

Caracterización de Pacientes con Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo e Hipertensión de Arteria Pulmonar atendidos en Hospital San Juan De Dios

DOMÍNGUEZ M *¹, REDONDO V¹, TREJO C², SEPÚLVEDA P³, CARVALLO A²

^{1,2} Depto. de Medicina. Unidad de Reumatología. Hospital San Juan de Dios.

³ Depto. de Medicina. Unidad de Cardiología – Hemodinamia. Hospital San Juan de Dios.

Palabras clave:

hipertensión
pulmón
autoinmunidad

Key words:

hypertension
lung
autoimmunity

RESUMEN

La hipertensión de la arteria pulmonar (HAP) es una grave complicación que pueden presentar los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo de prevalencia variable según cada país. Habitualmente su diagnóstico es tardío lo que influye negativamente en su pronóstico y respuesta terapéutica. En el presente trabajo se ha iniciado una revisión en conjunto entre la Unidad de Hemodinamia y de Reumatología del Hospital San Juan de Dios, con el propósito de tener una caracterización de los pacientes con HAP y enfermedades autoinmunes del tejido conectivo y poder así elaborar planes de manejo de acuerdo a las características clínicas de estos pacientes e intentar obtener un diagnóstico precoz, para mejorar la sobrevida de los portadores de estas enfermedades.

Patients characterization with autoimmune diseases of the connective tissue and high blood pressure in the pulmonary artery seen in hospital San Juan de Dios

SUMMARY

High blood pressure in the pulmonary artery (HAP) is a serious complication that may occur in patients with autoimmune diseases of the connective tissue of variable prevalence according to each country. Diagnosis is usually late which affects negatively their prognosis and therapeutic response. In the present work has been initiated a review in conjunction between the unit of Hemodynamic and Rheumatology of the Hospital San Juan de Dios, with the purpose of having a characterization of patients with PAH and autoimmune diseases of the connective tissue and can thus develop management plans according to the clinical features of these patients and try to get an early diagnosis, to improve the survival of the carriers of these diseases.

Correspondencia:

María Inés Domínguez P. E-mail: manedp@gmail.com

Introducción

La Hipertensión Pulmonar (HAP) es una enfermedad crónica, progresiva, de baja prevalencia pero alto impacto por su curso grave y potencialmente letal ⁽¹⁾. Es una condición poco reconocida y de diagnóstico que suele ser tardío, siendo los síntomas más frecuentes disnea, dolor torácico, fatiga y síncope; cada uno de ellos inespecíficos lo que lleva a que los pacientes sean tratados con otros diagnósticos diferenciales.

La HAP se puede presentar en los pacientes con enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (EATC), lo que le da una condición de gravedad ⁽²⁾.

Existen distintas prevalencias reportadas en las distintas revisiones que hacen inferir que las características y pronósticos de los pacientes con hipertensión pulmonar asociados a EATC en asiáticos, son distintas a la de los países occidentales ⁽³⁾.

En los últimos años han aparecido nuevas terapias que han demostrado mejores resultados, en especial en los casos de HAP idiopática, evaluado en mejoría de tiempo de caminata en seis minutos y en disminución de recaídas; sin embargo, no se ha reportado diferencias en relación a la mortalidad ⁽⁴⁾.

En Chile no tenemos datos publicados sobre la prevalencia de HAP en EATC, ni tampoco un seguimiento que nos permita tener una aproximación de pronóstico, calidad de vida y oportunidad de tratamiento de estos pacientes. Afortunadamente, a partir del año 2016 se ha logrado disminuir la brecha de oportunidad de tratamiento con biológicos para los pacientes con HAP del grupo 1 (donde se incluyen pacientes con EATC), gracias a la ley Ricarte Soto, que garantiza protección financiera para la confirmación diagnóstica (cateterismo cardiaco derecho) y medicamentos como Ambrisentan, Bosentan o Iloprost inhalatorio, según sea la capacidad funcional del paciente, tras la falla a tratamiento de primera línea con inhibidor de fosfodiesterasa 5 ⁽¹⁾.

En base a los nuevos avances en diagnóstico y tratamiento de la hipertensión de la arteria pulmonar (HAP) asociado a enfermedades autoinmunes del tejido conectivo (EATC) y a los escasos datos a nivel nacional acerca de esta condición hemos iniciado un estudio conjunto entre la Unidad de Hemodinamia y Reumatología del Hospital San Juan de Dios, en la cual, como fase inicial nos propusimos tener una caracterización de los pacientes con HAP y EATC, para a futuro poder elaborar planes

de manejo de acuerdo a las características clínicas de estos pacientes e intentar obtener un diagnóstico precoz, que permita mejorar la sobrevida de estos enfermos.

Objetivos

- Conocer la prevalencia de pacientes EATC y HAP controlados en el Hospital San Juan de Dios
- Caracterizar a estos pacientes de acuerdo a sus patologías de base
- Establecer si existe alguna relación en común que pueda predisponer a tener esta condición.

Metodología

Estudio descriptivo de pacientes con HAP y EATC de la Unidad de Cardiología y Reumatología del HSJDD.

- Se solicita a Unidad de Cardiología- Hemodinamia el acceso al catastro de pacientes controlados por HAP.
- De ellos se separan aquellos con EATC.
- Se solicitan fichas clínicas de dichos pacientes y se obtienen datos demográficos, patología de base, tratamiento recibido, estado de patología de base, estudio cardiaco y coronario aplicado para diagnóstico de HAP, estado actual con tratamiento.
- Todos los pacientes cumplían con los criterios clínicos y de laboratorio que permitían fundamentar una EATC.
- Se solicitó la autorización a la dirección del Hospital San Juan de Dios y al Comité Ético Científico para realizar la revisión correspondiente.

Resultados

Datos demográficos:

Total de pacientes con EATC y HAP: 20, siendo 18 mujeres y 2 hombres. Seis pacientes con antecedentes de tabaquismo activo, cuatro con consumo ocasional de alcohol. Ausencia de historia de consumo de drogas en todos los pacientes (Tabla 1).

Tabla 1.

Datos demográficos de pacientes con EATC e HAP

	Total (Nº)	Vivos (Nº)	Muertos (Nº)
Pacientes	20	15	5
Mujer	18	14	4
Tabaquismo	6	3	3
Consumo ocasional de alcohol	4	2	2
Edad (media) al diagnóstico de EATC	39,7 años	37,92 años	44,3 años
Edad (media) al dg de HAP	45,88 años	46,15 años	56,6 años
Intervalo entre diagnóstico de HAP e inicio de controles en cardiología (meses)	9,2 meses	31 meses	1,2 meses

Prevalencia de las EATC:

- Esclerosis Sistémica Progresiva (ESP): 7 pacientes
 - Difusa: 1 paciente
 - Limitada: 6 pacientes
- Síndrome de sobreposición (SS): 9 pacientes
 - ESP/ Síndrome de Sjögren (SSj): 2 pacientes
 - ESP/ Lupus Eritematoso Sistémico (LES): 2 pacientes
 - ESP/ Artritis Reumatoidea (AR): 1 paciente
 - AR/ LES: 1 paciente
 - LES/ SSj: 1 paciente
 - LES/ Síndrome Antifosfolípido (SAF): 2 pacientes
- LES: 9 pacientes
- AR: 3 pacientes
- Enfermedad Mixta del Tejido Conectivo (EMTC): 4 pacientes
- Síndrome Antisintetasa (SAST): 1 paciente

Edad promedio al diagnóstico de EATC: 39 años. Los pacientes menores de 20 años de edad fueron pacientes con LES; entre 20-40 años ESP, EMTC, LES; entre 41-60 años LES, ESP y el caso de síndrome antisintetasa. En dos casos el diagnóstico fue tardío, sobre los 60 años de edad y corresponden uno a AR y uno a sobreposición AR / ESP.

Edad Promedio al diagnóstico de HAP: 46 años. Destaca un paciente en que el diagnóstico de LES fue a los 11 años y de HAP a los 17 años. En los dos pacientes con diagnóstico tardío (sobre los 60 años) se diagnosticó de forma temprana HAP: uno con diagnóstico de ambas patologías a la vez y el otro a los dos años de evolución de AR. En el paciente con SAST se diagnosticaron ambas patologías a la vez.

Intervalo entre el diagnóstico de EATC y el desarrollo de HAP: Variable, desde diagnóstico simultáneo de ambas patologías (2 pacientes) a 28 años de evolución de enfermedad de base en una paciente con sobreposición ESP+ SSj (28 años EATC y 56 años HAP). El promedio entre diagnóstico de EATC y desarrollo de HAP fue de siete años.

Manifestaciones clínicas de su enfermedad de base: en la Tabla 2 se resumen las características clínicas de los pacientes con HAP de acuerdo a su EATC de base.

Comorbilidades: Las principales fueron hipertensión arterial (HTA) 10 pacientes; hipotiroidismo 4 pacientes.

El resto de las comorbilidades fue amplia: digestivas (gastritis 2 pacientes, esófago de Barret 1 paciente y hernia hiatal 1 paciente); diabetes mellitus 1 paciente; cardiovasculares (estenosis aórtica 2 pacientes, endocarditis aguda 2 pacientes fibrilación auricular 2 pacientes). Tromboembolismo pulmonar (TEP) en 2 pacientes (1 con LES con diagnóstico previo de HAP y dos años después de LES, que desarrolló TEP masivo descartándose SAF y el otro con EMTC que desarrolló TEP a repetición), 1 paciente con cáncer (melanoma), asma bronquial 1 paciente, síndrome obstructivo del sueño (SAHOS) 1 paciente, psoriasis 1 paciente, fractura osteoporótica 1 paciente, necrosis ósea avascular 1 paciente y herpes zoster 1 paciente.

Patología obstétrica del embarazo: Abortos registrados en 3 pacientes (todos de primer trimestre y en dos casos antes del diagnóstico de EATC). Una paciente con diagnóstico de ESP/SSj registró dos abortos de primer trimestre descartándose SAF). Síndrome hipertensivo del

embarazo en 1 paciente también con diagnóstico de ESP/SSj, quien tuvo parto prematuro.

Exámenes complementarios: en la Tabla 3 se resumen las características de los principales exámenes complementarios generales de los pacientes con EATC. La anemia, linfopenia y compromiso renal se presentaron preferentemente en pacientes con LES.

En relación al laboratorio inmunológico los principales datos se resumen en la Tabla 4. Ningún paciente tuvo presencia de ANCA y el C3 estuvo bajo en 3 pacientes con LES y 1 SS/SAF. En todos se realizaron los tres exámenes para detectar presencia de antifosfolípidos, siendo positivos solo las anticardiolipinas.

Tratamiento de la EATC: Se resume en la Tabla 5. Solo 2 de los pacientes estaba con tratamiento biológico (rituximab) correspondiendo a LES y SAST. Un alto porcentaje de ellos recibía corticoides.

Manifestaciones clínicas de HAP: 3 pacientes no pre-

sentaron síntomas al momento de su evaluación, habiendo sido enviados como parte de su estudio o para descartar esta asociación. Predominó la disnea, el compromiso de la capacidad funcional y el síntoma subjetivo manifestado por palpitaciones (Tabla 6).

Hospitalizaciones: 4 pacientes se hospitalizan a repetición por descompensación de insuficiencia cardíaca (IC), de los cuales 1 paciente tenía CF II, 2 de ellos CF III y 1 CF IV. 2 de los pacientes eran portadores de EMTC y los otros 2 de un síndrome de sobreposición ESP/AR.

Mortalidad: 5 pacientes fallecidos. 2 de ellos debido a descompensación de IC y los otros 3 por infecciones respiratorias (neumonía grave). De los fallecidos, 2 tenían diagnóstico de EMTC (con diagnóstico de HAP a los 29 y 58 años respectivamente), 2 con LES (diagnóstico de HAP tardío sobre los 50 años) y uno ESP/SSj (de diagnóstico a los 29 años de edad y que desarrolló HAP un año después).

Tabla 2.

Características demográficas y clínicas de pacientes con HAP de acuerdo a su EATC de base

	EMTC Nº	ESP Nº	AR Nº	LES Nº	SAST Nº
Total	4	7	4	9	1
Mujer	3	7	4	9	0
Edad diagnóstico EATC	31,3 años	39,6 años	53.3 años	35,85 años	44 años
Edad diagnóstico HAP	43,75 años	52,16 años	57,5 años	42,22 años	44 años
Tiempo de evolución entre diagnóstico HAP y controles en cardiología	0 meses	14,85 meses	26 meses	27 meses	0 meses
Raynaud	4	7	0	4	0
Disfagia	2	3	0	0	0
Epigastralgia	2	2	0	0	0
Artralgia	3	2	4	4	1
Esclerodactilia	1	1	0	0	0
Alopecia	0	0	0	2	0
Fotosensibilidad	4	0	0	2	1
Artritis	2	0	4	3	0
Pleuritis	2	0	0	2	0
Pericarditis	2	0	0	4	0
Ascitis	1	0	0	1	0
Xeroftalmia	1	0	0	7	0
Xerostomía	1	0	0	7	0

Nota: En el caso de los pacientes con SS se consideró las características clínicas de acuerdo a la enfermedad de base acorde a dicha sintomatología.

Tabla 3.
Características de exámenes de laboratorio relevantes de
pacientes con HAP de acuerdo a su EATC de base

	EMTC	ESP	AR	LES	SAST
Total (N)	4	7	4	9	1
Anemia	3	0	0	5	0
Leucopenia	0	0	0	0	0
Linfopenia	1	0	0	4	0
Plaquetopenia	0	0	0	1	0
Coombs(+)	0	0	0	0	0
Compr. renal	0	0	0	3	0

Siglas: EMTC (enfermedad mixta de tejido conectivo), ESP (esclerosis sistémica progresiva), AR (artritis reumatoide), LES (lupus eritematoso sistémico), HAP (hipertensión arteria pulmonar) SAST (síndrome antisintetasa).

Tabla 4.
Resumen de laboratorio inmunoreumatológico en pacientes con HAP y EATC

Anticuerpo	EMTC	ESP	AR	LES	SAST	SSj	SAF
Total	7	7	4	9	1	2	2
ANA	4	5	1	7	1	2	1
Anti DNA	1	1	0	5	0	0	0
Anti ENA							
Ro	0	1	0	1	1	2	1
La	0	0	0	1	0	1	0
Sm	1	1	0	4	0	1	1
RNP	4	2	0	5	0	1	1
Scl	0	1	0	0	0	0	0
Jo1	0	0	0	0	0	0	0
FR	1	2	2	0	0	1	0
Anti CCP	0	2	2	0	0	1	0
Anticardiolipinas	0	0	0	2	0	0	1

Tabla 5.
Tratamiento recibido según EATC

Tratamiento EATC	EMTC	ESP	AR	LES	SAST
Total	4	7	4	9	1
Corticoide	4	4	2	9	1
Hidroxicloroquina	2	1	0	8	0
Micofenolato	0	2	-	2	0
Azatioprina	2	1	0	6	1
Ciclofosfamida	1	2	0	2	1
Metotrexato	0	3	2	0	0
Rituximab	0	0	0	1	1
Leflunomida	0	1	1	0	-
Azulfidine	0	1	2	-	-
Colchicina	0	4	0	-	-

Siglas: EMTC (enfermedad mixta de tejido conectivo), ESP (esclerosis sistémica progresiva), AR (artritis reumatoidea), LES (lupus eritematoso sistémico), SAST (síndrome antisintetasa), HAP (hipertensión arteria pulmonar), TNF (factor de necrosis tumoral)

Tabla 6.
Síntomas asociados a HAP en pacientes con EATC

Síntomas	Total (N)	Vivos (N)	Muertos (N)
Total	20	15	5
Asintomático	3	3	0
Disnea	17	12	5
Ortopnea	8	4	4
DPN	6	4	2
CF I-II	12	9	3
CF III-IV	8	6	2
Palpitaciones	11	10	1
Tos	8	6	2
Edema EEII	6	5	1
Hemoptisis	1	0	1

Siglas: CF: capacidad funcional, DPN: disnea paroxística nocturna

Metodología de Evaluación de HAP.

(Leve: 25-30 mmHg; Moderada: 31-35 mmHg; Severa: > 35 mmHg)

1. Ecocardiografía Doppler transtorácica:

- Reflujo tricuspideo: 17 pacientes. Leve en 10 y moderado en 7 pacientes.
- Hipertensión arteria pulmonar
 - Sin HAP: 4 pacientes
 - HAP leve: 5 pacientes
 - HAP moderada: 3 pacientes
 - HAP severa: 8 pacientes (5 LES, 1 SAST, 1 EMTC, 1 ESP/ SS), de los cuales 3 pacientes fallecen: 1 con SAS, 1 con EMTC y 1 con ESP/SSj.
- Dilatación aurícula derecha: 12 pacientes
 - Leve: 6 pacientes: 5 de ellos con derrame pericárdico leve, 2 con HAP leve, 2 HAP moderada, 2 HAP severa
 - Moderada: 3 pacientes, todos con HAP severa, 2 de ellos con derrame pericárdico
 - Severa: 3 pacientes, todos con HAP severa.
- Dilatación de ventrículo derecho: 12 pacientes de los cuales 2 tienen HAP leve, 2 HAP moderada y 8 HAP severa
- Derrame pericárdico:
 - Con derrame pericárdico: 11 pacientes:
 - Leve: 9 pacientes, de los cuales 5 tienen HAP severa, 1 paciente moderada y 3 HAP leve
 - Moderado: 1 paciente, descrito como HAP leve
 - Severo: 1 paciente con HAP severa quien fallece
 - Sin derrame pericárdico: 9 pacientes; de ellos 2 con HAP moderada y 2 con HAP severa. 2 fallecen.

2. Cateterismo derecho:

- HAP leve (25-30 mmHg): 4 pacientes; 2 de ellos sin diagnóstico de HAP por ecocardiograma y 2 no consignados como leve con ecocardiograma. Ninguno de ellos con derrame pericárdico ni dilatación de cavidades derechas.
- HAP moderada (31-35 mmHg): 1 paciente, considerado como HAP severa por ecocardiograma con presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) de 75 mmHg; sin embargo, por cateterismo cardiaco presenta PSAP de 35 mmHg. Se asocia derrame pericárdico leve y dilatación severa de aurícula derecha.
- HAP severa (>35 mmHg): 12 pacientes; 2 considerados HAP leve, 3 moderada y 7 severa por ecocardiograma. 11 de ellos con dilatación de cavidades derechas y 9 con derrame pericárdico,

Metodología de estudio de función pulmonar:

Espirometría, Test de caminata en 6 minutos, Test de difusión de monóxido de carbono (DLCO).

- Espirometría patrón restrictivo: 8 pacientes
 - Leve: 4 pacientes
 - Moderado: 4 pacientes moderadas
 - Severo: al diagnóstico ningún paciente, pero tras su evolución 2 se vuelven de patrón moderado a severas.
- Test de caminata de 6 minutos
 - Mayor de 322 metros: 15 pacientes
 - Menor de 322 metros: 5 pacientes, que coincide con los pacientes fallecidos.
- Test de difusión de CO: registro en 7 de los 20 pacientes. En 4 con valores menor de 50%: 2 fallecidos, portadores de EMTC, que coinciden con los valores de test de caminata más bajos (124 y 125 metros); 1 paciente con SAST y 1 paciente ESP variedad difusa.

Propéptido natriurético cerebral (Pro BNP):

Registro en 8 de los 20 pacientes. Sus valores van desde 45 a 3787, de los cuales 4 pacientes tienen valores sobre 2600. Todos con valores 10 veces su valor normal. Con estos valores no hay relación con peor pronóstico en nuestros pacientes.

Cintigrafía de ventilación y perfusión pulmonar (V/Q).

Sólo 1 de 9 pacientes en los que se realiza el examen, se evidencia TEP con reperfusión. El resto descarta TEP al momento de su realización.

Índice BORG de esfuerzo (modificado):

Es una escala de evaluación de disnea que va de 0 a 10. Se adjunta Tabla 7. Valor Menor de 5 se registró en 12 pacientes y mayor de 5 (disnea severa) en ocho pacientes de los cuales dos llegan a BORG de 10. Cabe destacar que no todos los índice BORG más elevado corresponde a los pacientes fallecidos, sólo se registra en tres de esos casos BORG mayor de 5

Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) por TAC:

En 6/20 casos estudiados con TAC de tórax de alta resolución, de los cuales 4 corresponde a NSIP cuyos diagnósticos de EATC son (1 con ESP variedad limitada, 1 con EMTC, 1 con LES, 1 SAST). Los otros 2 casos son de tipo UIP y su EATC de base son ESP variedad difusa y SS (LES/ SSj, quien fallece) En la Tabla 8 se resumen los hallazgos del estudio de HAP.

Tabla 7.
Escala de disnea de BORG modificada

Puntuación	Disnea Observada
0	Nada
1	Muy leve
2	Leve
3	Moderada
4	Algo grave
5	Grave
6	Grave
7	Muy grave
8	Muy grave
9	Muy muy grave
10	Máxima

Discusión

El diagnóstico precoz y las nuevas técnicas complementarias han permitido un mejor tratamiento, disminución de complicaciones y mejor pronóstico de las EATC. Una de estas complicaciones, y que pueden ensombrecer el pronóstico de estas afecciones, es la HAP. Como se señalaba en el artículo previo, la HAP se puede presentar en estas afecciones contribuyendo a darle una condición de gravedad, en especial si el diagnóstico es tardío. Su prevalencia es muy variable, contribuyendo entre otras causas, la precocidad del diagnóstico ⁽¹⁻²⁾.

En la presente revisión descriptiva y preliminar, en que, si bien, el número de pacientes es pequeño, se encontró mayor porcentaje de HAP asociado a LES, a diferencia de lo señalado por la literatura, en que la ESP, constituye la enfermedad con mayor prevalencia de esta complicación⁽³⁻⁵⁾. A su vez destaca que ambas enfermedades participaron en los SS, marcando de este modo el significado que tienen como factor de riesgo de HAP. Incluso destaca la alta prevalencia de los SS como causa de HAP, constituyéndose en el 45% en esta muestra de pacientes. Llama la atención que de los dos casos con LES asociados a SAF, ninguno desarrolló tromboembolismo pulmonar como causa de HAP. Esto podría dar mayor importancia al rol que puede cumplir en la patogénesis de la HAP la disfunción endotelial, la disfunción del músculo liso vascular o la trombosis in situ ⁽⁴⁾.

De las pacientes con ESP (7 pacientes) sólo una pre-

sentó variedad difusa, lo que coincide con la literatura en que la variedad limitada es la que desarrolla más HAP, implicando en su probable patogenia el vasoespasmio, un símil pulmonar del fenómeno de Raynaud ⁽⁶⁾.

Cabe señalar que las pacientes con AR se diagnosticaron a una edad tardía (sobre los 60 años), desarrollando en un tiempo breve HAP, lo que hace suponer que esta complicación ya estaba avanzada en el momento de su estudio. Estas pacientes no tenían Raynaud, al igual que más de la mitad de los casos con LES, lo que afirma la patogénesis variada de esta complicación.

Se encontró un intervalo de tiempo muy variable entre el diagnóstico de la EATC y el desarrollo de HAP que, a excepción del SAST que fue inmediato y grave, va desde los 7 años en el lupus a 13 años en la ESP. Esto indica que se está llegando en forma tardía a su diagnóstico, cuando ya presenta síntomas, a veces significativos, lo que implica presencia de daño estructural. Por otra parte, el intervalo entre el diagnóstico de HAP y el inicio de la atención en cardiología es también prolongado, tardando incluso hasta más de 2 años en comenzar los controles. Hacen excepción los pacientes más graves, precisamente por su estado de gravedad, que es el que se debe evitar, con un diagnóstico precoz. Todo lo señalado puede explicarse por las enormes listas de espera de atención de los pacientes en el servicio público, lo que contribuye a que en la mayoría de los casos el diagnóstico sea tardío, lo que a su vez compromete el pronóstico. Esto es, hay injusticia sanitaria.

En relación a la historia obstétrica de las pacientes, aquellas que tuvieron abortos los tuvieron en el primer trimestre y ninguno de ellos asociado a SAF. El único caso de síndrome hipertensivo del embarazo tuvo parto prematuro sin mayores complicaciones y era un caso de ESP variedad limitada.

La sintomatología asociada a la EATC concuerda con la señalada en la literatura. Destaca que el 100% de los pacientes con ESP y EMTC presentó fenómeno de Raynaud previo al diagnóstico de HAP. Como se señaló previamente, se puede inferir que en estos casos, están presentes mecanismos inmunopatogénicos comunes a nivel vascular, que se expresan tanto en la periferia como en el pulmón ⁽⁶⁾.

Al evaluar los síntomas asociados a HAP, esta experiencia concuerda con la literatura en cuanto a que el

Tabla 8.
Exámenes complementarios orientados al diagnóstico de HAP

	Total (N)	Vivos (N)	Muertos (N)
Pacientes	20	15	5
Ecocardiograma transtorácico			
Sin HAP	4	4	0
HAP leve	5	5	0
HAP moderado	3	1	2
HAP severo	8	5	3
Sin Derrame Pericárdico	9	7	2
Con Derrame Pericárdico	11		
Leve	9	7	2
Moderado	1	1	0
Severo	1	0	1
Dilatación de cavidades derechas	12	8	4
Reflujo tricuspideo	17	12	5
Cateterismo cardiaco derecho			
HAP leve	4	4	0
HAP moderada	1	1	0
HAP severa	12	7	5
Espirometria normal	12	11	1
Espirometría patrón restrictivo	8		
AVR leve	4	2	2
AVR moderada	4	2	2
AVR severa	0	0	0
Test de caminata 6 min. (media)	282	466,9	274
<322 metros	5	0	5
>322metros	15	15	0
DLCO (media)	52,9%	52,6%	53,3%
Pro BNP (media)	1622	1675	2173
Indice BORG (modificado)			
<5	12	10	2
>5	8	5	3
EPID	6	5	1

Siglas: HAP (hipertensión de arteria pulmonar), AVR (alteración ventilatoria restrictiva), DLCO (test de difusión de monóxido de carbono), Pro BNP (Pro péptido natriuretico auricular), Indice BORG (escala de disnea de BORG), EPID (Enfermedad pulmonar intersticial difusa).

principal es la disnea. Lamentablemente es un síntoma que ya evidencia una enfermedad avanzada. Sólo tres pacientes fueron pesquisados estando asintomáticos.

De los pacientes fallecidos cabe mencionar que se trató de casos con enfermedad severa. Dos de ellos presentaron insuficiencia cardíaca descompensada, debido a falla cardíaca en fase avanzada. Los otros tres casos se asociaron a procesos infecciosos pulmonares graves que descompensaron su patología de base y su grado de insuficiencia cardíaca. En su mayoría, los pacientes fallecidos presentaron su enfermedad de base a mayor edad que lo habitual (sobre los 50 años de edad). Sólo una paciente con diagnóstico de ESP a los 29 años rápidamente desarrolló HAP (al año siguiente) falleciendo ese mismo año.

Existe una diferencia en la interpretación de la HAP por ecocardiograma v/s cateterismo cardíaco derecho, que en la literatura se describe como un sobrediagnóstico por parte del ecocardiograma, el que constituye un método de *screening* ⁽⁴⁾. Sin embargo, en nuestros pacientes también observamos la situación contraria representada por cuatro casos en los que no se evidenció HAP por ecocardiograma y que sí lo tenían por cateterismo. La explicación se puede encontrar en que, por una parte, la ecocardiografía es un procedimiento operador dependiente y por otra, debido a la tardanza que existe entre la realización de este examen y el cateterismo. De todos modos aquellos pacientes sin diagnóstico de HAP por ecocardiograma y que tuvieron cateterismo cardíaco derecho positivo para HAP, tenían HAP leve, sin dilatación de cavidades derecha ni derrame pericárdico. Lo señalado plantea claramente que en los casos en que la ecocardiografía transtorácica inicial es normal, debe realizarse este examen anualmente, constituyendo así un buen método de *screening*, en especial en pacientes asintomáticos.

La presencia de derrame pericárdico implica compromiso avanzado; sin embargo, no es patognomónico, hay casos sin derramen pericárdico con HAP severa y viceversa. Es un elemento más que debe ser evaluado cuidadosamente en el contexto del resto del estudio. Se considera en la literatura como factor de mal pronóstico cuando es progresivo o reincidente ⁽⁴⁾.

En el estudio de función pulmonar se destaca el test de caminata en 6 minutos, como un examen importante, más aún si no es posible realizar el DLCO, como sucede

con frecuencia en un hospital público. En aquellos pacientes en que se pudo realizar ambos exámenes, existió coincidencia como factor de mal pronóstico. Esto es importante ante la imposibilidad que existe muchas veces, por razones de costo, de realizar el DLCO en hospitales públicos, adquiriendo el test de caminata un significativo valor diagnóstico. Se mostró francamente alterado en los cinco pacientes que fallecieron, con valores que la literatura hace referencia que son de mal pronóstico (< 322 metros) ⁽⁸⁻¹¹⁾.

La espirometría es variable y no muestra siempre compromiso de tipo restrictivo, sino que puede estar incluso normal.

El valor de proBNP se registró en ocho pacientes. La literatura menciona que sobre 10 veces su valor normal es un factor de mal pronóstico ⁽¹²⁾. Todas las pacientes tuvieron dichos valores, incluso valores sobre 1000, sin embargo, en esta experiencia, no fue predictivo de una mala evolución.

Conclusión

Un porcentaje variable de las EATC, que fluctúa entre 10% - 15% presentan como complicación HAP.

Pese a todos los avances en el manejo de esta enfermedad, se sigue llegando en forma tardía a su diagnóstico, ya que es de inicio asintomático. Es por ello, que distintos trabajos internacionales han buscado métodos de *screening* para lograr un diagnóstico precoz. Se debe estar atento a la presencia de Raynaud de aparición sobre los 25 años y de larga evolución (con *screening* sobre los 5 años), deterioro en el test de caminata de 6 minutos, al igual que ante el diagnóstico de alguna EATC en edad avanzada (sobre 50 años). Se ha progresado mucho en el diagnóstico precoz de las EATC, lo que ha permitido un tratamiento oportuno, con mejoría de su pronóstico y calidad de vida. Igual disposición debe existir para pesquisar las comorbilidades y complicaciones que las pueden acompañar, entre ellas la HAP.

Esta pequeña revisión, retrospectiva y descriptiva, si bien con pocos pacientes, ha servido para ver los errores cometidos, en especial en lo que concierne a la oportunidad de diagnóstico, que puede cambiar el pronóstico de estos pacientes. Es sin duda el valor de un trabajo retros-

pectivo, que nos permite revisar, al igual que la historia, las fallas que se tienen y poder corregirlas. Esto se debe demostrar en un trabajo prospectivo a futuro. Como en otras patologías, las largas listas de espera que tenemos como hospital público constituyen un factor importante, que debe ser corregido.

Basado en esta experiencia esperamos, con un diagnóstico precoz de la HAP, aumentar a futuro el número de pacientes pesquisados aún sin daño estructural, para ofrecer un tratamiento oportuno y así prevenir complicaciones muchas veces fatales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hooper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(25 Suppl):42-50.
2. Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013; 32:1519-31.
3. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Gillies H, Blair C, Tislow J, Nathan SD. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) - A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med* 2016; 117:254-63.
4. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 5-24.
5. Bosio Martín, Quadrelli Silvia, Borsini Eduardo, Otaola María, Chertcoff Julio. Hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo. *Rev. amer. med. respiratoria [Internet]* 2013; 13:84-94.
6. Pauling JD. Could nailfold videocapillaroscopy usher in a new era of preventative disease-modifying therapeutic intervention in systemic sclerosis? *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56:1053-5.
7. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 5-24.
8. Namendys-Silva, Silvio Antonio, Ocotlán González-Herrera, María, Hernández-Oropeza, José Luis, Rivero-Sigarroa, Eduardo, & Domínguez-Cherit, Guillermo. Hipertensión arterial pulmonar por ecocardiografía en pacientes con enfermedades de tejido conectivo. *Revista médica de Chile* 2013; 141: 58-62.
9. Villalba W, Sampaio-Barros P, Pereira M, Cerqueira E, Leme C, Marques-Neto J, et al. Six minute walk test for the evaluación of pulmonary disease severity in sclero-derma patients. *Chest* 2007; 131: 217-22.
10. Zhao J, Wang Q, Liu Y, Tian Z, Guo X, Wang H, Lai J, Huang C, Yang X, Li M, Zeng X. Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension associated with three major connective tissue diseases: A cohort study in China. *Int J Cardiol* 2017; 236:432-7.
11. Cavagna L, Codullo V, Ghio S, Scirè CA, Guzzafame E, Scelsi L, Rossi S, Montecucco C, Caporali R. Undiagnosed connective tissue diseases: High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e4827.
12. Rhee RL, Gabler NB, Sangani S, Praetgaard A, Merkel PA, Kawut SM. Comparison of Treatment Response in Idiopathic and Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:1111-7.