodilatadora es inferior al de las formas idiopáticas, e incluso se discute su indicación<sup>31</sup>. Nifedipino, diltiazem y amlodipino son los calcioantagonistas utilizados habitualmente para el tratamiento de los pacientes respondedores.

El tratamiento con análogos de la prostaciclina pretende compensar la disminución del nivel de prostaciclina, y promover la vasodilatación. Los prostanoides administrados por vía intravenosa (epoprostenol), subcutánea (treprostinil) o inhalada (iloprost) son fármacos eficaces pero de administración compleja. El epoprostenol intravenoso ha sido el primero en demostrar una disminución de la mortalidad en los pacientes con HAP avanzada (CF IV). Los tres derivados prostanoides han demostrado incrementar la capacidad de ejercicio en los pacientes con EAS y HAP.

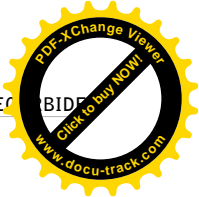
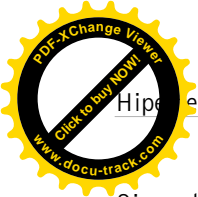
La endotelina es un mediador patogénico en la HAP asociada a EAS, y los antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs) abrieron una nueva etapa en el tratamiento de estos pacientes, con el valor añadido de su administración oral. El Bosentan, antagonista no selectivo de los receptores A y B de la endotelina, fue el primer ARE disponible y la experiencia acumulada avala los buenos resultados<sup>25</sup>. El estudio EARLY<sup>15</sup> con bosentan en pacientes poco sintomáticos (CF II) ha demostrado que disminuye las resistencias pulmonares, mejora la capacidad de ejercicio y retrasa el deterioro clínico. Los antagonistas selectivos del receptor A (sitaxentan y ambrisentan) también han confirmado su utilidad en los ensayos clínicos pivotaes que incluyeron pacientes con conectivopatías. Recientemente se ha retirado el sitaxentan por presentar complicaciones graves con muertes inesperadas.

La actuación sobre la alteración en la producción de NO es otra vía de tratamiento, incrementando la producción endógena de NO mediante la inhibición de la degradación de NO. Los inhibidores específicos de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) actúan en este sentido y, tanto el sildenafil<sup>32</sup> como el tadalafil<sup>33</sup>, han demostrado su eficacia también en los pacientes con HAP asociada a EAS incluidos en los estudios, al mejorar los parámetros hemodinámicos y la prueba de marcha de 6 minutos.

Un aspecto diferencial y discutido es el tratamiento inmunosupresor en los pacientes con EAS e HAP. Los trabajos del grupo francés<sup>34</sup> recomiendan su utilización en pacientes con LES y EMTC, no en los pacientes con esclerodermia. En su experiencia, los pacientes con LES o EMTC que respondieron al tratamiento exclusivamente inmunosupresor tenían formas más leves de HAP, y recomiendan administrar tratamiento inmunosupresor y vasodilatador simultáneo a los pacientes con criterios de mayor gravedad de la HAP. Pero persisten algunas dudas a resolver con ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria.

## Pronóstico

Históricamente, la HAP asociada a EAS ha tenido un mal pronóstico con un deterioro clínico rápido y una supervivencia a los 3 años del 30%, peor que las formas idiopáticas.



Sin embargo, los tratamientos disponibles en la actualidad han cambiado el pronóstico comparado con los datos históricos, como se muestra en el trabajo de Condliffe et al<sup>11</sup>.

Estudios recientes ponen de manifiesto una falta de correlación entre los valores hemodinámicos basales y la evolución clínica de los pacientes con esclerodermia: tienen una PAPm y unas RVP significativamente más bajas que los pacientes con HAP idiopática y, sin embargo, una mortalidad más alta a pesar de un tratamiento similar<sup>35</sup>. La explicación podría ser la menor capacidad del corazón derecho para adaptarse al aumento de las resistencias vasculares pulmonares al estar afectada también su contractilidad en los pacientes con esclerodermia<sup>5</sup>. El análisis del subgrupo con conectivopatía del registro REVEAL<sup>4</sup> reafirma el peor pronóstico de los pacientes con esclerodermia frente al resto de las conectivopatías.

## Dificultades y Retos

La situación actual de los pacientes con EAS e HAP asociada es diferente según la conectivopatía de base, la comorbilidad asociada, la procedencia geográfica o la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos. Además, los resultados y las experiencias acumuladas y disponibles nos enfrentan a diferentes retos que superar en los próximos años.

### 1. Diagnóstico precoz

El trabajo de Hachulla<sup>36</sup> demostrando que la HAP puede aparecer precozmente en la esclerodermia modifica la creencia clásica de su desarrollo tardío, y añade la exigencia del control de estos pacientes. Los pacientes diagnosticados en fases más iniciales y menos sintomáticos presentan, no obstante, un pronóstico grave con deterioro clínico funcional en el plazo de 3-4 años<sup>37</sup>. Las guías actuales desaconsejan la realización de ecocardiograma de esfuerzo. Sin embargo, el trabajo de Condliffe et al<sup>11</sup> mostró la progresión de los casos detectados durante el esfuerzo hasta su presencia en condiciones de reposo alertando sobre la necesidad de vigilar estrechamente a estos pacientes.

### 2. Biomarcadores

Además de los prometedores trabajos sobre la utilidad del NT-proBNP como marcador de riesgo, en la actualidad se buscan activamente nuevos biomarcadores que permitan identificar pacientes con mayor probabilidad de desarrollo de HAP. Los estudios genéticos también pueden contribuir al mejor conocimiento de la enfermedad, y estudios iniciales hacen sospechar que variaciones genéticas en los receptores de la superfamilia TGF $\beta$ , tengan cierta responsabilidad<sup>38</sup>.

### 3. Prueba de marcha

Los pacientes con HAP asociada a EAS tienen con frecuencia problemas musculoesqueléticos que afectan su capacidad de ejercicio, por lo que la prueba de marcha de 6 minutos puede ser de menos utilidad en este grupo de pacientes. Es sencilla de realizar y muy utilizada en los ensayos clínicos para evaluar resultados, pero no cumple todos los requisitos necesarios para su validación<sup>39</sup>.

### 4. Ergometría

La ergoespirometría permite estudiar la fisiología de los sistemas respiratorio y cardiovascular simultáneamente, y está emergiendo como una herramienta más en el diagnóstico y estratificación pronóstica de los pacientes con HAP. Puede cuantificar objetivamente el grado de incapacidad funcional e identificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

### 5. Nuevos tratamientos

Que la función del ventrículo derecho es el determinante principal de la supervivencia en los pacientes con HAP es el hecho más importante que hemos aprendido. Los objetivos actuales del tratamiento de la HAP son mejorar la capacidad de ejercicio (clase funcional), mejorar la calidad de vida, retrasar el deterioro clínico y mejorar el pronóstico. Los tratamientos disponibles en la actualidad (derivados de la prostaciclina, AREs e inhibidores PDE-5) poseen acciones vasodilatadoras y antiproliferativas, han demostrado ser capaces de enlentecer la progresión de la enfermedad, pero no



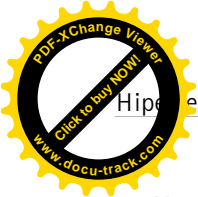


curan a la mayoría de los pacientes. Los tratamientos combinados con fármacos que actúan sobre diferentes vías patológicas son una opción recomendada actualmente para los pacientes con respuesta subóptima y están siendo objeto de numerosos estudios. La posibilidad de iniciar directamente un tratamiento combinado frente a la monoterapia es un debate abierto y cuya conclusión dependerá de estudios comparativos amplios.

Los nuevos tratamientos, algunos ya en fase de experimentación, son y serán el resultado de identificar nuevas dianas terapéuticas tras el mayor conocimiento biopatológico de la enfermedad, como los trabajos con inhibidores de la recaptación de serotonina, estatinas, VIP, inhibidores de la rho-kinasa, etc<sup>40</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galíe N, Hoepfer MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* (2009) 30 (20):2493-2537
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619
3. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S43-54
4. Chung L, Liu J, Parsons L, et al. Characterization of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 2010; May 27 (Epub ahead of print)
5. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, et al. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:1285-93
6. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:429-39
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30
8. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JVV, et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9
9. Badesch DB, Raskov GE, Elliot CG et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010; 137:376-87
10. Jimenez C, Escribano P, Barberà JA, et al. Epidemiología de la HAP en España: análisis preliminar del registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP). *Rev Esp Cardiol* 2009;62 Supl3:58
11. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:151-7
12. Launay D, Hachulla E, Hatron PY et al. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome. *Medicine* 2007;86:299-315
13. Peinado VI, Barberà JA. Avances en biopatología. Avances en hipertensión pulmonar 2008;13:10-2
14. Lambova S, Müller-Ladner U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2010;9:761-70
15. Galie N, Rubin L, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100.
16. Escribano Subías P, Barberà Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:583-96
17. 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
18. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-11
19. Steen V, Medsger Jr TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:516-22
20. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle-current state of the art. *Nat rev Cardiol* 2010;August10 (Epub ahead of print)



21. Marrone G, Mamone G, Luca A, et al. The role of the 1.5T cardiac MRI in the diagnosis, prognosis and management of pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2010;26:665-81

22. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Papadopoulou K, et al. Left atrial volume and N-terminal pro-B type natriuretic peptide are associated with elevated pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2010;29:957-64

23. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008;58:284-91

24. Hsu VM, Moreyra AE, Wilson AC, et al. Assessment of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: comparison of noninvasive tests with results of right-heart catheterization. *J Rheumatol* 2008;35:458-65

25. Denton CP, Humbert M, Rubin L, 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

26. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1467-72

27. Badesch D, on behalf of the ARIES study group. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension: a comparison by PAH etiology. *Chest* 2007;132:488S

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

29. 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

30. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008;94(Suppl 1):i1-i41

31. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, et al. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999;54: 273-7

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

33. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903

34. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2008;58:521-31

35. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2006;54:3043-50

36. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al; for the French PAH-SSc Network. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis?. *Chest* 2009;136:1211-9

37. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatol* 2010;49:940-4

38. Wipff J, Kahan A, Hachulla E, et al. Association between an endoglin gene polymorphism and systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Rheumatol* 2007;46:622-5

39. Avouac J, Kowal-Bielecka O, Pittrow D, et al. Validation of the 6 min walk test according to the OMERACT filter: a systematic literature review by the EPOSS\_OMERACT group. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1360-3

40. Archer SL, Weir K, Wilkins MR. Basic science of pulmonary arterial hypertension for clinicians. New concepts and experimental therapies. *Circulation* 2010;121:2045-66