



CASO CLÍNICO

Cambiar la historia natural de la Hipertensión Arterial Pulmonar en la Esclerodermia: el cuarto pilar terapéutico

Changing the Natural History of Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: The Fourth Therapeutic Pillar

Autores: De la Cruz Rodríguez M¹, Artero Clemente M¹, Lafarga Poyo ML¹, Pérez Romero IA¹, Rojas Tula DG¹, Lázaro Salvador M², Ortega González A¹, Jiménez Arroyo M¹

1 Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo)

2 Unidad de Hipertensión Arterial Pulmonar. Hospital General Universitario de Toledo

Resumen:

Mujer de 66 años que consulta por disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos de 2 meses de evolución. En sus antecedentes personales destaca exabauquismo, con un IPA aproximado de 20, esclerodermia cutánea limitada en tratamiento actual con Micofenolato mofetilo y anemia ferropénica. Se hicieron múltiples pruebas diagnósticas cuyos resultados permitieron establecer una elevada sospecha de Hipertensión Pulmonar. La paciente pasó a un seguimiento conjunto con la Unidad de Hipertensión Pulmonar, donde se confirmó el diagnóstico de HTP severa de alto riesgo por cateterismo derecho (PAM 45 mmHg, PCP 15, resistencia 8.8 uW), iniciándose tratamiento con Sildenafil y posterior con Macitentan y Treprostinil subcutáneo; sustituyendo finalmente Sildenafil por Riociguat. Al mes siguiente ingresó por insuficiencia cardíaca izquierda por lo que fue necesario suspender Macitentan ante la sospecha de enfermedad veno-oclusiva pulmonar. Nueve meses después comienza con Sotatercept con buena respuesta clínica.

Palabras clave: hipertensión arterial pulmonar, esclerosis cutánea limitada.

Resume:

A 66-year-old female patient presenting with progressive dyspnea that has worsened over the past two months, eventually occurring with minimal exertion. Her past medical history included being former smoker, with an approximate 20 pack-year history, limited cutaneous scleroderma currently treated with Mycophenolate mofetil, and iron-deficiency anemia. Multiple diagnostic tests were performed, and the results pointed toward a high suspicion of Pulmonary Hypertension (PH). The patient was subsequently referred for joint follow-up with the Pulmonary Hypertension Unit, where a diagnosis of severe, high-risk pulmonary hypertension was confirmed by right heart catheterization (mean pulmonary arterial pressure 45 mmHg, pulmonary capillary pressure 15 mmHg, pulmonary vascular resistance 8.8 Wood units). Treatment was initiated with Sildenafil, followed by Macitentan and subcutaneous Treprostinil; Sildenafil was subsequently replaced with Riociguat. One month later, the patient was admitted due to left-sided heart failure, requiring discontinuation of Macitentan given the suspicion of pulmonary veno-occlusive disease. Nine months later, Sotatercept was initiated, with a good clinical response.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, limited cutaneous systemic sclerosis.

Introducción:

La esclerosis sistémica (ES) es una conectivopatía autoinmune rara y crónica, de afectación multisistémica, sustentada en tres procesos interrelacionados: inflamación con activación del sistema inmunitario; vasculopatía con daño y remodelado de la micro- y macrovasculatura; y fibrosis progresiva con depósito excesivo de tejido conectivo en piel y órganos internos. La convergencia de estos mecanismos puede comprometer órganos vitales como pulmones, corazón y riñones, con potencial para generar complicaciones graves.

Una de las manifestaciones más severas de la ES es la hipertensión arterial pulmonar (HAP), una complicación potencialmente mortal que se produce debido al estrechamiento progresivo de las arterias pulmonares, lo que au-

menta la resistencia vascular y la presión en la circulación pulmonar. La dificultad reside en que ésta puede aparecer prácticamente en todas sus formas: PAH (grupo 1, conectivopatías), HP por cardiopatía izquierda (grupo 2), HP asociada a enfermedad pulmonar intersticial (grupo 3), HP tromboembólica crónica (grupo 4) e incluso formas de afectación venosa/capilar tipo veno-oclusiva. Esta heterogeneidad obliga a un enfoque diagnóstico sistemático que integre clínica, pruebas de imagen, función pulmonar y hemodinámica para asignar correctamente el grupo clínico de HP.

El manejo actual de la PAH se basa en la estratificación de riesgo y una reevaluación temprana y frecuente, con preferencia por terapias combinadas desde el diagnóstico, así como medidas de soporte (rehabilitación supervisada, control de volumen, oxigenoterapia cuando esté in-

dicada, corrección del déficit de hierro y vacunación) que conforman un papel fundamental en el curso de esta enfermedad.

Observación clínica:

Paciente mujer de 66 años que acude por disnea progresiva de 2 meses de evolución que se había hecho de mínimos esfuerzos en los últimos 15 días. No se acompañaba de dolor torácico, ortopnea ni alteraciones en el ritmo de la diuresis. Como antecedentes personales, la paciente era fumadora de 10 cigarrillos al día con un IPA de 20 aproximado. No presentaba otros hábitos tóxicos ni otros factores de riesgo cardiovascular. Destacaba la presencia de una esclerodermia cutánea limitada en tratamiento actual con Micofenolato mofetilo y anemia ferropénica.

A la exploración física presentaba una tensión arterial de 94/68 mmHg, una frecuencia cardíaca de 84 lpm, una saturación de oxígeno con cánulas nasales a 3 lpm del 90% y una presión venosa yugular elevada. La auscultación era rítmica con un cuarto tono, la auscultación pulmonar mostraba una hipofonía generalizada con mínimos crepitantes bibasales y presentaba una hepatomegalia homogénea y dolorosa con miembros inferiores sin edemas ni signos de TVP.

En la exploración complementaria, en la analítica de sangre destacaba una hemoglobina de 12.3 mg/dL, un hematocrito del 37.4% y un NTproBNP de 680 ng/L. Gasométricamente, tenía una pO₂ 54 mmHg con una saturación de oxígeno basal del 88.9%, un pH de 7.41, una pCO₂ de 32 mmHg, y un HCO₃⁻ de 20.3 respirando aire ambiente. Las exploración funcional pulmonar mostró estos hallazgos: FEV₁ 2090 ml (93%), FVC 2580 ml (97%), FEV₁/FVC 80, DLCO 52%, KCO 62%, relación FVC/DLCO 1.86. En el test de la marcha de los 6 minutos la distancia recorrida fue de 264 m (47% del valor de referencia), con una saturación inicial del 88% y final del 84%. Borg inicial de 2 y final de 9. En el ECG se describe un ritmo sinusal a 75 lpm con crecimiento de ventrículo derecho con sobrecarga sistólica. En la radiografía de tórax se observaba un aumento de la silueta cardíaca con hilos vasculares prominentes. En la TC de tórax se describía leve derrame pericárdico con aumento del calibre de las cavidades derechas con respecto a las izquierdas. También aumento del calibre de la arteria pulmonar y sus ramas principales, especialmente la derecha (**Figura 1: A-B**).

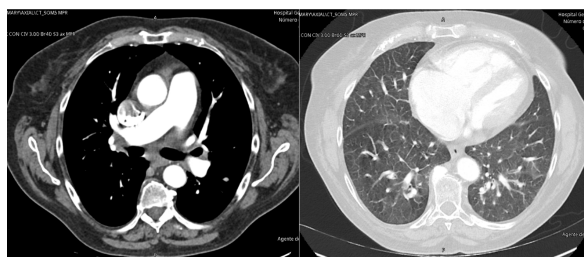


Figura 1 (A-B): TAC en plano transversal. A: se visualiza aumento del calibre de la arteria pulmonar y sus ramas principales, especialmente derecha. B: se visualiza la magnitud del ventrículo derecho, con respecto a cavidades izquierda

El ecocardiograma mostró un ventrículo derecho marcadamente dilatado e hipertrófico, con función sistólica severamente deprimida. Se objetivó insuficiencia tricuspídea severa-torrencial. La aurícula derecha se encontraba severamente dilatada. La arteria pulmonar y sus ramas principales estaban dilatadas. Se observó derrame pericárdico circunferencial sin compromiso hemodinámico. La vena cava inferior estaba dilatada, con escasa variación respiratoria. El ventrículo izquierdo no estaba dilatado y presentaba función sistólica conservada. El índice de excentricidad del ventrículo izquierdo fue de 2,8 en sístole y 1,4 en diástole (**Figura 2: A-D**).

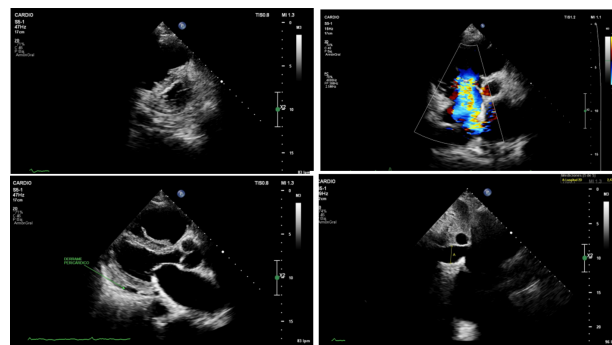


Figura 2 (A-D): Ecocardiograma transtorácico. A: se visualiza un índice de excentricidad VI 2,8 en sístole y de 1,4 en diástole. B: Una aurícula derecha aneurismática, que desplaza el septo interauricular hacia la izquierda. IT severa-torrencial. C: VD muy dilatado e hipertrófico. FEVD severamente deprimida. Derrame pericardio circunferencial sin datos de compromiso hemodinámico. D: Cava inferior dilatada con variaciones respirofásicas muy reducidas

Se sometió a la paciente a un cateterismo cardíaco derecho con sobrecarga de SSF 500 cc en el que se obtuvo una HAP severa con datos de mal pronóstico (PAD 8 mmHg, PAP 45 mmHg, PCP 15 mmHg, RVP 8.8 UW). Por último, se completó el estudio con una gammagrafía pulmonar de perfusión en la que se apreció una distribución regular del radiofármaco en ambos campos pulmonares, sin defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios, con morfología típica, que pudieran ser atribuibles a embolia pulmonar aguda. Con los datos del cateterismo y de la gammagrafía, así como los resultados de pruebas de función pulmonar, se realizó finalmente un diagnóstico de de HAP.

En relación con el manejo terapéutico, tras categorizar a nuestra paciente como de alto riesgo (CF IV NYHA), se inició triple terapia con un fármaco de la vía del óxido nítrico (iPDE5), un antagonista del receptor de endotelina (ERA) y un prostanoide subcutáneo, con buena tolerancia inicial. Al mes siguiente la paciente ingresó con insuficiencia cardíaca izquierda asociada a su insuficiencia cardíaca derecha previa. Durante el ingreso se sospechó enfermedad veno-oclusiva y se le propuso trasplante bipulmonar que fue desestimado por la edad y por la complejidad de su patología de base. Posteriormente se retiró Macitentan y los nueve meses siguientes se mantuvo con doble terapia con Sildenafil y Teprostnil subcutáneo. Al final de dicho periodo la paciente fue aceptada para ensayo clínico con Sotatercept (HYPERION;

NCT04811092), fármaco con el que se mantiene en la actualidad. En su última visita a los 11 meses de este último tratamiento la paciente mostraba una marcada mejoría clínica, con una CF II NYHA. Así, en su casa era capaz de caminar en el patio con oxígeno a 4 lpm. En el último ecocardiograma se describe una marcada reducción de tamaño de AD y VD con significativa mejoría del índice de excentricidad del VI y a nivel oximétrico mantenía saturaciones entorno al 90% con cánula nasal a 2 lpm.

Discusión:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad rara y muy grave, ya que la supervivencia sin tratamiento es menor de tres años a partir del diagnóstico¹. Aunque el pronóstico ha mejorado con el diagnóstico precoz y la terapéutica dirigida, el retraso diagnóstico continúa siendo relevante y muchos pacientes llegan en estadios avanzados, lo que subraya la necesidad de estrategias activas de detección y circuitos asistenciales bien definidos¹. Para garantizar un acceso equitativo a la atención médica, es fundamental establecer redes de colaboración y comunicación entre profesionales. Este enfoque permite identificar a posibles pacientes con HAP, confirmar el diagnóstico y proporcionar el tratamiento adecuado a tiempo, lo que ha contribuido a mejorar notablemente la supervivencia de quienes padecen esta enfermedad en la región de Castilla-La Mancha.

Basándonos en los datos procedentes del cateterismo, en el caso de nuestra paciente quedaría descartada la HAP grupo 2, pero con los grupos 1, 3 y 4, la hemodinámica no ofrecería una ayuda determinante ya que las tres son precapilares^{1,3,5}. En estos casos la evaluación neumológica adquiere un papel clave. El grupo 4 se descartó finalmente tras la gammagrafía pulmonar. Por lo tanto, el problema se enfocó en una etiología anatómicamente centrada en el vaso sanguíneo debido a la vasculopatía desarrollando grupo 1 o bien con un daño sobre el parénquima pulmonar, desarrollando por tanto una HAP grupo 3⁴. Finalmente se estimó tras la valoración de todas estas variables y especialmente de las pruebas de función pulmonar un balance favorable a la clasificación dentro del grupo 1.

Para el tratamiento, las guías actuales recomiendan un abordaje basado en riesgo, con combinación inicial con un fármaco de la vía del óxido nítrico y un antagonista del receptor de endotelina en riesgo bajo-intermedio, con escalado precoz según respuesta y consideración temprana de prostaciclina parenteral en perfiles intermedio-alto/alto o con bajo gasto^{1,2,4}. En este contexto, se enmarca la irrupción de Sotatercept, que modula la señalización TGF- β /activina y restaura el balance de la vía

BMPR2, ofreciendo un mecanismo complementario a ERA/iPDE5/prostaciclina^{1,2,4}. Los ensayos aleatorizados han mostrado beneficios clínicos relevantes como terapia de “cuarta línea” de rescate sobre un trasfondo de doble o triple terapia, y los consensos del 7.º WSPH ya contemplan que la “terapia médica máxima” incluya cuatro fármacos. Estas evidencias se han acompañado de una separación temprana y sostenida en variables compuestas de morbilidad, sugiriendo un impacto pronóstico y abriendo una nueva etapa en el manejo secuencial de la HAP^{1,2,4}.

Conclusión:

Este caso pone de relieve la complejidad del diagnóstico diferencial de la hipertensión pulmonar precapilar en el contexto de enfermedad del tejido conectivo, donde la integración experta de datos clínicos, funcionales y hemodinámicos resulta determinante para una correcta clasificación. Asimismo, ilustra la necesidad de un abordaje terapéutico precoz, intensivo y guiado por riesgo en unidades especializadas, así como el papel emergente de nuevas terapias dirigidas, como Sotatercept, en pacientes con enfermedad avanzada y respuesta subóptima.

Bibliografía:

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Real C, Pérez-García CN, Galán-Arriola C, García-Lunar I, García-Álvarez A. Disfunción del ventrículo derecho: fisiopatología, modelos experimentales, evaluación y tratamiento. Rev Esp Cardiol. 2024;77(11):957-970. doi:10.1016/j.recesp.2024.05.017
3. Fraile Gutiérrez V, Zapata Fenor L, Blandino Ortiz A, Guerrero Mier M, Ochagavía Calvo A. Disfunción del ventrículo derecho en el paciente crítico: evaluación ecocardiográfica. Med Intensiva. 2024;48(6):528-542. doi:10.1016/j.medint.2024.05.008
4. Pilar Escribano-Subías. Protocolo de actuación en hipertensión pulmonar. En: Escribano-Subías P, et al., editores. Protocolos de actuación en hipertensión pulmonar. Madrid: Permanyer; 2022
5. Lauga A, D'Ortencio A. Monitoreo de las presiones de la arteria pulmonar. Catéter de Swan-Ganz. Parte II. Rev Insuf Cardíaca. 2007;2(2):48-54