

Frecuencia De Vasorreactividad En Una Serie De pacientes Colombianos Con Hipertensión Pulmonar Secundaria A Esclerosis Sistémica Variedad Limitada

Vasoreactivity's Frequency In Colombian Patients With Pulmonary Hypertension Secondary A Limited Variety Of Systemic Sclerosis

Presentado Por: Juan Manuel Bello Gualtero, Residente De Primer Año De Reumatología Universidad Militar Nueva Granada, Servicio de Reumatología Hospital Militar Central. Juanmabello36@hotmail.com

Asesores temáticos: Doctor Gerardo Quintana (Médico Especialista en Medicina Interna, Reumatología y Maestría en Epidemiología) y Doctor Frank Pernet (Médico Especialista en Medicina Interna y Neumología)

Resumen

La Hipertensión Pulmonar (HTP) es la principal causa de morbimortalidad en pacientes con esclerosis sistémica. Existen múltiples alternativas terapéuticas que buscan modificar el desbalance entre las sustancias que inducen vasoconstricción contra las que favorecen la vasodilatación.

El test de vasorreactividad en una prueba útil para confirmar el diagnóstico de HTP y evaluar la respuesta de la vasculatura pulmonar a la aplicación de sustancias vasoactivas indicando la probabilidad de respuesta a agentes anticalcicos dihidropiridínicos.

Los tratamientos más recientes indicados en pacientes con enfermedad avanzada o en aquellos con test de vasorreactividad negativa han mejorado la supervivencia y calidad de vida pero también han aumentado en forma importante los costos relacionados con el tratamiento y deben ser evaluados en su costo-efectividad.

Las guías británicas más recientes para el tratamiento HTP sintomática secundaria a esclerosis sistémica sugieren iniciar antagonistas de endotelina 1 como primera opción e inhibidores de la fosfodiesterasa como segunda opción, sin realizar en el paciente el test de vasorreactividad previamente, aduciendo esta conducta a los bajos porcentajes de positividad del test en su población soportados por pequeñas publicaciones.

Teniendo en cuenta los costos de dicho abordaje y las diferencias poblacionales, es importante conocer el grado de vasorreactividad pulmonar en la población de pacientes colombianos con esclerosis sistémica, para evaluar en ellos la opción de iniciar anticalcicos dihidropiridínicos, previo uso de antagonistas de endotelina 1 o e inhibidores de fosfodiesterasa teniendo en cuenta los escasos recursos en nuestro Sistema de Salud.

Palabras Claves

Hipertensión pulmonar, esclerosis sistémica, resistencia vascular.

Abstract

Pulmonary Hypertension (PHT) is the leading cause of mortality in patients with scleroderma. There are many alternative therapies seeking to modify the

imbalance between the substances that induce vasoconstriction against those favoring vasodilation.

The vasoreactivity's test is useful to confirm the diagnosis of PHT and evaluating the response of the pulmonary vasculature to the application of vasoactive substances indicating the probability of response to dihydropyridine Calcium channel blockers.

The new treatments indicated for patients with advanced disease or those with negative vasoreactivity test have improved survival and quality of life but have a increased significantly the associated costs with treatment and should be evaluated on its cost-effectiveness.

The recent British guidelines for treating of symptomatic PHT secondary to systemic sclerosis suggest start endothelin-1 antagonists as first choice, and the phosphodiesterase inhibitors as second choice, without vasoreactivity's test, justifying this therapy by the low percentages of the positivity's test in the population, supported by small publications.

Taking into account the costs of this approach and population differences, it is important to know the degree of pulmonary vasoreactivity in the population of Colombian patients with systemic sclerosis, to evaluate them the option of starting dihydropyridine Calcium channel blockers prior to endothelin-1 antagonists or phosphodiesterase inhibitors taking into account the limited resources in our health system

Key words

Hipertensión pulmonary (PHT); scleroderma, systemic; vascular resistance

Introducción

La hipertensión pulmonar es la elevación de las cifras de presión a nivel del circuito pulmonar de 25 mm de Hg en reposo y de 30 mm de Hg en ejercicio tomando una presión en cuña de la pulmonar menor de 15 mm de Hg, resistencia vascular pulmonar de >240 dinas/s/cm., evaluadas por ecocardiograma transtoracico o cateterismo de cavidades derechas ajustadas a la altura en donde se realicen y aplicadas en acientes con deterioro de la clase funcional.[1, 2, 3](#)

Dentro de las varias causas de HTP, las relacionadas con enfermedades del tejido conectivo como la esclerosis sistémica variedad limitada determinan una importante morbimortalidad para estos pacientes pues se estima una sobrevida del 40 % a 2 años, mas aun teniendo en cuenta a prevalencia de HTP en dichos pacientes de 10 a 15%. [8,9,16,17](#)

La esclerodermia la variedad limitada y CREST son en las que se manifiesta la HTP independiente del compromiso parenquimatoso pulmonar por un fenómeno auto inmune que inducen remodelación de la vasculatura pulmonar causando que los efectos de sustancias vasoconstrictores (catecolaminas, endotelina-1) superen la contraparte de sustancias vasodilatadoras (oxido nítrico, vías parasimpaticas con VIP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina). [3, 4,9, 10, 14,15](#)

El diagnóstico de HTP se realiza por medio ecocardiograma transtorácico y cateterismo de cavidades derechas para medición de presiones, resistencias y evaluar el grado de vasorreactividad vascular por medio de sustancias como

ON, adenosina y análogos de prostaglandinas; además se deben descartar otras causas asociadas de HTP por medio de TACAR, espirometria, difusión de monóxido de Carbono (DLCO). 1,11, 12, 13

La prueba de vasorreactividad con adenosina consta de la administración endovenosa 50 ng/kg/min titulándose de forma creciente cada 2 minutos hasta que se observen cambios en términos de parámetros hemodinámicos, evaluando efectos colaterales. Debe vigilarse en forma simultánea la saturación arterial de oxígeno, el volumen minuto cardíaco y la presión arterial sistémica.

Se considerará un paciente respondedor aquel que en el test de vasorreactividad pulmonar demuestran una caída de la PMAP (Presión Media De Arteria Pulmonar) igual o superior al 20%, o una disminución de la PMAP igual o superior a 10 mm Hg con estabilidad del Volumen Minuto (VM) o aumento del mismo. No respuesta será definida como una reducción de la Resistencia Vascular Pulmonar inferior al 20% o en quienes se presente una disminución de la tensión arteria media (TAM) superior al 20% con inestabilidad o caída del VM cardíaco. 1,5,12

No se conoce en nuestro medio Colombiano el grado de vasorreactividad de pacientes con HTP secundario a esclerosis sistémica para poder asumir conductas terapéuticas, por lo que se propone un estudio descriptivo transversal para evaluar el comportamiento de la vasorreactividad en una serie de pacientes colombianos con HTP secundaria a esclerosis sistémica variedad limitada

Objetivos

A. Objetivo General

Determinar la frecuencia de vasorreactividad pulmonar en una serie de pacientes con HTP secundaria a esclerosis sistémica variedad limitada del servicio de Reumatología del Hospital Militar Central.

b. Objetivos Especificos

1. Evaluar la concordancia del diagnóstico de HTP por ecocardiograma con respecto al estudio de hemodinamia
2. Describir la severidad de la HTP entre las variedades de esclerosis sistémica (localizada vs. difusa)
3. Mencionar el grado de HTP, compromiso funcional y parenquimatoso de los pacientes con esclerosis sistémica
4. Describir los factores clínicos y serológicos asociados en la serie de pacientes con y sin vasorreactividad pulmonar.

Metodologia

a. Diseño: Estudio descriptivo de corte transversal sobre el comportamiento de la vasorreactividad pulmonar en una serie de pacientes con HTP secundaria a esclerosis sistémica.

b. Lugar: Servicio de Reumatología del Hospital Militar Central.

c. Población: Pacientes colombianos con diagnóstico de Hipertensión pulmonar asociada a esclerosis sistémica variedad limitada que asistan a la consulta de Reumatología o Neumatología del Hospital Militar Central.

d. Criterios de Inclusión:

- Diagnóstico de esclerosis sistémica: realizado por al menos dos especialistas en Reumatología basados en criterios del ACR :
- Diagnóstico de hipertensión pulmonar presumida por ecocardiograma y confirmada mediante el estudio hemodinámico, con la presencia de presión de arteria pulmonar media (PAPM) superior a 25 mm Hg en reposo o superior a 30 mm Hg en ejercicio y presión en cuña menor de 15 mm de Hg
- Clase funcional II o III del NYHA
- Edad mayor a 15 años
- Deseo de participación en el estudio

e. Criterios De Exclusión:

- Paciente quienes estén recibiendo anticálcicos, antagonistas de endotelina 1, inhibidores de la fosfodiesterasa, análogos de prostaglandinas en las ultimas 2 semanas
- Hipertensión pulmonar explicable por otras causas diferentes a esclerodermia: trombo embolismo venoso crónico, cardiopatía congénita, etc.
- Hipertensión pulmonar severa
- Arritmia cardiaca
- Embarazo y/o anticoagulación en curso
- Enfermedad psiquiátrica que impida el procedimiento
- Reacción de hipersensibilidad conocida a la adenosina
- No deseo de participación y/o ausencia del consentimiento informado

f. Tamaño de muestra: Conociendo la prevalencia de HTP de 15 % en pacientes con Esclerodermia, para obtener datos significativos en las frecuencias obtenidas y teniendo al menos un OR/RR de 2,5 para asociación positiva vs. factor de riesgo, o 0.8 como asociación negativa vs. factor protector, tenemos un n=30 pacientes, según las fórmulas reconocidas para diseño de tamaño muestral.

El diseño de tamaño muestral fue calculado conociendo el tamaño de la cohorte dentro del centro hospitalario, teniendo una población cautiva de 120 pacientes con esclerosis sistémica y partiendo de la prevalencia informada en la literatura (2-5%) de HPT en pacientes con esclerosis sistémica, podemos calcular un tamaño muestral de 15 pacientes con una probabilidad relacionada al azar del 5% y un poder estadístico del 85%.

h. Intervención: Los pacientes con sospecha o diagnóstico ya establecido de hipertensión pulmonar y que cumplan los criterios de inclusión serán llevados a ecocardiograma transtoracico para evaluar Presión Media de la Arteria Pulmonar (PMAP) y fracción de eyección del ventrículo izquierdo y derecho.

Será realizado cateterismo venoso derecho en el cual se medirá la **PMAP** y la presión en cuña basal. Posteriormente se administrará adenosina en forma endovenosa en dosis de 50 ng/kg/min y titulada en forma creciente escalonada cada 2 minutos hasta que se observen los efectos beneficiosos en términos de ciertos parámetros hemodinámicos, no se observe ningún cambio o aparezcan efectos colaterales. Debe evaluarse en forma simultánea saturación arterial de oxígeno, el volumen minuto cardíaco y la presión arterial sistémica.

Se considerará un paciente respondedor quien en el test de vasorreactividad pulmonar demuestre una caída de la PMAP igual o superior al 20%, o una disminución de la PMAP igual o superior a 10 mm Hg con estabilidad del VM o aumento del mismo. No respuesta será definida como una reducción de la RVP inferior al 20% o en quienes se presente una disminución de la tensión arteria media (TAM) superior al 20% con inestabilidad o caída del VM cardíaco. Este cateterismo y su interpretación serán realizados por 2 neumólogos expertos

i. Análisis Estadístico

Los datos serán presentados con medias y medianas para las variables continuas y tablas que resalten las variables más significativas. Para las variables continuas relacionadas con características clínicas o serológicas se hará análisis intra e ínter grupos, se determinará la distribución de la población con pruebas de homogeneidad con Shapiro-Wilks y/o Shapiro-Francia. Se utilizarán pruebas t de student o rangos de Wilcoxon según lo apropiado para ordinales.

j. Resultados Esperados

Se presentará el porcentaje de frecuencia de pacientes con test de vasorreactividad positiva en la cohorte seguida. Se postularán factores pronóstico para vasorreactividad que garanticen el inicio y seguimiento de los pacientes en estudios paralelos. Concomitantemente y según la casuística incluida se determinarán estimadores de asociación entre variables clínicas, serológicas, vasorreactividad y se propondrá una explicación con plausibilidad biológica que proporcione información para continuar esta línea de investigación.

Con los resultados del estudio se determinará que existe un grupo de pacientes que presentan vasorreactividad, siendo estos hallazgos determinantes para la toma de decisiones principalmente en las fases

iniciales del desenlace que pueden significar un tratamiento que modifique la historia natural, mejorando su mal pronóstico.

k. Consideraciones Éticas

1. Este estudio se realizará dentro de las normas éticas que tienen su principio en la declaración de Helsinki.
2. Se realizará el consentimiento informado, en el cual se encuentra toda la información necesaria para que el paciente tome la decisión de participar o no en el estudio. Si la decisión es negativa, esto no afectará la continuación de una buena relación médico paciente, dentro de las normas de buena práctica médica.
3. De acuerdo con lo dispuesto en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud y en la Ley 84 de 1989, este proyecto es de riesgo mayor que el mínimo y cuenta con la reglamentación exigida en los artículos 15 y 16 de dicha resolución para la expedición del consentimiento informado.
4. Las bases de datos que se utilizarán en este proyecto no serán utilizadas ni distribuidas por entidades o sujetos diferentes al Grupo investigador, sus integrantes y tutores de este proyecto.
5. Se remitirán todos los documentos solicitados por parte del comité de ética médica para su revisión, estos incluyen el formato del consentimiento informado, la metodología del estudio, junto con la forma de incluir a los pacientes dentro del estudio, la información teórica sobre el tema a investigar y cualquier información adicional solicitada por el comité.
6. Todos los investigadores del estudio brindarán la información sobre su estudio y capacitación para llevarlo a cabo, demostrando sus conocimientos en la práctica de la reumatología aprobada en Colombia y a su vez asumirán todas las responsabilidades del grupo investigador.
7. Toda la información estará a disposición para ser valoradas por las autoridades competentes aprobadas, incluyendo todos los reportes clínicos que se llevarán a cabo con los pacientes.
8. Se salvaguardara la confidencialidad. No se publicaran ni se darán a conocer datos de casos particulares.

Bibliografía

1. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008;63;1-41
2. Sanchez O., Humbert M. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases. *Thorax* 1999;54;273-277
3. Denton C. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin N Am* 29 (2003) 335–349
4. Kissin E, Korn J. Fibrosis in scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 29 (2003) 351–369
5. David B. Badesch, Steve H. Abman. Medical Therapy For Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST / 126 / 1 / JULY, 2004 SUPPLEMENT.*
6. Tamby M C, Y Chanseaud, M Humbert, J Fermanian, P Guilpain. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2005;60:765–772.
7. Ghaith M. Mitri, Mary Lucas, Noreen Fertig, Virginia D. Steen. A Comparison Between Anti-Th/To– and Anticentromere Antibody–Positive Systemic Sclerosis Patients With Limited Cutaneous Involvement. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 48, No. 1, January 2003, pp 203–209
8. Darren B. Epidemiology of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 28 (2007) 1–22
9. Farber H. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.
10. Mayes M. Endothelin and Endothelin Receptor Antagonists in Systemic Rheumatic Disease. *Arthritis & Rheumatism* Vol. 48, No. 5, May 2003, pp 1190–1199
11. Wander O. Villalba. Six-Minute Walk Test For The Evaluation Of Pulmonary Disease Severity In Scleroderma Patients. *Chest / 131 / 1 / January, 2007*
12. Terence K. Diagnosis Of Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 28 (2007) 59–73.
13. Vivien M. Assessment Of Pulmonary Arterial Hypertension In Patients With Systemic Sclerosis: Comparison Of Noninvasive Tests With Results Of Right-Heart Catheterization. *The Journal Of Rheumatology* 2008; 35:3
14. Roland M. Mechanisms of Scleroderma-induced Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc* Vol 4. pp 434–438, 2007.
15. Said S. Mediators and modulators of pulmonary arterial hipertensión. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291: L547–L558, 2006.
16. Steen V. Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62;97-99
17. Mukerjee D. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry Approach *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–1093
18. Dermot O’Callaghan Combination Therapy and New Types of Agents for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 28 (2007) 169–185

19. Denton C P. Long-Term Effects Of Bosentan On Quality Of Life, Survival, Safety And Tolerability In Pulmonary Arterial Hypertension Related To Connective Tissue Diseases. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1222–1228