

# Hipertensión pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas

La hipertensión pulmonar se define por un aumento de la presión en la arteria pulmonar por encima de la media de la población sana. Los factores fisiopatológicos implicados en su etiología se relacionan con la disminución de la superficie vascular pulmonar o de su distensibilidad, la vasoconstricción arteriolar pulmonar o el aumento de la presión venosa pulmonar. Aunque su mecanismo patogénico no es bien conocido, la hipertensión pulmonar puede aparecer en algunos pacientes con procesos autoinmunes como el síndrome de Raynaud (el 7-30% de los casos), o con enfermedades autoinmunes sistémicas, como la esclerodermia, tanto en su forma difusa como en la limitada, y el lupus eritematoso sistémico. El cuadro clínico incluye síntomas generales como astenia y disnea, hasta síncope, cianosis por cortocircuito de derecha a izquierda e incluso evolución a *cor pulmonale*. No se dispone de un tratamiento curativo, si bien los vasodilatadores, principalmente los bloqueadores de los canales del calcio y la prostaciclina, como tratamiento alternativo, junto con el tratamiento de soporte pueden proporcionar resultados satisfactorios.

M. Gómez Choco, S. Jiménez Hernández,  
M. García Carrasco y M. Ramos Casals  
Servicio de Enfermedades Autoinmunes.  
Hospital Clínic. Barcelona.

La hipertensión pulmonar (HTP) se define como una presión media en la arteria pulmonar superior a 25 mmHg en reposo o a 30 mmHg durante el ejercicio. La HTP primaria es un proceso que afecta predominantemente a mujeres (entre el 57 y el 80% de los casos según las series), y en su mayoría entre los 19 y los 44 años de edad. Dentro del contexto de las enfermedades autoinmunes sistémicas, la HTP puede desarrollarse de modo primario o ser secundaria a cardiopatía, enfermedad intersticial pulmonar o procesos esclerodermiformes inducidos, como el síndrome del aceite tóxico y el síndrome mialgia-eosinofilia.

## Clasificación

La HTP puede clasificarse, según se asocie o no con procesos patológicos de base, en primaria y secundaria. Aunque por definición la HTP primaria no se asocia a un determinado proceso patológico, se ha descrito una serie de situaciones en las cuales la incidencia de HTP está incrementada comparada con la población normal (tabla 1).

Las causas más frecuentes de HTP secundaria son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la cardiopatía valvular, la insuficiencia cardíaca y las enfermedades pulmonares intersticiales, de origen pulmonar primario, tóxico o autoinmune.

## Histopatología

Las lesiones características de la hipertensión pulmonar primaria de menor a mayor grado de gravedad son, en

TABLA 1  
Procesos asociados con una mayor prevalencia  
de hipertensión pulmonar primaria

Toma de anorexígenos (flenfuramina y dexflenfuramina)
Alcaloides derivados del género <i>Crotalaria</i>
Hipertensión portal
Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
Asociación con el fenómeno de Raynaud y enfermedades autoinmunes
Influencias hormonales: embarazo, anticonceptivos
Factores genéticos (HTP familiar)

primer lugar, la hipertrofia aislada de la media, la hipertrofia de la media con cambios proliferativos de la íntima y, por último, las lesiones plexiformes y la arteritis necrosante, que son consideradas como las formas más graves de esta arteriopatía. La trombosis *in situ*, que típicamente afecta a las pequeñas venas y arterias, puede coexistir con cualquiera de los hallazgos anteriores.

## Patogenia

En la etiopatogenia de la HTP intervienen diversos factores que alteran las condiciones fisiológicas presentes habitualmente en el lecho vascular pulmonar.

En primer lugar, parece existir una alteración de la función del endotelio vascular que ocasiona vasoconstricción, y se observa un aumento de la actividad del tromboxano y una disminución de la actividad de la prostaciclina, además de un aumento de producción de endotelina y un descenso de la producción de óxido nítrico. Todas estas alteraciones condicionan un remodelado de la pared vascular pulmonar. La existencia de fenómenos trombóticos *in situ* puede estar relacionada con diversos factores como la lesión endotelial, las alteraciones en la fibrinólisis, el aumento de la actividad procoagulante y las anormalidades plaquetarias.

## Clínica

La hipertensión pulmonar suele ser un proceso insidioso que en sus fases iniciales cursa de forma totalmente asintomática. Habitualmente los síntomas aparecen cuando la presión pulmonar media en reposo es mayor de 45 mmHg. La disnea es el síntoma más común de la enfermedad, y se detecta en el 60% de los pacientes. Otros síntomas son fatigabilidad, habitualmente un síntoma temprano, y la angina o el síncope, que implican una importante limitación del gasto cardíaco. Aproximadamente el 10% de los pacientes presenta el fenómeno de Raynaud, generalmente mujeres y pacientes con enfermedad autoinmune sistémica asociada.

**TABLA 2**  
**Causas de hipertensión pulmonar secundaria**

1. Vasoconstricción pulmonar hipoxica
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - Hipoventilación crónica
  - Apnea del sueño
  - Residencia a gran altitud
2. HTP venosa
  - Estenosis mitral
  - Insuficiencia cardíaca izquierda grave
  - Enfermedad pulmonar venooclusiva
  - Mediastinitis fibrosante
3. Aumento del flujo sanguíneo pulmonar
  - Shunts* congénitos de izquierda a derecha
4. Enfermedades pulmonares intersticiales
5. Otras
  - Embolias pulmonares recurrentes
  - Enfermedades parasitarias (esquistosoma)

madamente el 10% de los pacientes presenta el fenómeno de Raynaud, generalmente mujeres y pacientes con enfermedad autoinmune sistémica asociada.

## Hipertensión pulmonar en las enfermedades autoinmunes

Se ha demostrado una elevada incidencia de HTP debida a enfermedad vascular intrínseca en la mayoría de las enfermedades autoinmunes sistémicas, en comparación con la población normal. Por otra parte, se ha observado que determinados hallazgos que son frecuentes en las enfermedades autoinmunes sistémicas, como la presencia del fenómeno de Raynaud y la presencia de anticuerpos antinucleares, también son frecuentes en la HTP primaria.

En las enfermedades autoinmunes sistémicas, la HTP puede deberse a diversas causas, especialmente fibrosis pulmonar o enfermedad vascular pulmonar aislada. Sólo esta segunda forma presenta similitudes con la HTP primaria. La exclusión de la fibrosis pulmonar como la causa predominante de la hipertensión se basa en las pruebas de funcionalismo pulmonar (FVC  $\geq$  70% de lo normal) y en la ausencia de fibrosis significativa en la radiografía de tórax.

Debido a que la existencia de anticuerpos antifosfolípidicos predispone a los pacientes con lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido a padecer fenómenos tromboembólicos, es importante identificar a aquellos pacientes con hipertensión de origen embólico mediante la realización de una gammagrafía pulmonar con ventilación/perfusión.

## Esclerosis sistémica

La afección pulmonar es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con esclerosis sistémica (ES), especialmente en relación con la alveolitis y su posterior evolución a fibrosis pulmonar. La presencia de HTP puede observarse en el 35-80% de los pacientes.

La HTP se presenta principalmente en pacientes con esclerosis sistémica limitada (CREST y anticuerpos anti-centrómero). Por otra parte, una radiografía de tórax normal no excluye la presencia de HTP, y la presencia de alteraciones pulmonares del tipo de patrón intersticial o fibrosis pulmonar no parece estar relacionada con la aparición de HTP. Tampoco se ha encontrado relación entre el desarrollo de la HTP y la edad, el sexo o la duración de la enfermedad.

En su etiopatogenia se implican fenómenos de vasospasmo, expresión pulmonar del fenómeno de Raynaud visceral, similar al identificado en otros órganos como el corazón y el riñón. Apoyan esta teoría vascular los hallazgos observados del descenso estacionario de la DLCO sin modificación de los volúmenes pulmonares

TABLA 3

**Hipertensión pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mecanismos etiopatogénicos**

1. Esclerosis sistémica
  - Primaria (ES limitada)
  - Fibrosis pulmonar (ES difusa)
2. Lupus eritematoso sistémico (LES)
  - Vasculitis pulmonares
  - Fibrosis pulmonar
  - Vasospasmo pulmonar (LES + fenómeno de Raynaud)
  - SAF
3. EMTC
  - Primaria
4. Síndrome de Sjögren
  - Vasospasmo pulmonar (síndrome de Sjögren + fenómeno de Raynaud)
5. Artritis reumatoide
  - Fibrosis pulmonar
  - Vasculitis pulmonar

EMTC: enfermedad mixta del tejido conjuntivo; SAF: síndrome anti-fosfolípido

o la incapacidad de aumentarla tras exposición al frío, lo que expresa la imposibilidad de incrementar el volumen sanguíneo pulmonar. Además, los hallazgos histopatológicos observados en las arterias pulmonares son similares a los observados en las interlobulares de pacientes con crisis renal esclerodérmica o en las arterias digitales de pacientes con fenómeno de Raynaud grave. Finalmente, en la ES difusa se puede observar HTP secundaria a la afección intersticial pulmonar, que provoca la obliteración y compresión de pequeños vasos con el aumento consiguiente de la resistencia vascular pulmonar.

**Lupus eritematoso sistémico**

La hipertensión pulmonar en los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) es poco frecuente, y se presenta en el 5-14% de los pacientes según las diferentes series (fig. 1). También se ha demostrado que el valor medio de la presión pulmonar en los pacientes con LES es significativamente mayor que en pacientes controles.

La patogenia de la HTP en los pacientes con LES no se conoce, aunque se plantean varias hipótesis, como la existencia de una vasculitis pulmonar o la pérdida de reserva vascular como consecuencia del daño intersticial pulmonar. Por otra parte, se ha observado que el fenómeno de Raynaud está presente en el 20% de pacientes con LES sin HTP, mientras que aparece en el 75-80% de los que padecen LES y presentan HTP, por lo que en algunos pacientes podría existir vasospasmo pulmonar. Finalmente, en el LES existe riesgo tanto para el desarrollo de trombosis venosa profunda como de enfermedad tromboembólica pulmonar, que aumenta si se asocia un síndrome antifosfolipídico. Por este motivo, está indicada la realización de una gammagrafía pulmonar



Fig. 1. Radiografía pulmonar en una paciente con lupus eritematoso sistémico y HTP primaria.

de ventilación/perfusión en todos los pacientes con LES que presenten HTP. De todas maneras, todavía debe determinarse el papel de los anticuerpos antifosfolipídicos en la patogenia de la HTP en el LES.

**Enfermedad mixta del tejido conjuntivo**

La hipertensión pulmonar es la causa más frecuente de muerte en la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC), y se encuentra presente en un 23% de los pacientes. Se observa, sobre todo, en pacientes con datos clínicos de esclerodermia y está asociada a vasculopatía primaria más que a enfermedad intersticial pulmonar. Se desconoce la implicación del anticoagulante lúpico en la patogenia y no se han demostrado fenómenos trombóticos locales.

La histopatología presenta zonas con dilataciones de arteriolas pulmonares y estenosis vascular por proliferación intimal e hipertrofia de la capa media de arterias y arteriolas, similar a los hallazgos observados en la HTP primaria.

**Síndrome de Sjögren**

De forma aislada, se ha descrito la asociación entre síndrome de Sjögren y HTP, asociada en más de la mitad de los casos a un fenómeno de Raynaud concomitante. Histológicamente, en los pacientes con síndrome de Sjögren y HTP se observa un aumento del grosor de la capa media y de la íntima de las arterias pulmonares, similar a los hallazgos de la HTP primaria.

**Artritis reumatoide**

En la artritis reumatoide (AR) la HTP es un dato infrecuente, y habitualmente es secundaria a enfermedad in-

tersticial pulmonar o se presenta como manifestación de un proceso vasculítico sistémico, aunque se ha descrito un caso de arteritis pulmonar sin vasculitis sistémica. No se ha comunicado ningún caso de HTP asociada a tromboembolia pulmonar en pacientes con AR.

## Pruebas diagnósticas

El electrocardiograma suele evidenciar una desviación del eje hacia la derecha e hipertrofia ventricular derecha. La realización del ecocardiograma permite descartar enfermedad congénita, valvular o del miocardio como causantes de la enfermedad, así como conocer una estimación de la presión pulmonar sistólica y valorar el impacto de la HTP en las cavidades derechas (insuficiencia tricuspídea).

El estudio mediante gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión suele ser normal o revela una distribución parcheada del trazador, y está especialmente indicada en el estudio de la enfermedad pulmonar venooclusiva. La principal prueba diagnóstica es el estudio de la hemodinámica cardiopulmonar, en la que se observa un incremento de la presión arterial pulmonar tres o más veces superior a los valores normales, incremento de la presión auricular derecha, descenso del gasto cardíaco con presiones izquierdas normales y valores normales de la presión de enclavamiento pulmonar.

Finalmente, se puede utilizar el «test de los 6 min caminando», ya que se ha observado que existe una correlación entre la distancia caminada durante 6 min y la gravedad de la HTP. Este estudio no invasivo, que no llega a exigir en general un esfuerzo máximo, puede ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

## Pronóstico

La supervivencia media tras el diagnóstico de la HTP es de pocos años. En una serie de 23 pacientes con este diagnóstico en la Clínica Mayo, la supervivencia media fue de 2-3 años después del mismo y sólo 3 pacientes sobrevivieron más de una década. La causa más frecuente de muerte fue la insuficiencia cardíaca, refractaria y progresiva. Las variables asociadas a un peor pronóstico fueron la existencia de fenómeno de Raynaud, una clase funcional III o IV, incremento de la presión media de la aurícula derecha, descenso de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y disminución del gasto-índice cardíaco.

## Tratamiento

La HTP es un proceso progresivo para el que no existe tratamiento específico, aunque se han ensayado numerosas estrategias terapéuticas, que hasta el momento han obtenido resultados poco satisfactorios. Entre las

**TABLA 4**  
**Factores de mal pronóstico en paciente con hipertensión pulmonar**

Existencia de fenómeno de Raynaud
Clase funcional III-IV
Presión media aumentada en la aurícula derecha
Disminución de la DLCO
Descenso del gasto cardíaco

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono.

medidas utilizadas para el tratamiento de la HTP destacan la utilización de diversos fármacos vasodilatadores, la anticoagulación y el trasplante pulmonar.

## Vasodilatadores

El uso de vasodilatadores en la HTP se basa en la implicación de un fenómeno de vasospasmo en la patogenia de la enfermedad. Durante el estudio hemodinámico inicial, se evalúa la vasoreactividad pulmonar para identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de esta terapia. Para ello se usan vasodilatadores con un efecto potente y de corta duración, como el óxido nítrico, el epoprostenol y la adenosina. Aquellos pacientes que presenten una reducción en la presión de la arteria pulmonar acompañada de un incremento del gasto cardíaco, con mínimos cambios en la presión arterial sistémica o en la saturación arterial de oxígeno, serán los que más se beneficiarán del tratamiento con vasodilatadores.

El uso de terapia vasodilatadora por vía oral es un tema controvertido en los pacientes con reducción de las resistencias vasculares pulmonares sin que haya reducción en la presión arterial pulmonar. Aunque puede aumentar la tolerancia al ejercicio, la función ventricular derecha puede verse deteriorada. Además, no queda claro si en este tipo de pacientes aumenta la supervivencia.

## Antagonistas del calcio

Se puede utilizar nifedipina y diltiazem en dosis superiores a las empleadas en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) sistémica y la enfermedad coronaria. Producen mejoría en el 25-30% de los pacientes. La ecocardiografía suele ser una prueba útil en la monitorización del efecto de la terapia en pacientes con tratamiento a largo plazo con bloqueadores de los canales del calcio. Los efectos colaterales de esta terapia comprenden la hipotensión sistémica, los edemas periféricos y la hipoxemia.

## Prostaglandinas

**Epoprostenol.** Es un análogo de las prostaglandinas que debe administrarse por infusión intravenosa conti-

**TABLA 5**  
**Tratamiento de la hipertensión pulmonar**

<b>Vasodilatadores</b>
Antagonistas del calcio
Nifedipina
Diltiazem
Prostaglandinas
Epoprostenol intravenoso
Iloprost inhalado
Anticoagulación
Oxigenoterapia
Septostomía auricular
Trasplante
Pulmonar
Cardiopulmonar

nua debido a su corta vida media, ya que es inactivado por el pH del estómago. Se administra a través de una bomba portátil mediante un catéter venoso central, y los principales estudios demuestran en general buenos resultados.

En un estudio aleatorio prospectivo de 3 meses de duración se ha podido demostrar que la infusión de epoprostenol mejora las características hemodinámicas, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con clases funcionales III y IV, comparados con un grupo de pacientes que recibían terapia convencional. Por otra parte, en una serie de 6 pacientes con LES e hipertensión pulmonar todos presentaron una buena respuesta clínica al epoprostenol. Las dosis efectivas fueron similares a las usadas en pacientes con hipertensión pulmonar primaria sin LES asociado, aunque al igual que en estos casos fueron necesarios incrementos paulatinos de la dosificación para mantener el efecto terapéutico, si bien uno de los 6 pacientes respondió favorablemente con dosis muy bajas de epoprostenol. Finalmente, un estudio multicéntrico en el que se evaluó la eficacia del epoprostenol en 111 pacientes con enfermedades dentro del espectro de la esclerodermia no se demostró una mayor supervivencia tras 12 semanas de tratamiento en el grupo que recibía epoprostenol, si bien hubo mejoras significativas en la calidad de vida y en el «test de 6 min caminando». Esta falta de respuesta se atribuyó a la existencia de procesos comórbidos y a la falta de acción de la terapia sobre otros aspectos de la enfermedad.

La terapia durante largo tiempo con epoprostenol produce mejoría hemodinámica incluso en pacientes sin respuesta a la infusión aguda. Esto puede deberse a otros efectos aparte del vasodilatador, como la inhibición de la agregación plaquetaria o actuación sobre el remodelado vascular. Por ello, en contraste con los vasodilatadores orales, que no deben usarse sin evidencia de respuesta en el test de vasoconstrictor, la terapia con epoprostenol puede estar indicada incluso sin cambios apreciables.

Los efectos adversos más importantes se deben al sistema de administración del fármaco, y consisten en disfunción de la bomba de infusión, infecciones relacionadas con el catéter y trombosis. Por otra parte, entre los efectos secundarios inducidos propiamente por el fármaco se encuentran dolor de mandíbula, eritema cutáneo, diarrea y artralgias.

**Iloprost nebulizado.** El iloprost es otro análogo de las prostaglandinas utilizado en el tratamiento de la HTP. En un estudio realizado en 24 pacientes se ha observado que el tratamiento a largo plazo (un año) con iloprost inhalado tiene efectos beneficiosos sobre la capacidad funcional y la hemodinámica de los pacientes con hipertensión pulmonar.

Se desconoce si la administración inhalada logra alcanzar valores en sangre que actúen sobre la agregación plaquetaria, si bien parece que la eficacia del iloprost no radica sólo en su efecto vasodilatador. Se piensa en ello dada la mejoría de las variables hemodinámicas de pre inhalación (tras una noche sin recibir tratamiento) después de un año de tratamiento, cuando la vida media del iloprost en plasma es de 20-30 min, con lo que los efectos hemodinámicos por vasodilatación desaparecerían tras una hora de inhalación. La ventaja importante frente al epoprostenol es que no precisa la implantación de un catéter venoso central, si bien no está tan claro que la eficacia sea similar. Entre los efectos colaterales se encuentran el dolor de mandíbula y el *flushing*, así como un descenso de la presión arterial sistémica, normalmente asintomático.

### Anticoagulación

Se ha recomendado la anticoagulación en paciente con HTP debido al incremento de riesgo de trombosis y tromboembolia *in situ* originado por el enlentecimiento del flujo pulmonar, la dilatación de las cavidades derechas, la estasis venosa y la limitación de la actividad física. Dos análisis retrospectivos y un estudio prospectivo con pacientes no aleatorio sugieren que la anticoagulación prolonga la supervivencia de los pacientes con HTP.

### Otras medidas farmacológicas

Los pacientes con hipoxemia en reposo o inducida por ejercicio pueden presentar mejoría sintomática con oxígeno suplementario. Por otra parte, los diuréticos son útiles en la reducción de la excesiva precarga en pacientes con fallo derecho, particularmente cuando están presentes ascitis y congestión hepática.

Algunos autores proponen el uso de glucósidos cardíacos cuando se administren antagonistas del calcio, con el fin de contrarrestar el efecto inotrópico negativo de estos últimos.

### Septostomía auricular

La compresión mecánica del corazón izquierdo, debido a la masiva dilatación del ventrículo derecho, puede ocasionar un bajo llenado del ventrículo izquierdo. Para combatir este fracaso en el llenado de las cavidades izquierdas se ha ensayado la realización de una septostomía auricular con catéter-balón, que ocasiona un *shunt* de derecha a izquierda que descongestiona las cavidades derechas y permite un mejor llenado izquierdo. El objetivo es conseguir un mayor aporte de oxígeno sistémico mediante un aumento del gasto cardíaco que sea suficiente para compensar la desaturación de la sangre ocasionada por la mezcla con sangre venosa.

### Trasplante pulmonar/cardiopulmonar

Por último, se ha ensayado el trasplante pulmonar y el trasplante combinado de corazón-pulmón para el tratamiento de la HTP primaria. La supervivencia un año después del trasplante por HTP se sitúa en el 65-70%, aunque la mortalidad entre los trasplantados a causa de HTP es mayor que entre aquellos pacientes que son trasplantados a causa de otra enfermedad pulmonar. La mayor complicación a largo plazo tras el trasplante es la bronquiolitis obliterante, proceso que aparece más frecuentemente en pacientes operados por HTP. No se

ha observado recurrencia de la HTP tras el trasplante. La actitud seguida en muchos centros es iniciar el tratamiento con epoprostenol e incluir a los pacientes en lista de espera para el trasplante. El trasplante se podrá diferir en los pacientes que respondan favorablemente al epoprostenol.

### Bibliografía recomendada

- Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Deglin PA. Prevalence of pulmonary Hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110:1515-9.
- Galié N, Manes A, Uguccioni L, Serafini F, De Rosa M, Branzi A, et al. Primary Pulmonary Hypertension Insights into pathogenesis from epidemiology. *Chest* 1998;114:1848-94.
- Hoeper MM., Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A, Spieker Koetter E, Niedemeyer J, et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;342:1866-70.
- Hughes JD, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. An analysis of 28 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:56-72.
- Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd DE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000;117:14-8.
- Sato T, Matsubara O, Tanaka Y, Kasuga T. Association of Sjögren syndrome with pulmonary hypertension: report of two cases and review of the literature. *Human Pathol* 1993;24:199-205.
- Simonson JS, Schiller NB, Petri M, Hellmann DB. Pulmonary hypertension in systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 1989;16: 918-25.