



Original breve

## ¿Podemos predecir la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerodermia?

María Isabel Acosta Colmán<sup>a,\*</sup>, Gabriela Avila Pedretti<sup>a</sup>, María Eugenia Acosta, Carmen Pilar Simeón Aznar<sup>b</sup>, Vicent Fonollosa Plá<sup>b</sup> y Miquel Villardel Torrès<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Reumatología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas - Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 28 de noviembre de 2011

Aceptado el 8 de marzo de 2012

On-line el 31 de mayo de 2012

#### Palabras clave:

Esclerodermia

Hipertensión arterial pulmonar

Ecocardiografía Doppler

### R E S U M E N

**Objetivos:** Describir las características clínico-biológicas de pacientes con esclerodermia (ES) e hipertensión arterial pulmonar (HTAP).

Establecer la relación entre las pruebas funcionales respiratorias (PFR), la ecocardiografía Doppler (eco-Doppler) y la gravedad de la HTAP.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de ES seguidos en un centro de tercer nivel. Se les realizó un estudio protocolizado con analítica completa y pruebas complementarias; se estimó la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs), la velocidad de reflujo de la válvula tricúspide (VRT), la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad vital forzada (CVF), por medio de la eco-Doppler y la PFR.

**Resultados:** Se incluyó a 331 pacientes, de los cuales 68 (20,5%) tenían HTAP. El subtipo de ES más prevalente fue la limitada. Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson a las siguientes variables: CVF-PAPs, CVF/DLCO-PAPs, DLCO-PAP y VRT-PAPs, observándose una asociación lineal moderada significativa en la relación DLCO-PAPs y con VRT-PAP.

Se constataron 29 fallecimientos, 12 relacionados a la HTAP. El tiempo medio entre el diagnóstico de HTAP y la muerte fue de 1,8 años.

**Conclusiones:** La disminución de la DLCO y el aumento de la VRT son factores predictores de HTAP, que al mismo tiempo condiciona un peor pronóstico en los pacientes con ES.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Can we predict the severity of pulmonary hypertension in patients with scleroderma?

### A B S T R A C T

**Objectives:** To describe the clinical-biological characteristics of patients with scleroderma (SSc) and pulmonary artery hypertension (PAH).

To establish the relationship between pulmonary functional tests (PFT), Doppler echocardiography (ECHO) and the severity of the PAH.

**Material and methods:** Retrospective study of patients with scleroderma treated at a tertiary center. All participants received a protocol study, which included a complete analysis and additional tests: Doppler Echocardiography and pulmonary functional tests (PFT) with carbon monoxide diffusing capacity (DLCO).

**Results:** Overall, 331 patients were treated, including 68 (20.5%) with PAH. The limited subtype of Scleroderma was the most prevalent. The Person's correlation coefficient was used for the following variables: FVC-sPAP, FVC/DLCO-sPAP, DLCO-sPAP and TRV-sPAP, showed a significant moderate linear association in the relationship DLCO-sPAP and TRV-sPAP.

29 deaths occurred, with 12 of them related to PAH. The median time between the PAH diagnosis and death was 1.8 years.

**Conclusions:** The decrease in DLCO and the increase in TRV are negative predictor factor of PAH which, at the same time, means a worsening prognosis for patients with Scleroderma.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Scleroderma

Pulmonary artery hypertension

Doppler echocardiography

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dr.acostacolman@gmail.com](mailto:dr.acostacolman@gmail.com) (M.I. Acosta Colmán).

## Introducción

La afectación pulmonar en los pacientes con ES es considerada, después de las complicaciones digestivas, como la complicación visceral más frecuente, presentando una prevalencia aproximada del 80%. Esta complicación puede ser debida a la afectación difusa del intersticio pulmonar o a la aparición de HTAP. Esta última con una prevalencia estimada en un 12 a 26%, dependiendo del criterio diagnóstico, de la exploración realizada y de la población estudiada<sup>1-3</sup>.

La HTAP es generalmente considerada como una complicación tardía de la ES. Estudios previos observaron que la duración entre el diagnóstico de la ES y el inicio de la HTAP se encuentra entre  $9,08 \pm 6,6^4$  y  $14 \pm 5$  años<sup>1</sup>. Es también una importante causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes con una supervivencia media del 50% a los 12 meses del diagnóstico<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico definitivo de la HTAP se realiza hasta hoy en día con el cateterismo cardiaco derecho; no obstante, existen 4 métodos de cribado utilizados en la mayoría de los estudios gracias a la buena correlación con los valores hemodinámicos obtenidos con el cateterismo cardiaco. En primer lugar, la medición de la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs); en segundo lugar, la velocidad de flujo tricuspídeo (VRT), ambos parámetros medidos por eco-Doppler transtorácico. En tercer lugar, se considera como factor pronóstico el descenso del coeficiente de difusión de monóxido de carbono (DLCO) calculado por medio de las PFR y por último la elevación en suero de la pro-hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (N-terminal BNP) recientemente estudiado<sup>5-7</sup>.

En este trabajo, se estudió una población con ES e HTAP con sus características clínicas, inmunológicas, ecocardiográficas y espirométricas, y se trataron de identificar los factores predictores de cifras mayores de PAPs. Así también se estudió la influencia de la HTAP en el pronóstico de estos pacientes.

## Material y métodos

### Diseño

Se incluyó a 331 pacientes con el diagnóstico de ES controlados en la Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Vall d'Hebron hasta el año 2009. De estos pacientes, se estudió a 68 pacientes que reunían criterio de HTAP mediante eco-Doppler, considerando HTAP los valores de PAPs superiores a 35 mmHg.

Se dividió a la población según sus características clínicas en subtipos de ES (limitada, difusa y sin ES). A estos pacientes se les realizó una espirometría con DLCO y CVF; una tomografía computarizada (TC), un perfil inmunológico y una capilaroscopia siguiendo un protocolo de estudio utilizado en el servicio<sup>8</sup>.

Para la realización de la capilaroscopia se consideraron 2 patrones: el lento, que se caracteriza por la presencia de megacapilares sin pérdida capilar, y el patrón activo, por la pérdida capilar importante<sup>9</sup>.

### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 11.5 para Windows. La asociación entre las variables se realizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson y se consideraron resultados con significación estadística a valores de p menores de 0,05.

**Tabla 1**

Características clínicas, inmunológicas y de pruebas complementarios de pacientes con ES e HTAP

	Difusa	Limitada	Sin esclerodermia
<b>Número de pacientes</b>	16/68 (24%)	41/68 (60%)	11/68 (16%)
<b>Características clínicas</b>			
<i>F. Raynaud</i>	12/16 (75%)	38/41 (92%)	10/11 (91%)
<i>P. capilaroscópico</i>			
Lento	10/16 (62%)	36/41 (87%)	9/11 (81%)
Activo	5/16 (32%)	5/41 (13%)	0
Patrón indefinido	1/16 (6%)	0	2/11 (18%)
<i>Presencia de úlceras</i>	15/16 (93%)	30/41 (73%)	1/11 (9%)
<b>C. Inmunológicas</b>			
ACA (+)	3/16 (19%)	18/38 (47%)	8/10 (72%)
Scl 70 (+)	9/16 (67%)	3/38 (8%)	1/11 (9%)
<b>PFR</b>			
DLCO(media) n=13	55% (n=13)	48% (n=29)	53% (n=7)
CVF (media) n=14	51% (n=14)	63% (n=36)	61% (n=10)
<b>TAC</b>			
Afectación intersticial	12/16 (75%)	16/32 (50%)	2/10 (20%)
Sin afectación intersticial	4/16 (25%)	16/32 (50%)	8/10 (80%)
<b>ECO do</b>			
PAPs media (mmHg)	62 (n=16)	58 (n=41)	64 (n=11)
VRT media (m/s)	2,38 (n=12)	2,33 (n=27)	2,24 (n=9)

PFR: pruebas funcionales respiratorias; DLCO: difusión de monóxido de carbono; CVF: capacidad vital forzada; PAP: presión arterial pulmonar; ACA: anticuerpos anti-centrómtero; Scl70: anticuerpo esclero 70; Eco do: ecocardiografía Doppler; PAPs: presión arterial sistólica; VRT: velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide; n: número de pacientes con resultados de pruebas disponibles.

## Resultados

Se incluyó en el estudio a 331 pacientes con diagnóstico de ES, de los cuales 68 (20,5%) que tenían PAPs > 35 mmHg. La edad media de los pacientes fue de  $56,3 \pm 14,4$  años; 61 eran mujeres (90%) y 7 varones (10%), encontrándose una ratio de 9:1.

El fenómeno de Raynaud fue la primera manifestación más frecuente de la ES en todos los subtipos estudiados. El tiempo medio de evolución desde la primera manifestación de la enfermedad hasta el diagnóstico de la misma fue de  $9,5 \pm 11$  años. Las características clínicas e inmunológicas de la población estudiada se muestran en la tabla 1.

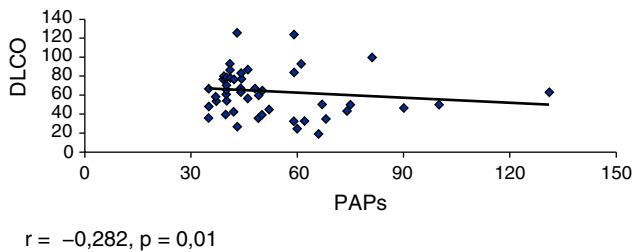
La PAPs media obtenida por eco-Doppler en reposo fue de  $54,9 \pm 18$  mmHg, mientras que la VRT media hallada fue de 3,3 m/s. Con respecto a las pruebas funcionales respiratorias, se observó una DLCO media de  $45,7 \pm 34\%$  del valor esperado, una CVF de  $59,5 \pm 27,8\%$  del valor esperado y un cociente de CVF/DLCO de  $1,3 \pm 0,6$ .

Por medio de la TC de tórax se constató afectación intersticial en el 52% (30/58) de los pacientes, siendo el 28% (16/58) pacientes con ES limitada.

Se calculó el coeficiente de correlación de Pearson con las siguientes variables CVF-PAPs ( $r = -0,040$ ,  $p = 0,373$ ), CVF/DLCO-PAP ( $r = 0,150$ ,  $p = 0,149$ ), DLCO-PAP ( $r = -0,282$ ,  $p = 0,01$ ) y VRT-PAPs ( $r = 0,658$ ,  $p = 0,0001$ ), demostrando una asociación lineal de moderada significancia en la relación con estas 2 últimas variables (figs. 1 y 2).

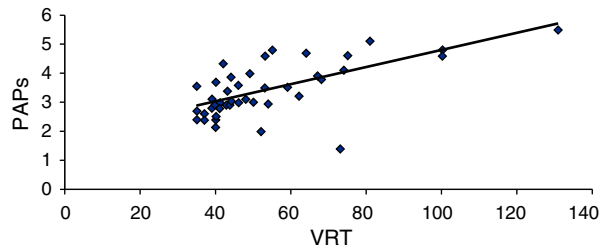
Se analizaron también otras variables, como la presencia de úlceras distales ( $p = 0,184$ ), el patrón activo capilaroscópico ( $p = 0,241$ ), la presencia de anticuerpos ACA (0,351) o Scl70 ( $p = 0,330$ ), la afectación intersticial pulmonar diagnosticada por TC ( $p = 0,073$ ) y su relación con la severidad de la HTAP, sin encontrarse una asociación estadísticamente significativa con ninguna de estas variables.

Se registraron 29 fallecimientos (42,6%), de los cuales la HTAP fue la causa fundamental de muerte en 12 pacientes (tabla 2). Los años transcurridos desde el diagnóstico de HTAP hasta la muerte fueron de 1,8 años.



$r = -0,282$ ,  $p = 0,01$

**Figura 1.** Correlación entre PAPs y DLCO (n = 49).  $r = -0,282$ ,  $p = 0,01$ .



$r = 0,658$ ,  $p = 0,0001$

**Figura 2.** Correlación entre PAPs y VRT (n = 48).  $r = 0,658$ ,  $p = 0,0001$ .

**Tabla 2**

Causas de mortalidad de pacientes con ES e HTAP

Causa de muerte	N.º pacientes (%)
HTAP	12/29 (41%)
HTAP + fibrosis pulmonar	5/29 (17%)
Fibrosis pulmonar	2/29 (7%)
HTAP + crisis renal	1/29 (3%)
Insuficiencia cardíaca	3/29 (10%)
Neoplasia diseminada	2/29 (7%)
Cirrosis hepática	3/29 (10%)
Crisis renal	1/29 (3%)

HTAP: hipertensión arterial pulmonar; ES: esclerodermia.

## Discusión

En este estudio se ha observado una prevalencia de HTAP valorada por eco-Doppler del 20,5% y una correlación entre el aumento de los valores de la PAPs con la disminución de los valores de la DLCO y con el aumento de los valores de VRT estadísticamente significativa.

Esta prevalencia hallada es similar a la descrita en otras series<sup>3-5</sup>. Así, en el estudio de Vonk et al.<sup>10</sup> de la base de datos POEMAS se halló una prevalencia del 9,9%, en el de Launay et al.<sup>11</sup> una de 18,3% y en cambio en el estudio UNCOVER la prevalencia fue de un 26,7%. Probablemente, esta variación se deba a los diferentes métodos diagnósticos utilizados (eco-Doppler y cateterismo cardiaco derecho), a las diferentes características de las poblaciones estudiadas y a los criterios utilizados para definir la HTAP.

Al analizar los valores de HTAP y los niveles de la DLCO, se observó que un descenso del 50% del valor esperado se asocia a cifras más elevadas de presiones arteriales pulmonares. Este hecho es similar a lo encontrado por otros autores<sup>11,12</sup>.

Mathai et al.<sup>13</sup> constataron que la disminución de la DLCO se correlacionaba con HTAP en los pacientes con enfermedad intersticial pulmonar, siendo el descenso de la DLCO un marcador del aumento de las cifras de presión pulmonar. En el estudio ItinérAIR-Sclérodemie<sup>14</sup> se ha observado que una DLCO menor del 60% del valor esperado con volúmenes pulmonares normales se asoció al diagnóstico ecocardiográfico de HTAP y que esta disminución puede preceder en varios años a la aparición de HTAP.

Estos datos sugieren que el descenso de las cifras de DLCO es un factor predictor del desarrollo de la HTAP, aun en pacientes asintomáticos.

Otros parámetros que deben considerarse son: la VRT y la PAPs. Las guías europeas para el diagnóstico de la HTAP<sup>7</sup> han establecido criterios de forma arbitraria para estimar la presencia de HTAP basados en la VRT y la PAPs calculada por eco-Doppler. Así una VRT entre 2,9-3,4 m/s y una PAPs entre 37-50 mmHg pueden ser utilizados como criterios para definir una posible HTAP.

Actualmente, la HTAP es la principal causa de mortalidad de estos pacientes<sup>11</sup>. Previamente a la utilización de los IECA, la crisis renal representaba la principal causa de mortalidad en los pacientes con ES, pero desde el advenimiento de estos fármacos, se ha observado una disminución en el número de pacientes fallecidos por causa renal<sup>15</sup>.

En este estudio se ha encontrado una mortalidad de un 42,6% entre los pacientes con ES con diagnóstico de HTAP, siendo la HTAP en sí la causa más frecuente de defunción, seguida por la presencia de fibrosis pulmonar e HTAP. Estos datos coinciden con los del estudio ItinérAIR-Sclérodemie, donde se observó una mortalidad acumulada de 3,04 por 100 pacientes/año con ES, siendo la HTAP la causa de defunción en un 32,2%<sup>14</sup>.

El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la HTAP y el fallecimiento encontrado en este estudio fue de 1,8 años, tiempo similar al hallado en otros estudios<sup>1,2,4</sup>. Mac Gregor et al.<sup>16</sup> reportan que la PAPs medida por eco-Doppler mayor o igual a 30 mmHg se asociaba a un incremento de la mortalidad del 20%. MuKerjee et al.<sup>1</sup> hallaron que los pacientes con PAPs > 45 mmHg tenían una mortalidad 30% mayor en un año que los pacientes con PAPs < 32 mmHg y que la supervivencia sería del 81, el 63 y el 56% a los 1, 2 y 3 años, respectivamente, del diagnóstico de la HTAP.

La influencia de la HTAP en la supervivencia de estos pacientes es importante sobre todo considerando que al inicio la HTAP pasa desapercibida y los primeros síntomas muchas veces son atribuidos, en general, a la enfermedad de base, lo que retrasa el diagnóstico y el tratamiento. Por lo tanto, se recomienda la detección de esta complicación en fases tempranas, cuando el tratamiento podría prevenir o detener su progresión.

Así la PAPs y la VRT medida por eco-Doppler y los valores de la DLCO medidos por espirometría, al ser métodos incruentos, de fácil acceso, podrían ser de gran utilidad como métodos de cribado de la HTAP. No obstante, es importante recalcar que la confirmación definitiva del diagnóstico de esta complicación continúa realizándose por cateterismo cardiaco derecho<sup>3,5,7,12</sup>.

En este trabajo la detección de la PAPs fue realizada por eco-Doppler y no por cateterismo cardiaco derecho, lo que constituye un factor limitante importante. No obstante, en trabajos de gran envergadura, como el publicado por el grupo EUSTAR<sup>6</sup> sobre las causas de muerte y los factores de riesgos asociados en pacientes con ES, la eco-Doppler fue el método utilizado para el diagnóstico de la HTAP. Otro factor limitante que se debe tener en cuenta es que se trata de un estudio retrospectivo y que no se estudió el péptido natriurético cerebral actualmente utilizado como factor predictor de la HTAP.

Resumiendo, la HTAP empeora el pronóstico de los pacientes con esclerodermia a muy corto plazo. Por esto es importante hallar los factores predictores de su aparición, ya que su detección y tratamiento temprano ayudarían a evitar en gran medida tanto su progresión como las complicaciones que esta conlleva.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hipertensión: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1088–93.
- Wigley F, Lima J, Mayes M, McLain D, Chapin J, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hipertensión in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologist (the UNCOVER study). *Arthritis & Rheumatism.* 2005;52:2125–32.
- Callejas J, Moreno E, Martín P, Pérez LL, Fernández RR, Sánchez-Cano D, et al. Prevalence of exercise pulmonary arterial hipertensión in scleroderma. *J Rheumatol.* 2008;35:9.
- Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk Factors associated with pulmonary arterial hipertensión in colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol.* 2008;35:2.
- Bossone E, Bodini B, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hipertensión: The Key role of echocardiography. *Chest.* 2005;127:1836–43.
- Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1809–15.
- Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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;30:2493–537.
- Simeon CP, Armadans L, Fonollosa V, Rodrigo MJ, Solans R, Lima J, et al. Survival prognostic factors and markers of morbidity in Spanish patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 1997;56:723–8.
- Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med.* 1976;61:862–70.
- Vonk MC, Broers B, Heijdra Y, Ton E, 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.
- Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, Remy-Jardin M, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hipertensión in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 2007;34:1005–11.
- Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hipertensión in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004;43:461–6.
- Mathai S, Hummers L, Champion H, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hipertensión associated with the scleroderma spectrum of diseases. *Arthritis Rheum.* 2009;60:569–77.
- Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, et al. Risk factor for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the french ItinérAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology.* 2009;48:304–8.
- Roda-Safont A, Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plà V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and prognosis of patients with scleroderma renal crisis. *Med Clin.* 2011;137:431–4.
- MacGregor A, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hipertensión in systemic sclerosis: risk factors for progresión and consequences for survival. *Rheumatology.* 2001;40:453–9.