

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

PROTOCOLO DE TAMIZAJE, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA  
HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la  
Especialidad en Reumatología para optar por el grado y título de  
Especialista en Reumatología

SUSTENTANTE  
VERÓNICA LEANDRO SANDÍ

2022

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis profesores, por compartir su conocimiento y experiencia en mi formación como reumatóloga.

## **DEDICATORIA**

A mi familia, por apoyarme siempre.

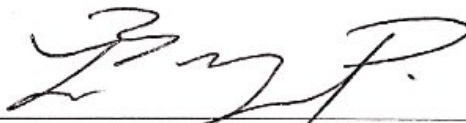
## HOJA DE APROBACIÓN DEL COMITÉ ASESOR

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la Subcomisión de la Especialidad en Reumatología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Reumatología.



---

Dr. Carlos León Céspedes  
Coordinador de la Especialidad de Reumatología



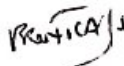
---

Dr. Luis Miguel Brenes Piedra  
Tutor de la investigación



---

Dr. Fabián Antillón Flores  
Lector de la investigación



---

Dra. Verónica Leandro Sandí  
Sustentante

## CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

Vázquez de Coronado, 15 de noviembre 2022

A quien corresponda:

Por medio de la presente hago constar que leí y corregí el Trabajo Final de Graduación denominado: **“Protocolo de tamizaje, diagnóstico y manejo de la hipertensión pulmonar en la esclerosis sistémica”** elaborado por la estudiante **Verónica Leandro Sandí** para optar al grado y título de Especialista en Reumatología.

Corregí el trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico, y desde ese punto de vista considero que, una vez realizados los cambios recomendados, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación.

Suscribe cordialmente,

**Kattia Elena  
Barrientos  
Quirós**

Firmado digitalmente por  
Kattia Elena Barrientos  
Quirós  
Fecha: 2022.11.15 14:25:50  
-06'00'

Bach. Kattia Elena Barrientos Quirós  
Céd.: 1-13330834  
Carné 160 Asociación Costarricense de Filólogos  
Filóloga

**ÍNDICE GENERAL**

<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>1</b>
INTRODUCCIÓN	1
<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>2</b>
DESARROLLO	2
OBJETIVOS	2
MARCO TEÓRICO	3
ABREVIATURAS	3
DEFINICIONES	5
EPIDEMIOLOGÍA	6
FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA	7
HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA	12
HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA AL EJERCICIO	15
DIAGNÓSTICO DE HTP	16
CRITERIOS PARA CATETERISMO DE CÁMARAS CARDIACAS DERECHAS	28
MÉTODOS DE TAMIZAJE	31
TRATAMIENTO	35
ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	62
<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>71</b>
RESULTADOS	71
PROPUESTA DE ALGORITMO INSTITUCIONAL	71
<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>78</b>
METODOLOGÍA	78
CONCLUSIONES	79
RECOMENDACIONES	80
ANEXOS	81
BIBLIOGRAFÍA	82

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HTAP) es una complicación que empeora el pronóstico de los pacientes con esclerosis sistémica (ES) y aumenta su mortalidad. La detección temprana mediante algoritmos de tamizaje permite su atención oportuna.

Las metas del tratamiento son reducir la mortalidad, mejorar los parámetros hemodinámicos, la capacidad de ejercicio, retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la ocurrencia de eventos clínicos adversos, entre otros.

La literatura disponible relacionada con el manejo de la HTAP en la ES establece los modelos de tamizaje más apropiados en esta población. Los criterios para el diagnóstico se han modificado recientemente, considerando los nuevos conocimientos sobre la evolución natural de esta complicación y se han desarrollado estrategias de tratamiento que se basan en escalas de riesgo para mortalidad a un año, así como en la presencia de comorbilidades cardiopulmonares.

A través de una amplia revisión de la evidencia sobre la hipertensión arterial pulmonar en la ES, se construyó un marco teórico que contempla los aspectos actualizados más relevantes sobre el tamizaje, el diagnóstico y el manejo de esta patología. Todo lo anterior fungió como referencia para la confección de flujogramas de utilidad en la práctica clínica.

Como resultado de este trabajo se propusieron algoritmos para el tamizaje, el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con HTAP asociada a ES, aplicables en el abordaje de esta población dentro de la Seguridad Social.

## **ABSTRACT**

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a complication that worsens systemic sclerosis (SS) patients' prognosis and raises their mortality. Early detection through screening algorithms enables a timely management of PAH.

The treatment goals are to diminish mortality, to improve exercise capacity and hemodynamics, to delay PAH progression and to reduce the occurrence of clinical adverse events, among others.

Available literature on PAH management in SS establishes the appropriate screening models in this population. Diagnostic criteria have been modified recently, following new knowledge on the natural behavior of this complication. Moreover, treatment strategies have been devised based on mortality risk scales and the existence of cardiopulmonary comorbidities.

Through a comprehensive review of current evidence published on SS-related PAH, a theoretical framework was created, encompassing the most relevant updated aspects of screening, diagnosis, and management of this pathology. These informed the design of flowcharts for clinical application.

As a result of this work algorithms for screening, diagnosis, treatment, and follow-up of SS-related PAH were proposed for their application within the Costa Rican public healthcare.

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. MECANISMOS DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR .....	8
FIGURA 2. PATOGÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA .....	11
FIGURA 3. CARACTERÍSTICAS DEL ECOCARDIOGRAMA .....	24
FIGURA 4. PRINCIPALES ALGORITMOS DE TAMIZAJE PARA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR .....	35
FIGURA 5. VÍAS ALTERADAS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y FÁRMACOS CORRESPONDIENTES.....	43
FIGURA 6. ESCALAS DE ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO PARA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR .....	65
FIGURA 7. PRUEBAS DE UTILIDAD PARA EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HTP EN ES ...	71
FIGURA 8. TAMIZAJE DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA....	73
FIGURA 9. TAMIZAJE Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO DE PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR ASOCIADA A ESCLEROSIS SISTÉMICA.....	74
FIGURA 10. ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA HTAP ASOCIADA A ES SEGÚN NIVELES DE RIESGO.....	75
FIGURA 11. PERIODICIDAD DEL ECOCARDIOGRAMA RECOMENDADA EN PACIENTES CON ESCLEROSIS SISTÉMICA .....	77

## ÍNDICE DE CUADROS

CUADRO 1. PROBABILIDAD DE HIPERTENSIÓN PULMONAR SEGÚN VELOCIDAD PICO DE REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA .....	23
CUADRO 2. SIGNOS ECOCARDIOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR .....	23
CUADRO 3. MEDICIONES HEMODINÁMICAS DEL CATETERISMO DE CÁMARAS DERECHAS .....	30
CUADRO 4. ENSAYOS RELEVANTES SOBRE TERAPIAS PARA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN ESCLEROSIS SISTÉMICA .....	60
CUADRO 5. FÁRMACOS PARA EL MANEJO DE HTAP CON EFECTO SOBRE ÚLCERAS DIGITALES EN ES .....	62
CUADRO 6. EVALUACIÓN INTEGRAL DEL RIESGO EN HTAP DE ESC/ERS 2015 (MODELO DE 3 ESTRATOS) .....	66
CUADRO 7. MODELO SIMPLIFICADO DE RIESGO EN HTAP DE 4 ESTRATOS COMPERA 2.0 ..	67

# Capítulo 1

## INTRODUCCIÓN

---

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica caracterizada por daño microvascular, alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa y fibrosis en múltiples órganos.(1)

Las complicaciones pulmonares son la principal causa de muerte vinculada con ES, particularmente la fibrosis intersticial y la hipertensión arterial pulmonar (HTAP), las cuales convierten a esta entidad en la enfermedad del tejido conectivo con mayor mortalidad proporcional. (2) En la actualidad, 35% de las muertes de pacientes con ES se asocian a fibrosis pulmonar y 26% a HTAP (3), por lo que estas dos condiciones merecen especial atención.

En etapas tempranas, la HTAP es asintomática o mínimamente sintomática, lo que causa un retraso en el diagnóstico y esto conduce a que una gran proporción de pacientes se presente con clase funcional avanzada y, generalmente, esto se correlaciona con peores parámetros hemodinámicos y menor sobrevida. (4)

Pese a los avances en el conocimiento sobre el compromiso pulmonar en ES, sigue siendo un reto la identificación oportuna de sujetos que se benefician del tratamiento temprano.

Existen muchas terapias disponibles para la HTAP y hay cada vez más evidencia de ensayos clínicos que han mostrado buenos resultados en pacientes con HTAP asociada a ES.

La presente revisión pretende servir como una base teórica que abarque los aspectos más relevantes el tamizaje, el diagnóstico, el tratamiento y seguimiento de los pacientes con HTAP asociada a ES y a través de este acúmulo de información, generar algoritmos prácticos aplicables en el ejercicio de las especialidades involucradas en la atención de esta población de pacientes.

## Capítulo 2

### DESARROLLO

---

#### OBJETIVOS

##### GENERAL

Plantear recomendaciones de utilidad en la práctica clínica de los servicios de Reumatología de la Seguridad Social costarricense a partir de una revisión exhaustiva de la literatura internacional relacionada con el tamizaje, diagnóstico y manejo de la hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica.

##### ESPECÍFICOS

Crear un consenso sobre el tamizaje oportuno de la hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica.

Establecer flujogramas prácticos para diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica.

Proponer un algoritmo de tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar asociada a la esclerosis sistémica basado en la evidencia científica disponible sobre los fármacos beneficiosos en esta patología.

## MARCO TEÓRICO

### ABREVIATURAS

AMPc: Monofosfato cíclico de adenosina

ATP: Adenosina trifosfato

b.i.d: Dos veces al día

BNP: Péptido natriurético cerebral

CCD: Cateterismo de cámaras cardiacas derechas

CPLU: Capilaroscopia del pliegue del lecho ungueal

CVF: Capacidad vital forzada

C6M: Caminata de 6 minutos

CO<sub>2</sub>: Dióxido de carbono

DC6M: Distancia en la caminata de 6 minutos

DLCO: Difusión de monóxido de carbono

ECG: Electrocardiograma

ECO: Ecocardiograma

EPI: Enfermedad pulmonar intersticial

EPVO: Enfermedad pulmonar venooclusiva

ES: Esclerosis sistémica

ESC/ERS: Sociedad Europea de Cardiología/Sociedad Europea Respiratoria

EMTC: Enfermedad mixta del tejido conectivo

5-FDE: 5-fosfodiesterasa

GMPc: Guanosina monofosfato cíclico

i5-FDE: Inhibidor de la 5-fosfodiesterasa

i.v.: Intravenoso

LES: Lupus eritematoso sistémico

HTAP: Hipertensión arterial pulmonar

HTP: Hipertensión pulmonar

HTPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

NT-pro BNP: Porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B

OMS: Organización Mundial de la Salud

PEAP: Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar

PFR: Pruebas de función respiratoria

RM: Resonancia magnética

RVP: Resistencias vasculares pulmonares

s.c.: Subcutáneo

TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

t.i.d: Tres veces al día

## **DEFINICIONES**

### DEFINICIÓN DE ESCLEROSIS SISTÉMICA

La esclerosis sistémica es una enfermedad crónica del tejido conectivo, de etiología desconocida, con fenotipos variables y manifestaciones heterogéneas. Está caracterizada por vasculopatía, alteraciones en la inmunidad y fibrosis asociadas a daño multisistémico y a una notable morbimortalidad.(5)

### DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HTAP es una enfermedad seria, progresiva, distinguida por una angiopatía vascular pulmonar que provoca disnea progresiva, limitación al ejercicio y fallo del ventrículo derecho, lo cual culmina en muerte prematura. (6)

La HTP es un estado fisiopatológico con criterios hemodinámicos bien establecidos, sin embargo, muy heterogéneo en sus fenotipos, razón por la cual se ha procurado establecer una clasificación que pretende ordenar por grupos los subtipos de hipertensión pulmonar con características comunes desde el punto de vista clínico, patológico y de respuesta a tratamiento. Esta clasificación, modificada por Simonneau et al. durante el tercer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar en 2003 a partir de la clasificación original establecida en 1998, incluye 5 categorías de hipertensión pulmonar.(7)(8)

Dentro de los 5 grupos clínicos de HTP, en el subgrupo de enfermedades asociadas a hipertensión arterial pulmonar, la causa más importante son las enfermedades del tejido conectivo, especialmente la esclerosis sistémica.(9)

La ES se clasifica dentro del grupo 1, hipertensión pulmonar precapilar, sin embargo, en la esclerosis sistémica la hipertensión pulmonar puede originarse por varios mecanismos fisiopatológicos, es decir, pueden ocurrir varios grupos de HTP en un mismo paciente.(10)(11)

Según la nueva guía sobre HTP de la *European Society of Cardiology/European Respiratory Society* (ESC/ERS) se define la hipertensión pulmonar precapilar con presión media de la arteria pulmonar  $>20$  mm Hg en reposo, presión de enclavamiento de la arteria pulmonar  $\leq 15$  mmHg y resistencias vasculares pulmonares  $>2$  unidades Wood en ausencia de otras causas de hipertensión pulmonar precapilar como HTP tromboembólica crónica, HTP asociada en enfermedad pulmonar crónica o a otras enfermedades raras. (10)

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La epidemiología de la esclerosis sistémica en Latinoamérica no está claramente definida, no obstante, varios autores de la región han reportado prevalencias por 100 000 personas de 10.5 en Brasil, 20 en México, 23.7 en Colombia y 29.6 en Argentina.(12)(13)(14)(15) Cabe destacar, el estudio colombiano se basó en un registro de pacientes de 2012 a 2016 en el que además se encontró una relación mujer: hombre de 3.27 a 1 y una mayor prevalencia en el grupo etario entre 65 y 69 años.(14) Ahora bien, la incidencia global de la ES es de 1.4 por 100 000 personas/año.(16)

La ES explica 60 a 80% de los casos de hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades del tejido conectivo y la variante limitada es la etiología predominante de HTAP en Europa y Estados Unidos.(17)(18)(19)

La HTAP asociada a ECT se da mayoritariamente en mujeres, con una relación 4:1. El diagnóstico suele establecerse en mayores de 50 años, particularmente en ES.(18)(20)

La prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica es de 12%, aunque alcanza hasta el 19% en cohortes de alto riesgo compuestas por pacientes con una prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) menor al 60%. La incidencia anual ronda el 1.5%.(18)(20)

## **FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA**

La causa más frecuente de hipertensión pulmonar en esclerosis sistémica es la HTAP, esta explica un 60% de los casos, sin embargo, la elevación en la presión pulmonar puede tener otros mecanismos que actúan de manera aislada o en combinación (2), tal como se ampliará en la sección de fenotipos de HTP en ES.

Gran parte de la fisiopatología sobre la hipertensión pulmonar se basa en estudios realizados en hipertensión pulmonar idiopática, no obstante, los sujetos con HTAP asociada a ES tienen una respuesta a la terapia muy diferente y peores resultados al compararse con pacientes portadores de HTP idiopática.(21)

La HTAP es la manifestación de la vasculopatía proliferativa que ocurre en la esclerosis sistémica desencadenada por lesión endotelial pulmonar y disfunción endotelial. La lesión vascular da paso a un proceso de reparación aberrante, el cual conduce a vasculopatía pulmonar obliterativa. (2) El aumento en la poscarga debida a la elevación crónica en la presión de la circulación pulmonar puede provocar la disfunción del ventrículo derecho.(10)

Las manifestaciones fibróticas son causadas por la proliferación de fibroblastos, estimulada por el factor transformador de crecimiento beta (TFG-  $\beta$ ), lo cual conduce a un incremento en la síntesis de colágeno. Este estímulo de los fibroblastos sumado a un aumento en el factor de crecimiento endotelial vascular promueve la neoangiogénesis patológica.(22)

Histológicamente, la vasculopatía pulmonar se distingue por el remodelamiento de las tres capas de la vasculatura pulmonar distal, lo cual implica un crecimiento descontrolado de células endoteliales; del músculo liso y fibroblastos; además de infiltración por células inflamatorias, principalmente en los vasos precapilares. (6)

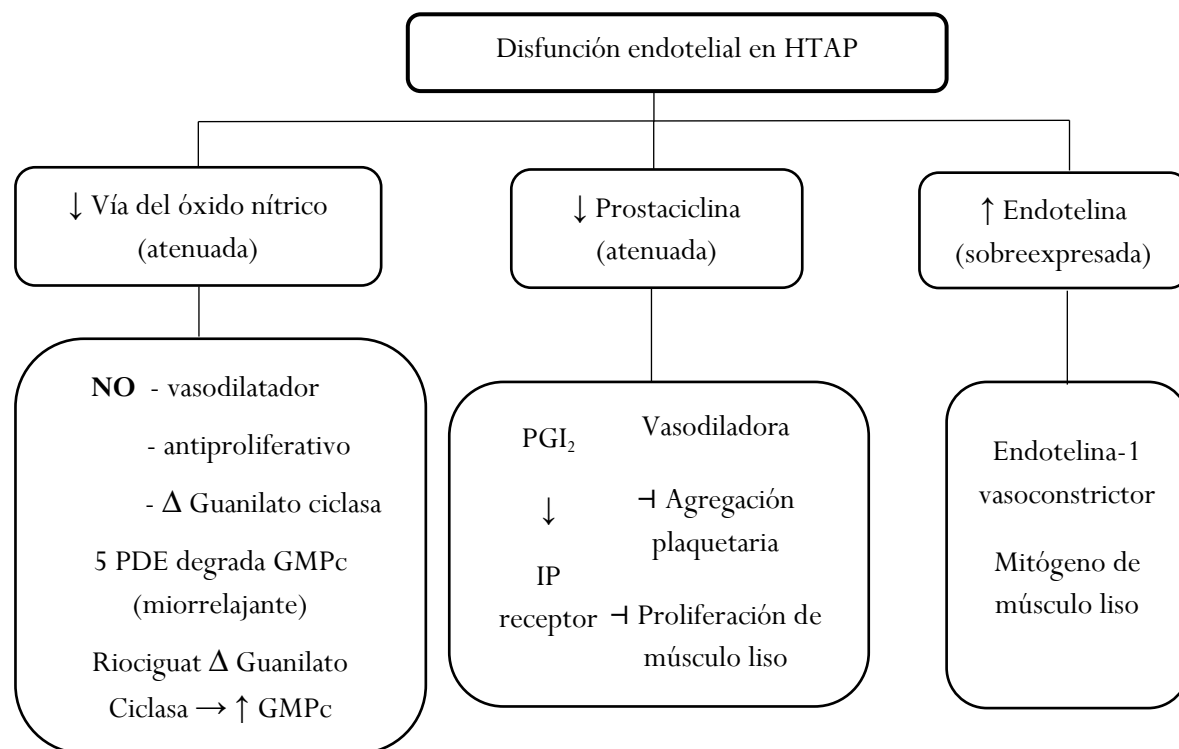
Sumado a lo anterior, hay hipertrofia del músculo liso en la capa media; proliferación de la íntima y la adventicia; trombosis in situ en pequeñas arterias musculares (secundaria a activación plaquetaria y pérdida de la integridad endotelial); y lesiones plexiformes. Estas lesiones plexiformes surgen de anastomosis que involucran las arterias bronquiales o el *vasa vasorum* de los vasos pulmonares. (6,11)

Además, puede presentarse una muscularización de capilares distales que típicamente no tienen músculo liso, incluso estos cambios pueden afectar venas postcapilares en el caso de la enfermedad pulmonar venooclusiva observada en la ES. Todos los cambios vasculares antes mencionados generan un flujo bajo de alta resistencia responsable de las manifestaciones de la HTAP. (22)

La lesión endotelial y la micro trombosis intraluminal conducen a remodelamiento progresivo arterial pulmonar y a aumento en las resistencias vasculares pulmonares, lo cual afecta la función del ventrículo derecho, provoca falla ventricular y muerte.(23)(24)

La vasculopatía de pequeños vasos se puede presentar como telangiectasias, las cuales están compuestas por vénulas dilatadas y se encuentran más frecuentemente en pacientes con niveles elevados de endoglina soluble, cuyo valor también se correlaciona con la presión arterial pulmonar, razón por la cual las telangiectasias podrían ser un marcador de HTAP.(25)

**Figura 1.** Mecanismos de disfunción endotelial en la hipertensión arterial pulmonar



Abreviaturas: ⊥ inhibe, Δ estimula, NO: óxido nítrico, GMPC: guanosina monofosfato cíclico.

Fuente: Elaboración propia basada en la literatura referida.

Varios mecanismos explican la disfunción endotelial en la HTAP asociada a ES, los cuales se explican a continuación y se resumen en la figura 1:

- Hay una producción alterada de mediadores vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina y un aumento en la síntesis de agentes vasoconstrictores, como la endotelina-1, que afectan el tono vascular. Además, hay un incremento de sustancias promotoras del remodelamiento vascular. (23)
- La actividad de la enzima óxido nítrico sintasa está disminuida en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, con una consecuente disminución de los niveles de óxido nítrico. (26)
- La guanilato ciclasa sintasa encargada de la producción de guanosina monofosfato cíclico (GMPc), un miorelajante y vasodilatador pulmonar, es disfuncional en HTAP porque sufre una inactivación parcial debido a los altos niveles de estrés oxidativo. El efecto de este mal funcionamiento enzimático es la reducción de la vasodilatación generada por el GMPc. (27,28)
- La 5-fosfodiesterasa (5-FDE), encargada de la inactivación del GMPc, está regulada hacia la alta en pulmones de pacientes con HTAP, por lo cual disminuyen los niveles de GMPc. (29)
- La endotelina-1 es un péptido producido por las células endoteliales vasculares, con propiedades vasoconstrictoras y mitógenas del músculo liso, la cual está sobreexpresada en el plasma y tejido pulmonar de pacientes con HTAP asociada a ES. (30)
- Existen 2 isoformas del receptor de endotelina-1 en las células del músculo liso vascular pulmonar: el receptor A y el B. El B está presente también en las células endoteliales y su activación conduce a la liberación de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas como óxido nítrico y prostaciclina, estas se contraponen a los efectos de la endotelina-1 y además facilitan el aclaramiento de la endotelina-1 circulante en pulmones, riñones e hígado.(31,32)
- Hay anticuerpos estimulantes anti receptor de endotelina y anticuerpos anti receptor de angiotensina en pacientes con ES que predicen el desarrollo de HTAP.(33)
- La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), sintetizada por las células endoteliales, activa la enzima adenilato ciclasa que convierte la adenosina trifosfato (ATP) a monofosfato cíclico de adenosina (AMPc). En las células del músculo liso vascular el AMPc produce relajación

y reduce la proliferación celular, el remodelamiento vascular y la inflamación. El funcionamiento de la enzima prostaciclina sintasa está disminuido en los pulmones de pacientes con esclerosis sistémica, por tanto, los efectos vasodilatadores e inhibidores de la agregación plaquetaria presentes en la prostaciclina están atenuados. Adicionalmente, la expresión del receptor IP (específico de PGI<sub>2</sub>) está atenuada en el músculo liso de las arterias pulmonares de sujetos con HTAP, lo cual obstaculiza la vasodilatación mediada por prostaciclina. (23,29,34,35)

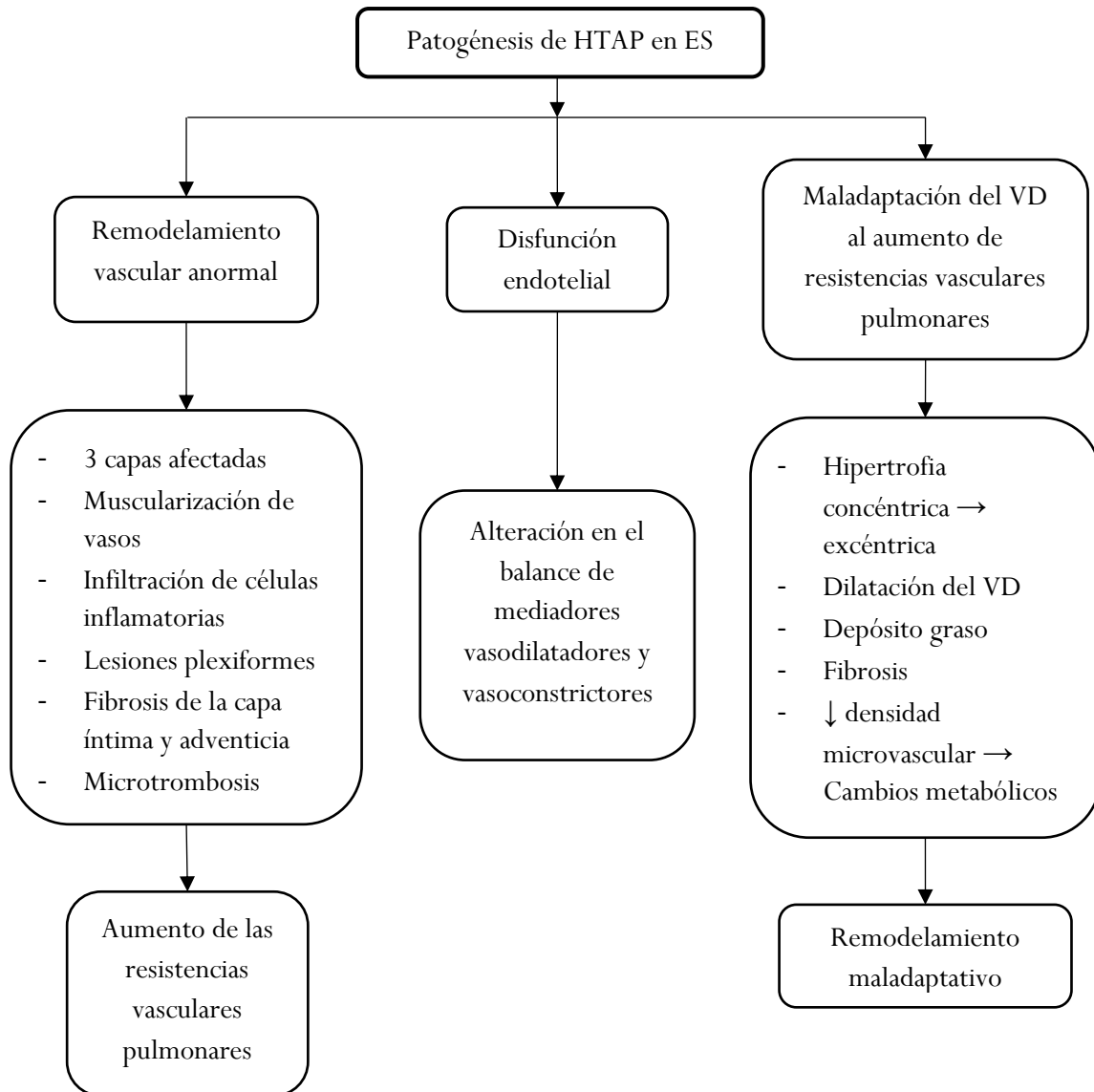
- Hay un funcionamiento anómalo de macrófagos y monocitos, así como una transición del endotelio hacia células mesenquimales, lo cual contribuye con los cambios fibroproliferativos en la vasculatura pulmonar.(36)
- Sustancias proliferativas, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas o el factor de crecimiento de tejido conectivo, están implicadas también en la fisiopatología de la HTAP. (2)
- Hay lesión celular generada por la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo y la inflamación.(2)

Además de la disfunción endotelial, el ventrículo derecho sufre una maladaptación ante el aumento en las resistencias vasculares pulmonares. Inicialmente, desarrolla hipertrofia concéntrica y conforme la enfermedad avanza la hipertrofia se vuelve excéntrica, con dilatación cameral, depósito graso, fibrosis miocárdica y disminución en la densidad microvascular. Esta última conduce a trastornos metabólicos por desbalance entre la demanda y el aporte de oxígeno; cambio en la oxidación de glucosa a glicólisis, oxidación de ácidos grasos y; alteración en la función mitocondrial. (37)(38)

En pacientes con HTAP asociada a ES se ha observado un fenotipo hipocontráctil de los cardiomiocitos, lo cual puede ser otra de las explicaciones para la menor supervivencia en estos individuos en comparación con otros tipos de HTAP.(39)

La fisiopatología de la HTAP es compleja, con múltiples mecanismos involucrados, que pueden visualizarse sintéticamente en la siguiente figura:

**Figura 2.** Patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar en la esclerosis sistémica



Fuente: Elaboración propia basada en la literatura referida.

## **HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA**

La hipertensión pulmonar se presenta hasta en el 15% de los pacientes con esclerosis sistémica, preponderantemente en aquellos con compromiso cutáneo limitado, fenómeno de Raynaud de larga evolución, presencia de anticuerpos anticentrómero, sexo masculino y manifestaciones vasculares prominentes como telangiectasias y disminución de la densidad capilar en los lechos ungueales. (1)(40)(41)

El pronóstico de la HTAP en la esclerosis sistémica es malo, con sobrevida de apenas 51% a los 5 años tras el diagnóstico a pesar del uso de tratamientos vasodilatadores, lo cual puede explicarse por el diagnóstico tardío en 80% de los casos cuando los pacientes se encuentran en clase funcional III y IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS).(42)

Otros factores que agravan el pronóstico de estos pacientes son una edad mayor a 60 años al momento del diagnóstico de la HTAP, sexo masculino y DLCO menor al 39% del valor predicho.(43)

Se ha descrito una peor respuesta al tratamiento y menor sobrevida en pacientes con HTAP asociada a ES en comparación con pacientes con HTP idiopática. Las teorías propuestas para explicar este comportamiento incluyen una mayor edad de los individuos al momento del diagnóstico de la HTAP asociada a ES y peor función cardíaca con niveles de hipertensión pulmonar similares, esto debido a menor capacidad de adaptación del ventrículo derecho al aumento en las resistencias vasculares pulmonares producto de inflamación y cicatrización miocárdica en pacientes con ES.(21)

## **FENOTIPOS DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ESCLEROSIS SISTÉMICA**

En la ES la HTP puede presentarse aisladamente debido a vasculopatía de las pequeñas arterias pulmonares o puede asociarse a enfermedad pulmonar venooclusiva (ambas variantes de HTP del grupo 1), a disfunción del ventrículo izquierdo (grupo 2), a enfermedad pulmonar intersticial (grupo 3) o a hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (grupo 4). Aunque

es difícil determinar la causa predominante de la HTP, es importante definir el fenotipo de hipertensión pulmonar porque la terapia y la respuesta a las intervenciones farmacológicas difiere entre grupos.(10)(11)

**Grupo 1:** la hipertensión arterial pulmonar es el subtipo fisiopatológico más habitual en la esclerosis sistémica (60%) y se presenta con mayor frecuencia en la ES cutánea limitada. Usualmente, la presión media de arteria pulmonar es mayor a 35 mmHg. Cuando este fenotipo se presenta de manera aislada no hay alteraciones tomográficas significativas ni ecocardiográficas que orienten a disfunción de cámaras izquierdas.(44)

La enfermedad pulmonar venooclusiva, que pertenece al grupo 1, de acuerdo con la actualización de las guías de la ESC/ERS de 2022, es poco reconocida y se sospecha cuando ocurre edema pulmonar luego del inicio de terapias específicas para HTAP o cuando se identifican una DLCO menor al 50%, hipoxemia severa y hallazgos tomográficos como líneas septales, opacidades en vidrio deslustrado centrolobulillares y aumento de los ganglios linfáticos.(45)(46) Histológicamente, existe fibrosis intimal, obstrucción de las venas y vénulas pulmonares además de la arteriopatía de la HTAP. (10)(47)

Las lesiones de enfermedad venooclusiva son frecuentes en ES, pero su verdadera prevalencia es difícil de estimar. Se considera que un 15% de los pacientes con ES e HTP tienen elementos de enfermedad pulmonar venooclusiva, esto se sospecha ante el desarrollo de edema pulmonar después del inicio de terapias dirigidas a HTAP o debido al empeoramiento de los síntomas cardiopulmonares en ese contexto.(2)(11)

**Grupo 2:** se da en 21% de los casos de HTP asociada a ES. Se debe a compromiso de cámaras izquierdas y se caracteriza por una presión de enclavamiento de la arteria pulmonar mayor a 15 mmHg. La disfunción cardíaca se presenta en más del 40% de los individuos con ES e incluye fibrosis miocárdica; fibrosis del sistema de conducción, la cual genera arritmias y enfermedad aterosclerótica coronaria y microvascular. (48)

La fibrosis miocárdica se expresa en forma de disfunción diastólica, con falla cardíaca de fracción de eyección preservada (presente hasta en 18% de los pacientes con ES). El ejercicio o el reto con fluidos durante el cateterismo de cámaras cardíacas derechas (CCD) permite

distinguir entre la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 y el grupo 2. (48) Una presión transpulmonar marcadamente elevada (presión pulmonar arterial media menos presión enclavada de la arteria pulmonar) sugieren HTP del grupo 1 y 2 combinadas. (49)

Hasta 80% de las autopsias de personas con ES identifican fibrosis miocárdica, sin embargo, la disfunción diastólica se manifiesta solo en un tercio de los pacientes, fenómeno que contribuye con un componente poscapilar en la HTP.(50)(11)

**Grupo 3:** La afectación pulmonar intersticial es muy frecuente en la esclerosis sistémica, de hecho, hasta 90% de los pacientes presentan imágenes tomográficas que demuestran cambios intersticiales. Por su parte, la HTP complica al 31% de los pacientes con ES quienes manifiestan enfermedad pulmonar intersticial clínicamente significativa, de los cuales, únicamente el 15% puede atribuirse a la fibrosis pulmonar específicamente. El compromiso intersticial debe estar presente en más del 20% del volumen pulmonar o generar una CVF menor al 70% del valor predicho para considerarse como el origen de las alteraciones hemodinámicas. (2)(51)

La EPI se clasifica como limitada o extensa con base en la tomografía y las pruebas de función respiratoria. EPI extensa causa fibrosis en más del 20% de la tomografía o una CVF menor al 70%. Los pacientes con compromiso intersticial extenso que presentan HTP se clasifican dentro del grupo 3.(11)

En individuos con EPI asociada a ES, la DLCO menor al 40% del valor predicho o una disminución de la DLCO desproporcionada a la CVF (relación CVF/DLCO mayor a 1.6) sugieren la presencia de enfermedad vascular pulmonar.(52)

La magnitud de la hipertensión pulmonar del grupo 3 es modesta, usualmente la presión media de la arteria pulmonar es menor a 35 mmHg, por eso valores mayores alertan sobre la posibilidad de hipertensión pulmonar del grupo 1 concomitante.(44)

Es importante identificar la coexistencia de los grupos de HTP 1 y 3, ya que la supervivencia es 35% a 3 años si se combinan EPI más HTAP, lo anterior comparado con una supervivencia del 56% si solo hay HTAP.(53)

La mayoría de los autores proponen que un paciente con EPI extensa más HTP debe clasificarse dentro del grupo 3, pero no se puede catalogar como parte del grupo 1 si la EPI es limitada.(11)

Conviene aclarar todos los algoritmos de HTAP se establecieron en pacientes sin EPI, por lo cual las decisiones de manejo en pacientes con esclerosis sistémica, en quienes coexisten hipertensión pulmonar del grupo 1 y 3, deben realizarse de manera individualizada. (8)

**Grupo 4:** La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTP TC) es una condición patológica caracterizada por la presencia de material tromboembólico organizado en el lecho pulmonar y alteraciones en el remodelamiento vascular, las cuales conducen a hipertensión pulmonar y a falla cardiaca derecha.(54)

Los pacientes con ES tienen mayor riesgo de trombosis pulmonar, particularmente cuando presentan anticuerpos antifosfolípidos y debido a la asociación de ES con niveles elevados de factor de von Willebrand.(55)(44)

Debería considerarse la gammagrafía de ventilación-perfusión en sujetos con HTP asociada a ES, incluso si no tienen el antecedente de embolismo pulmonar, en tanto hasta un 25% de los casos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTP TC) no tienen un antecedente de tromboembolismo pulmonar claramente identificable.(56)

Excepcionalmente, pueden encontrarse otras formas de HTP en ES, como la fibrosis combinada con enfisema, la cual tiene un peor pronóstico.(57) Aunque en la esclerosis sistémica pueden desarrollarse distintos tipos de HTP, el fenotipo más relevante es el de la HTAP (grupo 1).(11)

#### **HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA AL EJERCICIO**

Se ha identificado un grupo de pacientes con ES que presentan HTP demostrable únicamente durante el ejercicio mediante ecocardiografía y cateterismo de cámaras derechas. (58)

No está bien definido si debe evaluarse a los pacientes durante el ejercicio como parte de las estrategias de diagnóstico temprano de la HTAP, esto porque se sabe que el esfuerzo físico puede desenmascarar la elevación en la presión pulmonar y este hallazgo forma parte del espectro de la HTP en la ES. (58)

Podrían beneficiarse de esta evaluación aquellos pacientes con ES en quienes no se logra demostrar HTAP de reposo y que aun así aquejan disnea no explicada por otro mecanismo fisiopatológico de los muchos que pueden causar disnea en estos sujetos. La provocación con ejercicio es una herramienta muy útil para probar la enfermedad vascular pulmonar antes del desarrollo de la HTP de reposo, especialmente en personas con ES, por ser una población de riesgo para esta complicación. (58)

La epidemiología de la HTP asociada al ejercicio en sujetos con ES no está bien definida, pero en general, en individuos con ETC, hasta la mitad pueden presentar una presión pulmonar media normal durante el reposo y exhibir incrementos anormales durante el ejercicio. La ecografía tiende a sobreestimar este diagnóstico cuando se compara con el cateterismo de cámaras derechas, además factores como la presencia de falla cardíaca con fracción de eyección preservada y la enfermedad pulmonar intersticial pueden generar una respuesta anormal al ejercicio en estos pacientes, por lo cual se debe distinguir la presencia de estas condiciones al interpretar los resultados.(59)(60)

## **DIAGNÓSTICO DE HTP**

### **CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**

En etapas tempranas los pacientes tienden a estar asintomáticos. Conforme la enfermedad avanza, se presentan síntomas inespecíficos relacionados con la disfunción del ventrículo derecho e incluyen disnea progresiva, fatiga y astenia, que suelen atribuirse al deterioro funcional causado por la esclerosis sistémica, lo que retrasa su abordaje. En etapas avanzadas, los síntomas consisten en disnea severa de esfuerzo, angina, síncope y tos seca; en esta fase es cuando los pacientes tienden a buscar atención médica. (8) (24) (61)

Para evaluar la disnea existen escalas como la clasificación funcional de la OMS, la cual permite medir la severidad de la disnea de sujetos con hipertensión pulmonar mediante el reporte, por parte del paciente, de los síntomas y de las limitaciones enfrentadas en las actividades básicas de su vida diaria. (62)

Esta clasificación surgió de adaptaciones de la escala de la *New York Heart Association* (NYHA) para su aplicación en HTAP.(62) Presenta 4 categorías (I a IV) en donde se reflejan, en orden creciente, mayores limitaciones funcionales y mayor severidad de la enfermedad:

Clase I: Pacientes con HTAP, pero sin limitaciones en la actividad física.

Clase II: Leve limitación en la actividad física. Cómodos en el reposo pero la actividad física ordinaria causa excesiva disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

Clase III: Limitación marcada de la actividad física. Cómodos en reposo, pero la actividad física menor a la ordinaria causa excesiva disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.

Clase IV: Imposibilidad para llevar a cabo actividad física libre de síntomas. Signos de falla cardiaca derecha. Disnea y fatiga presentes incluso en reposo y el malestar aumenta con cualquier actividad física. (62)

La aplicación clínica de la escala funcional de la OMS consiste en avalar decisiones de tratamiento, monitorizar la progresión de la enfermedad, usar como indicador pronóstico y es una variable en calculadoras de riesgo en HTAP como REVEAL 2.0, COMPERA 2.0 y SPAHR. Además, se correlaciona con capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, función del ventrículo derecho, NT-pro BNP y supervivencia. Adicionalmente, la clase funcional de la OMS es sensible a ajustes en la terapia, lo cual facilita la evaluación de la respuesta al tratamiento. (62)

Los signos clínicos inicialmente están ausentes, pero al empeorar la HTP se hacen evidentes datos de disfunción del ventrículo derecho y del aumento de presión sobre las cámaras derechas: elevación de la presión venosa yugular, hepatomegalia, ascitis, edema periférico y frialdad de extremidades. Además, puede haber aumento del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco, tercer ruido cardiaco, soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea

y soplo diastólico de regurgitación pulmonar. Las sibilancias y crepitaciones generalmente están ausentes.(8)(24)

#### ELECTROCARDIOGRAMA

El electrocardiograma puede mostrar la presencia de p pulmonar, desviación del eje hacia la derecha, hipertrofia del ventrículo derecho, bloqueo de rama derecha y en enfermedad severa prolongación del QT y del QRS, arritmias supraventriculares, particularmente aleteo y fibrilación atrial. (8)

#### RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax en fases tardías puede evidenciar dilatación de la arteria pulmonar, pérdida de los vasos sanguíneos periféricos, aumento del atrio y ventrículo derechos. Permite hacer diagnóstico diferencial con enfermedades pulmonares y con congestión de vasos venosos.(8)

#### PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

La capacidad vital forzada (CVF) generalmente se emplea para evaluar la severidad de la enfermedad pulmonar intersticial, por lo que es menos útil en enfermedades vasculares pulmonares.(63)

En la mayoría de los pacientes evidencia disminución en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), cuyo diagnóstico diferencial es enfermedad pulmonar venooclusiva y enfermedad pulmonar parenquimatosa.(8)

La disminución de la DLCO durante el seguimiento de un paciente con ES alerta sobre la posibilidad de HTAP y se considera que un valor menor al 50% tiene alta especificidad y valor predictivo positivo para esta complicación, sin embargo, una DLCO normal no descarta HTAP. Debido a que la CVF suele ser normal, la relación CVF/DLCO aporta mayor precisión en la identificación de HTAP.(64)(65)

A diferencia de lo que ocurre en EPI, en la cual tanto la CVF como la DLCO caen de manera proporcional, en HTAP la disminución en la DLCO es significativa y desproporcionada respecto de la CVF, por lo cual la relación entre el porcentaje de la CVF y de la DLCO mayor a 1.6 es muy útil para predecir la presencia de HTAP, lo anterior indistintamente de si existe compromiso parenquimatoso pulmonar.(63)(66)

Mediante una fórmula conocida como puntaje de riesgo de Cochin, la cual toma en cuenta la capacidad vital forzada, la DLCO y la edad, al obtener valores mayores a 2.73 se clasifica a los pacientes en riesgo de desarrollar HTAP en el seguimiento a 2 años.(67)(68)(1).

#### GASOMETRÍA ARTERIAL

Los gases arteriales son una prueba utilizada dentro del monitoreo regular de los pacientes con HTP.(10) En la HTP la presión arterial de oxígeno es normal o levemente baja y la presión de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) disminuye en grado leve a moderado debido a la hiperventilación alveolar.(8) Estas alteraciones se encuentran tanto en reposo como durante el ejercicio.(69)

La hipocapnia en reposo y durante el ejercicio se asocia con bajo gasto cardiaco, disminución en el consumo de oxígeno y reducción en la eficacia ventilatoria.(69)

Los valores altos de presión arterial de oxígeno y de  $\text{CO}_2$  durante el ejercicio son indicadores de una perfusión pulmonar efectiva y, por el contrario, la hiperventilación y la consecuente hipocapnia se relacionan con una disminución en el gasto cardiaco.(70) Se ha visto que los pacientes con HTP tienden a tener menores valores de presión de  $\text{CO}_2$  en comparación con sujetos con falla cardiaca con fracción de eyección preservada y este dato puede brindar una pista muy útil para diferenciar a las dos condiciones. (71)

La eficiencia ventilatoria es el cociente entre la ventilación por minuto y la producción de  $\text{CO}_2$ , es decir, la ventilación necesaria para remover una cantidad determinada de  $\text{CO}_2$ . En pacientes con HTP esta relación se eleva y se explica por una perfusión pulmonar insuficiente, por eso los pacientes con enfermedad vascular pulmonar necesitan respirar más para mantener una presión arterial de  $\text{CO}_2$  fisiológica.(72) Este concepto no explica por qué

los pacientes con HTP hiperventilan, pero parece ser que la hiperventilación se relaciona con un bajo gasto cardiaco y, por ende, una baja perfusión pulmonar. El gasto cardiaco es un regulador del impulso respiratorio y cuando es inadecuado se convierte en un estímulo ventilatorio. En conclusión, la hipocapnia representa el aumento en el estímulo ventilatorio causado por bajo gasto cardiaco, alteración en la eficiencia respiratoria y alteraciones en la entrega de oxígeno tanto en reposo como durante el ejercicio.(69)

Se ha observado que la hipocapnia es un factor independiente de mortalidad en HTP idiopática y los cambios en la presión arterial de CO<sub>2</sub> luego de la instauración de terapias dirigidas se correlacionan con supervivencia.(69)

#### CAPILAROSCOPIA DEL LECHO UNGUEAL

La capilaroscopia del pliegue del lecho ungueal (CPLU) ha ido ganando popularidad por ser un estudio no invasivo, que facilita la identificación de pacientes con riesgo de complicaciones pulmonares no solamente en esclerosis sistémica, sino en otras ETC.(73)

La capilaroscopia se basa en una valoración morfológica del lecho vascular ungueal de manera cualitativa y semicuantitativa con el fin de detectar patrones anormales, lo cual permite evaluar el daño microvascular en etapas tempranas de la ES. Es un indicador de progresión de complicaciones vasculares particularmente cuando se evidencian patrones capilaroscópicos de esclerodermia activos y tardíos, en los cuales hay disminución en la densidad de capilares del pliegue ungueal y desorganización capilar como marcadores de vasculopatía correlacionados con el diagnóstico de HTAP mediante CCD. El aumento en el diámetro de las asas de los capilares también correlaciona con la presencia de HTAP.(73)(74)

En la actualidad, entre 75 y 80% de los casos de HTAP asociada a ES suelen diagnosticarse cuando los pacientes tienen una clase funcional NYHA III y IV, por lo cual algunos autores proponen integrar la CPLU a los algoritmos de detección temprana de HTP en pacientes con ES. (73)(75)(76)

## BIOMARCADORES

El **pro-péptido atrial natriurético tipo B (NT-proBNP)** es un aminoácido liberado por parte de los miocitos cardiacos como respuesta al aumento del estrés sobre la pared ventricular, consecuencia de la sobrecarga de volumen y de la disfunción contráctil del ventrículo. Es más sensible que el BNP a aumentos tempranos en la presión sistólica de la arteria pulmonar y tiene mayor estabilidad. El valor promedio en pacientes con HTAP es 3365 pg/ml (comparado con 347 pg/ml en pacientes sin HTAP) y el punto de corte arriba de 395 pg/ml tiene una sensibilidad de 69% y especificidad del 100% para identificar HTAP en ES.(77)

Los niveles de NT-pro BNP difieren significativamente entre HTP idiopática e HTAP asociada a ES a pesar de características hemodinámicas similares. (21)

En la ES, el NT-proBNP tiende a ser mayor en pacientes con HTAP que en EPI, es decir, se esperan elevaciones modestas atribuibles a intersticiopatía y aumentos más importantes elevan la sospecha de HTAP. Pacientes con EPI e HTAP coexistentes tienen peor pronóstico cuando el NT-pro BNP se encuentra elevado.(78)

El **ácido úrico** es otro biomarcador de utilidad por su valor como predictor de severidad de la HTAP. Los estados de hipoxia e isquemia conducen a disminución en los niveles de ATP, que a su vez, llevan a una alteración en el metabolismo oxidativo del ácido úrico, con lo cual aumentan sus niveles séricos. (79)

En la HTP los valores de **ácido úrico** elevados correlacionan con peor clase funcional, menor DC6M, menor gasto cardiaco, mayores resistencias vasculares pulmonares y mayor mortalidad. (79,80)

Wang et al. observaron que pacientes con HTAP asociada a ETC con hiperuricemia basal presentaban mayores resistencias vasculares pulmonares y menor sobrevida. Adicionalmente, aquellos individuos que mantuvieron hiperuricemia persistente a pesar del tratamiento de la HTAP tuvieron mayor mortalidad comparativamente a quienes redujeron el ácido úrico o llegaron a normouricemia con la terapia para HTAP. (81)

## AUTOANTICUERPOS

Los anticuerpos más frecuentemente asociados al aumento en el riesgo de HTAP en esclerosis sistémica son: anticentrómero, anti U1 ribonucleoproteína, anticuerpos antinucleares con patrón nucleolar, anticuerpos antifosfolípidos y la ausencia del anti Scl-70 (este anticuerpo se vincula con HTP relacionada con EPI).(82)(83)

Los anticuerpos contra el receptor tipo 1 de angiotensina II y contra el receptor A de endotelina-1 están regulados hacia la alta y funcionan como mediadores inflamatorios y contribuyen con el remodelamiento vascular. (84)

Los anticuerpos antifibroblastos pueden activar el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, el cual estimula la liberación de especies reactivas de oxígeno, la proliferación de fibroblastos y la síntesis de colágeno.(85)

## IMÁGENES

### ECOCARDIOGRAMA

La HTP provoca sobrecarga de presión sobre el ventrículo derecho y disfunción del mismo, lo anterior se refleja a través de la ecocardiografía, método que además aporta información sobre el funcionamiento y morfología de las cámaras izquierdas, válvulas y parámetros hemodinámicos como la estimación de la presión arterial pulmonar. La sospecha de HTP debe corroborarse mediante cateterismo de cámaras derechas porque el ecocardiograma por sí solo es insuficiente para confirmar este diagnóstico.(10)

Las mediciones de relevancia en el contexto de HTP incluyen el área del atrio derecho, las dimensiones del ventrículo derecho, la magnitud de la regurgitación tricuspídea y la contractilidad del ventrículo derecho mediante el cálculo del índice TAPSE (excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo), entre otras.(10)

La probabilidad de HTP se puede establecer según la velocidad pico de regurgitación tricuspídea y de la presencia de signos ecocardiográficos de HTP.(10)

**Cuadro 1.** Probabilidad de hipertensión pulmonar según velocidad pico de regurgitación tricuspídea

Velocidad pico de regurgitación tricuspídea	Presencia de otros signos ecocardiográficos de HTP	Probabilidad ecocardiográfica de HTP
≤ 2.8 m/s o no medible	No	Baja
≤ 2.8 m/s o no medible	Sí	Intermedia
2.9-3.4 m/s	No	
2.9-3.4 m/s	Sí	Alta
>3.4 m/s	No se requiere	

Basado en Guía para el diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar de la ESC/ERS (10)

Los signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar deben estar presentes en al menos 2 categorías diferentes para modificar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de HTP: (8,10)

**Cuadro 2.** Signos ecocardiográficos sugestivos de hipertensión pulmonar

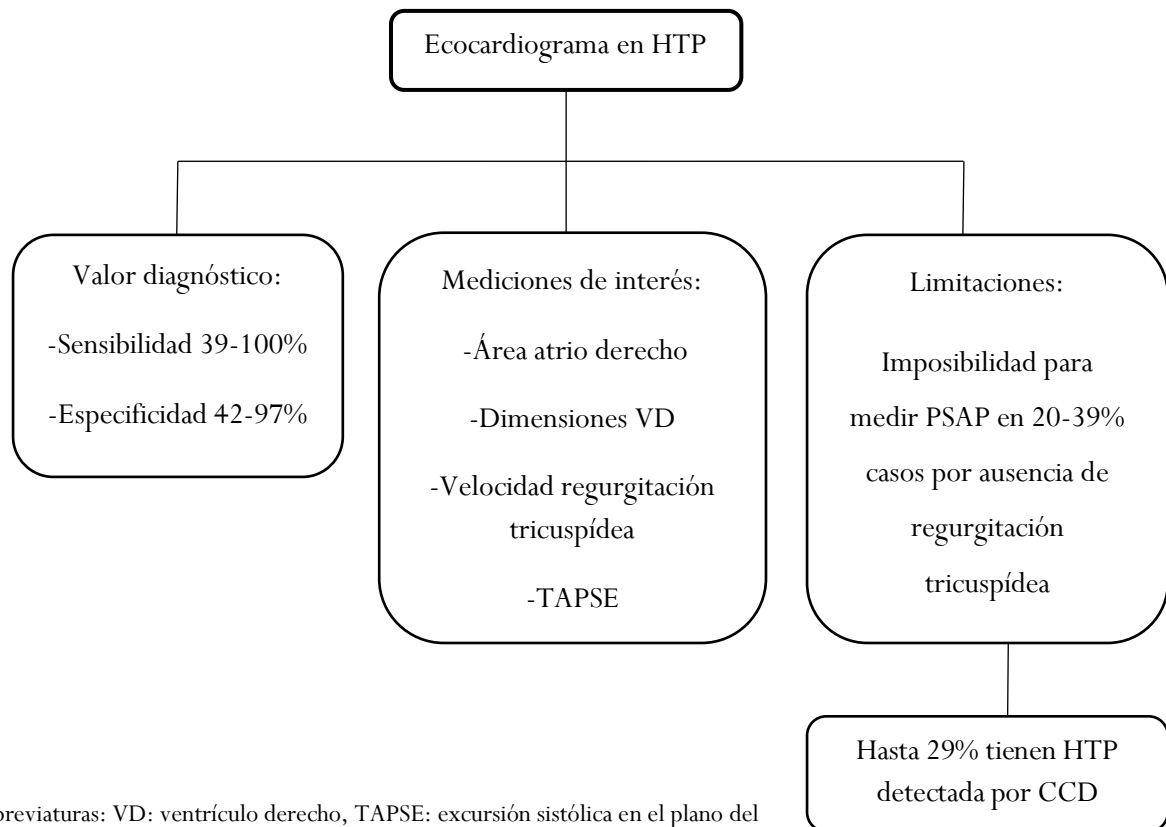
Ventrículos	Arteria pulmonar	VCI y aurícula derecha
- VD diámetro basal/ diámetro basal VI > 1.0	-Tiempo de aceleración del tracto de salida del VD < 105 ms y/o muesca mesosistólica	-Diámetro VCI > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración calmada)
-Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1.1 en sístole o diástole)	-Velocidad de regurgitación pulmonar en diástole temprana > 2.2 m/s	-Área de la aurícula derecha en telesístole > 18 cm <sup>2</sup>
- TAPSE /PSAP <0.55 mmHg	-Diámetro AP >diámetro RA -Diámetro AP > 25 mm	

Abreviaturas: VCI: vena cava inferior, VD: ventrículo derecho, VI: ventrículo izquierdo, TAPSE: excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar, AP: arteria pulmonar, RA: raíz aórtica.

Basado en Guía para el diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar de la ESC/ERS 2022 (10)

De acuerdo con la probabilidad de HTP y con la presencia de factores de riesgo para HTAP como ES, el siguiente paso es la realización de CCD en el **caso de probabilidad intermedia y alta.** (8)

**Figura 3.** Características del ecocardiograma



Abreviaturas: VD: ventrículo derecho, TAPSE: excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar

Fuente: Elaboración propia basada en la literatura referida.

El ecocardiograma presenta limitaciones como la imposibilidad de medir la presión sistólica de la arteria pulmonar en el 20-39% de los casos debido a ausencia de regurgitación tricuspídea o pobre calidad de las imágenes, y de estos pacientes hasta 29% presentan HTP cuando se someten a CCD. La sensibilidad del ecocardiograma para la detección de HTP es de 39-100% y la especificidad es de 42-97%.(86)

## ESTUDIOS DE VENTILACIÓN-PERFUSIÓN

Los estudios de ventilación-perfusión se recomiendan como parte del abordaje inicial de pacientes con esclerosis sistémica e HTP sospechosa o confirmada para descartar HTP tromboembólica crónica con alta sensibilidad y especificidad cuando es normal en ausencia de enfermedad pulmonar intersticial.(8)(11)(10)

En la mayoría de pacientes con HTAP, la cintigrafía de ventilación/perfusión es normal o muestra un patrón moteado sin los defectos de perfusión característicos de la embolia pulmonar o de la enfermedad pulmonar tromboembólica crónica.(10)

## TOMOGRAFÍA PULMONAR DE ALTA RESOLUCIÓN

La TACAR sugiere la existencia de HTP en caso de aumento en las dimensiones del ventrículo derecho o del diámetro de la arteria pulmonar ( $\geq 30$  mm) o una relación entre la arteria pulmonar y la aorta ascendente mayor a 0.9. La tomografía identifica causas de HTP como enfermedad pulmonar venooclusiva, enfermedad pulmonar intersticial o enfisema.(10)

La angiografía con contraste documenta lesiones compatibles con HTP tromboembólica crónica, de esta manera, las imágenes tomográficas facilitan el diagnóstico diferencial de la HTAP.(10)

## RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA

La miocardiopatía fibrótica puede llevar a disfunción de cámaras izquierdas y a hipertensión pulmonar poscapilar.(87)

Hallazgos como el reforzamiento tardío con gadolinio (el gadolinio queda atrapado en la fibrosis, a diferencia del miocardio normal en donde rápidamente se lava), la disminución de la distensibilidad de la arteria pulmonar y el flujo retrógrado tienen alto valor predictivo de HTP. Se ha visto que, a mayor duración de la enfermedad, mayor cantidad de segmentos con alteraciones en la movilidad. La RM cardiaca tiene una sensibilidad superior a la

ecocardiografía para detectar anomalías estructurales, además aporta información funcional sobre perfusión cardiaca y ayuda a distinguir entre HTP del grupo 1 y del grupo 2 en casos donde se identifica fibrosis miocárdica.(8)(50)

#### CAMINATA DE 6 MINUTOS

La caminata de 6 minutos (C6M) es un examen para la evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio en personas con enfermedad pulmonar moderada a severa. Es consistente con las pruebas de desempeño cardiopulmonar, pero es más rápida y accesible para probar las limitaciones en la actividad física. (88)(89)

Se realiza solicitándole al paciente caminar la mayor longitud que le sea posible a lo largo de un corredor plano de 30 metros o más por un periodo de 6 minutos y el valor a medir son los metros caminados. Los cambios en la distancia pueden reflejar respuesta al tratamiento en HTAP y predecir morbimortalidad. (89)

Para la interpretación de los resultados de la prueba hay ecuaciones que permiten calcular la distancia esperada en sujetos normales, sin embargo, de manera general se espera entre 400 y 700 metros en personas sanas.(90)(91)

Hay valores de la prueba que predicen mortalidad, por ejemplo, pacientes quienes solo alcanzan distancias de 250 m o menos tienen peor pronóstico en comparación con aquellos que logran 440 m o más.(92)

La escala de Borg se le presenta al paciente al inicio de la prueba; al finalizar la misma se le solicita graduar su nivel de disnea y de fatiga utilizando la misma escala, la cual empieza en 0 como indicador de ausencia de molestias y en orden ascendente aumenta la severidad de los síntomas, de manera que 2 es “leve”, 3 “moderado”, 5 “severo”, 7 “muy severo” y 10, el nivel máximo, implica “severo, muy severo”. (93)

La C6M es utilizada en ensayos clínicos para evaluar la respuesta a tratamientos en fibrosis pulmonar idiopática y en HTP idiopática, en las cuales también correlaciona con mortalidad. No está tan bien establecido el papel como marcador de respuesta en ES, en la cual las

manifestaciones musculoesqueléticas como dolor, inflamación, mialgias, debilidad muscular y enfermedad arterial periférica influyen en la distancia de caminata.(94)

En los pacientes con esclerosis sistémica la distancia alcanzada en la caminata de 6 minutos no permite distinguir a sujetos con enfermedad intersticial, HTP o quienes no presentan enfermedad pulmonar clínicamente evidente porque la prueba es sensible a otras manifestaciones de la enfermedad que limitan la caminata. Si se excluye a pacientes con limitaciones para la marcha, hay mayor correlación entre los resultados de la caminata y su enfermedad pulmonar.(94)

No se sabe con certeza si la DC6M es una medida apropiada en HTAP asociada a ES, debido al impacto de la patología musculoesquelética y de la enfermedad pulmonar intersticial subclínica sobre la distancia de caminata.(95) Otro aspecto a considerar es que los pacientes con HTAP asociada a ES tienden a ser mayores a quienes desarrollan HTP idiopática, por tanto, la distancia alcanzada no necesariamente puede ser comparable debido a estas diferencias. (94)

La DC6M es el punto primario utilizado con más frecuencia en ensayos controlados sobre HTP, en tanto se ha considerado como un predictor independiente de muerte que correlaciona con los cambios en el estado funcional, variables hemodinámicas y supervivencia.(95–97) Sin embargo, hay mucha controversia al respecto porque en revisiones sistemáticas y metaanálisis en donde se abarcan estudios aleatorizados sobre terapias específicas para hipertensión arterial pulmonar, los cambios en la DC6M alcanzados tras el inicio de la terapia no determinan mayor supervivencia ni menor incidencia de eventos clínicos, tampoco resultados a largo plazo.(98)

Otro aspecto cuestionado es si los cambios en la distancia de la caminata realmente reflejan el efecto de la terapia o si son sumatorios al tratamiento de base del paciente, lo cual solo puede establecerse en aquellos pacientes sin tratamiento específico para HTAP previo. Por estas razones, se propone que el punto primario de estudios fase 3 sobre HTAP sea morbilidad y mortalidad y se deje de lado la DC6M como un punto duro.(92,99)

A pesar de los argumentos anteriores, los cambios en la DC6M considerados clínicamente significativos en estudios sobre hipertensión arterial pulmonar (ganancia mínima

significativa) van desde 20 metros en ensayos con treprostínil (100), 33 metros con tadalafilo (101), hasta 41 metros con sildenafil (102); y en un metaanálisis de 10 ensayos aleatorizados se determinó que el punto a partir del cual se disminuye la incidencia de eventos clínicos es 41.8 metros. (103) La ganancia mínima significativa es de 24 metros para pacientes con ETC de acuerdo con el estudio PHIRST. (101)

Para pacientes con HTAP quienes básicamente presentan DC6M mayor a 450 metros, las modificaciones en los parámetros hemodinámicos y en la clase funcional son más sensibles que los cambios en la distancia de caminata para evaluar el efecto del tratamiento debido a lo que se conoce como el “efecto techo”, en donde hay poca ganancia en la distancia por la adición de la terapia nueva al tratamiento de fondo, lo cual enmascara la eficacia de un fármaco en aquellos individuos que ya habían aumentado su capacidad de ejercicio con la terapia previa. De ahí surge el concepto de la ganancia mínima significativa para distinguir la magnitud de la mejoría debida a la intervención farmacológica activa de la atribuible a los fármacos preexistentes.(104,105)

Hay puntos de corte en la DC6M basal que elevan las posibilidades de desenlaces adversos. Por ejemplo, en un estudio sobre pacientes con HTP idiopática sin tratamiento, quienes alcanzaban 300 metros o menos tenían un riesgo de muerte 2.4 veces mayor.(106) A partir de un metaanálisis que incluyó 2000 pacientes de 16 ensayos aleatorizados sobre terapias para hipertensión pulmonar, el número a partir del cual había un peor pronóstico fue 330 metros o menos.(98) Estos valores deben individualizarse, ya que los sujetos jóvenes tienden a alcanzar distancias de 500 metros a pesar de tener hipertensión pulmonar severa, dado lo anterior, se ha sugerido utilizar el porcentaje del valor predicho como una meta terapéutica más que el valor absoluto.(104,107)

## **CRITERIOS PARA CATETERISMO DE CÁMARAS CARDIACAS DERECHAS**

Las recomendaciones provenientes de la ESC/ERS establecen al cateterismo de cámaras cardiacas derechas como el estándar de oro para el diagnóstico de la HTP en todos los pacientes con enfermedades del tejido conectivo. El CCD permite corroborar el diagnóstico,

determinar la severidad de la hipertensión pulmonar y descartar compromiso de cámaras cardíacas izquierdas. (8,108)

El CCD permite identificar la presencia de hipertensión arterial pulmonar mediante la medición de la presión media de la arteria pulmonar mayor a 20 mm Hg, con presión enclavada de la arteria pulmonar menor o igual a 15 mm Hg y resistencias vasculares pulmonares mayores a 3 unidades Wood, en ausencia de otras causas de HTP precapilar.(8,109)

En ES las principales causas de HTP precapilar son vasculopatía de la circulación pulmonar (grupo 1) y la HTP secundaria a hipoxemia crónica por enfermedad pulmonar avanzada (grupo 3).(108)

A pesar de la recomendación de tamizaje para la detección de HTP en ES asintomática mediante ecocardiograma, no hay claridad sobre cuáles pacientes deben tamizarse con CCD, esto al tener en consideración que los casos leves de HTAP pueden pasar desapercibidos mediante ecocardiografía. (108)

Se han considerado como criterios para CCD la combinación o la presencia de al menos uno de los siguientes: (108)

- Aumento en la presión sistólica de la arteria pulmonar o aumento en el volumen de regurgitación tricuspídea identificados por medio de ecocardiograma
- Disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono
- Aumento en el NT pro-BNP
- Disnea inexplicada

El tamizaje regular en pacientes de alto riesgo mejora la posibilidad de ofrecer tratamiento y, por lo tanto, su pronóstico. Se ha notado que pacientes incluidos en programas de detección sistemática tienen una supervivencia a 8 años de 64% en comparación con 17% en aquellos que reciben una atención habitual. (110)

En el consenso para cateterismo de cámaras derechas se consideró una DLCO menor a 50% en ausencia de fibrosis pulmonar importante como criterio para realizar CCD. Lo anterior, en vista de que este valor de DLCO predice el desarrollo de HTAP a 3 años y además permite

identificar a un grupo de pacientes con HTAP confirmada por CCD, a pesar de una presión sistólica de la arteria pulmonar normal mediante ecocardiograma, quienes de otra manera no se someterían a CCD.(108)(111)

Los pacientes con ES con signos de falla cardíaca derecha sin causa aparente podrían someterse a CCD sin un ecocardiograma previo de acuerdo con este consenso. (108)

La disnea significativa, inexplicada o progresiva durante los 3 meses previos o que empeora en clase funcional debería evaluarse mediante ecocardiografía. En caso de identificar una presión sistólica de la arteria pulmonar mayor a 45 mmHg o dilatación del ventrículo derecho o bien, una DLCO menor a 50% sin fibrosis pulmonar u otra explicación, se recomienda realizar CCD.(108)

En presencia de disfunción de cámaras izquierdas o de aumento de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, el ecocardiograma puede llevar a una sobreestimación de la HTP. Además, el ECO presenta limitaciones para distinguir entre distintas causas de HTP, otro motivo que refuerza la necesidad del CCD como medida para corroborar el aumento en la presión arterial pulmonar. (108)

La prueba de vasorreactividad no está indicada en HTAP asociada a ES en vista de que la mayoría de los pacientes no son vasorreactivos.(112)

Los parámetros relevantes que se miden mediante CCD se detallan seguidamente:

**Cuadro 3.** Mediciones hemodinámicas del cateterismo de cámaras derechas

<b>Variables medibles</b>	<b>Valor normal</b>
Presión media de atrio derecho	2-6 mmHg
Presión sistólica de arteria pulmonar	15-30 mmHg
Presión diastólica de arteria pulmonar	4-12 mmHg
Presión media de arteria pulmonar	8-20 mmHg
Presión media de enclavamiento de arteria pulmonar	≤ 15 mmHg
Gasto cardíaco	4-8 L/min
Saturación mezclada de oxígeno venoso	65-80%
Saturación arterial de oxígeno	95-100%
Presión arterial sistémica	120/80 mmHg

<b>Parámetros calculados</b>	
Resistencias vasculares pulmonares	0.3-2.0 UW
Índice de resistencias vasculares pulmonares	3-3.5 UW*m <sup>2</sup>
Resistencia pulmonar total	< 3 UW
Índice cardíaco	2.5-4.0 L/min*m <sup>2</sup>
Volumen de eyección	60-100 mL
Índice de volumen de eyección	33-47 mL/m <sup>2</sup>
Distensibilidad arterial pulmonar	>2.3 mL/mmHg

UW: Unidades de Wood

Adaptado de Guía para el diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar de la ESC/ERS 2022(10)

## **MÉTODOS DE TAMIZAJE**

El cribado de la HTP pretende un diagnóstico oportuno, al mantener una relación costo-efectiva razonable ya que el tamizaje anual es costoso, sin embargo, los beneficios de la detección precoz son claros, porque el inicio temprano del tratamiento retrasa la progresión de la HTAP y lleva a una mejoría en la clase funcional y en la supervivencia al compararse con cuidados estándar. (113)(110).

En pacientes con enfermedades del tejido conectivo, la detección de la HTP puede ser compleja debido a que la disnea no siempre está presente debido a limitaciones en la movilidad por patología musculoesquelética. Asimismo, la HTP puede tener más de un origen en esta población de pacientes, por ejemplo vasculopatía primaria, vasculopatía secundaria a enfermedad pulmonar intersticial o incluso mecanismos fisiopatológicos combinados, además de disfunción cardíaca o enfermedad pulmonar venooclusiva.(113)

Existen varios algoritmos para el tamizaje de la HTAP en ES, los 3 más utilizados son el de la ESC/ERS, el DETECT y el del grupo ASIG. (114)

Los parámetros empleados con mayor frecuencia en las herramientas de cribado de la HTAP son ecocardiografía, pruebas de función respiratoria (PFR), DC6M y biomarcadores séricos como el pro péptido atrial natriurético tipo B.(114)

La estrategia de tamizaje de las guías **ESC/ERS de 2015** consistía en ecocardiograma inicial en sujetos con esclerosis sistémica, seguido de revisiones ecocardiográficas anuales en pacientes asintomáticos en conjunto con DLCO y biomarcadores. Se recomendaba la aplicación del algoritmo DETECT para decidir cuáles sujetos debían someterse además a CCD. (8)

DETECT fue un estudio transversal internacional en centros de Norteamérica, Europa y Asia con adultos portadores de ES de más de 3 años de evolución y características de alto riesgo de HTP como una DLCO < 60% del valor predicho (punto de corte con el cual la prevalencia de HTAP entre los pacientes incluidos fue de hasta de 19%) quienes completaron una serie de pruebas no invasivas seguidas por un CCD. Se seleccionaron las mejores variables discriminatorias para identificar HTAP, estas posteriormente se incluyeron en un algoritmo de detección de dos pasos y se crearon nomogramas para su aplicación en la práctica clínica.(18)

El **algoritmo DETECT** capta pacientes con HTAP en etapa asintomática y consiste en 2 pasos: en el primero se identifican variables clínicas que si suman un puntaje de más de 300, de acuerdo a la escala incluida en el algoritmo, indican que el paciente debe someterse a ecocardiograma. Se toman en cuenta la presencia de telangetasias, desviación del eje cardiaco a la derecha en el electrocardiograma, positividad de anticuerpos anticentrómero, niveles de ácido úrico y de pro péptido atrial natriurético tipo B y la relación entre el porcentaje de la capacidad vital forzada y la DLCO respecto del predicho.(8)(18)(52)(115)

En el segundo paso, se consideran los puntos del paso 1 y además se puntúan la velocidad de regurgitación tricuspídea y del área del atrio derecho, si estos parámetros corresponden a más de 35 (al relacionar el valor obtenido con un puntaje correspondiente en el nomograma o mediante la herramienta para cálculo en línea que puede encontrarse en la sección Anexos) se considera que el paciente es tributario a un CCD. (52)

Este instrumento aumenta la sensibilidad para identificar sujetos con HTP, de manera que la tasa de cateterismo de cámaras derechas es elevada (62%), aun así, la frecuencia del cateterismo es menor si se compara con las recomendaciones de la ESC/ERS de 2016, que se aplican a la totalidad de pacientes con esclerosis sistémica, no a los de alto riesgo.(8)(52)

Aunque se desconoce la especificidad de esta aplicación en pacientes con esclerosis sistémica de menos de 3 años de duración y que no cumplen con el criterio de DLCO menor al 60%, el algoritmo DETECT ha sido evaluado por otros autores y se ha encontrado es altamente sensible y con un alto valor predictivo negativo en el tamizaje de HTAP, sin embargo, su uso en cohortes de pacientes no seleccionadas no supera a las recomendaciones de tamizaje de la ESC/ERS. (116)(117)

Las nuevas guías de la ESC/ERS de 2022 recomiendan aplicar el algoritmo DETECT en pacientes con esclerosis sistémica de más de 3 años de evolución de la enfermedad, con CVF  $\geq 40\%$  y DLCO  $< 60\%$  para identificar pacientes con HTAP asintomáticos.(10)

Al aplicar DETECT para tamizaje, el porcentaje de falsos negativos de HTAP es de 4%, mientras que al utilizar las guías de ESC/ERS de 2015 este porcentaje se eleva hasta 29%.(18)

El **Grupo Australiano de Interés en Esclerodermia (ASIG)** diseñó un algoritmo de cribado, el cual en comparación con el de la ESC/ERS y el del estudio DETECT, posee sensibilidad y especificidad similares y se basa en el NT-pro BNP y pruebas de función respiratoria. (44)

La intención del grupo investigador al crear este algoritmo fue utilizar el NT-pro BNP y las PFR como herramientas de tamizaje de primer paso para identificar la HTAP asociada a ES de una manera menos costosa y más conveniente que un ecocardiograma transtorácico.(118)

Junto con las PFR, el NT-pro BNP puede emplearse como método de tamizaje de HTAP en pacientes con ES de 3 formas para tomar la decisión de realizar ecocardiograma transtorácico:

- Pacientes con DLCO  $< 70.3\%$  y CVF/DLCO  $\geq 1.82$
- NT-proBNP  $\geq 209.8$  pg/ ml
- O la presencia de ambos parámetros. (118)

Cuando la DLCO es  $\geq 70.3\%$  y la relación CVF/DLCO es  $< 1.82$  o en el caso de NT- proBNP  $< 209.8$  pg/ml, la conducta de acuerdo a este modelo de cribado es vigilar al paciente y repetir tamizaje en 6 a 12 meses.(118)

El incluir PFR en el primer paso permite detectar pacientes con probable EPI que requieren tomografía de alta resolución, por tanto, este estudio debería realizarse de manera complementaria de acuerdo con el algoritmo. Además, pacientes con NT-proBNP elevado secundario a cardiopatía, deberían someterse a tamizaje mediante ecocardiograma para de esta manera distinguir entre las posibles causas estructurales del aumento en el biomarcador cardiaco.(118)

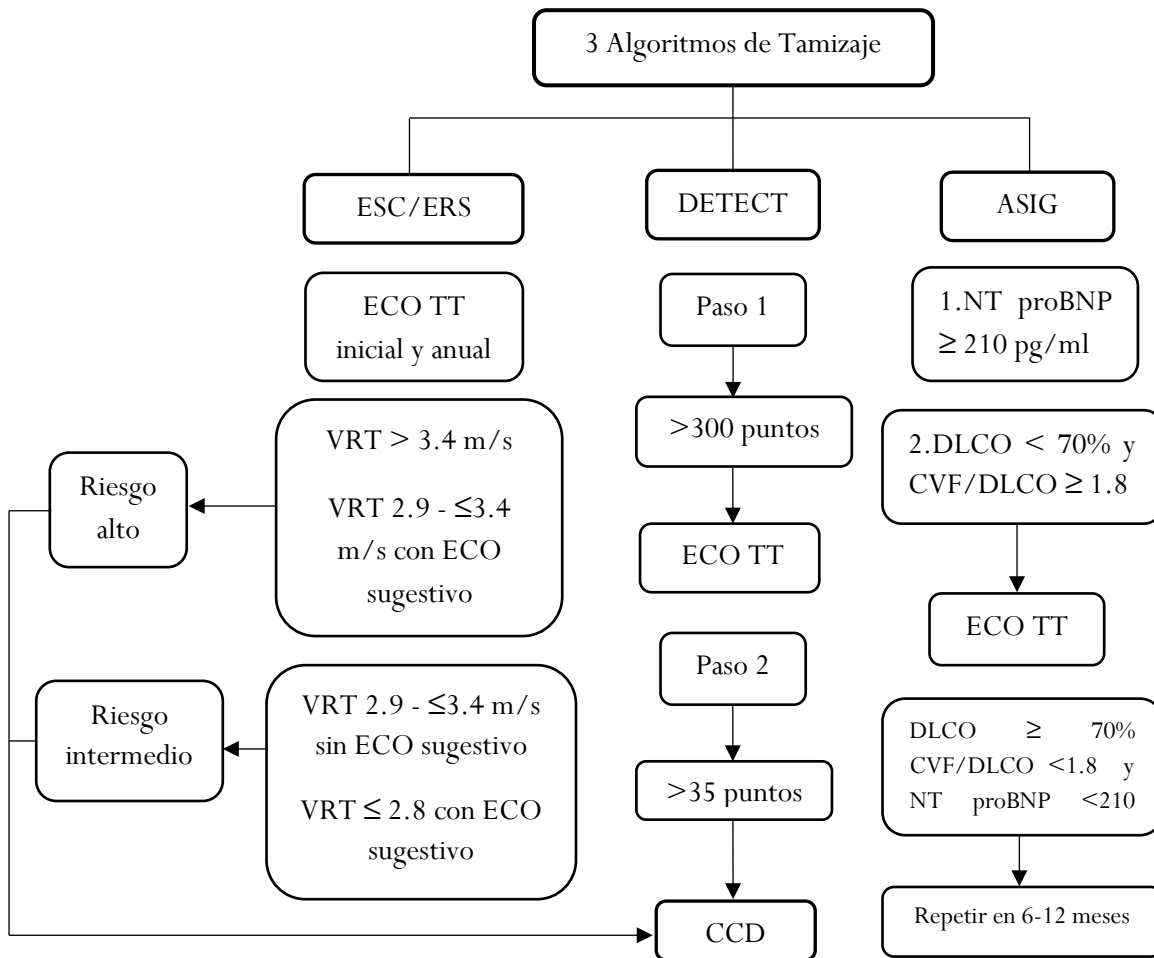
La nueva guía de la **ESC/ERS de 2022** propone un tamizaje inicial y luego anual en pacientes con esclerosis sistémica asintomática e incorpora el uso del algoritmo DETECT en pacientes con ES asintomáticos con más de 3 años de evolución de la enfermedad, CVF  $\geq 40\%$  y DLCO  $< 60\%$ .(10)

La evidencia actual indica un ecocardiograma anual es suficiente como medida de tamizaje de HTAP en ES en personas que se mantienen asintomáticas.(10)

La evaluación ecocardiográfica fuera de la frecuencia anual se hace en pacientes con datos clínicos como: aumento en la disnea, disminución en la tolerancia al ejercicio, presíncope, dolor torácico o signos de falla cardiaca.(2)

El establecer un perfil de riesgo en pacientes con ES para el desarrollo de vasculopatía puede apoyar a las estrategias de cribado descritas. Las características consideradas de alto riesgo son: enfermedad de larga duración, síntomas sicca, úlceras digitales, edad avanzada, sexo masculino, compromiso pulmonar intersticial leve, DLCO baja, disminución en la densidad capilar del lecho ungueal, patrón capilaroscópico que progresa a activo severo o tardío, aumento en la relación CVF/DLCO, elevación en el NT-pro BNP y presencia de autoanticuerpos como anti U3 ribonucleoproteína, anticentrómero, anti ARN polimerasa III y anti Th/To ribonucleoproteína. (76) (83)(119)(120)

**Figura 4.** Principales algoritmos de tamizaje para hipertensión arterial pulmonar



Abreviaturas: ECO TT: ecocardiografía transtorácica, VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea, ECO: ecocardiograma.

Adaptado de Highland, 2020. (44)

**TRATAMIENTO**

**CENTROS MULTIDISCIPLINARIOS PARA EL MANEJO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA**

La referencia temprana de pacientes portadores de esclerosis sistémica para terapias avanzadas requiere la existencia de organizaciones que brinden un manejo multidisciplinario con personal entrenado en las distintas complicaciones que este grupo de pacientes enfrentan.

Para este fin se ha propuesto la creación de centros de expertos en el manejo de la ES y centros de tratamiento de esclerosis sistémica. (121)

Los centros expertos tienen la capacidad de proveer todo tipo de terapias, desde tratamientos dirigidos a hipertensión pulmonar hasta trasplante autólogo de células madre. Las disciplinas con las cuales deberían contar tales agrupaciones incluyen: reumatólogos, neumólogos, nefrólogos, cardiólogos, gastroenterólogos, dermatólogos, expertos en rehabilitación, psicólogos, terapeutas ocupacionales, enfermeros especializados, nutricionistas y trabajadores sociales. (121)

Los centros de tratamiento de esclerosis sistémica tienen un equipo conformado por: reumatólogos, neumólogos, nefrólogos, cardiólogos, gastroenterólogos, dermatólogos, expertos en rehabilitación, psicólogos, terapeutas ocupacionales y fisioterapeutas. Estos equipos se diferencian de los centros expertos en que no necesariamente deben realizar procedimientos altamente especializados como CCD.(121)

Contar con 2 tipos de facilidades para el manejo de los pacientes con ES permite separar a pacientes de menor complejidad de aquellos casos más retadores que ameritan más recursos para su atención.(121)

La evidencia apoya el hecho de que el manejo integral de la ES mejora la calidad de la atención en esta patología, por lo cual se han hecho publicaciones sobre la organización que debería existir para facilitar la colaboración entre distintas especialidades y mejorar los resultados de los pacientes con esclerosis sistémica. (122) La idea es estandarizar la manera en la cual estas agrupaciones funcionan, pues son modelos replicables en distintos esquemas de atención. La mayoría de publicaciones al respecto se enfocan en los grupos para el abordaje de las complicaciones cardiovasculares y pulmonares debido a su gran impacto en el pronóstico de los pacientes.(123)

La precisión diagnóstica mejora al abordar complicaciones complejas entre grupos multidisciplinarios y las conductas terapéuticas son más expeditas. El monitoreo de la progresión de la enfermedad es más oportuno y facilita la toma de decisiones respecto de ajustes en el tratamiento.(124)

Hay distintos modelos de atención, por ejemplo, se ha descrito una “ruta de cuidado” para el tamizaje anual de complicaciones cardiovasculares y pulmonares en las cuales los pacientes completan los estudios de cribado en un plazo de dos días, lo cual estandariza la vigilancia de las complicaciones que mayor morbimortalidad conllevan.(125)

Los equipos multidisciplinarios de atención en salud procuran la educación de los pacientes, lo cual favorece su adherencia a tratamientos y optimiza los resultados, lo anterior de la mano con la mejoría en las escalas de calidad de vida.(123)

Indistintamente del diseño del equipo multidisciplinario, está claro que la valoración integral de los pacientes con ES es el abordaje más adecuado y permite cambiar el pronóstico de la enfermedad, a la vez que aumenta la satisfacción de los pacientes con la atención recibida.

#### MEDIDAS GENERALES

El manejo de pacientes con HTAP debe ser integral y multidisciplinario y debe incluir estrategias farmacológicas y no farmacológicas.

#### **Actividad física y rehabilitación supervisada**

A pesar del tratamiento médico optimizado, muchos pacientes persisten sintomáticos, con intolerancia al ejercicio y fatiga. Estos individuos tienden a presentar desacondicionamiento físico y tienen una utilización periférica de oxígeno alterada, lo cual rápidamente los lleva a la anaerobiosis durante el esfuerzo físico.(126,127)

Hay un efecto positivo sobre la capacidad de ejercicio y la calidad de vida al incorporar la actividad física en pacientes con HTAP, de hecho, se ha demostrado mejoría en la clase funcional, la DC6M y el consumo de oxígeno mediante su implementación. Debe optimizarse el manejo sintomático de manera tal que los pacientes se mantengan físicamente activos y que toleren el ejercicio.(128)

Los programas ya probados han incluido terapia respiratoria, cicloergómetro, pesas, caminatas y entrenamiento mental (para mejorar la percepción sobre las habilidades físicas y límites de cada paciente). Hay diversas modalidades de rehabilitación, primero una fase

inicial intrahospitalaria supervisada por terapeutas físicos y médicos especialistas en rehabilitación en la cual se realizan sesiones 5 a 7 veces por semana, seguida por una fase de continuación domiciliar con ejercicios de 3 a 7 veces por semana.(128)

Se han elaborado programas de actividad física especiales para pacientes con HTP, estos incluyen 1.5 horas de ejercicio por día distribuidos en distintos intervalos durante la fase inicial, seguidos de una fase domiciliar en la cual se practica terapia física 15 minutos por día en 5 días de la semana por 12 semanas.(129)

Durante estas sesiones se monitorizan la saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca para ajustar la intensidad del ejercicio y cuando la oximetría cae por debajo de 90% durante la actividad física se coloca oxígeno suplementario (hasta 10 litros por minuto) durante las prácticas. Pacientes quienes ameritan oxígeno suplementario previo a ingresar a programas de rehabilitación también se han beneficiado de los mismos y se mantienen con oxigenoterapia durante el entrenamiento.(129)

Se recomienda entrenamiento aeróbico de baja carga supervisado, realizado en centros con experiencia en rehabilitación de pacientes con HTP para evitar efectos adversos. Debe suspenderse el ejercicio en caso de mareos, dolor torácico, palpitaciones o síncope y se deben evitar esfuerzos de alta intensidad, así como maniobras de Valsalva.(126,130)

### **Anticoagulación**

El estudio COMPERA sobre anticoagulación en HTAP encontró beneficio en la supervivencia de pacientes con HTAP idiopática que recibieron anticoagulación, pero se vio una tendencia a peores resultados en pacientes con HTAP asociada a ES, la cual los autores atribuyeron a aumento en el riesgo de sangrado debido a ectasia vascular antral, además de compromiso renal, pulmonar y cardiaco en esa cohorte de pacientes, dado lo anterior, en la actualidad no se recomienda la anticoagulación como parte del manejo de la HTAP en esclerosis sistémica. (10)(131)

## **Diuréticos**

La falla cardiaca derecha se asocia a retención de fluidos, disminución del flujo sanguíneo renal y activación del eje renina angiotensina aldosterona. El aumento en las presiones de llenado de las cámaras derechas se transmite a las venas renales, esto aumenta la presión hidrostática intersticial y tubular dentro del riñón encapsulado y la consecuencia es la disminución en la tasa de filtración glomerular neta y la llegada de oxígeno.(132)

Una parte importante del manejo de la HTP es evitar la retención de fluidos, por lo cual cuando aparecen signos de falla cardiaca derecha y edema, se recomienda restringir el consumo de líquidos diarios a 1.5 a 2 litros, limitar la ingesta de sal a menos de 5 g por día y emplear diuréticos.(133)(134)(135)

La sobrecarga de volumen puede obedecer a progresión de la hipertensión pulmonar, a efectos adversos de terapias específicas de HTAP (todos los antagonistas del receptor de endotelina se han asociado a edema) o a comorbilidades asociadas, por tanto, se debe determinar el origen de edema para orientar la terapia.(135)

Los diuréticos son útiles cuando hay sobrecarga de volumen. La primera opción son los diuréticos de asa. Para pacientes con clase funcional III y IV resulta beneficioso agregar antagonistas de aldosterona.(126)

## **Oxígeno**

La mayoría de los pacientes con HTAP tienen grados leves de hipoxemia durante el reposo. La recomendación de oxígeno suplementario es para aquellos pacientes con  $PaO_2 < 60$  mmHg o con saturación  $< 92\%$  en al menos dos ocasiones y la meta es alcanzar valores de  $PaO_2 > 60$  mmHg.

Se puede considerar oxigenoterapia ambulatoria cuando hay alivio sintomático o si se presenta desaturación durante el ejercicio que corrige con oxígeno o en casos de hipoxemia nocturna durante el sueño.(136)(137)

### **Vacunación**

Los pacientes con HTAP deben tener vacunas contra influenza, *Streptococcus pneumoniae* y SARS-CoV-2.(10)

### **Bloqueadores de canales de calcio**

La única indicación para el uso de bloqueadores de canales de calcio es el manejo del fenómeno de Raynaud. No se recomiendan los bloqueadores de canales de calcio para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar de los pacientes con esclerosis sistémica, sin embargo pueden mantenerse en los pacientes que ya lo toman por fenómeno de Raynaud en tanto no sean bradicardizantes porque esto empeoraría los síntomas de la HTAP. Pueden continuarse amlodipino y nifedipino y no se recomiendan diltiazem ni verapamilo. (41)(61)(138)

### **Inmunosupresión**

La HTAP asociada a ES es refractaria a esteroides y a fármacos inmunosupresores, por lo cual estas terapias no están indicadas.(139)

### **Anemia y ferropenia**

La anemia por déficit de hierro es frecuente en pacientes con HTAP y empeora los síntomas, la función cardíaca y eleva el riesgo de muerte, por tanto, se recomienda suplementación con hierro intravenoso en casos de carencia severa, por ejemplo hemoglobina menor a 7-8 g/dl.(10)

### **TRATAMIENTO PARA HTP DE GRUPOS DISTINTOS AL GRUPO 1 EN ESCLEROSIS SISTÉMICA**

El tratamiento de la HTP del grupo 2 consiste en optimización del volumen, control de la frecuencia cardíaca y medicamentos para falla cardíaca.(8) No se recomienda tratamiento específico para HTAP en sujetos con HTP del grupo 2 o combinada del grupo 1 y 2, pues provoca retención de fluidos y edema pulmonar.(140)

El manejo de la HTP del grupo 3 consiste en inmunosupresión, generalmente ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo y recientemente se ha visto un efecto beneficioso del antifibrótico nintedanib, el cual disminuye la progresión de la EPI, como se observó en el estudio SENSICIS.(141)(142)

Los fármacos para hipertensión pulmonar del grupo 1 están contraindicados en HTP asociada a EPI, en tanto empeoran el desajuste de la ventilación-perfusión y con ello la oxigenación. La asociación entre hipertensión pulmonar del grupo 1 y 3 es frecuente y se han ensayado terapias dirigidas a HTAP junto con inmunosupresión con buenos resultados, sin exceso en la mortalidad o complicaciones por la terapia.(143)

El tratamiento de elección del grupo 4 es la endarterectomía pulmonar; en casos con dificultades técnicas por la localización del trombo o bien por HTP crónica o recurrente luego de la cirugía, la angioplastia con balón es otra opción. Los pacientes inoperables o aquellos que presentan HTP persistente posterior a la cirugía se benefician de riociguat. Todos los pacientes deben recibir anticoagulación de manera indefinida.(54)

#### TERAPIA DIRIGIDA A HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (GRUPO 1)

La HTAP es una enfermedad incurable, sin embargo, la sobrevida ha aumentado de 2 a 3 años en pacientes no tratados hasta más de 6 a 10 años en sujetos medicados según estudios de vida real.(6)(144)

El tratamiento de la HTAP asociada a ES se encamina a prevenir la progresión de la hipertensión pulmonar, lo cual mejora la sobrevida de estos pacientes.(145)

El estudio PHAROS incluyó de manera prospectiva pacientes con ES en riesgo para el desarrollo de HTAP o con diagnóstico establecido de HTAP en los 6 meses previos. Más de la mitad de estos pacientes tenían una clase funcional NYHA I o II al momento del CCD, mientras que solamente un 5% tenían una clase funcional IV. Este registro mostró supervivencias mayores en comparación a otros estudios que han evaluado a sujetos

portadores de HTAP asociada a ES en etapas más avanzadas de la enfermedad con peor estado funcional. Lo anterior refleja la importancia de un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno porque definitivamente cambian la sobrevida de esta patología.(43)

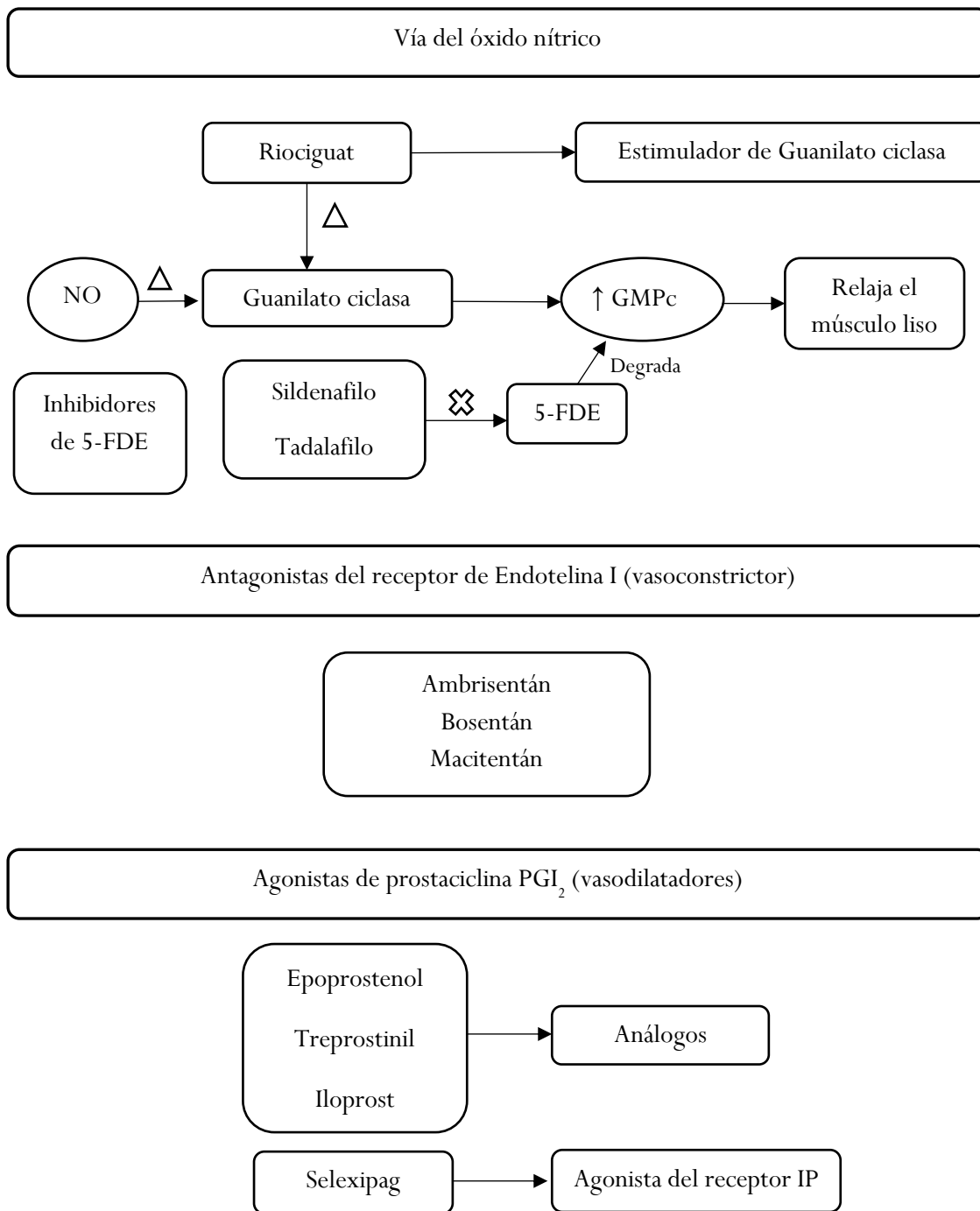
En cohortes de pacientes con enfermedad avanzada al momento del inicio del tratamiento dirigido no se ha visto un impacto del mismo sobre la mortalidad y esto se repite cuando están presentes predictores de mortalidad como lo son una edad mayor a 60 años al momento del diagnóstico de la HTAP, peor clase funcional y coexistencia de EPI. El uso de monoterapia se desaconseja en clases funcionales avanzadas en las cuales la combinación de fármacos mejora la sobrevida.(146)

Generalmente, se le da tratamiento específico para HTAP a pacientes con clase funcional II, III y IV.(24)

Los fármacos aprobados para HTAP se dirigen hacia 3 blancos principales relacionados con la disfunción endotelial representados en la figura 5: vía del óxido nítrico y prostaciclina (que se encuentran atenuados en HTAP) y vía de la endotelina (sobreexpresada en HTAP). Este desbalance entre mediadores vasoactivos favorece el desarrollo y progresión de los cambios proliferativos obstructivos en las arterias pulmonares distales que conducen a falla cardíaca y muerte prematura. (47)

El hecho de existir 3 dianas terapéuticas facilita la combinación de fármacos con el fin de evitar dosis máximas y de esta manera minimizar la aparición de efectos adversos.(147)

**Figura 5.** Vías alteradas en hipertensión arterial pulmonar y fármacos correspondientes



Fuente: Elaboración propia basada en la literatura referida.

## BLANCOS TERAPÉUTICOS SEGÚN VÍAS ALTERADAS EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

### **Vía del óxido nítrico**

En los pulmones sanos el óxido nítrico endógeno, proveniente del endotelio vascular y de las células epiteliales alveolares en respuesta a la distensión alveolar o a las fuerzas de cizallamiento, es un regulador de la vasodilatación inducida por flujo. La distensión alveolar causada por la ventilación es un estímulo potente para la liberación de óxido nítrico que relaja las arterias y redirecciona el flujo sanguíneo hacia áreas ventiladas de los pulmones. En condiciones patológicas, se reduce la síntesis de óxido nítrico por parte de la óxido nítrico sintasa endotelial y su biodisponibilidad disminuye ante la presencia de las especies reactivas de oxígeno, lo cual deteriora su función en el intercambio gaseoso.(148)

Además de sus propiedades vasodilatadoras, el óxido nítrico tiene efectos antiproliferativos.(87) A nivel pulmonar, el óxido nítrico activa la guanilato ciclasa, la cual aumenta la producción de GMP cíclico, sustancia encargada de la relajación del músculo liso y de la vasodilatación pulmonar. (148)

El GMP cíclico es degradado por la 5 -fosfodiesterasa, de ahí que los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa sildenafil y tadalafil, mediante su inhibición potente y selectiva de la enzima, aumentan los niveles de GMPc, porque previenen su degradación. (148)(149)

El riociguat actúa corriente arriba estimulando la guanilato ciclasa de manera independiente del óxido nítrico, además sensibiliza esta enzima a la acción del óxido nítrico. (148)(149) Pese a su mecanismo de acción sinérgico, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y el riociguat no deben combinarse debido los efectos adversos e incluso muerte observados en el estudio PATENT-Plus.(150)

## **Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa**

**Sildenafil** tiene selectividad pulmonar, es decir, causa vasodilatación preferencial a nivel pulmonar debido a la alta expresión de la 5-fosfodiesterasa local y también tiene selectividad intrapulmonar, ya que genera vasodilatación en regiones bien ventiladas, no así en las no ventiladas.(148) Además de su mecanismo vasodilatador, los inhibidores de la 5-fosfodiesterasa tienen un efecto antiproliferativo,(151) favorecen la curación de las úlceras digitales y previenen el desarrollo de nuevas. (145) Sildenafil y tadalafil están aprobados para el tratamiento de la HTAP asociada a ES, basados en ensayos en los cuales mejoraron la distancia de la caminata de 6 minutos, los parámetros hemodinámicos y la clase funcional de la OMS.(152)

El ensayo SUPER incluyó 278 pacientes con HTAP sintomática no expuestos a terapia dirigida previamente, dentro de los cuales se tomaron en cuenta pacientes con ETC y se aleatorizaron a sildenafil 20, 40 y 80 mg t.i.d contra placebo durante 12 semanas.(153)

El punto primario fue el cambio en la DC6M, el cual se alcanzó con todas las dosis de sildenafil, con mejoría en la distancia entre 45 y 50 metros. Otros puntos exploratorios fueron el cambio en la presión arterial pulmonar media, modificación en la clase funcional de la OMS y la incidencia de empeoramiento clínico (definido como muerte, trasplante, hospitalización por HTAP o inicio de terapias adicionales para hipertensión pulmonar).(153)

Todos los pacientes que recibieron sildenafil mostraron una caída en la presión arterial pulmonar media y mejoría de la clase funcional. No hubo diferencia en la incidencia de empeoramiento clínico al comparar con placebo.(153)

Quienes completaron las 12 semanas del estudio siguieron a la fase de extensión a largo plazo en el ensayo SUPER-2, la cual se planteó para concluir hasta que el último paciente completara 3 años de tratamiento con sildenafil. En este periodo se determinó que la ganancia en capacidad funcional se mantuvo e incluso aumentó luego de 3 años en 60% de los sujetos y adicionalmente, 46% de los participantes lograron superar la DC6M alcanzada en SUPER (con y sin terapias adicionales para HTAP). Estos ensayos demostraron que los

beneficios de sildenafil sobre la clase funcional y la DC6M se mantienen en el tiempo.(153,154)

Sildenafil está aprobado a una dosis de 20 mg t.i.d. vía oral y la dosis máxima alcanzada en el estudio SUPER fue de 80 mg t.i.d, pero no hubo diferencias significativas en la DC6M entre las distintas dosis, por lo que suele prescribirse la dosis de 20 mg tres veces al día como tope, aunque la disminución en las resistencias vasculares pulmonares es lineal con el aumento de la dosificación, por tanto, de ser necesario, puede titularse hasta 80 mg t.i.d. (10,153) La vasodilatación pulmonar alcanza el máximo luego de 60 minutos de la dosis.(155) La mayoría de los efectos adversos son leves a moderados, principalmente relacionados con vasodilatación: cefalea, rubicundez, epistaxis, dispepsia, diarrea, mialgia e hipotensión.(10)

Con **tadalafilo** la vasodilatación pulmonar alcanza el máximo luego de 75 a 90 minutos de la dosis.(155) Tiene mayor vida media plasmática que sildenafil (17.5 horas contra 4 horas), lo que permite su dosificación una vez al día, con dosis iniciales de 20 mg o 40 mg vía oral y hasta un máximo de 40 mg cada día.(10,156) Su efecto sobre el aumento en la DC6M es mayor con la dosis de 40 mg. Tadalafilo es menos eficaz en enfermedades del tejido conectivo que en HTP idiopática.(152)

El estudio PHIRST evaluó la respuesta a tadalafilo durante 16 semanas en 405 pacientes con HTAP idiopática o asociada a otras condiciones como ETC que no tenían tratamiento dirigido previo o que estaban recibiendo bosentán (53% de los sujetos). Se aleatorizaron a placebo o a tadalafilo en dosis de 2.5, 10, 20 o 40 mg orales una vez al día. El punto primario fue el cambio en la DC6M y los puntos secundarios fueron modificaciones en la clase funcional, empeoramiento clínico y calidad de vida. Los pacientes que completaron las 16 semanas entraron en la fase de extensión a largo plazo del estudio PHIRST-2.(156)

Tadalafilo generó aumentos dependientes de dosis en la distancia caminada que fueron significativos estadísticamente únicamente con la dosis de 40 mg por día. En el grupo que no recibía bosentán el efecto del tratamiento fue de 44 metros, mientras que el cambio fue de 23 metros en los individuos quienes estaban con bosentán de base. Los resultados en los puntos secundarios también fueron superiores en sujetos sin tratamiento de fondo con bosentán. (156)

Los autores explicaron esta diferencia al efecto techo que limita mejoras adicionales en la capacidad de ejercicio en usuarios de terapias dirigidas a HTAP. Otra explicación plantea que los niveles plasmáticos de 40 mg de tadalafilo disminuyen cuando se administra con bosentán por interacciones farmacocinéticas a nivel de citocromos, lo cual reduce el efecto del tadalafilo. (156)

Tadalafilo a 40 mg diarios disminuyó la incidencia de empeoramiento clínico y mejoró la calidad de vida de los pacientes expuestos pese a que las variaciones en la clase funcional de la OMS no tuvieron significancia estadística. Los efectos no deseados principales fueron cefalea, mialgias y rubicundez.(156)

El estudio de extensión PHIRST-2 tuvo el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo y la duración del efecto de tadalafilo en personas con HTAP. Se admitieron pacientes que completaron la primera fase de 16 semanas y se dividieron en 2 grupos: tadalafilo 20 mg y tadalafilo 40 mg, esta vez sin grupo control. Los participantes completaron 52 semanas adicionales para valorar la eficacia en la DC6M, cambios en la clase funcional y deterioro clínico.(157)

Durante el estudio no se permitió el inicio de otras terapias dirigidas a HTAP, solamente se podía continuar el bosentán si se utilizaba desde PHIRST, razón por la cual pacientes que ameritaron agregar tratamientos adicionales fueron retirados del ensayo.(157)

En el seguimiento total de 68 semanas se corroboró la seguridad del fármaco, hubo menos cefalea reportada, lo que sugiere que este efecto adverso se atenúa con el tiempo. En los pacientes que continuaron el monitoreo, se mantuvo la ganancia en la DC6M, lo cual permite concluir que la eficacia al menos en ese punto se mantiene con el uso a largo plazo.(157)

Conviene destacar, este estudio tuvo varias limitaciones, dentro de las cuales los autores destacan la ausencia de un grupo control, el que los pacientes que deterioraban su condición en PHIRST no fueran elegibles para la segunda fase y el excluir pacientes, quienes debido a un empeoramiento clínico requirieron el inicio de terapias adicionales, todo lo anterior hace que el porcentaje de supervivencia deba interpretarse con cautela.(157)

Los inhibidores de fosfodiesterasa no deben combinarse con estimuladores de la guanilato ciclasa ni con nitratos debido al riesgo de hipotensión. En el estudio PATENT PLUS se agregó riociguat a pacientes con una dosis estable de sildenafil y se presentaron efectos adversos serios ocasionados por la combinación, incluso muerte y desde entonces la combinación está contraindicada.(158)

### **Riociguat**

Es un estimulador soluble de la guanilato ciclasa, además de propiedades vasoactivas, tiene efectos antifibróticos, antiproliferativos y antiinflamatorios en modelos preclínicos, lo cual justifica su uso en HTAP asociada a ETC.(148) Además, aumenta la producción de GMP cíclico en presencia y ausencia de óxido nítrico.(159)

La dosis de inicio es de 1 mg t.i.d vía oral y se ajusta hasta 2.5 mg t.i.d vía oral. El perfil de efectos adversos es similar al de los inhibidores de 5-fosfodiesterasa: mareos, cefalea y dispepsia.(10,160) El efecto adverso serio más frecuente es síncope e hipotensión, este se dio en 10% de los pacientes a la dosis máxima de 2.5 mg t.i.d del ensayo PATENT-2.(160)

En pacientes que no responden a inhibidores de la 5-fosfodiesterasa cambiar el tratamiento a riociguat tiene efecto beneficioso cardiopulmonar.(161) El tratamiento con riociguat a largo plazo se asocia a disminución en el tamaño cardíaco y a mejoría en la función del ventrículo derecho tanto en pacientes con HTAP como con HTP tromboembólica crónica.(162)

Los estudios PATENT-1 y PATENT-2 ensayaron la respuesta a riociguat en pacientes con HTAP sintomáticos, tanto bajo tratamiento con antagonistas del receptor de endotelina o prostanoides no intravenosos, como sujetos sin terapia dirigida. Se incluyeron entre otros tipos de HTAP, participantes con HTAP asociada a ETC, predominantemente sujetos con ES. (160,163)

PATENT-1 fue un estudio de 12 semanas y PATENT-2 fue el estudio de extensión para valorar seguridad y tolerancia del riociguat. Los investigadores encontraron mejoría en la distancia de la caminata de 6 minutos, la clase funcional, las resistencias vasculares pulmonares y el índice cardíaco en PATENT-1. Sumado a esto, en la vigilancia a 2 años la

mejoría en la DC6M y en la clase funcional se mantuvo. Además, determinaron que la tasa de supervivencia a 2 años fue similar entre pacientes con HTAP idiopática e individuos con HTAP asociada a ECT, contrario al comportamiento habitual descrito en estudios previos, en los cuales hay peor pronóstico en la HTAP vinculada con ETC y particularmente mayor mortalidad en los sujetos con ES.(160,163,164)

A pesar de la mejoría en el punto primario y secundarios, en PATENT-1 se observó una menor respuesta al riociguat en el subgrupo de pacientes con ETC, consistente con las tendencias previamente descritas hacia la terapia dirigida en pacientes con ES.(164) Sin embargo, cuando se evaluó la evolución del subgrupo de pacientes con ES sometidos a placebo, estos mostraron un mayor deterioro en la DC6M, lo que sugiere que el riociguat podría retrasar la caída en la distancia de la caminata de 6 minutos.(164)

### **Análogos de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)**

La prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) es un potente vasodilatador que además inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación celular. La PGI<sub>2</sub> al actuar sobre su receptor, conocido como receptor IP, lleva a un aumento en el AMP cíclico que ejerce efectos vasodilatadores y antiproliferativos en las células del músculo liso vascular pulmonar. La disminución en la producción de prostaciclina en HTAP resulta en un desbalance entre la PGI<sub>2</sub> con su efecto relajante y los mediadores vasoconstrictores endotelina-1 y tromboxano A<sub>2</sub>.(165) Los análogos de prostaciclina incluyen epoprostenol, iloprost y treprostinil, su función es compensar la deficiencia en prostaciclina y de esta manera generar un efecto vasodilatador. (87)(166)

El **epoprostenol** es un análogo de corta acción, con una vida media de 3 a 5 minutos, se administra vía intravenosa en infusión continua a través de un catéter tunelizado acoplado a una bomba de infusión. La dosis inicial es de 2 ng/kg/minuto y la dosis máxima está determinada por la tolerancia y eficacia, generalmente de 16 a 30 ng/kg/minuto a un año. Los efectos indeseados incluyen dolor mandibular, náuseas, anorexia y otros relacionados con el dispositivo de infusión como disfunción de la bomba, obstrucción del catéter o infección. (10)

En un ensayo aleatorizado de 12 semanas realizado en pacientes con esclerosis sistémica e HTAP moderada a severa se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos, clase funcional, índices de disnea, severidad del fenómeno de Raynaud y reducción en la aparición de úlceras digitales al agregar epoprostenol a la terapia convencional. (167)

El **treprostinil** tiene una vida media más larga (3 a 4 horas) y es más estable que epoprostenol, por tanto, se puede administrar vía oral, inhalada, subcutánea e intravenosa. El treprostinil subcutáneo se absorbe rápidamente con biodisponibilidad completa y con reducción de la resistencia vascular pulmonar similar a su presentación intravenosa a dosis máximas toleradas. Tiene un efecto de aumento en la capacidad de ejercicio dosis dependiente. Se inicia a dosis bajas y se titula progresivamente hasta que aparezcan efectos adversos como dolor mandibular, rubor facial, hipotensión o diarrea. La dosis óptima corresponde a la máxima tolerada. La dosis oral inicial es de 0.25 mg b.i.d o de 0.125 mg t.i.d; la inhalada es 18 ug 4 veces al día y se titula hasta 54 -72 ug 4 veces al día; la subcutánea e intravenosa es de 1.25 ng/kg/minuto inicialmente y se titula según tolerancia y eficacia hasta 25-60 ng/kg/minuto a un año. (168,169)

Cuando el treprostinil se administra en infusión continua subcutánea puede producir dolor e inflamación local (principal razón por la cual los pacientes suspenden el tratamiento), esto puede minimizarse al cambiar el sitio de infusión cada 3 días en vez de diariamente y este efecto tiene a mejorar después de unos meses; otra complicación es infección del sitio de inyección. (10,170)

Se ha evaluado la eficacia de añadir treprostinil subcutáneo continuo al tratamiento estándar en ensayos que incluyeron pacientes con HTAP asociada a ES con resultados favorables en C6M, escalas de fatiga y disnea, cuestionarios de calidad de vida y mediciones hemodinámicas.(168,169)

El **iloprost** se administra inhalado o intravenoso.(166) Su uso inhalado está limitado debido a que se requieren 6 a 9 aplicaciones diarias, además de que su efecto tiende a desaparecer con el tiempo. La dosis inicial es de 2.5 ug 6 a 9 veces al día y se aumenta hasta 5 ug con la

misma frecuencia.(10) El iloprost intravenoso favorece la curación de úlceras digitales en pacientes con ES.(138,145)

Olschewski et al. describieron los resultados del iloprost inhalado en pacientes con HTAP idiopática y asociada a otras condiciones como ES, con mejoría en la capacidad de ejercicio y en la escala funcional, sin embargo el efecto fue mayor en personas con HTP idiopática. (171)

Por su parte, Opitz et al. evaluaron pacientes con HTP idiopática con resultados desalentadores porque el iloprost inhalado no detuvo la progresión de la HTP. Caso contrario, Caravita et. al encontraron una mejoría hemodinámica y en la capacidad de ejercicio en sujetos con ES que recibieron iloprost intravenoso de manera intermitente durante un periodo de 6 meses. (172,173)

El **beraprost** es un análogo de prostaciclina oral, existe en dos presentaciones: el beraprost sódico que se inicia a 20 ug t.i.d y se puede dar hasta una dosis máxima tolerada de 40 ug t.i.d y el beraprost de liberación prolongada administrado inicialmente a 60 ug b.i.d y se titula hasta una dosis máxima de 180 ug b.i.d. (10)

Dos ensayos aleatorizados han mostrado un efecto moderado sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con HTAP, sin cambios hemodinámicos ni beneficios a largo plazo. Por un lado, en el *Beraprost Study* se incluyeron un 10% pacientes con HTAP asociada a ETC. Los autores de este estudio concluyeron que el efecto beneficioso del beraprost sobre la capacidad funcional se pierde con el tiempo luego de 6 meses por varias razones, las cuales incluyen la imposibilidad de escalar la dosis debido a los efectos adversos, menor potencia del beraprost comparada con la de epoprostenol y un esquema de tratamiento subóptimo debido a la vida media de eliminación del beraprost de 1 hora. (174)

Por otra parte, el estudio ALPHABET fue un estudio de 12 semanas, el cual incluyó un pequeño número de pacientes con HTP dentro de los cuales había 5 individuos con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades del tejido conectivo, donde los investigadores no pudieron encontrar una mejoría significativa en la capacidad funcional en los subgrupos distintos a HTP idiopática y lo atribuyeron en parte a las dosis menores

toleradas por estos pacientes en comparación con los individuos con HTP idiopática, además de que el estudio fue de muy breve duración por lo que no se pudo ver el efecto del fármaco a largo plazo. (175)

### **Agonistas del receptor IP**

El **selexipag** es un agonista con alta afinidad por el receptor de prostaciclina (IP) con efectos vasodilatadores y antiproliferativos sobre el músculo liso de las arterias pulmonares.(87) Es una prodroga que rápidamente se convierte al metabolito activo, el cual tiene una vida media de 8 horas, esto permite su administración dos veces al día. Sus efectos adversos incluyen náuseas y diarrea por la activación del receptor IP a nivel gástrico e intestinal, respectivamente, y a nivel de la vasculatura los efectos indeseados consisten en hipotensión y cefalea. Se requiere una titulación progresiva y se considera que la dosis óptima es la máxima tolerada porque existen diferencias individuales en la densidad de receptores de prostaciclina. La dosis inicial es de 200 ug b.i.d vía oral y se titula hasta un máximo de 1600 b.i.d. (10,126)

El estudio GRIPHON abarcó 1156 pacientes con HTAP, dentro de los cuales había un subgrupo grande de HTAP asociada a ETC (334 personas, 170 con esclerosis sistémica). Los participantes se aleatorizaron a selexipag hasta 1600 ug b.i.d o a placebo. En el subgrupo de ETC hubo una reducción del 40% en el punto combinado de morbilidad con el uso de selexipag y se retrasó la progresión de la HTAP tanto en pacientes que iniciaron monoterapia, como en aquellos que lo agregaron a su tratamiento de fondo con antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa o ambos.(176,177)

### **Antagonistas del receptor de endotelina (ARE)**

La endotelina-1 genera vasoconstricción al unirse a su receptor en la vasculatura pulmonar y además tiene efectos mitógenos sobre el músculo liso.(87)

Bosentán, ambrisentán y macitentan son antagonistas del receptor de endotelina orales aprobados para el manejo de la HTAP asociada a ES. (44) Sitaxsentán fue retirado del

mercado en 2010 debido al reporte de casos de hepatotoxicidad fatal potencialmente inducidos por el fármaco.(178)

**Ambrisentán** es un antagonista selectivo del receptor de endotelina tipo A, este se empieza a 5 mg cada día y se escala hasta 10 mg diarios. En pacientes con HTAP mejora síntomas, distancia de la caminata de 6 minutos, variables hemodinámicas y enlentece el deterioro clínico como se vio en los ensayos clínicos ARIES-1 y ARIES-2. Tiene la particularidad de no alterar las pruebas de función hepática, pero un efecto no deseado es su asociación con el desarrollo de edema. (10) Está contraindicado en casos de fibrosis pulmonar idiopática, por lo que la recomendación de las guías francesas de manejo de ES es evitarlo en caso de EPI extensa.(138)

ARIES-1 y ARIES-2 fueron dos ensayos aleatorizados controlados concurrentes de 12 semanas, en los cuales se evaluó la respuesta a ambrisentán en individuos con HTAP primaria y asociada a otras condiciones, dentro de las que se tomó en cuenta ETC. Otras terapias para HTAP concomitantes estaban prohibidas para los participantes. (179)

ARIES-1 aleatorizó 202 pacientes en iguales proporciones a dosis diarias de ambrisentán 5 mg, 10 mg o placebo, mientras que ARIES-2 incluyó 192 sujetos asignados equitativamente a ambrisentán 2.5 mg, 5 mg o placebo. En ambos casos se evaluaron la seguridad y eficacia cada 4 semanas.(179,180)

El punto primario para cada estudio fue el cambio en la DC6M entre la basal y la semana 12. Adicionalmente, se evaluaron el tiempo hasta deterioro clínico (muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por HTAP, septostomía atrial, necesidad de abandonar el estudio por requerimiento de nuevas terapias para HTAP o criterios de escape temprano), la clase funcional de la OMS; escalas de calidad de vida y de disnea de Borg; y el BNP. (179)

Se realizó una fase de extensión a largo plazo para ambos estudios, ARIES-E, de 2 años adicionales para la cual eran elegibles aquellos pacientes que habían completado las 12 semanas iniciales y los pacientes que recibían placebo que tuvieron un escape temprano en ARIES 1 y 2. Se hicieron revisiones de eficacia y seguridad a las semanas 4, 12, 16, 24, 36 y 48 y luego cada 24 semanas hasta completar los 2 años.(180)

El escape temprano fue una medida de seguridad dada al reunir 2 criterios luego de un mínimo de 4 semanas de tratamiento. Los criterios eran >20% de disminución en la DC6M, aumento en la clase funcional de la OMS y empeoramiento de la falla cardiaca derecha (elevación de la presión venosa yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas periféricos nuevos o que empeoraran, progresión de la lesión renal o hepática y presión arterial sistólica <85 mmHg).(179,180)

La DC6M aumentó en todos los grupos de ambrisentán con una diferencia respecto de placebo de 31 y 51 metros en las dosis de 5 mg y 10 mg, respectivamente, en ARIES-1 y el efecto del tratamiento fue de 32 y 59 metros para las dosis de 2.5 mg y 5 mg, respectivamente, en ARIES-2. (179)

Hubo mejoría los puntos secundarios en ambos estudios de manera heterogénea y no siempre con significancia estadística, de ellos destacó una diferencia significativa en el tiempo hasta deterioro clínico entre ambrisentán y placebo solamente en ARIES-2. Esta se debió principalmente a hospitalizaciones (con diferentes criterios de hospitalización de acuerdo con la región geográfica). La reducción en los niveles de BNP fue consistente en ambos estudios a favor de la intervención. En ninguno de los ensayos de dio una elevación de las transaminasas más de tres veces del límite de la normalidad. Los principales efectos adversos fueron edema periférico, cefalea y congestión nasal.(179)

En ARIES-E hubo una supervivencia similar para pacientes con ETC y sujetos con HTP idiopática. En este ensayo la adición de un prostanoides se consideró un elemento de empeoramiento clínico, pero no obligaba al abandono del estudio. Ante la ausencia de un grupo placebo, no se incluyó el escape temprano como un evento de deterioro clínico.(180)

Dada la naturaleza progresiva de la HTAP, es habitual que los pacientes utilicen más de un fármaco dirigido, sin embargo, durante el seguimiento de 2 años de ARIES-E, la mayoría de los pacientes se mantuvieron con monoterapia con ambrisentán a la misma dosis a la cual fueron aleatorizados, lo cual apoya la persistencia del beneficio clínico con la dosis de 5 y 10 mg. Los efectos adversos a largo plazo fueron infrecuentes y se asociaron principalmente con progresión de la enfermedad.(180)

De manera general se dio una mejoría en la DC6M de 39 metros al final de las 48 semanas, por lo que los investigadores concluyeron que el ambrisentán, además de ser seguro y bien tolerado, mejora la capacidad de ejercicio en personas con HTAP de una manera dosis dependiente.(179)

En un estudio posterior al desarrollo de ARIES-1, ARIES-2 y ARIES-E, llamado ARIES-C (combinado) se describió la eficacia y seguridad del ambrisentán en el subgrupo de 124 pacientes con ETC, de los cuales un 61% tenían esclerosis sistémica. A los 3 años, un 64% de los sujetos no habían experimentado deterioro clínico y 76% seguían vivos. Así, se pudo concluir, en contraste con registros previos, la supervivencia en personas con ETC a largo plazo mejoraba con ambrisentán. Adicionalmente, se identificaron factores relevantes para la supervivencia como la clase funcional basal, el tipo de ETC, sexo, mejoría en DC6M de al menos 30 metros durante las primeras 12 semanas de tratamiento y valores superiores a 222 metros en la DC6M. (181)

En personas con ETC la ganancia mínima significativa en la DC6M se estableció en 24 metros de acuerdo con el estudio PHIRST, a diferencia de los 33 metros establecidos para la población de HTAP en general, por lo que la diferencia de 30 metros en este análisis del subgrupo de ETC se consideró una medida de respuesta positiva a la terapia, pero esto no se alcanzó en la mayoría de estos participantes.(101,181)

No obstante, gran parte de los sujetos presentaron mejoría en la DC6M a 1, 2 y 3 años y muchos lograron diferencias mayores a 30 metros. El hecho de que una gran proporción de los pacientes mantuviera e incluso mejorara la clase funcional de la OMS a lo largo del seguimiento, sugiere no necesariamente hay una correlación entre la DC6M y la clase funcional (181), de ahí que deben evaluarse otras medidas de respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedades del tejido conectivo, tal como se discutió en el apartado de la caminata de 6 minutos.

En ARIES-C los principales efectos adversos reportados fueron: edema periférico (generalmente leve a moderado y no ocasionaba suspensión del tratamiento), anemia, progresión de la HTAP, artralgias, cefalea, infección de vías respiratorias superiores, diarrea y falla del ventrículo derecho.(181)

**Bosentán** debe iniciarse a 62.5 mg b.i.d y se titula hasta una dosis máxima de 125 mg b.i.d. Mejora la capacidad de ejercicio, la clasificación funcional, las mediciones hemodinámicas y el tiempo hasta deterioro clínico. Se asocia a elevación en las transaminasas dosis dependiente, lo cual revierte completamente al disminuir la dosis o suspender.(10) Interactúa con anticonceptivos orales, sildenafil, tadalafilo y warfarina. Previene el desarrollo de nuevas úlceras digitales, por tal razón, se considera primera línea en el manejo de pacientes con HTAP que presentan úlceras digitales severas.(138)

Channick et. al condujeron un ensayo con bosentán en 32 pacientes con HTAP considerando sujetos con ES. Los participantes se aleatorizaron a placebo o a bosentán 62.5 mg b.i.d por 4 semanas y luego 125 mg b.i.d por un mínimo de 12 semanas. El punto primario fue el cambio en la capacidad de ejercicio y los secundarios fueron modificaciones en la hemodinámica pulmonar, en la escala de disnea de Borg, en la clase funcional y deterioro clínico. La DC6M cambió en 70 metros a las 12 semanas y esto se mantuvo por al menos 20 semanas. El resultado en todos los puntos secundarios de la intervención fue positivo. Se dio una reducción en las resistencias vasculares pulmonares, en la presión arterial pulmonar media y en la presión atrial derecha.(182)

BREATHE-1 fue una investigación aleatorizada controlada en 213 pacientes con HTAP, que incluyó individuos con ETC. Esta tenía el propósito de evaluar el efecto del bosentán sobre la capacidad de ejercicio en un número mayor de pacientes. Los participantes se distribuyeron para recibir placebo o bosentán en una dosis inicial de 62.5 mg b.i.d por 4 semanas, seguido de 125 o 250 mg b.i.d por un mínimo de 12 semanas. (183)

El objetivo primario fue el cambio en la capacidad de ejercicio y los objetivos secundarios fueron variaciones en la escala de disnea de Borg y en la clase funcional de la OMS, además del tiempo hasta el deterioro clínico. A las 16 semanas, los brazos de la intervención mostraron una mejoría en la DC6M, con una diferencia entre el grupo de bosentán respecto de placebo de 44 metros. Hubo una respuesta positiva en todos los puntos secundarios a favor de bosentán. Se observó una tendencia a elevación en las transaminasas con la dosis de 250 mg b.i.d, por lo cual los investigadores concluyeron que la dosis preferible era la de 125 mg b.i.d.(183)

**Macitentan** tiene una dosis fija de 10 mg cada día y a diferencia de otros ARE, tiene una modificación en su estructura química que le confiere alta penetración a tejidos, metabolitos activos de larga duración y mayor afinidad por el receptor, así como una unión más duradera al mismo, lo cual permite su dosificación una vez al día.(10,184)

SERAPHIN fue un ensayo aleatorizado que distribuyó 742 pacientes con HTAP idiopática y asociada a condiciones como ETC (30% de los participantes) en 3 brazos: 250 asignados a placebo, 250 a macitentan 3 mg diarios y 242 a macitentan 10 mg por día. Se permitía el uso estable de otros grupos de terapias orales o inhaladas para HTAP.(178)

El punto primario fue el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la ocurrencia de un punto compuesto de muerte, septostomía atrial, trasplante pulmonar, inicio de prostanoides subcutáneos o intravenosos y deterioro de la HTAP. El seguimiento promedio fue mayor a 2 años (129 semanas). El punto primario ocurrió en 46%, 38% y 31% de los grupos, respectivamente. En comparación con placebo, macitentan a 3 mg redujo el riesgo relativo del punto primario en 30%, mientras que la dosis de 10 mg la disminuyó un 45% comparado con placebo, lo que representa una reducción del riesgo absoluto de 16% para la dosis de 10 mg. Los efectos indeseados más frecuentes fueron cefalea, nasofaringitis y anemia (13% de los pacientes).(185)

Macitentan disminuyó significativamente la morbilidad en sujetos con HTAP, pero no la mortalidad de cualquier causa, aspecto en el que no hubo diferencia con placebo. El efecto del tratamiento se dio predominantemente debido a diferencias en la frecuencia de deterioro de la HTAP y en la reducción de hospitalizaciones relacionadas con HTAP, aunque una limitación del estudio es que no se puede distinguir si estos resultados se debieron a la combinación de fármacos o si se pueden atribuir únicamente al macitentan, sin embargo, los sujetos que no tenía terapia dirigida de base también se beneficiaron de la intervención. SERAPHIN marcó un cambio en los estudios sobre HTAP en relación con el punto primario, que solía ser la DC6M, mientras que en este ensayo se le dio énfasis a los eventos clínicamente relevantes que verdaderamente reflejan la progresión de la hipertensión arterial pulmonar. (178,185)

## MANEJO DE CASOS REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO MÉDICO

### **Septostomía atrial**

Es una alternativa para el manejo de la HTAP severa para pacientes en lista de trasplante pulmonar cuya condición hemodinámica empeora pese al tratamiento médico optimizado. Esta medida mejora la capacidad de ejercicio y la sobrevida en algunos casos.(138,186)

### **Trasplante de pulmón o de corazón-pulmón**

A pesar de las terapias, algunos pacientes progresan a enfermedad terminal con deterioro funcional. En caso de una respuesta inadecuada a pesar de terapia combinada optimizada, se debe considerar la posibilidad de trasplante pulmonar, también cuando el riesgo de muerte a un año es intermedio-alto a alto.(61)(10)

La cirugía es el último recurso en caso de HTAP severa que no mejora lo suficiente luego de terapia dirigida máxima.(138) Generalmente, se considera a los pacientes con ES como malos candidatos para trasplante pulmonar debido a aumento del riesgo de aspiración debido a trastornos de la motilidad esofágica, nefropatía, úlceras digitales de difícil cicatrización que aumentan el riesgo de infecciones y rara vez restricción debido a engrosamiento severo de la piel del tórax.(187)

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La guía de manejo EULAR de esclerosis sistémica de 2016 extrapola los resultados de ensayos sobre HTAP asociada a ETC de los cuales surgieron aprobaciones para antagonistas del receptor de endotelina, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y riociguat y sugiere su consideración en pacientes con ES, sin embargo, no se detallan cuáles sujetos particularmente se benefician de estas intervenciones. Lo mismo ocurre con el uso de análogos de prostaciclina como iloprost y treprostinil, esto porque al momento de la emisión de la guía no se contaba con ensayos específicos en esclerosis sistémica. En pacientes con

HTAP severa (clases funcionales de la OMS III y IV) sugieren el uso de epoprostenol continuo intravenoso y se aclara el riesgo de rebote de la HTAP al suspenderlo.(145)

Terapias que han demostrado mejoría en HTAP asociada a ES:

- Sildenafil, tadalafilo y riociguat provocan mejoría en la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y la clase funcional.(5)
- Bosentán mejora la distancia en la caminata de 6 minutos y retrasa progresión clínica.(5)
- La combinación ambrisentán más tadalafilo genera una reducción en el riesgo de falla terapéutica, así como mejoría en la distancia en la caminata de 6 minutos.(5)
- Selexipag contribuye con la disminución en hospitalizaciones y retrasa la progresión de la HTAP.(5)
- Los prostanoides (treprostinil, epoprostenol, iloprost, beraprost) aportan mejoría en la distancia en la caminata de 6 minutos y en el tiempo de deterioro clínico.(5)

La evidencia disponible sobre los tratamientos de la HTP proviene de ensayos en donde se han incluido pacientes con ES en los cuales se ha observado mejoría de la capacidad de ejercicio (principalmente evaluada mediante la caminata de 6 minutos) con el uso de antagonistas del receptor de endotelina, prostanoides, inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y riociguat. Asimismo, se han visto efectos beneficiosos en las tasas de supervivencia, parámetros hemodinámicos y biomarcadores como el NT-pro BNP, aunque no siempre se reportan mediciones posteriores al inicio del tratamiento y las comparaciones por lo general se basan en la caminata de 6 minutos.(188)

En HTAP relacionada con ES deben seguirse los mismos algoritmos terapéuticos de HTP idiopática, esto porque pacientes con HTP asociada a ETC han sido incluidos en la mayoría de ensayos clínicos de los cuales surgen las aprobaciones para estos fármacos.(189) Sin embargo, hay aspectos del manejo que cambian de acuerdo con el tipo de ETC, en tanto hay un papel para la inmunosupresión con ciclofosfamida y esteroides en la HTP asociada a LES y a EMTC, no así en ES.(190)(139) La coexistencia de EPI más HTP supone un peor pronóstico y generalmente estos pacientes no responden a las terapias dirigidas hacia hipertensión arterial pulmonar. (191)

A largo plazo la monoterapia no es suficiente para el manejo de los pacientes con HTAP debido a que el curso de la enfermedad es progresivo, por eso se recomienda una estrategia farmacológica combinada, al considerar la evidencia aportada por AMBITION y TRITON.(10)

La terapia combinada implica el uso de dos o más clases de agentes simultáneamente y su principio teórico es la modulación de varias vías sin aumentar la toxicidad de los fármacos. Esta puede agregarse de manera secuencial o iniciarse de entrada. (126,192)

**Cuadro 4.** Ensayos relevantes sobre terapias para hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica

<b>Ensayo/ autor</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Grupos estudiados</b>	<b>Punto primario</b>	<b>Puntos secundarios</b>	<b>Respuesta</b>
SUPER	Sildenafil	HTAP incluyendo ETC	DC6M	Clase funcional Hemodinámica Deterioro clínico	Mejoría DC6M, clase funcional, hemodinámica
PHIRST	Tadalafilo	HTAP incluyendo ETC	DC6M	Clase funcional Empeoramiento clínico Calidad de vida	Mejoría DC6M, calidad vida, menor empeoramiento Efectos menos pronunciados en ETC
PATENT	Riociguat	HTAP incluyendo ETC	DC6M	Clase funcional NT pro-BNP Hemodinámica Tiempo a deterioro Disnea escala Borg Calidad de vida	Mejoría DC6M, clase funcional, hemodinámica Efectos menos pronunciados en ETC
BREATHE	Bosentán	HTAP incluyendo ETC	DC6M	Clase funcional Disnea escala Borg Tiempo deterioro	Mejoría en todos los puntos, menor DC6M en ES

ARIES-1	Ambrisentán	HTAP incluyendo ETC	DC6M	Clase funcional Disnea escala Borg Calidad de vida BNP Deterioro clínico	Mejoría en DC6M dosis dependiente, BNP, clase funcional, escala de disnea
SERAPHIN	Macitentan	HTAP incluyendo ETC	Empeora- miento de HTAP o muerte de cualquier causa	Clase funcional DC6M Muerte por HTAP Hospitalización por HTAP Muerte cualquier causa	Reducción de morbilidad, no de la mortalidad No diferencias entre HTAP idiopática y ETC
Badesh DB. et al.	Epoprostenol	HTAP asociada a ES	DC6M	Clase funcional Hemodinámica Disnea escala Borg Úlceras digitales Raynaud Supervivencia	Mejoría DC6M, hemodinámica, clase funcional, disnea, severidad Raynaud y úlceras digitales
Simonneau G. et al.	Treprostinil	HTAP incluyendo ETC	DC6M	Disnea escala Borg Hemodinámica Calidad de vida	Mejoría DC6M, hemodinámica, disnea y calidad de vida
Caravita S. et al.	Iloprost	HTAP asociada a ETC	DC6M	Hemodinámica NT-pro BNP	Mejoría DC6M, hemodinámica y NT-pro BNP
GRIPHON	Selexipag	HTAP incluyendo ETC	Muerte y complicacio- nes por HTAP	DC6M Muerte cualquier causa	Reducción de morbimortalidad, retraso en progresión de HTAP

Modificado de: Highland et. al 2020. (44)

**Cuadro 5.** Fármacos para el manejo de HTAP con efecto sobre úlceras digitales en ES

<b>Grupo farmacológico</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Efecto</b>
<b>Inhibidores de 5-fosfodiesterasa</b>	Sildenafil	Curación y prevención
	Tadalafil	
<b>Prostanoide</b>	Epoprostenol	Prevención
	Iloprost intravenoso	Curación
<b>Antagonista del receptor de endotelina</b>	Bosentán	Prevención

Basado en: Recomendaciones de manejo de esclerosis sistémica EULAR 2016 (145) y Recomendaciones francesas para el manejo de esclerosis sistémica 2021(138).

#### **ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO**

Para el manejo de pacientes con HTAP es esencial establecer su riesgo de mortalidad a 1 año, lo cual define la estrategia terapéutica. Hay escalas multiparamétricas de estratificación del riesgo que permiten establecer algoritmos para combinaciones de tratamientos y escalamiento de los mismos de acuerdo con la evaluación de la respuesta clínica.(147)(193)

En la guía de la ESC de 2015 se utilizaba una escala de riesgo de 3 estratos: bajo, intermedio y alto, que respectivamente traduce tasas de mortalidad a un año <5%, 5-10% y >10%. El inconveniente de esta escala es que la mayoría de los pacientes se categorizan como de riesgo intermedio. Ese modelo multidimensional combina 14 variables derivadas de 9 tipos de evaluaciones, entonces al ser tan exhaustivo representa un obstáculo en la práctica clínica cuando se carece de toda la información necesaria para calcular el riesgo. (194)

Se ha observado en varios estudios de registros de pacientes que versiones simplificadas de la herramienta de la guía ESC/ERS 2015 también proveen pronósticos de riesgo confiables, particularmente al considerar la distancia en la caminata de 6 minutos, la clase funcional de la OMS y los niveles de BNP y NT-pro BNP. (194)

Además de las variables anteriores, los investigadores de COMPERA, del grupo Francés FPHN (*French Pulmonary Hypertension Network*) y del grupo Sueco SPAHR (*Swedish Pulmonary Arterial Hypertension Register*) incluyeron parámetros hemodinámicos como la presión del atrio derecho, el índice cardíaco y la saturación venosa mixta de oxígeno. El grupo COMPERA determinó que las variables no invasivas por sí solas tienen un adecuado poder de discriminación entre las distintas tasas de supervivencia de los grupos de riesgo.(194)

La ecuación y escala de riesgo REVEAL (*United States Registry to Evaluate Early and Long Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management*) se derivó de una cohorte de pacientes con HTAP a quienes se les evaluaron 12 parámetros basales y se les calculó la probabilidad de sobrevida a 12 meses, en una clasificación de 5 estratos de riesgo: bajo, promedio, moderadamente alto, alto y muy alto, con sobrevidas a un año >95%, 90-95%, 85-90%, 70-85% y <70%, respectivamente. Cuando se utiliza esta herramienta durante el seguimiento, la ecuación puede predecir los resultados de un año adicional, pero incluso se ha reportado la supervivencia a 5 años basada en la evaluación inicial.(193)(195)

REVEAL 2.0 es una modificación de la REVEAL original, esta incluye 2 parámetros adicionales a las 12 variables de REVEAL: hospitalización por todas las causas en los 6 meses previos y tasa de filtración glomerular estimada, lo anterior evidencia el impacto negativo de internamientos y disfunción renal sobre el pronóstico.(196)

Dentro de las limitaciones de REVEAL se encuentra el alto número de variables necesarias, por lo cual hay versiones simplificadas, como el REVEAL 2.0 lite, con un valor predictivo similar a la versión original.(197)

En todos los estudios sobre registros de pacientes en los cuales se ha probado la validez de las escalas de riesgo, las variables con mayor valor predictor positivo han sido la clase funcional de la OMS, la DC6M y el BNP o NT-pro BNP.(10)

La nueva guía de 2022 de la ESC/ERS emplea una escala de 4 estratos, COMPERA 2.0, en la cual el riesgo intermedio se subdivide en *intermedio-bajo e intermedio-alto*. Esta nueva escala de riesgo surgió del análisis de un registro europeo de pacientes con HTP: COMPERA (*Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension*), para el cual se calculó el riesgo de HTP basal y durante el seguimiento tras el

inicio de la terapia basado en la clase funcional de la OMS, la distancia en la caminata de 6 minutos y los niveles séricos de BNP y NT-pro BNP. (194)

De este modelo de 4 estratos se obtuvo una separación entre categorías de riesgo más sensible a los cambios durante el seguimiento que son relevantes para el pronóstico. Para ilustrar esta diferencia, al usar el modelo de 3 estratos, durante el seguimiento 31% de los pacientes modificaron su riesgo, mientras que con la escala de 4 estratos, 49% de los pacientes cambiaron su categoría de riesgo y de ellos, 18% cambiaron entre las clasificaciones de riesgo intermedio-bajo e intermedio-alto, lo cual da mayor capacidad de contraste en la evolución de los pacientes, porque los cambios dentro de la clasificación de riesgo intermedio traducen cambios en el riesgo de mortalidad a largo plazo. (194)

Por ejemplo, los sujetos quienes iniciaron en riesgo intermedio-bajo y deterioraron a riesgo intermedio-alto, aumentaron su probabilidad de muerte en un 60% comparados con quienes se mantuvieron en la misma categoría. Por el contrario, los pacientes de riesgo intermedio-bajo que alcanzaron el bajo riesgo, tuvieron una disminución en su riesgo de muerte de un 35%. Sumado a lo anterior, pacientes provenientes de un nivel intermedio-alto con transición a un nivel intermedio-bajo, disminuyeron su probabilidad de muerte un 20%. Por último, quienes deterioraron desde un nivel intermedio-alto hasta alcanzar un riesgo alto incrementaron su probabilidad de muerte en un 49% respecto de quienes se mantuvieron en la misma categoría. Solo se vio una pequeña reducción de la probabilidad de muerte en aquellos que pasaron de riesgo alto hacia intermedio-alto. (194)

La clasificación de riesgo de 4 niveles se desempeña tan bien como la de 3 categorías en predecir la mortalidad. Las tasas de mortalidad a 1 año observadas con la escala de 4 estratos son: 0-3%, 2-7%, 9-19% y >20%, respectivamente.(10)

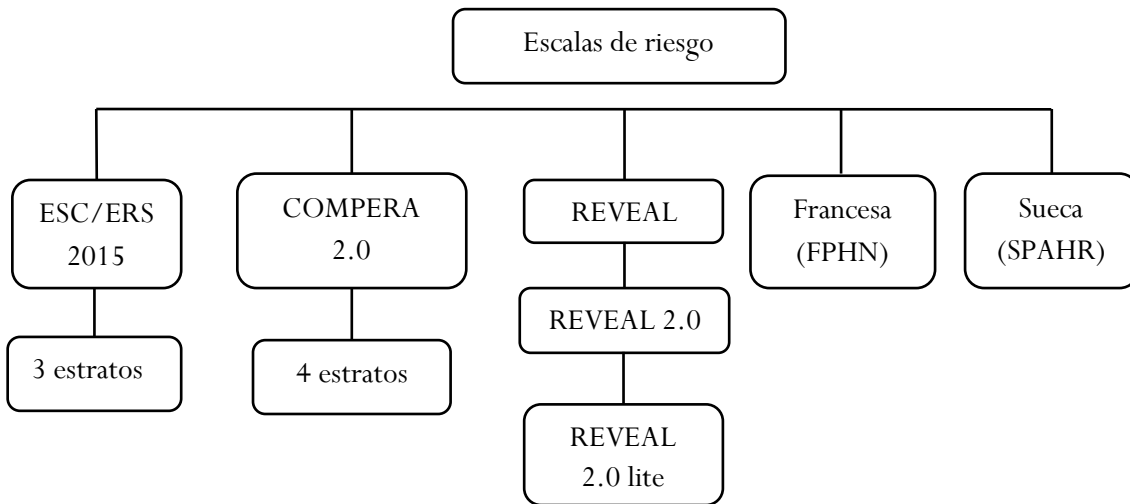
La meta del tratamiento es alcanzar y mantener un perfil de riesgo bajo de mortalidad a un año, es decir, menor al 5%, aunque solo la minoría de los pacientes logran este objetivo. Ahora bien, únicamente 7.5% de los sujetos agrupados basalmente como de riesgo alto o intermedio-alto alcanzan la categoría de riesgo bajo durante su evolución, mientras que un 21% llegan a posicionarse en el nivel de riesgo intermedio-bajo, asociado a menor mortalidad. Quienes se mantienen en riesgo intermedio-alto pese al tratamiento, tienen un

alto riesgo de muerte y ameritan escalamiento en la línea terapéutica. La distinción entre las categorías de riesgo apoyan los cambios en el manejo.(194)

La estratificación de riesgo es muy importante al momento del diagnóstico para identificar pacientes de alto riesgo en los cuales se recomienda terapia combinada que incluya análogos de prostaciclina subcutáneos o intravenosos, mientras que para el resto de pacientes se prefiere iniciar con terapia oral combinada.(193)

La determinación del riesgo tras el inicio del tratamiento provee información sobre el pronóstico más confiable en comparación con el riesgo evaluado al momento del diagnóstico al incorporar la respuesta individual a la medicación.(198) En este sentido, es aun más claro por qué el modelo de 4 estratos aporta más información al ser más fino en discriminar los cambios ocurridos en la categoría de riesgo en los pacientes tratados, tal como se validó externamente en el registro francés FPHN, el cual concluyó una mejor predicción de la sobrevida particularmente en la categoría de riesgo intermedio.(199)

**Figura 6.** Escalas de estratificación de riesgo para hipertensión arterial pulmonar



Fuente: Elaboración propia a partir de la literatura referida.

En la nueva guía sobre HTAP se mantiene la escala de riesgo de 3 estratos para la valoración inicial, esta debe ser integral e incluir variables ecocardiográficas y hemodinámicas y se detalla a continuación:

**Cuadro 6.** Evaluación integral del riesgo en HTAP de ESC/ERS 2015 (modelo de 3 estratos)

Determinantes de pronóstico (mortalidad estimada a 1 año)	Riesgo bajo (<5%)	Riesgo intermedio (5-20%)	Riesgo alto (>20%)
<b>Observaciones clínicas y variables modificables</b>			
Signos de ICD	Ausentes	Ausentes	Presentes
Progresión de síntomas y manifestaciones clínicas	No	Lenta	Rápida
Síncope	No	Ocasionalmente	Repetidamente
Clase funcional OMS	I, II	III	IV
DC6M	>440 m	165-440 m	<165 m
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	VO <sub>2</sub> pico > 15 mL/min/kg (>65% del predicho) Equivalentes ventilatorios de CO <sub>2</sub> (VE/VCO <sub>2</sub> ) pendiente <36	VO <sub>2</sub> pico 11-15 mL/min/kg (35-65% del predicho) Equivalentes ventilatorios de CO <sub>2</sub> (VE/VCO <sub>2</sub> ) pendiente 36-44	VO <sub>2</sub> pico < 11 mL/min/kg (<35% del predicho) Equivalentes ventilatorios de CO <sub>2</sub> (VE/VCO <sub>2</sub> ) pendiente >44
Biomarcadores: BNP o NT-pro BNP	BNP < 50 ng/L NT-proBNP < 300 ng/L	BNP 50-800 ng/L NT-proBNP 300-1100 ng/L	BNP > 800 ng/L NT-proBNP > 1100 ng/L
Ecocardiografía	Área AD < 18 cm <sup>2</sup> TAPSE/PASP > 0.32 mm/mmHg Sin derrame pericárdico	Área AD 18-26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PASP 0.19-0.32 mm/mmHg Mínimo derrame pericárdico	Área AD > 26 cm <sup>2</sup> TAPSE/PASP < 0.19 mm/mmHg Derrame pericárdico moderado a grande
Resonancia magnética cardiaca	FEVD > 54% IGC > 40 mL/m <sup>2</sup> Índice de volumen del VD al final de la sístole <42 mL/m <sup>2</sup>	FEVD 37-54% IGC 26-40 mL/m <sup>2</sup> Índice de volumen del VD al final de la sístole 42-54 mL/m <sup>2</sup>	FEVD < 37% IGC < 26 mL/m <sup>2</sup> Índice de volumen del VD al final de la sístole > 54 mL/m <sup>2</sup>
Parámetros hemodinámicos	Presión AD < 8 mmHg IC ≥2.5 L/min/m <sup>2</sup> IGC > 38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	Presión AD 8-14 mmHg IC 2.0-2.4 L/min/m <sup>2</sup> IGC 31-38 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	Presión AD >14 mmHg IC <2.0 L/min/m <sup>2</sup> IGC < 31 mL/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Abreviaturas: ICD: insuficiencia cardiaca derecha, VO<sub>2</sub>: Consumo de oxígeno, TAPSE: excursión sistólica en el plano del anillo tricuspídeo, AD: atrio derecho, PASP: presión sistólica de la arteria pulmonar, FEVD: Fracción de eyección del ventrículo derecho; IGC: Índice de gasto cardiaco, VD: ventrículo derecho, IC: índice cardiaco, SvO<sub>2</sub>: saturación venosa mixta de oxígeno.

Modificado de Guía para el diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar de la ESC/ERS 2022 (10)

Para la categorización de riesgo al momento del diagnóstico se recomienda el modelo de 3 estratos, mientras que para seguimiento se sugiere el modelo de 4 estratos, (10) el cual se ilustra en el siguiente cuadro:

**Cuadro 7.** Modelo simplificado de riesgo en HTAP de 4 estratos COMPERA 2.0

Determinantes de pronóstico	Riesgo bajo	Riesgo intermedio-bajo	Riesgo intermedio-alto	Riesgo alto
Puntos asignados	1	2	3	4
Clasificación funcional OMS	I o II	-	III	IV
DC6M (m)	>440	320-440	165-319	<165
BNP o NT-proBNP (ng/L)	<50 <300	50-199 300-649	200-800 650-1100	>800 >1100

Modificado de Guía para el diagnóstico y tratamiento de hipertensión pulmonar de la ESC/ERS 2022 (10)

Con los modelos de riesgo abreviados, la información faltante se convierten en una limitación. La aplicación de COMPERA 2.0 requiere que al menos 3 variables estén disponibles para calcular el riesgo de manera precisa, sin embargo, podrían usarse con un mínimo de dos componentes cuando haya información con la cual no se cuente, especialmente si se trata de un criterio funcional (como la escala de la OMS o la DC6M) combinado con BNP o NT- pro BNP.

La elección de la terapia en pacientes con HTAP asociada a ETC debe realizarse considerando la presencia o ausencia de comorbilidades cardiopulmonares y según la estratificación de riesgo.

### **Pacientes sin comorbilidades cardiopulmonares**

Los pacientes de riesgo bajo a intermedio deben iniciar terapia combinada con un ARE y un inhibidor de 5-FDE, porque esta conducta retrasa la progresión de la HTAP al comparar con la monoterapia. (10,200)

Esta recomendación proviene de los resultados de AMBITION, donde se evaluó la eficacia de la combinación de ambrisentán con tadalafilo y tuvo como punto primario el tiempo hasta la ocurrencia de un evento clínico como muerte, hospitalización por empeoramiento de la HTAP, progresión de la enfermedad o respuesta clínica insatisfactoria. El grupo de HTAP asociada a ES tuvo una reducción en el riesgo de falla terapéutica al usar la combinación versus cada medicamento en monoterapia. El mayor beneficio se dio en sujetos con clase funcional II de la OMS, lo cual sugiere mejores resultados con tratamiento temprano. A pesar de esa tendencia, no se logró demostrar que la terapia combinada desde el inicio fuera superior al tratamiento secuencial.(200)

Por su parte, el estudio BREATHE-2 no logró demostrar ninguna diferencia estadísticamente significativa al administrar de manera concomitante epoprostenol con bosentán versus epoprostenol solo en pacientes con HTAP primaria y asociada a ETC, pero los autores le atribuyeron estos resultados al pequeño número de participantes, lo cual limitó el poder estadístico, y al hecho de que en el grupo de los medicamentos combinados existía un mayor porcentaje de pacientes con ES, quienes debido a su alta morbimortalidad opacaron el beneficio esperado.(201)

TRITÓN fue una investigación reciente donde se pretendía evaluar si la triple terapia inicial era mejor a la doble terapia en HTAP de reciente diagnóstico. Este ensayo incluyó un subgrupo de HTAP asociada a ETC. Se compararon macitentán-tadalafilo-selexipag (123 personas) con macitentán-tadalafilo-placebo (124 sujetos) en pacientes con un nuevo diagnóstico de HTAP que no se habían expuesto a tratamiento previamente. La eficacia se valoró hasta que el último paciente aleatorizado completara 26 semanas de observación y el punto primario fue el cambio en las resistencias vasculares pulmonares a la semana 26. Al final del tiempo de vigilancia, ambos grupos tuvieron una reducción en la resistencia vascular pulmonar más del 50% respecto de la basal, sin una diferencia significativa entre los grupos. Hubo una tendencia hacia una menor progresión de la enfermedad en el brazo de tres fármacos comparativamente con el de la doble terapia en los análisis exploratorios posteriores al estudio.(200,202) De la experiencia en este estudio se derivó la sugerencia de no iniciar triple terapia de entrada a pacientes de riesgo bajo e intermedio.(10)

Ahora bien, los pacientes de alto riesgo al momento del diagnóstico de HTAP, deberían recibir tratamiento triple combinado, donde se incluya un análogo de prostaciclina i.v. o s.c. La misma estrategia debe considerarse en sujetos de riesgo intermedio con asociación de alteraciones hemodinámicas severas, como presión del atrio derecho  $\geq 20$  mmHg, índice cardiaco  $< 2$  L/min/m<sup>2</sup>, índice de gasto cardiaco  $< 31$  ml/m<sup>2</sup> y/o resistencia vascular pulmonar  $\geq 12$  unidades Wood.(203,204)

Decisiones sobre el tratamiento durante el seguimiento:

- Los pacientes que alcanzan el estado de bajo riesgo con la terapia inicial deben continuar la terapia.(10)
- En pacientes quienes se mantienen en riesgo intermedio-bajo a pesar de terapia combinada con i5-FDE más ARE, se debe considerar asociar un agonista del receptor de prostaciclina para reducir el riesgo de deterioro clínico. También puede analizarse el cambio de i5-FDE por riociguat.(10)
- En sujetos ubicados en un riesgo intermedio-alto o alto a pesar de las terapias orales combinadas, se debe considerar agregar epoprostenol intravenoso o bien treprostinil i.v. o s.c. y evaluar la referencia para trasplante pulmonar. Si no es factible agregar un prostanoide i.v. o s.c., se puede contemplar añadir un agonista del receptor de prostaciclina o cambiar el i5-FDE por riociguat.(10)

Se debe evaluar la respuesta 3 a 6 meses luego del inicio de la terapia mediante clase funcional de la OMS, DC6Ms, NT-pro BNP, ECG, gasometría arterial u oximetría de pulso y ecocardiograma. Asimismo, debería considerarse CCD 3 a 6 meses luego del inicio de la terapia o en caso de deterioro clínico.(10)

Si el paciente no alcanza el estado de bajo riesgo en un periodo de 3 a 6 meses es necesario escalar el tratamiento y en aquellos casos en los que la triple terapia falla debe contemplarse el trasplante pulmonar.

## **Pacientes con comorbilidades cardiopulmonares**

En personas mayores con HTAP se describen dos fenotipos:

-El de corazón izquierdo: principalmente se refiere a mujeres mayores con factores de riesgo para falla cardíaca con fracción de eyección preservada (hipertensión arterial, obesidad, diabetes o enfermedad arterial coronaria) que tienen HTP precapilar, no poscapilar y en 30% de los casos presentan además fibrilación atrial.(205–207)

-El cardiopulmonar: son predominantemente hombres mayores con disminución en la DLCO (<45% del predicho), hipoxémicos, con antecedente de tabaquismo importante y con factores de riesgo para compromiso de cámaras izquierdas. (207,208)

Los sujetos con comorbilidades cardiopulmonares responden menos a la terapia para HTAP, tienden a suspender los tratamientos debido a ineficacia o a intolerancia, son menos propensos a alcanzar un estado de bajo riesgo y poseen un mayor riesgo de muerte.(205,207,208)

Esta población de pacientes suele excluirse de ensayos clínicos, por lo que las recomendaciones de manejo no se basan en la evidencia. La tendencia es utilizar i5-FDE como principal tratamiento con combinaciones ocasionales que suelen suspenderse con mayor frecuencia que en sujetos con HTAP clásica.(205,209)

## Capítulo 3

### RESULTADOS

#### PROPUESTA DE ALGORITMO INSTITUCIONAL

**FIGURA 7.** Pruebas de utilidad para el diagnóstico diferencial de la HTP en ES

Pruebas de utilidad para el diagnóstico diferencial de la HTP			
Grupo 1 (HTAP)	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
<ul style="list-style-type: none"> <li>-CCD: confirmar PMAP &gt;20 mm Hg en reposo, PEAP ≤15 mmHg y RVP &gt;2 U Wood.</li> <li>- Reto con fluidos en CCD: desenmascarar componente oculto poscapilar.</li> <li>- TACAR de tórax: descartar EPVO asociada</li> <li>-PFR con DLCO</li> <li>-V/Q: descartar HTPTC</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-ECO: Descartar valvulopatías, dilatación cámaras, alteraciones de la motilidad</li> <li>-ECG: evaluar trastornos del ritmo</li> <li>-RM cardiaca: descartar lesiones estructurales y funcionales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-PFR: descartar ↓ CVF que alerte sobre EPI o trastornos obstructivos</li> <li>-TACAR de tórax: descartar EPI y otras lesiones, evaluar extensión</li> <li>-GA: hipoxemia, hipocapnia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-V/Q: Confirma HTPTC</li> <li>-Angiotac pulmonar: Confirma HTPTC</li> <li>-CCD: corrobora HTP</li> </ul>

Abreviaturas: CCD: cateterismo de cámaras cardíacas derechas, PMAP: presión media de la arteria pulmonar, PEAP: presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, RVP: resistencias vasculares pulmonares, U: unidades, EPVO: enfermedad pulmonar venooclusiva, TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución, PFR: pruebas de función respiratoria, DLCO: difusión de monóxido de carbono, V/Q: estudio de ventilación/perfusión, HTPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, ECG: electrocardiograma.

Adaptado de: Attanasio et al.2020 (88)

El diagnóstico diferencial de síntomas como disnea, dolor torácico, tos y síncope en un paciente con esclerosis sistémica es amplio, por lo que se debe realizar una evaluación integral para excluir etiologías distintas a HTP que expliquen las manifestaciones cardiopulmonares.

Cuando exista la sospecha de que las molestias pueden atribuirse a hipertensión pulmonar, se deben considerar una serie de pruebas con el objetivo de delimitar el grupo de HTP, tal como se indica en la figura 7.

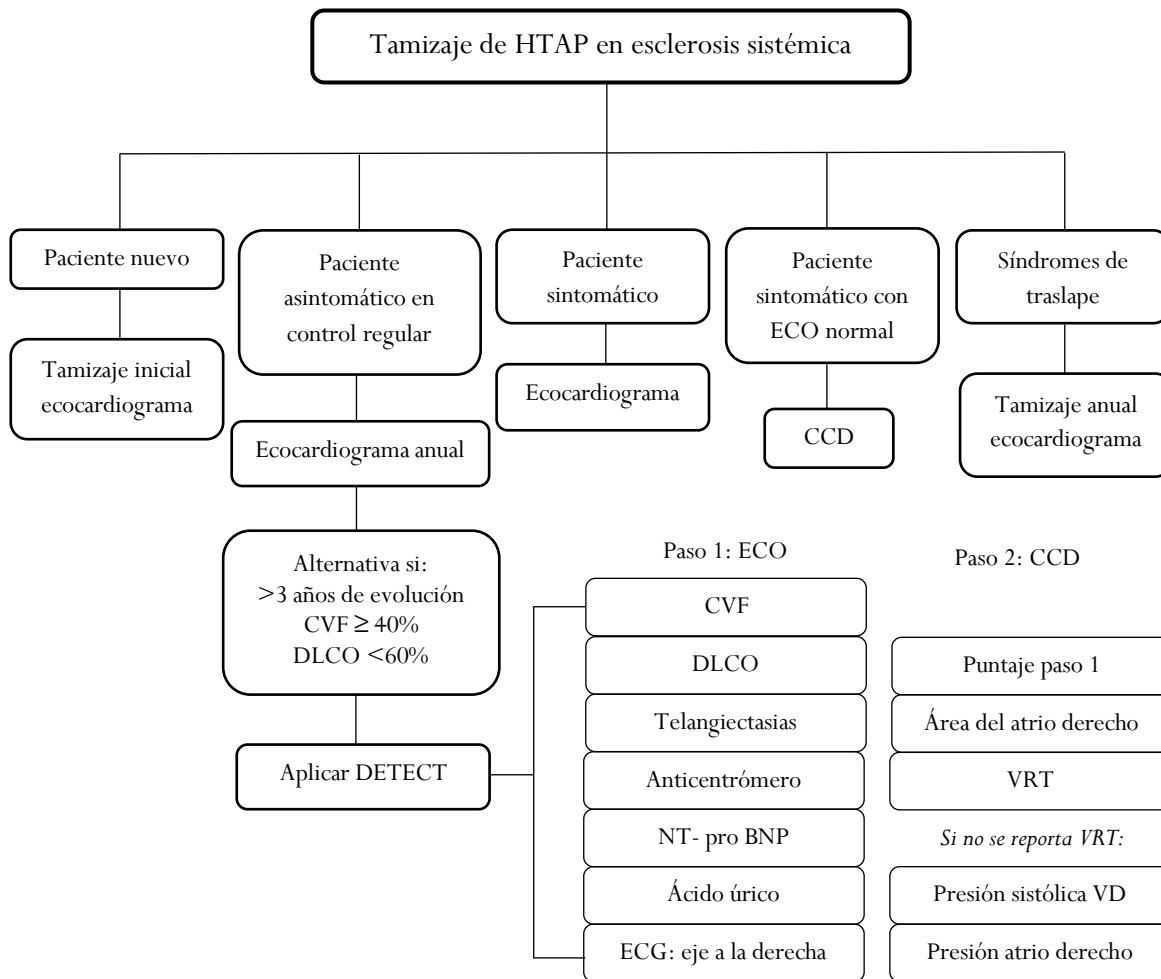
En pacientes que presenten hallazgos clínicos, radiológicos o funcionales (CVF y DLCO) sugestivos de compromiso pulmonar intersticial, está indicada una TACAR de tórax. Si se identifica EPI extensa (afectación tomográfica mayor al 20% o una CVF menor al 70%), se debe evaluar la posibilidad de hipertensión pulmonar asociada a esta condición mediante ecocardiograma, en cuyo caso, el manejo se dirige al compromiso pulmonar intersticial predominantemente por tratarse de HTP del grupo 3, a menos de que el contexto clínico sugiera otras posibilidades.

Un escenario distinto es el de las personas con ES que recién se diagnostican con esta patología y aquellos con un control regular que se mantienen asintomáticos desde el punto de vista cardiopulmonar.

Se debe realizar un ecocardiograma de entrada y luego anual. Una opción al cabo de 3 años de enfermedad en pacientes que se mantienen asintomáticos, con  $CVF \geq 40\%$  y  $DLCO < 60\%$ , es aplicar el algoritmo DETECT para seleccionar aquellos casos que se benefician de un ecocardiograma. En la figura 8 se establecen los posibles contextos para el cribado en sujetos con ES, así como las pruebas necesarias para aplicar el algoritmo DETECT, en caso de que se utilice esta metodología para determinar la necesidad de obtener un ecocardiograma (paso 1) y un CCD (paso 2).

Existen situaciones particulares, como pacientes con ES que a pesar de una ecocardiografía normal persisten sintomáticos. Considerando que la sensibilidad del ECO para identificar HTP no siempre es óptima, esos casos ameritan un CCD para descartar con certeza la presencia de HTAP.

**Figura 8.** Tamizaje de hipertensión arterial pulmonar en esclerosis sistémica



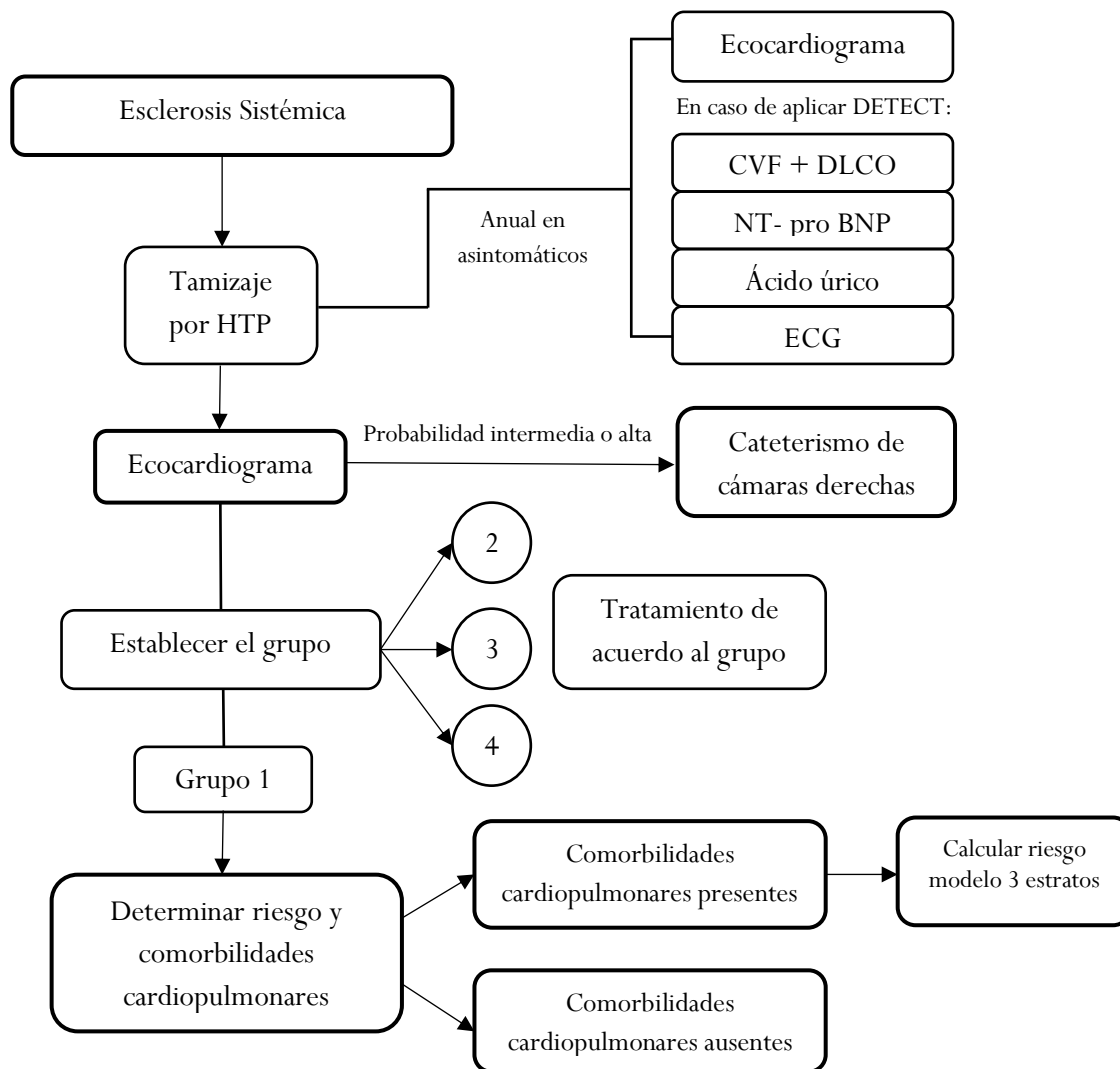
Abreviaturas: ECO: ecocardiograma, CCD: cateterismo de cámaras derechas, CVF: capacidad vital forzada, DLCO: difusión de monóxido de carbono, VRT: velocidad de regurgitación tricuspídea, VD: ventrículo derecho, ECG: electrocardiograma.

Basado en Guías 2022 ESC/ERS (10)

Indistintamente la estrategia de cribado que se aplique, ya sea la de la ESC/ERS o el algoritmo DETECT, el siguiente paso es confirmar con CCD la presencia y severidad de la HTAP.

El proceso de tamizaje y diagnóstico se complementa con la identificación de comorbilidades cardiopulmonares y posteriormente con la clasificación según el riesgo, mediante el modelo de 3 estratos. Estos procedimientos se resumen en la figura 9:

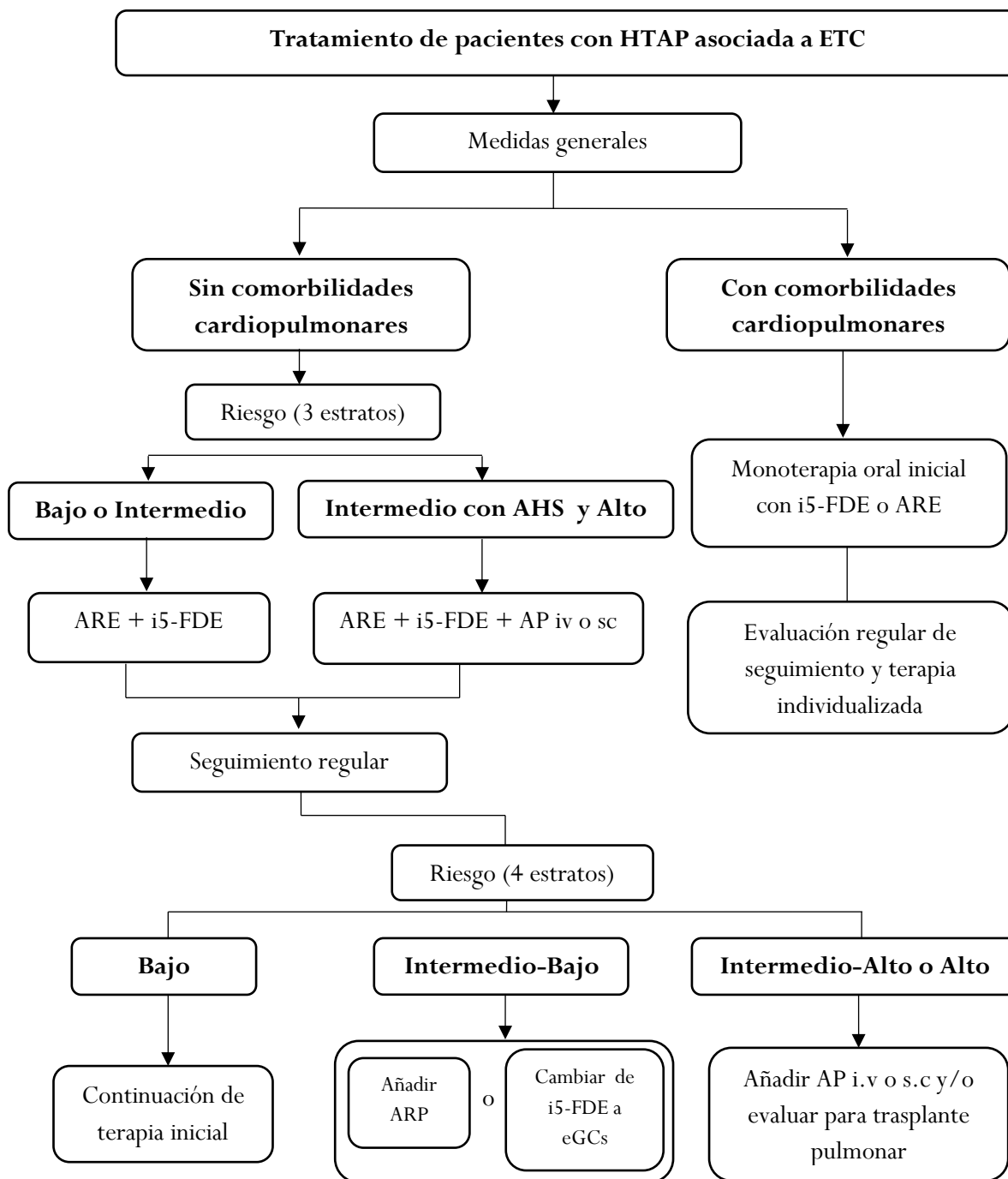
**Figura 9.** Tamizaje y estratificación de riesgo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica



Abreviaturas: GA: gases arteriales, ECO: ecocardiograma, ECG: electrocardiograma, i5-FDE: inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, ARE: antagonista del receptor de endotelina, AP: análogo de prostaciclina.

Basado en Guías 2022 ESC/ERS (10)

Dependiendo del nivel de riesgo establecido y de la presencia o ausencia de comorbilidades cardiopulmonares, se toma la decisión terapéutica, que se detalla en la figura 10.

**Figura 10.** Algoritmo de tratamiento de la HTAP asociada a ES según niveles de riesgo

Abreviaturas: AHS: alteraciones hemodinámicas severas, ARE: antagonista de receptor de endotelina, i5-FDE: inhibidor de fosfodiesterasa 5, AP: análogo de prostaciclina, IV: intravenoso, SC: subcutáneo, ARP: agonista del receptor de prostaciclina, eGCs: estimulador de guanilato ciclasa soluble.

Modificado de: Guías 2022 ESC/ERS (10)

Los sujetos con comorbilidades cardiopulmonares deben iniciar tratamiento con un inhibidor de 5-fosfodiesterasa, o bien con un antagonista del receptor de endotelina. En el caso de pacientes con ES se puede considerar un i5-FDE como primer opción considerando que el fenómeno de Raynaud y las úlceras digitales son manifestaciones que mejoran con esta terapia.

En pacientes que no tienen comorbilidades cardiopulmonares, la decisión terapéutica depende además de su categoría de riesgo de acuerdo con el modelo de 3 estratos, del cual se derivan 3 grupos.

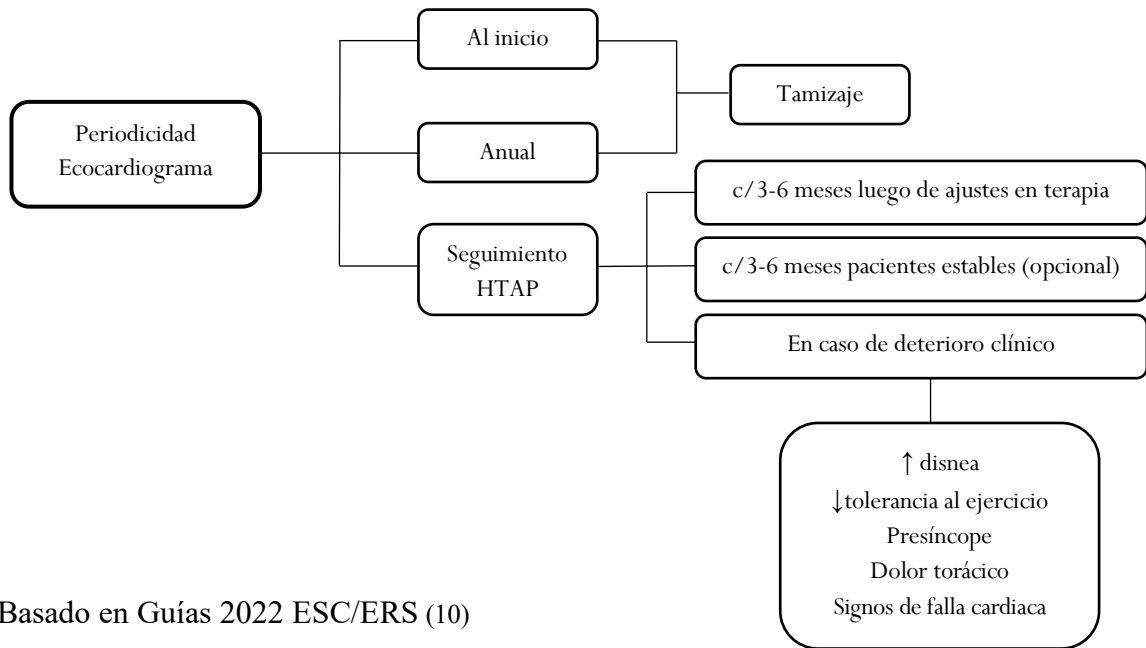
Si el riesgo de mortalidad a 1 año es bajo o intermedio, la combinación inicial de un i5-FDE con un ARE está indicada. Se prefiere esta modalidad antes que la adición secuencial de fármacos tomando en cuenta la evidencia de ensayos clínicos.

Los pacientes de riesgo alto y los de riesgo intermedio que presenten alteraciones hemodinámicas severas (presión del atrio derecho  $\geq 20$  mmHg, índice cardíaco  $< 2$  L/min/m<sup>2</sup>, índice de gasto cardíaco  $< 31$  ml/m<sup>2</sup> y/o resistencia vascular pulmonar  $\geq 12$  unidades Wood) se benefician de triple terapia combinada desde el comienzo. El tratamiento consta de i5-FDE, ARE y un análogo de prostaciclina i.v. o s.c.

En caso de que existan úlceras digitales numerosas o de difícil curación, se puede considerar el uso de medicamentos con efectos beneficiosos sobre esta condición como parte de la decisión farmacológica en relación con la HTAP (consultar cuadro 5).

La valoración de la respuesta terapéutica se realiza cada 3 a 6 meses por medio de parámetros clínicos y funcionales, como la clasificación de la OMS, la capacidad de ejercicio (a través de la distancia en la caminata de 6 minutos), la espirometría y la DLCO. Adicionalmente, otros estudios que reflejan la condición hemodinámica de los pacientes comprenden el NT-pro BNP, el ecocardiograma y el CCD. Estos dos últimos deben solicitarse con una periodicidad que depende de la capacidad del centro asistencial para realizarlos. La vigilancia mínima debe ser un ecocardiograma cada 6 meses (figura 11) y la decisión sobre repetir el CCD queda al criterio de Neumología, con el fin de evaluar la necesidad de reajustes en el tratamiento o la adición secuencial de fármacos.

**Figura 11.** Periodicidad del ecocardiograma recomendada en pacientes con esclerosis sistémica



Basado en Guías 2022 ESC/ERS (10)

El ajuste de la terapia subsecuente se realiza basado en una nueva estimación del riesgo de mortalidad a un año, ya que este se modifica por efecto del tratamiento o como consecuencia de la progresión de la enfermedad, en caso de falla terapéutica. A través del modelo de 4 estratos, se establecen 4 categorías de riesgo, como se establece en la parte inferior de la figura 10.

Si el paciente se mantiene en bajo riesgo o alcanza este nivel con el tratamiento, la conducta apropiada es mantener la misma línea de manejo y valorar su condición clínica de manera periódica.

Los pacientes que se sitúan en riesgo intermedio-bajo ameritan la adición de un agonista del receptor de prostaciclina, como selexipag o bien, cambiar el inhibidor de la 5-fosfodiesterasa por riociguat.

Si a pesar de las intervenciones terapéuticas el riesgo es intermedio-alto o alto, es necesario adicionar epoprostenol intravenoso o bien treprostinil i.v. o s.c., y evaluar la referencia para trasplante pulmonar.

## Capítulo 4

### METODOLOGÍA

---

Se realizó una revisión sistemática de la literatura médica de los últimos 25 años en español e inglés sobre la hipertensión pulmonar en esclerosis sistémica. Se incluyeron: meta análisis; ensayos clínicos aleatorizados controlados y no controlados, cegados y abiertos; cohortes; revisiones sistemáticas y guías de manejo sobre los temas “Hipertensión arterial pulmonar”, “Hipertensión pulmonar”, “Esclerosis sistémica” y “Enfermedad del tejido conectivo” entre otros.

Se empleó el buscador Google y las bases de datos *Pubmed* y del SIBDI de la Universidad de Costa Rica.

Para la creación de algunos flujogramas, se tomaron como referencia los algoritmos de la nueva guía de la ESC/ERS sobre hipertensión pulmonar y se adaptaron para ser aplicables al contexto de la Seguridad Social costarricense. Otros organigramas fueron de elaboración propia, tomando en cuenta la evidencia científica de la literatura consultada y haciendo una síntesis de la misma para plasmar de una manera gráfica la información.

## CONCLUSIONES

---

El tratamiento oportuno de la hipertensión arterial pulmonar puede cambiar el pronóstico de los pacientes con esclerosis sistémica, por lo que la detección precoz de esta complicación es fundamental.

Se debe procurar realizar un diagnóstico oportuno de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica mediante la aplicación metódica de algoritmos de tamizaje basados en las recomendaciones de la ESC/ERS o el algoritmo DETECT.

El proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica abarca una evaluación integral para descartar diagnósticos diferenciales de síntomas cardiopulmonares. El estándar de oro para confirmar el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar es el cateterismo de cámaras derechas.

La estrategia terapéutica de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con esclerosis sistémica se basa su riesgo de mortalidad a 1 año y en la presencia de comorbilidades cardiopulmonares.

El contar con protocolos de manejo estructurados para el abordaje de la hipertensión arterial pulmonar asociada a esclerosis sistémica, facilita la toma de decisiones por parte de las especialidades involucradas en la atención de esta población.

En este trabajo se establece una propuesta de tratamiento basada en la evidencia científica que apoya el uso de fármacos para el manejo de pacientes con hipertensión arterial pulmonar y se plasma en flujogramas aplicables a la práctica clínica.

## RECOMENDACIONES

---

- Crear grupos de atención multidisciplinaria para el manejo integral de pacientes con esclerosis sistémica en los centros de salud donde se cuente con las especialidades de Reumatología, Neumología y Cardiología .
- Establecer en cada centro asistencial la ruta de referencia para Neumología con el objetivo de completar el abordaje y manejo de la hipertensión arterial pulmonar. En caso de que no se cuente con una clínica de manejo multidisciplinario de esclerosis sistémica, en cuyo caso las decisiones diagnósticas y terapéuticas se pueden realizar de manera conjunta.
- Determinar según la disponibilidad del recurso humano y la experiencia de cada centro hospitalario los especialistas encargados de realizar el cateterismo de cámaras cardiacas derechas.
- Crear una hoja de reporte del ecocardiograma y del cateterismo de cámaras derechas con la información pertinente para la categorización de los pacientes según los parámetros hemodinámicos.
- Definir en conjunto con los especialistas en Neumología cuáles pacientes con características de alto riesgo para HTAP se benefician de tamizaje con CCD a pesar de tener una probabilidad baja de HTP determinada mediante ecocardiograma.
- Establecer la periodicidad de revaloración mediante CCD más factible para cada hospital.
- Incluir dentro del plan de estudios de Reumatología el entrenamiento en capilaroscopia, porque se vislumbra a los patrones capilaroscópicos como elementos a considerar en la decisión de tamizaje de HTP relacionada con ES.
- Realizar una evaluación sobre la propuesta de tratamiento de esta revisión en servicios de Reumatología y Neumología y adaptar las recomendaciones a cada centro asistencial. Lo anterior con e fin de crear un documento de consenso para elevar a las instancias respectivas encargadas del trámite de fármacos que están fuera de la lista oficial de medicamentos de la Seguridad Social y que han demostrado ser beneficiosos para los pacientes.

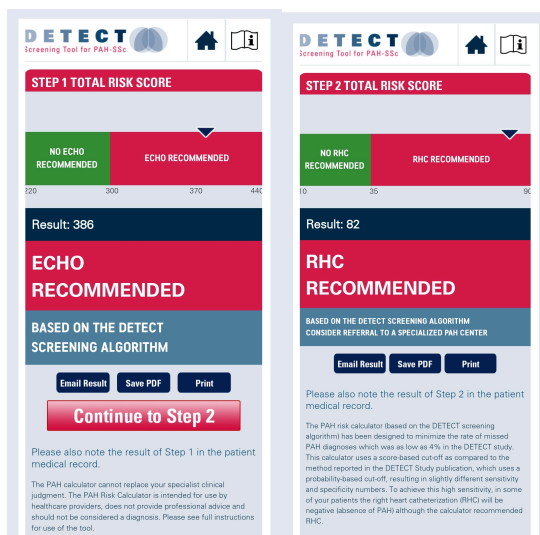
ANEXOS

Herramienta para cálculo en línea del algoritmo DETECT

<https://www.detectionofpah.com/>

The screenshot shows the DETECT online screening tool interface. It is divided into three main sections: a Welcome screen, Step 1 input, and Step 2 input.

- WELCOME!**: A red box with the text "Please choose how you want to start".
- STEP 1**: A dark blue header with the text "Input rheumatological parameters" and "Find out if an Echo is recommended". Below it is a red button labeled "Start with Step 1".
- STEP 2**: A dark blue header with the text "Echo reference values" and "Find out if a RHC is recommended". Below it is a red button labeled "Start with Step 2".
- STEP 1 Input**: A dark blue header with the text "STEP 1". Below it are several input fields:
  - FVC % pred./DLco % pred. (with an info icon)
  - Alternatively enter FVC and DLCO separately: FVC % pred. DLco % pred. (with a slider)
  - Telangiectasias (Yes/No)
  - Anticentromere antibody (ACA) (pos./neg.)
  - NT-proBNP (pg/ml)
  - Serum urate (mg/100ml)
  - Right axis deviation on ECG (Yes/No)
- STEP 2 Input**: A dark blue header with the text "STEP 2". Below it are several input fields:
  - Step 1 total risk score (points)
  - Right atrium area (cm<sup>2</sup>)
  - TR velocity (m/s)
  - TR velocity not reported but RVSP is reported (RVSP(mmHg) RAP(mmHg))
  - No measurable TR



## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec 17;1(1):15002.
2. Denton CP, Wells AU, Coghlan JG. Major lung complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(9):511–27.
3. 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(10):1809–15.
4. Hachulla E, Launay D, Yaici A, Berezne A, de Groote P, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(5):940–4.
5. Bukiri H, Volkmann ER. Current advances in the treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Pharmacol*. 2022;64:102211.
6. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. Taichman DB, editor. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 Dec 16;385(25):2361–76. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2000348>
7. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 SUPPL.):S5–12.
8. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2016 Jan 1;37(1):67–119. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv317>
9. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
10. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2022 Oct 11;43(38):3618–731. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/38/3618/6673929>
11. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *European Respiratory Review* [Internet]. 2017 Sep 30;26(145):170056. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0056-2017>
12. Horimoto AMC, Matos ENN, da Costa MR, Takahashi F, Rezende MC, Kanomata LB, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in campo grande, state of Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Bras Reumatol*. 2017;57(2):107–14.

13. Peláez-Ballestas I, Sanin LH, Moreno-Montoya J, Alvarez-Nemegyei J, Burgos-Vargas R, Garza-Elizondo M, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(SUPPL. 86):3–6.
14. Fernández-Ávila DG, Bernal-Macías S, Gutiérrez JM, Rincón DN, Rosselli D. Prevalence of systemic sclerosis in Colombia: Data from the National Health Registry 2012–2016. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;(40).
15. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis in a Healthcare Plan in Buenos Aires. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2011 Mar;17(2):59–63.
16. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema E V., Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2021;60(7):3121–33.
17. Bazan IS, Mensah KA, Rudkovskaia AA, Adonteng-Boateng PK, Herzog EL, Buckley L, et al. Pulmonary arterial hypertension in the setting of scleroderma is different than in the setting of lupus: A review. *Respir Med*. 2018;134(April 2017):42–6.
18. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 Jul;73(7):1340–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2013-203301>
19. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: Baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest*. 2010;137(2):376–87.
20. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *Journal of Rheumatology*. 2010;37(11):2290–8.
21. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):3043–50.
22. Johnson SR, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *European Respiratory Review*. 2011;20(122):277–86.
23. Zanatta E, Polito P, Famoso G, Larosa M, de Zorzi E, Scarpieri E, et al. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disorders: Pathophysiology and treatment. *Exp Biol Med* [Internet]. 2019 Feb 22;244(2):120–31. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1535370218824101>
24. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013;144(4):1346–56.

25. Fujimoto M, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Komura K, Matsushita T, Yanaba K, et al. A clue for telangiectasis in systemic sclerosis: Elevated serum soluble endoglin levels in patients with the limited cutaneous form of the disease. *Dermatology*. 2006;213(2):88–92.
26. Giaid A, Saleh D. Reduced Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase in the Lungs of Patients with Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 1995 Jul 27;333(4):214–21.
27. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management. *BMJ (Online)*. 2018;360(fig 1).
28. Stasch JP, Schmidt PM, Nedvetsky PI, Nedvetskaya TY, Kumar A, Meurer S, et al. Targeting the heme-oxidized nitric oxide receptor for selective vasodilatation of diseased blood vessels. *J Clin Invest [Internet]*. 2006;116(9). Available from: <http://www.jci.org>
29. Morrell NW, Adnot S, Archer SL, Dupuis J, Lloyd Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension. Vol. 54, *Journal of the American College of Cardiology*. 2009.
30. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systematic sclerosis: Clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med*. 2004;3(6):339–52.
31. DAVIE N, HALEEN SJ, UPTON PD, POLAK JM, YACOUB MH, MORRELL NW, et al. ET-A and ET-B Receptors Modulate the Proliferation of Human Pulmonary Artery Smooth Muscle Cells. *Am J Respir Crit Care Med [Internet]*. 2002 Feb 1;165(3):398–405. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.165.3.2104059>
32. Dupuis J, Cernacek P, Tardif JC, Stewart DJ, Gosselin G, Dyrda I, et al. Reduced pulmonary clearance of endothelin-1 in pulmonary hypertension. *Am Heart J [Internet]*. 1998 Apr;135(4):614–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002870398702765>
33. Condliffe R, Howard LS. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *F1000Prime Rep*. 2015;7(January):1–11.
34. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1925–32.
35. Hoshikawa Y, Voelkel NF, Gesell TL, Moore MD, Morris KG, Alger LA, et al. Prostacyclin Receptor-dependent Modulation of Pulmonary Vascular Remodeling [Internet]. Vol. 164, *Am J Respir Crit Care Med*. 2001. Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
36. Good RB, Gilbane AJ, Trinder SL, Denton CP, Coghlan G, Abraham DJ, et al. Endothelial to Mesenchymal Transition Contributes to Endothelial Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Pathology*. 2015;185(7):1850–8.

37. Noordegraaf AV, Chin KM, Haddad F, Hassoun PM, Hemnes AR, Hopkins SR, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: An update. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
38. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: Disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res*. 2014;115(1):176–88.
39. Hsu S, Kokkonen-Simon KM, Kirk JA, Kolb TM, Damico RL, Mathai SC, et al. Right Ventricular Myofilament Functional Differences in Humans With Systemic Sclerosis–Associated Versus Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018 May 29;137(22):2360–70.
40. Muangchan C, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. The 15% Rule in Scleroderma: The Frequency of Severe Organ Complications in Systemic Sclerosis. A Systematic Review. *Journal of Rheumatology*. 2013;40(9):1545–56.
41. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2020 May;32(3):228–37. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/BOR.0000000000000711>
42. Rubenfire M, Huffman MD, Krishnan S, Seibold JR, Schioppa E, McLaughlin V V. Survival in systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension has not improved in the modern era. *Chest*. 2013;144(4):1282–90.
43. Chung L, Domsic RT, Lingala B, Alkassab F, Bolster M, Csuka ME, et al. Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: Outcomes from the pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in Scleroderma registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(3):489–95.
44. Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Integr Blood Press Control* [Internet]. 2020 Mar;Volume 13:15–29. Available from: <https://www.dovepress.com/management-of-pulmonary-arterial-hypertension-in-patients-with-systemic-sclerosis-peer-reviewed-article-IBPC>
45. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
46. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2995–3005.
47. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmueller P, Klinger JR, Nicolls MR, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: State of the art and research perspectives. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
48. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 2014;6(9):993.

49. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 SUPPL.).
50. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, De Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: A cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1878–84.
51. Hinchcliff M, Fischer A, Schioppa E, Steen VD. Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): Baseline characteristics and description of study population. *Journal of Rheumatology*. 2011;38(10):2172–9.
52. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for Screening and Detection of Connective Tissue Disease–Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Dec 27;65(12):3194–201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.38172>
53. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412–23.
54. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2019;53(1).
55. Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Sclerosis: A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(2):246–53.
56. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973–81.
57. Cottin V, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in connective tissue disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18(5):418–27.
58. Shaikh F, Anklesaria Z, Shagrani T, Saggarr R, Gargani L, Bossone E, et al. A review of exercise pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2019;
59. D’Alto M, Ghio S, D’Andrea A, Pazzano AS, Argiento P, Camporotondo R, et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart*. 2011;97(2):112–7.
60. Bae S, Saggarr R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Derk C, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: Results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1335–42.
61. Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Vol. 50, *Presse Medicale*. 2021.

62. Highland KB, Crawford R, Classi P, Morrison R, Doward L, Nelsen AC, et al. Development of the Pulmonary Hypertension Functional Classification Self-Report: a patient version adapted from the World Health Organization Functional Classification measure. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2021;19(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s12955-021-01782-0>
63. Waxman AB, Elia D, Adir Y, Humbert M, Harari S. Recent advances in the management of pulmonary hypertension with interstitial lung disease. *European Respiratory Review*. 2022;31(165).
64. Mihai C, Antic M, Dobrota R, Bonderman D, Chadha-Boreham H, Coghlan JG, et al. Factors associated with disease progression in early-diagnosed pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: Longitudinal data from the DETECT cohort. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(1):128–32.
65. Visovatti SH, Distler O, Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, et al. Borderline pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis patients: A post-hoc analysis of the DETECT study. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(6):1–10.
66. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 2008;134(1):146–51.
67. Meune C, Avouac J, Airaò P, Beretta L, Dieudé P, Wahbi K, et al. Prediction of pulmonary hypertension related to systemic sclerosis by an index based on simple clinical observations. *Arthritis Rheum*. 2011;63(9):2790–6.
68. Hachulla E, Clerson P, Humbert M. Could the Cochin risk prediction score be applied in daily practice to predict pulmonary hypertension in systemic sclerosis? Comment on the article by Meune et al. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):2051–2.
69. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007;29(5):944–50.
70. Reindl I, Wernecke KD, Opitz C, Wensel R, König D, Dengler T, et al. Impaired ventilatory efficiency in chronic heart failure: Possible role of pulmonary vasoconstriction. *Am Heart J*. 1998;136(5):778–85.
71. Olsson KM, Sommer L, Fuge J, Welte T, Hoeper MM. Capillary pCO<sub>2</sub> helps distinguishing idiopathic pulmonary arterial hypertension from pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Respir Res*. 2015;16(1):1–7.
72. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002;106(3):319–24.
73. Minopoulou I, Theodorakopoulou M, Boutou A, Arvanitaki A, Pitsiou G, Doumas M, et al. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2021;10(7):1–13.

74. Londoño-Mora JL, Leal-Vargas DD, Quintana-Lopez G. Prognostic value of capillaroscopy in organ involvement and identification of subtypes in systemic sclerosis (SS): A systematic literature review. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27(45):10–25.
75. Weatherald J, Boucly A, Launay D, Cottin V, Prévot G, Bourlier D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2018;52(4).
76. Smith V, Vanhaecke A, Vandecasteele E, Guerra M, Paolino S, Melsens K, et al. Nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: A systematic literature review. *Journal of Rheumatology*. 2020;47(6):888–95.
77. Mukerjee D, Yap LB, Holmes AM, Nair D, Ayrton P, Black CM, et al. Significance of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2003;97(11):1230–6.
78. Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, Engel R, Giannakoulas G, Macdonald PM, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2010;36(4):819–25.
79. NAGAYA N, UEMATSU M, SATOH T, KYOTANI S, SAKAMAKI F, NAKANISHI N, et al. Serum Uric Acid Levels Correlate with the Severity and the Mortality of Primary Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Aug 1 [cited 2022 Nov 17];160(2):487–92. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1164/ajrccm.160.2.9812078>
80. Bendayan D, Shitrit D, Ygla M, Huerta M, Fink G, Kramer MR. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension [Internet]. Available from: <http://www.sciencedirect.com>
81. Wang J, Wang Y, Li X, Huang Y, Sun X, Wang Q, et al. Serum uric acid is associated with disease severity and may predict clinical outcome in patients of pulmonary arterial hypertension secondary to connective tissue disease in Chinese: a single-center retrospective study. *BMC Pulm Med*. 2020 Dec 1;20(1).
82. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Aug;35(1):35–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S004901720500051X>
83. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman SM, Nikpour M. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: Results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16(1):1–8.
84. Riemekasten G, Philippe A, Näther M, Slowinski T, Müller DN, Heidecke H, et al. Involvement of functional autoantibodies against vascular receptors in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):530–6.
85. Tamby MC, Servettaz A, Tamas N, Reinbolt J, Caux F, Meyer O, et al. IgG from patients with systemic sclerosis bind to DNA antitopoisomerase 1 in normal human fibroblasts extracts. *Biologics*. 2008;2(3):583–91.

86. Repository ZO. Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension : a systematic literature analysis by the EPOSS group Echocardiography as an outcome measure in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension Results of a . 2010;37:105–15.
87. Ruaro B, Salton F, Baratella E, Confalonieri P, Geri P, Pozzan R, et al. An Overview of Different Techniques for Improving the Treatment of Pulmonary Hypertension Secondary in Systemic Sclerosis Patients. *Diagnostics* [Internet]. 2022 Mar 1;12(3):616. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/3/616>
88. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, Loffredo S, Abete P, Petretta M, et al. Pulmonary Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis: The Right Diagnosis for the Right Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Jun 22;21(12):4430. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/12/4430>
89. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest*. 2020;157(3):603–11.
90. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1428–46.
91. Enright PL. The Six-Minute Walk Test Introduction Standards and Indications 6-Minute Walk Test Versus Shuttle Walk Test Safety Variables Measured Conducting the Test Ensuring Quality Factors That Influence 6-Minute Walk Distance Interpreting the Results Improving the. *Respir Care*. 2003;48(8):783–5.
92. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D'Amore C, Cecere M, Losco T, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(13):1192–201.
93. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
94. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *Journal of Rheumatology*. 2009;36(2):330–6.
95. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 I):487–92.
96. McLaughlin V v., Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. Vol. 119, *Circulation*. 2009. p. 2250–94.

97. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009 Feb;30(4):394–403.
98. Macchia A, Marchioli R, Marfisi RM, Scarano M, Levantesi G, Tavazzi L, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: A clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007 Jun;153(6):1037–47.
99. McLaughlin V v., Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Gaine SP, Galiè N, et al. End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. Vol. 54, *Journal of the American College of Cardiology*. 2009.
100. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Naeije R, Arneson CP, Lang IM. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011;30(9):982–9.
101. Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Sep 1;186(5):428–33.
102. Gilbert C, Brown MCJ, Cappelleri JC, Carlsson M, McKenna SP. Estimating a minimally important difference in pulmonary arterial hypertension following treatment with sildenafil. *Chest*. 2009;135(1):137–42.
103. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):349–56.
104. Demir R, Küçüköğlü MS. Six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Vol. 15, *Anadolu Kardiyoloji Dergisi*. AVES Ibrahim Kara; 2015. p. 249–54.
105. Gaine S, Simonneau G. The need to move from 6-minute walk distance to outcome trials in pulmonary arterial hypertension. Vol. 22, *European Respiratory Review*. European Respiratory Society; 2013. p. 487–94.
106. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Ruben M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2001.
107. Vachiéry JL, Yerly P, Huez S. How to detect disease progression in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2012 Mar 1;21(123):40–7.
108. J. A, D. H, D.E. F, C.F. O, O. D, Y. A. Expert consensus for performing right heart catheterisation for suspected pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A Delphi consensus study with cluster analysis [Internet]. Vol. 73, *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. p. 191–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L5241347>

7%0Ahttp://ard.bmj.com/content/73/1/191.full.pdf%0Ahttp://dx.doi.org/10.1136/annrheummdis-2012-202567

109. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(25 SUPPL.):D42–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
110. Humbert M, Yaici A, De Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: Clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63(11):3522–30.
111. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, 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(1):284–91.
112. Frech T, Walker AE, Barrett-O’Keefe Z, Hopkins PN, Richardson RS, Wray DW, et al. Systemic sclerosis induces pronounced peripheral vascular dysfunction characterized by blunted peripheral vasoreactivity and endothelial dysfunction. *Clin Rheumatol*. 2015;34(5):905–13.
113. Pope JE. Connective tissue diseases: To screen or not to screen for PAH in connective tissue diseases? *Nature Publishing Group*. 2013;9(12):699–700.
114. Bruni C, De Luca G, Lazzaroni MG, Zanatta E, Lepri G, Airò P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: A systematic literature review. *Eur J Intern Med*. 2020;78(May):17–25.
115. Smith V, Scirè CA, Talarico R, Airo P, Alexander T, Allanore Y, et al. Systemic sclerosis: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open* [Internet]. 2019 Jan;4(Suppl 1):e000782. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2018-000782>
116. Guillén-Del Castillo A, Callejas-Moraga EL, García G, Rodríguez-Palomares JF, Román A, Berastegui C, et al. High sensitivity and negative predictive value of the DETECT algorithm for an early diagnosis of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: application in a single center. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2017 Dec 14;19(1):135. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13075-017-1327-8>
117. Vandecasteele E, Drieghe B, Melsens K, Thevissen K, de Pauw M, Deschepper E, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in an unselected prospective systemic sclerosis cohort. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2017 May;49(5):1602275. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.02275-2016>
118. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2012;14(3):R143. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3876>
119. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, Jais X, Savale L, Humbert M. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *European Respiratory Review* [Internet]. 2019 Sep

- 30;28(153):190023. Available from:  
<http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0023-2019>
120. Hinchcliff M, Khanna S, Hsu VM, Lee J, Almagor O, Chang RW, et al. Survival in Systemic Sclerosis-Pulmonary Arterial Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(3):309–14.
  121. Spierings J, Schriemer R, Dittmar S, de Punder L, de Vries-Bouwstra J, van den Ende E, et al. Requirements for systemic sclerosis expert centres in the Netherlands: A Delphi consensus study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020;
  122. Spierings J, van den Ende C, Schriemer R, de Punder L, Moens HB, van Laar J, et al. Optimal care for systemic sclerosis patients: recommendations from a patient-centered and multidisciplinary mixed-method study and working conference. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2019 Apr 17;38(4):1007–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10067-018-4358-x>
  123. Farina N, Benanti G, de Luca G, Palmisano A, Peretto G, Tomassetti S, et al. The Role of the Multidisciplinary Health Care Team in the Management of Patients with Systemic Sclerosis. *J Multidiscip Healthc* [Internet]. 2022 Apr;Volume 15(April 2022):815–24. Available from: <https://www.dovepress.com/the-role-of-the-multidisciplinary-health-care-team-in-the-management-2-peer-reviewed-fulltext-article-JMDH>
  124. Cottin V, Martinez FJ, Smith V, Walsh SLF. Multidisciplinary teams in the clinical care of fibrotic interstitial lung disease: current perspectives. *European Respiratory Review* [Internet]. 2022 Sep 30;31(165):220003. Available from:  
<http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0003-2022>
  125. Meijs J, Schouffoer AA, Ajmone Marsan N, Kroft LJM, Stijnen T, Ninaber MK, et al. Therapeutic and diagnostic outcomes of a standardised, comprehensive care pathway for patients with systemic sclerosis. *RMD Open* [Internet]. 2016 Mar 15;2(1):e000159. Available from: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2015-000159>
  126. Yerly P, Prella M, Aubert JD. Current management of pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2016;146(May):w14305.
  127. Mainguy V, Provencher S, Maltais F, Malenfant S, Saey D. Assessment of daily life physical activities in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2011 Nov 16;6(11).
  128. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, Eichstaedt CA, Benjamin N, Nechwatal R, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2021;42(23):2284–95.
  129. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, Weidenhammer J, Fischer C, Nechwatal R, et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: A prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*. 2016;37(1):35–44.

130. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8).
131. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: Results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*. 2014;129(1):57–65.
132. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoeper MM. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure. *Circulation*. 2020;678–93.
133. Skhiri M, Hunt SA, Denault AY, Haddad F. Evidence-based management of right heart failure: A systematic review of an empiric field. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(4):451–71.
134. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200m.
135. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal, Supplement*. 2019;21:K46–53.
136. Ulrich S, Saxer S, Hasler ED, Schwarz EI, Schneider SR, Furian M, et al. Effect of domiciliary oxygen therapy on exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A randomised, placebo-controlled trial. *European Respiratory Journal*. 2019;54(2).
137. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2021;57(1).
138. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, et al. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis [Internet]*. 2021 Jul 26;16(S2):322. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-01844-y>
139. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, Simonneau G, Humbert M. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130(1):182–9.
140. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, Efficace M, Hutyra M, Lack G, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *European Respiratory Journal*. 2018;51(2):1–9.
141. Cappelli S, Randone SB, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: Where do we stand? *European Respiratory Review*. 2015;24(137):411–9.

142. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(26):2518–28.
143. Young A, Vummidi D, Visovatti S, Homer K, Wilhalme H, White ES, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatology*. 2019;71(8):1339–49.
144. Pitre T, Su J, Cui S, Scanlan R, Chiang C, Husnudinov R, et al. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2022;31(165):1–16.
145. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis [Internet]*. 2017 Aug;76(8):1327–39. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2016-209909>
146. Morrisroe K, Stevens W, Huq M, Prior D, Sahhar J, Ngian GS, et al. Survival and quality of life in incident systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):1–10.
147. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal [Internet]*. 2015 Oct;46(4):903–75. Available from: <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.01032-2015>
148. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, Stasch JP, Grimminger F, Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Apr 11;20(4):567–76.
149. Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2006;2(4):411–22.
150. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: A blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015;45(5):1314–22.
151. Sundaram SM, Chung L. An Update on Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: a Review of the Current Literature. *Curr Rheumatol Rep*. 2018;20(2).
152. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119(22):2894–903.
153. Waring R. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine [Internet]*. 2006 Mar 9;354(10):1091–3. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMc053442>

154. Rubin LJ, Badesch DB, Fleming TR, Galiè N, Simonneau G, Ghofrani HA, et al. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: The SUPER-2 study. *Chest*. 2011;140(5):1274–83.
155. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadaş B, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Oct 6;44(7):1488–96.
156. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009 Jun 9;119(22):2894–903.
157. Oudiz RJ, Brundage BH, Gali N, Ghofrani HA, Simonneau G, Botros FT, et al. Tadalafil for the treatment of pulmonary arterial hypertension: A double-blind 52-week uncontrolled extension study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Aug 21;60(8):768–74.
158. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2015 May;45(5):1314–22.
159. Grimminger F, Weimann G, Frey R, Voswinckel R, Thamm M, Bölkow D, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2009 Apr;33(4):785–92.
160. Rubin LJ, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a long-term extension study (PATENT-2). *European Respiratory Journal*. 2015 May;45(5):1303–13.
161. Raina A, Benza RL, Farber HW. Replacing a phosphodiesterase-5 inhibitor with riociguat in patients with connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A case series. *Pulm Circ*. 2017;7(3):741–6.
162. Marra AM, Halank M, Benjamin N, Bossone E, Cittadini A, Eichstaedt CA, et al. Right ventricular size and function under riociguat in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (the RIVER study) 11 *Medical and Health Sciences* 1102 *Cardiorespiratory Medicine and Haematology*. *Respir Res*. 2018;19(1):1–11.
163. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013 Jul 25;369(4):330–40.
164. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani HA, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: Results from PATENT-1 and PATENT-2. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):422–6.
165. Asaki T, Kuwano K, Morrison K, Gatfield J, Hamamoto T, Clozel M. Selexipag: An Oral and Selective IP Prostacyclin Receptor Agonist for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Med Chem*. 2015;58(18):7128–37.

166. McLaughlin V, Humbert M, Coghlan G, Nash P, Steen V. Pulmonary arterial hypertension: the most devastating vascular complication of systemic sclerosis. *Rheumatology* [Internet]. 2009 Jun 1;48(Supplement 3):iii25–31. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-lookup/doi/10.1093/rheumatology/kep107>
167. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension Due to the Scleroderma Spectrum of Disease. *Ann Intern Med* [Internet]. 2000 Mar 21;132(6):425. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-132-6-200003210-00002>
168. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galié N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. 2004;126(2):420–7.
169. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous Subcutaneous Infusion of Treprostinil, a Prostacyclin Analogue, in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002;165:800–4. Available from: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)
170. McLaughlin V, Gaine P, Barst J, Oudiz J, Bourge RC, Frost A, et al. Efficacy and Safety of Treprostinil: An Epoprostenol Analog for Primary Pulmonary Hypertension. Vol. 41, *Journal of Cardiovascular Pharmacology*<sup>TM</sup>. 2003.
171. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Aug;347(5):322–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa020204>
172. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Sep 1;26(18):1895–902. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/18/1895/406465/Clinical-efficacy-and-survival-with-firstline>
173. Caravita S, Wu SC, Secchi MB, Dadone V, Bencini C, Pierini S. Long-term effects of intermittent Iloprost infusion on pulmonary arterial pressure in connective tissue disease. *Eur J Intern Med*. 2011 Oct;22(5):518–21.
174. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 18;41(12):2119–25.
175. Galié N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002 May 1;39(9):1496–502.
176. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galié N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(26):2522–33.

177. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, di Scala L, Galiè N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2017;50(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02493-2016>
178. Said K. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: The SERAPHIN trial. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2014 Jun;2014(2):20.
179. Casserly B, Klinger JR. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Drug Design, Development and Therapy*. 2008. p. 265–80.
180. Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Long-Term Ambrisentan Therapy for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 17;54(21):1971–81.
181. Fischer A, Denton CP, Matucci-Cerinic M, Gillies H, Blair C, Tislow J, et al. Ambrisentan response in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH) – A subgroup analysis of the ARIES-E clinical trial. *Respir Med*. 2016 Aug 1;117:254–63.
182. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001 Oct 6;358(9288):1119–23.
183. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2002 Mar 21;346(12):896–903. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa012212>
184. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, Fischli W, Gatfield J, Treiber A, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2008 Dec;327(3):736–45.
185. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2013 Aug 29;369(9):809–18.
186. Allcock R, O’Sullivan J, Corris P. Palliation of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1660–2.
187. Naranjo M, Hassoun PM. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Hypertension: Spectrum and Impact. *Diagnostics* [Internet]. 2021 May 20;11(5):911. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/5/911>
188. Javier L, Santana C, Bruce J, Suarez F, Méndez A, López Q. Tratamiento farmacológico de la hipertensión pulmonar asociada a la esclerosis sistémica : revisión sistemática de la literatura. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27(S 1):135–45.
189. Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6):1095–102.

190. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum.* 2008;58(2):521–31.
191. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, Nieves A, Renard S, Catella-Chatron J, et al. Hemodynamic Response to Treatment and Outcomes in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease Versus Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: Data From a Study Identifying Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension Ass. *Arthritis and Rheumatology.* 2021;73(2):295–304.
192. Sobanski V, Launay D, Hachulla E, Humbert M. Current Approaches to the Treatment of Systemic-Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2016 Feb 3;18(2):10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11926-015-0560-x>
193. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1).
194. Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, Huscher D, Pittrow D, Grünig E, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2022;60(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>
195. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation.* 2010;122(2):164–72.
196. Chakinala MM, Coyne DW, Benza RL, Frost AE, McGoon MD, Hartline BK, et al. Impact of declining renal function on outcomes in pulmonary arterial hypertension: A REVEAL registry analysis. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2018;37(6):696–705.
197. Cogswell R, Pritzker M, De Marco T. Performance of the REVEAL pulmonary arterial hypertension prediction model using non-invasive and routinely measured parameters. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 2014;33(4):382–7.
198. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal.* 2012;39(3):589–96.
199. Boucly A, Weatherald J, Savale L, de Groote P, Cottin V, Prévot G, et al. External validation of a refined four-stratum risk assessment score from the French pulmonary hypertension registry. *European Respiratory Journal.* 2022;59(6).
200. Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin V v., et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New England Journal of Medicine.* 2015 Aug 27;373(9):834–44.

201. Humbert M. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2004 Sep 1;24(3):353–9. Available from: <http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.04.00028404>
202. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, Feldman J, Gibbs JSR, Grünig E, et al. Three- Versus Two-Drug Therapy for Patients With Newly Diagnosed Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Oct 5;78(14):1393–403.
203. Weatherald J, Boucly A, Chemla D, Savale L, Peng M, Jevnikar M, et al. Prognostic Value of Follow-Up Hemodynamic Variables After Initial Management in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2018 Feb 13;137(7):693–704.
204. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V, Bergot E, Macari EA, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: A pilot study. *European Respiratory Journal*. 2014;43(6):1691–7.
205. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JSR, Kaemmerer H, Pepke-Zaba J, Coghlan JG, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Jul 26;68(4):368–78.
206. McLaughlin V v., Vachiery JL, Oudiz RJ, Rosenkranz S, Galiè N, Barberà JA, et al. Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2019 Dec;38(12):1286–95.
207. Hoeper MM, Pausch C, Grünig E, Klose H, Staehler G, Huscher D, et al. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020 Dec 1;39(12):1435–44.
208. Lewis RA, Thompson AAR, Billings CG, Charalampopoulos A, Elliot CA, Hamilton N, et al. Mild parenchymal lung disease and/or low diffusion capacity impacts survival and treatment response in patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2020 Jun 1;55(6).
209. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013 Sep;168(2):871–80.