

Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (PH) es la presión alta en los vasos sanguíneos de los pulmones. Si la presión alta en los pulmones se debe al estrechamiento de las arterias pulmonares, lo que lleva a un aumento de la resistencia vascular pulmonar, se conoce como hipertensión arterial pulmonar (PAH). Cuando la presión dentro de los vasos pulmonares es alta, el lado derecho del corazón tiene que bombear con más fuerza para mover la sangre hacia los pulmones y recoger oxígeno. Esto puede tener como consecuencia insuficiencia del lado derecho del corazón. Los pacientes con esclerodermia tienen más riesgo de desarrollar PH debido a varios mecanismos. Con frecuencia, los pacientes con esclerodermia tienen múltiples causas de su PH.

Los pacientes que tienen esclerodermia cutánea limitada (antes conocida como síndrome CREST) tienen mayor probabilidad de tener PAH que los pacientes con esclerosis sistémica cutánea difusa. La PAH puede ser el resultado de los mismos procesos que causan daño a los vasos sanguíneos pequeños en la circulación sistémica de los pacientes con esclerodermia. Las células que recubren los vasos sanguíneos (células endoteliales) sufren lesiones y se deposita tejido conectivo excesivo dentro de las paredes de los vasos sanguíneos. El músculo que contrae los vasos sanguíneos puede crecer demasiado y estrecharlos.

Otros pacientes con esclerodermia pueden tener PH porque tienen una cicatrización significativa (fibrosis) en los pulmones. Esto reduce el nivel de oxígeno en la sangre, lo que, a su vez, puede causar un aumento reflejo de la presión en las arterias pulmonares.

¿Cuáles son los síntomas de la hipertensión pulmonar?

Es posible que los pacientes con PH leve no tengan síntomas. Los pacientes con PH

moderada o grave suelen notar falta de aire (disnea), especialmente cuando hacen ejercicio. Los pacientes también pueden sentir dolores de pecho inusuales y síntomas de insuficiencia cardíaca del lado derecho del corazón, como empeoramiento de la falta de aire e hinchazón en los pies y las piernas. Otros síntomas que citan los pacientes incluyen tos, aturdimiento o desmayos, palpitaciones (corazón acelerado o aleteo en el corazón) e hinchazón.

¿Cómo se diagnostica la hipertensión pulmonar?

En un paciente con esclerodermia, el desarrollo de falta de aire sin explicación debe llevar a considerar una posible PH.

Una pista en los análisis de laboratorio de que un paciente podría tener PH es una capacidad de difusión (DLCO) reducida en las pruebas de función pulmonar (PFT). La DLCO mide la capacidad del gas para pasar del aire, a través del tejido pulmonar y la pared de los vasos sanguíneos, hacia la sangre. En ausencia de fibrosis pulmonar, si la DLCO es inferior al 50 % de su valor previsto, esto puede ser una señal de que hay PH. Su proveedor también podría solicitar un análisis de sangre (llamado BNP o nt-proBNP), que es un biomarcador usado para detectar y dar seguimiento a la PH. Otra prueba que se usa habitualmente para detectar la PH en los pacientes es el ecocardiograma. Esta prueba puede calcular con bastante precisión la presión en la arteria pulmonar en la mayoría de los pacientes, de manera no invasiva.

Para confirmar la presencia de PH, es necesario hacer un cateterismo cardíaco del lado derecho para medir la presión real en las arterias pulmonares. Esta prueba invasiva se hace para medir con mayor precisión las presiones en los vasos sanguíneos del pulmón; para evaluar el flujo de sangre generado por el corazón (el gasto

cardíaco); para descartar un escape o shunt que esté contribuyendo a la PH; para evaluar el funcionamiento del lado izquierdo del corazón; y posiblemente para evaluar si el paciente responde a la terapia con vasodilatadores. Los resultados de esta prueba pueden cambiar la terapia que recetó el médico. El cateterismo cardíaco del lado derecho es el “estándar de oro” para diagnosticar la PAH y siempre debe hacerse antes de comenzar una terapia.

Una prueba de ejercicio, conocida como prueba de caminata de seis minutos, suele ser útil para evaluar la capacidad de ejercicio en pacientes con PH. Además, a menudo se asigna una clase funcional a los pacientes según su tolerancia a la actividad, que va de la clase I a la IV (siendo la I la más leve y la IV la más grave).

Se recomienda que todos los pacientes con esclerodermia se hagan a evaluaciones anuales para detectar la presencia de hipertensión pulmonar.

¿Cuál es el curso típico de la PAH en la esclerodermia?

Antes se pensaba que el desarrollo de la PAH en pacientes con esclerodermia siempre se asociaba con un mal pronóstico. Sin embargo, los continuos esfuerzos educativos sobre el riesgo de PAH en la esclerodermia han dado lugar a un diagnóstico más temprano. Los estudios ahora sugieren que los pacientes identificados con PAH leve o en etapas tempranas pueden tener mejores resultados si se inicia la terapia con medicamentos antes de que los síntomas y la capacidad de ejercicio empeoren.

¿Cuál es el tratamiento de la PAH?

El oxígeno suplementario y los diuréticos son a menudo partes importantes de las medidas generales de tratamiento de la PAH. Si el nivel de oxígeno en reposo, durante el ejercicio o durante el sueño es bajo, se puede administrar terapia de oxígeno suplementario. La decisión de tratar con anticoagulantes se toma de manera individual entre el paciente y su médico, según el riesgo potencial de sangrado.

Los bloqueadores de los canales de calcio (como amlodipine, diltiazem o nifedipine) pueden ayudar a una proporción pequeña de pacientes con PAH. Este tratamiento solo es exitoso en una minoría de pacientes con esclerodermia que tienen PAH.

Medicamentos específicos para la PAH

La lista de medicamentos para tratar la PAH sigue creciendo e incluye los siguientes medicamentos aprobados por la FDA: epoprostenol (genérico, Flolan® y Veletri®), treprostinil subcutáneo o por vía intravenosa (Remodulin®), treprostinil inhalado (Tyvaso®), treprostinil oral (Orenitram®), iloprost (Ventavis®), bosentan (Tracleer®), ambrisentan (Letairis®), macitentan (Opsumit®), sildenafil (genérico, Revatio®), tadalafil (genérico, Adcirca®), riociguat (Adempas®) y selexipag (Uptravi). Cada uno de estos medicamentos pertenece a una de tres categorías separadas según diferentes mecanismos de acción. Estos medicamentos se usan solos o en combinación con medicamentos de una o más clases distintas. Cada uno será revisado brevemente abajo.

Análogos de prostacyclin

Epoprostenol

Epoprostenol (genérico, Flolan®, Veletri®) es un vasodilatador potente que debe administrarse mediante una infusión intravenosa continua. Este tratamiento necesita un catéter venoso central permanente y una bomba de infusión. En un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y controlado con epoprostenol intravenoso crónico, en pacientes con PAH y esclerodermia, se observó una mejora en la capacidad de ejercicio y en la hemodinámica. No se observó un beneficio de supervivencia en esta población durante el período del estudio, aunque el estudio no se diseñó para detectar una diferencia en la supervivencia. Los efectos secundarios frecuentes de la terapia con epoprostenol incluyen dolor de cabeza, enrojecimiento, dolor en la mandíbula al masticar por primera vez, diarrea y dolor en los huesos. Otros efectos secundarios incluyen el potencial de infecciones graves relacionadas con el catéter. La FDA ha aprobado el uso de epoprostenol intravenoso crónico para el tratamiento de pacientes con PAH relacionada con la esclerodermia en Clase funcional III y IV.

Treprostinil

Debido a la complejidad de la terapia con epoprostenol intravenoso crónico, se han hecho estudios con varios análogos de prostacyclin administrados por vía subcutánea (debajo de la piel), oral e inhalada. La infusión subcutánea continua de treprostinil (Remodulin®) dio como resultado una leve mejora en la capacidad de

ejercicio, que estaba relacionada con la dosis. El uso de treprostinil subcutáneo puede estar limitado por dolor y enrojecimiento en el lugar de la infusión. El treprostinil está aprobado para administración intravenosa o subcutánea en el tratamiento de pacientes con PAH en clase funcional II, III y IV. El treprostinil inhalado (Tyvaso®), administrado cuatro veces al día, ha mostrado que mejora la capacidad de ejercicio en pacientes con PAH en clase III. También está aprobado para la PH como consecuencia de la enfermedad pulmonar intersticial, lo que también es frecuente en pacientes con esclerodermia. La FDA aprobó una forma oral de treprostinil (Orenitram®) en diciembre de 2013.

Iloprost

Iloprost (Ventavis®) es un análogo de prostacyclin que se administra por inhalación de 6-9 veces al día, y que ha mostrado que mejora una medida compuesta de la capacidad de ejercicio y la clase funcional. Se ha estudiado el uso de iloprost inhalado en pacientes que siguen presentando síntomas mientras reciben terapia estable con ERA (bosentan) durante al menos tres meses. Se observó una mejora cercana a ser significativa en la capacidad de ejercicio, y una mejora en la clase funcional. La terapia combinada pareció ser segura y bien tolerada. La FDA ha autorizado el iloprost inhalado para el tratamiento de pacientes con PAH en clase funcional III y IV.

Selexipag

Selexipag (Uptravi®) es un agonista oral del receptor de prostacyclin que ha mostrado que retrasa la progresión de la enfermedad y reduce el riesgo de hospitalización por PAH. Los efectos secundarios son similares a los de los prostanoïds e incluyen dolor de cabeza, enrojecimiento, dolor en la mandíbula, náuseas, diarrea y dolor en los huesos.

Antagonistas del receptor de la endotelina (ERA)

Bosentan

Bosentan (Tracleer®) es un antagonista oral del receptor de la endotelina (ERA). En un estudio piloto, el bosentan mostró que mejora la capacidad de ejercicio y la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con PAH en clase funcional III y IV. Un estudio más amplio confirmó la mejora en la capacidad de ejercicio y mostró una reducción en el empeoramiento

clínico. Existe un riesgo potencial de que el bosentan provoque lesiones hepáticas, y es necesario hacer pruebas de sangre mensuales durante el tratamiento. Es probable que el bosentan produzca defectos congénitos graves si lo usan mujeres embarazadas. Es necesario prevenir el embarazo, y se deben hacer pruebas de embarazo mensuales mientras se tome bosentan.

Ambrisentan

Ambrisentan (Letairis®), al igual que bosentan, es un medicamento del grupo ERA aprobado por la FDA para tratar a pacientes con PAH. Se debe tomar una vez al día si los pacientes están en la clase funcional II o III, este medicamento ha mostrado que mejora la capacidad de ejercicio. Al igual que bosentan, las mujeres embarazadas o que estén pensando en quedar embarazadas no deben tomar ambrisentan. Otros efectos secundarios pueden incluir edema y congestión nasal.

Macitentan

Macitentan (Opsumit®) es el medicamento más reciente de la clase ERA aprobado para tratar la PAH. Macitentan está aprobado para el tratamiento de la PAH y para retrasar el avance de la enfermedad, lo que incluye la muerte, el inicio de medicamentos de prostacyclin por vía intravenosa (IV) o subcutánea, o el empeoramiento clínico de la PAH (disminución en la distancia de caminata de 6 minutos, empeoramiento de los síntomas de la PAH y necesidad de más tratamiento para la PAH). También se redujo la necesidad de hospitalización por PAH. Como otros medicamentos ERA, macitentan está contraindicado en el embarazo porque puede dañar al bebé no nacido en desarrollo, y se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva sobre el uso de métodos anticonceptivos confiables y tener una prueba de embarazo negativa antes de iniciar la terapia y cada mes después.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-V (PDE-V)

Sildenafil

Sildenafil fue aprobado previamente para el tratamiento de la disfunción eréctil con el nombre comercial de Viagra®. También está aprobado para el tratamiento de la PAH, con el nombre comercial de Revatio® (actualmente

también está disponible una preparación genérica). Se ha mostrado que Sildenafil mejora la capacidad de ejercicio, la presión en la arteria pulmonar y la clase funcional en pacientes con PAH. Los posibles efectos secundarios incluyen enrojecimiento, dispepsia, cambios en la vista y sangrados nasales.

Tadalafil

Tadalafil (Adcirca®) está aprobado como terapia oral de una vez al día para el tratamiento de la PAH, y está indicado para mejorar la capacidad de ejercicio en pacientes con PAH. Los efectos secundarios incluyen dolor de cabeza, malestar estomacal, dolor de espalda, dolor muscular, nariz tapada o congestionada, enrojecimiento, dolor en brazos o piernas, o cambios en la vista.

Estimuladores de guanylate cyclase

Riociguat

Riociguat (Adempas®) es el primero en una nueva clase de medicamentos aprobado para el tratamiento de la PAH, incluyendo pacientes con esclerodermia y PAH, y para el tratamiento de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Los medicamentos en esta nueva clase actúan dilatando los vasos sanguíneos, lo que reduce la resistencia vascular pulmonar y mejora la PAH. Se ha mostrado que riociguat mejora significativamente la capacidad de ejercicio, la clase funcional, el tiempo hasta el empeoramiento clínico y la puntuación de disnea. Las mujeres embarazadas no deben usar riociguat porque puede dañar al bebé no nacido en desarrollo.

Trasplante de pulmón

El trasplante de pulmón puede ser una opción para pacientes con PAH grave que no responden a la terapia médica. Debido a los riesgos quirúrgicos y perioperatorios relativamente altos, y a los riesgos importantes de largo plazo de infección y rechazo, el trasplante de pulmón no debe considerarse como terapia de primera línea o una cura para la PAH. No todos los pacientes son buenos candidatos para un trasplante de pulmón. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD), o la dismotilidad esofágica, ocurren frecuentemente en la esclerodermia, y pueden ser un motivo para no intentar el trasplante de pulmón debido al riesgo de aspiración.

En resumen

La hipertensión pulmonar no es el único tipo de enfermedad pulmonar que puede presentarse en pacientes con esclerodermia. La enfermedad pulmonar intersticial (ILD), también llamada fibrosis pulmonar, es otra complicación potencialmente grave. Comuníquese con National Scleroderma Foundation para obtener información de la fibrosis pulmonar.

Es importante señalar que los pacientes pueden tener daños pulmonares importantes por la esclerodermia antes de que aparezcan las señales y los síntomas. Por eso, es importante hacerse evaluaciones de rutina para detectar el posible daño pulmonar, en especial la hipertensión arterial pulmonar y enfermedad pulmonar intersticial.

Debido a la complejidad del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares por esclerodermia, se debe considerar seriamente remitir a los pacientes a médicos especialistas en esclerodermia, enfermedad pulmonar intersticial y PH. Esto exige una colaboración estrecha entre usted, su reumatólogo y su neumólogo o cardiólogo.

Tenga en cuenta que este folleto se proporciona solo con fines educativos. No pretende sustituir la recomendación médica informada.

###

National Scleroderma Foundation quiere agradecer a **Kristin Highland, MD, Richard Silver, MD**, y a **David Badesch, MD**, por sus aportaciones a este folleto.