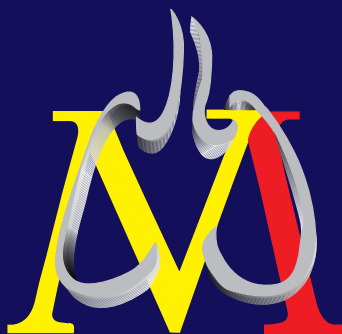


**Monografías NEUMOMADRID**

VOLUMEN XIV / 2010

# Hipertensión pulmonar (HP)

JAVIER GAUDÓ NAVARRO  
MERCEDES GARCÍA-SALMONES MARTÍN



**Monografías NEUMOMADRID**

**VOLUMEN XIV / 2010**

**HIPERTENSIÓN  
PULMONAR (HP)**

**Javier Gaudó Navarro  
Mercedes García-Salmones Martín**



“La información contenida en este documento no debe considerarse como recomendación de uso de los productos farmacéuticos y sus indicaciones. Por favor, antes de prescribir cualquier medicamento, consulte la Ficha Técnica vigente”

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de este libro pueden reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

© NEUMOMADRID. C/ CEA BERMÚDEZ 46-1 derecha. 28003 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-8473-829-9

Depósito Legal: M-9349-2010

# Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XIV / 2010

## HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

Javier Gaudó Navarro  
Mercedes García-Salmones Martín

### Junta Directiva

*Presidente:* Dr. José M. Rodríguez González-Moro  
*Vicepresidente Neumólogo:* Dr. Javier Flandes Aldeyturriaga  
*Vicepresidente Cirujano Torácico:* Dr. Prudencio Díaz-Agero Álvarez  
*Secretaria:* Dra. Belén López-Muñiz Ballesteros  
*Tesorero:* Dr. Juan Luis Rodríguez Hermosa  
*Vocal Congresos:* Dra. Sagrario Mayoralas Alises  
*Vocal Científico:* Dra. Dolores Álvaro Álvarez  
*Vocal Grupos de Trabajo:* Dr. Ricardo García Luján  
*Vocal Pediatría:* Dra. M<sup>a</sup> Isabel Barrio Gómez de Agüero  
*Vocal M.I.R.:* Dra. Celia Zamarro García  
*Expresidente en ejercicio:* Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

### Comité Científico

*Presidente:* Dra. Dolores Álvaro Álvarez  
*Vocales:*  
Dra. Eva Arias Arias  
Dra. Mercedes García-Salmones Martín  
Dra. Ana M<sup>a</sup> Gómez Martínez  
Dra. Eva Mañas Baena  
Dra. M<sup>a</sup> Antonia Gómez Mendieta  
Dra. M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez  
Dr. Felipe Villar Álvarez



# Índice de capítulos

## Prólogo

*Javier Gaudó Navarro, Mercedes García-Salmones Martín* ..... 7

## BLOQUE I. FISIOPATOLOGÍA, PATOGENIA, EPIDEMIOLOGÍA Y GENERALIDADES DIAGNÓSTICAS Y TERAPÉUTICAS EN HAP

---

### Fisiopatología e histopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)

*María Jesús Rodríguez Nieto, Felipe Villar Álvarez* ..... 9

### Patogenia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)

*Juan Manuel Díez Piña* ..... 17

### Definición, clasificación, epidemiología y generalidades de la hipertensión arterial pulmonar

*José Javier Jareño Esteban, José Ignacio de Granda Orive,  
José Francisco Villegas Fernández* ..... 27

### Generalidades diagnósticas en la hipertensión pulmonar

*Fernando Pedraza Serrano, Javier de Miguel Díez, Gema Sánchez Muñoz* ..... 37

### Generalidades terapéuticas en la hipertensión arterial pulmonar (HAP)

*Julio Flores Segovia, Olga Navarrete Isidoro, Silvia Sánchez González* ..... 47

## BLOQUE II. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS SEGÚN GRUPOS DE CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

---

### Grupo I. Clasificación de Dana Point

#### Hipertensión arterial pulmonar idiopática y resto. Aspectos diagnósticos y terapéuticos

*Carlos Pindado Rodríguez, Marta de Riva Silva, Miguel Ángel Gómez Sánchez* ..... 55

### Grupo II. Clasificación de Dana Point

#### Aspectos diagnósticos y terapéuticos

*Sergio Alcolea Batres, Juan José Ríos Blanco* ..... 71

### Grupo III. Clasificación de Dana Point

#### Aspectos diagnósticos y terapéuticos

*María Asunción Nieto Barbero, Beatriz Morales Chacón,  
José Luis Álvarez-Sala Walther* ..... 81

### Grupo IV. Clasificación de Dana Point

#### Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)

*Javier Gaudó Navarro, Antonio Sueiro Bendito, David Jiménez Castro* ..... 99

### Grupo V. Clasificación de Dana Point

#### Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados

*Mercedes García-Salmones Martín, María Jesús Linares Asensio,  
Ángela Ramos Pinedo* ..... 111

### BLOQUE III. OTROS ASPECTOS TERAPÉUTICOS EN LA HP

---

<b>Trasplante pulmonar, cardiopulmonar y septostomía en la hipertensión pulmonar (HP)</b>	
<i>Cristina López García-Gallo, Rosalía Laporta Hernández, Piedad Ussetti Gil</i> . . . . .	121
<b>Enfermería e hipertensión arterial pulmonar (HAP)</b>	
<i>Fulgencio González Garrido</i> . . . . .	129
<b>Seguimiento extrahospitalario de los pacientes con hipertensión pulmonar (HP): programas de educación al paciente y familiares</b>	
<i>Asunción Perpiñá Ferri, Pilar Alba García-Baquero, Inmaculada Fernández Rozas</i> . . . . .	139
<b>Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas del adulto</b>	
<i>Verónica Hernández Jiménez, M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez, M<sup>a</sup> Antonia Juretschke Moraes</i> . . . . .	147

### BLOQUE IV. AVANCES EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

---

<b>Genética e hipertensión arterial pulmonar</b>	
<i>Adolfo Baloira Villar, Diana Valverde Pérez</i> . . . . .	161
<b>Futuras líneas de investigación en la hipertensión arterial pulmonar</b>	
<i>Carlos Almonacid Sánchez</i> . . . . .	173
<b>Recursos en internet sobre hipertensión pulmonar (HP)</b>	
<i>Francisco Javier García Pérez, Carlos Disdier Vicente, Claudía Valenzuela</i> . . . . .	185
<b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .	199
<b>Índice de autores</b> . . . . .	203
<b>Índice de materias</b> . . . . .	205

# PRÓLOGO

---

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y patofisiológico, que puede hallarse en diversas enfermedades clínicas, las cuales han sido clasificadas en seis grupos clínicos, con características definidas, de acuerdo a la última clasificación de Dana Point 2008, y que han sido desarrolladas extensamente en la reciente “Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar ESC/ERS 2009”.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) representa a la enfermedad que comprende a las entidades agrupadas en el grupo clínico I –compartiendo todas ellas un cuadro clínico similar, y unas alteraciones patológicas idénticas a las presentes en la microcirculación pulmonar–. Es por tanto este grupo I en el que se ha centrado la mayoría de las publicaciones al respecto, debido a la disponibilidad de nuevos tratamientos específicos, que incrementan la supervivencia de estos pacientes con HAP en un 20% , como objetiva el reciente metaanálisis realizado de Galie y cols. Por otra parte las técnicas quirúrgicas (trasplante pulmonar/cardiopulmonar/septostomía) también se han venido perfeccionando, e incluso algunas de ellas –como la tromboendarterectomía– pueden resultar potencialmente curativas en formas seleccionadas de HP tromboembólica.

Este impacto descrito en la supervivencia resulta pues de crucial importancia, al enfrentarnos ante una enfermedad rara (se estima una prevalencia de 15 casos por millón de habitantes), de fatal pronóstico –con una mediana de supervivencia inferior a los 5 años en la HAP idiopática–. Además sigue siendo diagnosticada todavía en estadios avanzados (clases funcionales III y IV de la OMS), como demuestran los diversos registros –incluyendo el español REHAP–, y para la que no existían fármacos realmente eficaces, exceptuando el epoprostenol y los bloqueantes de los canales de calcio, en los escasos pacientes respondedores a éstos.

Esta nueva monografía sobre HP pretende concienciar sobre varios aspectos, entre los que destacan la importancia de realizar un diagnóstico correcto –tanto de la HP como de su etiología– y lo más precozmente posible. También resulta clave el abordaje multidisciplinario de estos complejos pacientes, así como la necesidad de derivarlos a Unidades de Referencia especializadas, cuando no se acrediten convenientemente los requisitos y resultados que establecen las Guías y Normativas al respecto.

Para tratar de conseguir este objetivo, hemos contado con la colaboración de especialistas con diversa dedicación en el ámbito de la HP, y que representan mayoritariamente a los Hospitales que integran a nuestra Sociedad. A todos ellos agradecemos sus aportaciones, haciendo especial mención a la labor desempeñada por el Dr. Sueiro Bendito. Confiamos que entre todos hayamos conseguido despertar su interés ante una enfermedad que puede simular simplicidad, pero tremendamente compleja, ya que supone un reto al clínico que se enfrenta a su certero diagnóstico, manejo, y todavía elevada mortalidad.

**Javier Gaudó Navarro**

*Servicio de Neumología. Unidad de Hipertensión  
Pulmonar. Hospital Ramón y Cajal. Madrid*

**Mercedes García-Salmones Martín**

*Unidad de Neumología. Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón. Madrid*

# FISIOPATOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

*María Jesús Rodríguez Nieto, Felipe Villar Álvarez*

## RESUMEN

La circulación pulmonar es un circuito de alto flujo y baja resistencia. Una de las características diferenciales del sistema vascular pulmonar es su respuesta a la hipoxia. La vasoconstricción hipóxica es el mecanismo regulador más importante de la distribución del flujo pulmonar. Los vasos que confieren la resistencia al sistema son las arterias pulmonares musculares, que son pequeños vasos que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquiolos. Hay distintos factores que, activa o pasivamente, cambian el diámetro de estos vasos, aumentando la resistencia vascular pulmonar.

La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y multifactorial. Ésta se produce por una disfunción endotelial que conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos (endotelina-1, óxido nítrico, prostaciclina, etc.), con predominio de la vasoconstricción. La vasoconstricción crónica genera cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares, con remodelado de la pared vascular. La lesión característica del remodelado de los vasos pulmonares es la hipertrofia de las células musculares lisas de la capa media. Este remodelado, finalmente termina con un aumento de la presión en la arteria pulmonar.

Por tanto, la hipertensión pulmonar tiene una fisiopatología compleja, con mecanismos implicados heterogéneos, que suponen un reto para encontrar un tratamiento eficaz.

## CIRCULACIÓN PULMONAR

### Anatomía de la circulación pulmonar

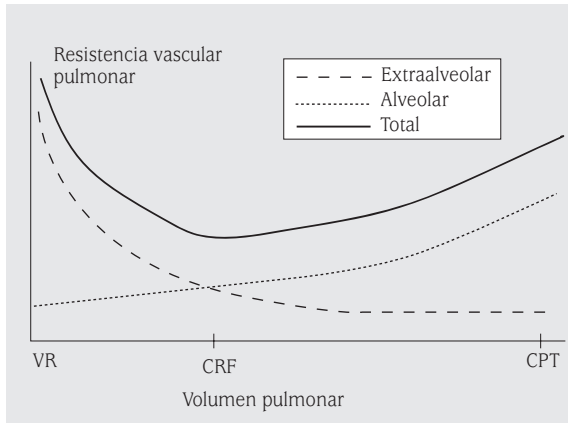
El pulmón dispone de un doble sistema arterial: el sistema de las arterias bronquia-

les (destinado a la nutrición de los tejidos de sostén), que se origina en la aorta descendente y drena al sistema venoso a través de las venas bronquiales (ácigos en el lado derecho, y hemiacigos y mediastínicas en el izquierdo), y el sistema de las arterias y venas pulmonares, destinadas al intercambio alveolocapilar de gases. Nos centraremos en este segundo sistema que constituye la irrigación funcional del pulmón.

El tronco arterial se origina en el ventrículo derecho. Los vasos se van ramificando en el interior de los pulmones, acompañando de forma paralela a los bronquios. Dentro de las unidades respiratorias, las arterias y arteriolas pulmonares se localizan en el centro y dan lugar a arteriolas precapilares, de las cuales surgen los capilares pulmonares como una red que cubre las paredes alveolares. Estos capilares alveolares se unen en la periferia de los acinos y drenan las vénulas localizadas en los septos interlobulares, que en este caso están alejadas de las ramificaciones bronquiales. Al final, convergen en dos grandes troncos venosos en cada pulmón que drenan directamente en la aurícula izquierda.

### *Arterias pulmonares*

Se distinguen dos tipos básicos de arterias pulmonares en función de la estructura de su capa media: arterias elásticas y musculares. Las arterias elásticas tienen un diámetro superior a 1 mm y están formadas por distintas capas de tejido elástico, recubiertas por células musculares. Son vasos de conducción, altamente distensibles a bajas presiones. A medida que van disminuyendo de calibre, va desapare-



**FIGURA 1.** Cambios en la resistencia vascular pulmonar en función del volumen pulmonar. La línea roja muestra el efecto total de los vasos intra y extraalveolares sobre la resistencia vascular global, que es máxima a volumen residual y capacidad pulmonar total, y mínima a capacidad residual funcional.

ciendo la capa elástica y aumenta el músculo liso hasta que, en los vasos con diámetro de 100 a 500 mm, se pierde el tejido elástico de la capa media y las arterias se vuelven musculares. Son los vasos que discurren en el interior de los lóbulos y acompañan a los bronquiolos. Las arteriolas son vasos de menos de 100 mm que constituyen la parte distal del sistema arterial pulmonar y que se insertan en la red capilar pulmonar de la unidad respiratoria. La transición entre arterias musculares y arteriolas no es brusca sino que, a medida que se hacen más distales, pierden progresivamente la capa muscular y quedan constituidas por una fina capa íntima y una única lámina elástica. Los capilares pulmonares están revestidos por una capa continua de endotelio que descansa sobre la membrana basal y están conectados con los neumocitos, localizados por debajo de la membrana basal.

La circulación pulmonar es un sistema de alto flujo (todo el gasto cardiaco derecho), baja resistencia y gran capacidad de reserva. Sus amplios vasos de pared fina permiten estas características a diferencia de los vasos sistémicos. Los vasos que confieren resistencia al sistema son las arterias musculares.

### Regulación del tono vascular y flujo sanguíneo pulmonar

El lecho vascular pulmonar tiene una resistencia al flujo 10 veces menor que el lecho vas-

cular sistémico. La resistencia vascular expresa la relación entre presión y flujo sanguíneo. La resistencia vascular pulmonar (RVP), que depende tanto del diámetro de los vasos como de la viscosidad de la sangre, es proporcional al gradiente de presión entre la arteria pulmonar y la aurícula izquierda e inversamente proporcional al flujo sanguíneo pulmonar, que en condiciones normales equivale prácticamente al gasto cardiaco. La RVP se modifica por todos aquellos factores que activa o pasivamente cambian el diámetro de los vasos, y de forma más limitada a las variaciones en el hematocrito.

### Efecto de la insuflación pulmonar

En la figura 1 observamos de forma esquemática lo que ocurre considerando dos tipos de vasos: intraalveolares (sometidos a la presión alveolar) y extraalveolares (sometidos a las presiones pleurales negativas durante la inspiración). Así, durante la insuflación pulmonar, los vasos intraalveolares se colapsan mientras que los extraalveolares aumentan su diámetro. El efecto sobre la resistencia vascular global es que ésta es máxima en ambos extremos del volumen pulmonar (volumen residual y capacidad pulmonar total), y mínima a capacidad residual funcional.

### Efecto de la gravedad

Debido al efecto de la gravedad, en un sujeto en posición erecto, la presión en el inte-

rior del vaso pulmonar es mayor en las bases que en el vértice y, en consecuencia, se incrementa el diámetro de los vasos con lo que la resistencia disminuye progresivamente en dirección caudal. Como la presión de perfusión es igual en todas las zonas, el flujo sanguíneo es mayor en las bases y va decreciendo hacia el vértice.

### ***Efecto de los cambios en el flujo sanguíneo pulmonar***

La circulación pulmonar es capaz de acomodar grandes aumentos de flujo con sólo ligeros incrementos en la presión arterial. Así, a medida que aumenta el flujo, disminuye la resistencia vascular pulmonar a través de dos mecanismos: la apertura o el reclutamiento de vasos que permanecían cerrados y el aumento en el diámetro de los vasos que ya estaban abiertos.

### ***Efecto de los cambios de la composición del gas alveolar***

El efecto del oxígeno sobre la vasculatura pulmonar es la diferencia más notable sobre la circulación sistémica. La hipoxia alveolar produce vasoconstricción pulmonar, que se caracteriza por ser proporcional al grado de hipoxia y estar estrictamente limitada al área pulmonar que padece la hipoxia.

### ***Mecanismos que regulan la circulación pulmonar***

El control de la circulación pulmonar se realiza por tres tipos de mecanismos:

- Control nervioso (adrenérgico): los vasos pulmonares expresan receptores adrenérgicos alfa y beta que ayudan a regular el tono vascular, produciendo vasoconstricción y vasodilatación, respectivamente. La estimulación excesiva de receptores alfa-1 adrenérgicos produce contracción, proliferación y crecimiento del músculo liso. Sustancias como la cocaína, anorexígenos o norepinefrina, incrementan los receptores alfa-1, aumentan la contracción y proliferación del músculo liso.

- Control humoral (mediadores vasculares): la secuencia de mecanismos de activación de los factores de crecimiento de las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar, están involucrados como mediadores vasculares. Comprende las **prostaglandinas** (la prostaciclina – PGI<sub>2</sub>, potente vasodilatador sintetizado por células endoteliales que, además, inhibe la agregación plaquetaria), el **óxido nítrico** (vasodilatador pulmonar sintetizado en el endotelio vascular con efecto antitrombótico al inhibir la activación plaquetaria y que inhibe el crecimiento de las células musculares lisas vasculares), la **serotonina** (liberada por las plaquetas, es un potente vasoconstrictor que, además, promueve la hipertrofia e hiperplasia de las células del músculo liso vascular), **angiotensina II** (generado a partir de la angiotensina I, potente vasoconstrictor pulmonar, que induce proliferación celular), **endotelina 1** (sintetizada también en el endotelio, es un potente vasoconstrictor y mitógeno).
- Control local (vasoconstricción hipóxica): La vasoconstricción hipóxica es el mecanismo regulador más importante de la distribución del flujo pulmonar. Desempeña un papel esencial en mantener una relación ventilación/perfusión adecuadas. Aunque los efectos agudos son beneficiosos (redistribuye el flujo sanguíneo a las zonas bien ventiladas), a la larga la hipoxia crónica puede producir una elevación sostenida de la presión arterial pulmonar, remodelado vascular y desarrollo de hipertensión pulmonar. El mecanismo de la vasoconstricción hipóxica está mediado por cambios en la permeabilidad de la membrana celular a distintos iones en las células de la musculatura lisa de los vasos pulmonares. Los canales de potasio, calcio y cloro tienen un papel importante en mantener el tono vascular pulmonar y están alterados por los cambios en la presión local de oxígeno en la circulación pulmonar<sup>(1)</sup>. Los cambios agudos en el tono vascular pulmonar por la hipoxia son reversibles, pero la hipo-

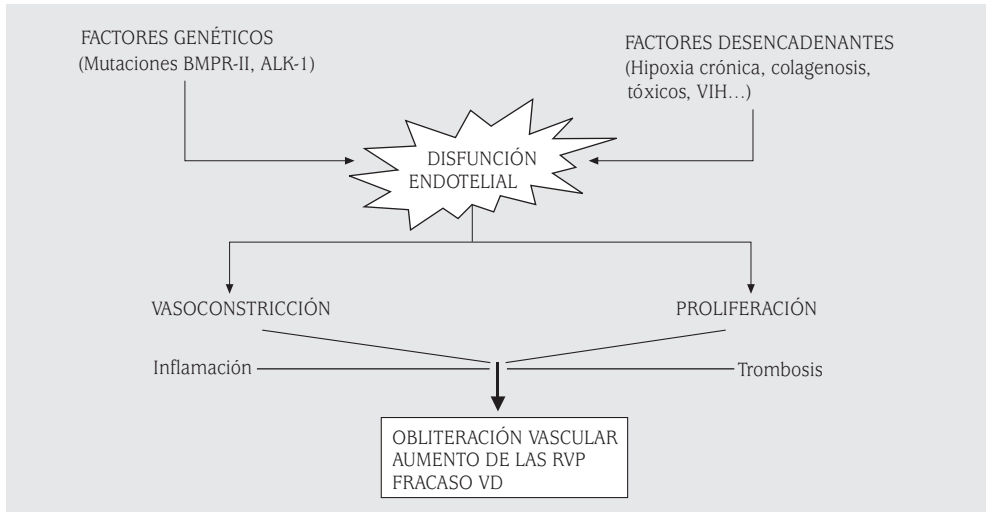


FIGURA 2. Esquema que muestra la fisiopatología de la hipertensión pulmonar.

xia crónica conduce a remodelado vascular. Los sujetos que viven a altas altitudes tienen distinto grado de hipertensión pulmonar, reflejo de la susceptibilidad personal a la vasoconstricción por la hipoxia crónica. Algunos grupos étnicos, como los tibetanos, están mejor adaptados a la vida y el trabajo en altitud, quizá por factores genéticos<sup>(2)</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar es compleja y multifactorial. Como se resume en la figura 2, la hipertensión pulmonar se produce por una alteración de la función endotelial, a veces relacionada con una susceptibilidad genética o con la exposición a distintos agentes desencadenantes (anorexígenos, aceite de colza, virus, hipoxia, etc.). Esta disfunción endotelial conduce a un desequilibrio de agentes vasoactivos con predominio de la vasoconstricción<sup>(3,4)</sup>. La vasoconstricción crónica genera cambios morfológicos en la pared de las arterias pulmonares, con remodelado de la pared vascular. Otros contribuyentes de la respuesta son la inflamación y trombosis *in situ*. Todos estos mecanismos

determinan los cambios obliterativos típicos observados en el árbol vascular pulmonar, que incrementan las resistencias vasculares pulmonares. Finalmente, este aumento de las resistencias produce una carga de trabajo excesiva sobre el ventrículo derecho, que termina fracasando y puede ocasionar la muerte del paciente.

Se ha estudiado la genética en la hipertensión pulmonar familiar y sigue un patrón de transmisión de herencia autonómica dominante, con expresión variable y penetrancia incompleta, es decir, que puede saltar generaciones y simular casos esporádicos<sup>(5)</sup>. Se ha identificado la mutación responsable de muchos casos, en el gen asociado a un tipo de receptor de la superfamilia de los TGF-beta, el BMPR2<sup>(6)</sup>. Los TGF-beta son factores de crecimiento que regulan la diferenciación y apoptosis de muchas líneas celulares, entre ellas el músculo liso vascular, fundamentalmente inhibiendo su crecimiento y proliferación. También se han descrito mutaciones en el gen ALK-1, el cual codifica el receptor tipo I del TGF-beta en pacientes con hipertensión pulmonar y telangiectasia hemorrágica hereditaria<sup>(7)</sup>.

La disfunción endotelial se expresa como un desequilibrio entre agentes vasodilatado-

res y vasoconstrictores. La endotelina 1, potente vasoconstrictor producido por el endotelio, está aumentada en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>(8)</sup> y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Además de su efecto vasoconstrictor, también se ha relacionado con la inducción del remodelado vascular, ya que aumenta la expresión de receptores para la serotonina en las células musculares lisas vasculares, un potente estimulador del crecimiento de estas células. El óxido nítrico, implicado en el mantenimiento de la baja resistencia del circuito vascular pulmonar por su efecto vasodilatador, está disminuido en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>(9)</sup>. Otro vasomodulador afectado por la disfunción endotelial es la prostaciclina. Ésta tiene efectos vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. Además, disminuye su síntesis en las arteriolas pulmonares y se produce vasoconstricción y tendencia a la coagulación dentro de estos vasos en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>(10)</sup>. Otro campo que se ha estudiado es la alteración en los canales de potasio de la célula muscular lisa vascular. Esta alteración produciría una mayor respuesta a las señales vasoconstrictoras que llegan del endotelio, porque se genera un potencial de membrana más alto y una mayor concentración del calcio en las células, el cual tiene un papel central en la vasoconstricción y es, posiblemente, un estímulo para la hiperplasia e hipertrofia del músculo liso<sup>(11)</sup>.

La inflamación puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de algunos tipos de hipertensión pulmonar<sup>(12)</sup>. Es conocida la asociación de hipertensión pulmonar en distintas enfermedades autoinmunes o con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Incluso en algunos casos de lupus sistémico con hipertensión pulmonar severa, se ha comunicado la mejoría de la hipertensión con el tratamiento inmunosupresor. También se han descrito infiltrados inflamatorios alrededor de las lesiones plexiformes de pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Por tanto, la fisiopatología de la hipertensión pulmonar es compleja, con mecanismos

implicados heterogéneos que suponen un reto para encontrar un tratamiento eficaz.

## HISTOPATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

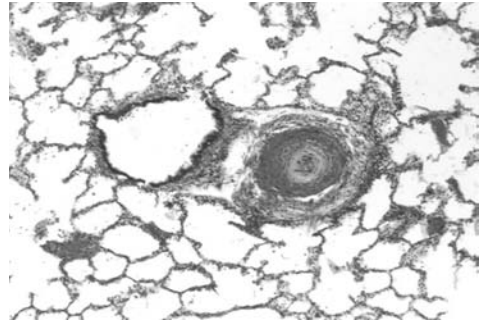
Como hemos visto, la disfunción endotelial, producida por agentes conocidos o desconocidos, conduce a un remodelado de los vasos pulmonares cuya lesión característica es la hipertrofia de las células musculares lisas de la capa media. Este remodelado termina finalmente con un aumento de la presión en la arteria pulmonar. La clasificación clínica actual de la hipertensión arterial (Dana Point, 2008, Tabla 1), se basa en la etiología, datos funcionales y presentación clínica. Pero, además, los estudios histológicos muestran diferencias en la distribución y prevalencia de los cambios vasculares entre los distintos grupos clínicos<sup>(13)</sup>. Los avances en distintos mecanismos genéticos y moleculares, junto con las descripciones de los hallazgos histológicos en la hipertensión pulmonar de diferentes etiologías, pueden contribuir a un conocimiento mayor de las relaciones entre los distintos grupos, las implicaciones pronósticas y las posibles opciones terapéuticas. A continuación describiremos las distintas formas de enfermedad vascular hipertensiva pulmonar.

- *Arteriopatía plexogénica pulmonar*. Son las lesiones vasculares que aparecen en la mayoría de las enfermedades que forman parte del Grupo 1. Inicialmente hay hipertrofia de la capa media y fibrosis laminar concéntrica de la íntima y, cuando éstas progresan, aparecen las lesiones específicas y patognomónicas: las lesiones plexiformes. Su falta no excluye el diagnóstico, ya que la enfermedad podría estar en una fase incipiente<sup>(14)</sup>. La lesión plexiforme es una pequeña lesión arterial, similar a una dilatación, que consiste en un plexo de canalículos, intercalados con tejido conectivo que contiene fibras musculares y miofibroblastos, cuyas luces están tapizadas por células epiteliales. Además, es frecuente encontrar trombos en los

**TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)**

1. Hipertensión arterial pulmonar
  - Idiopática
  - Hereditaria: BMPR2, ALK-1, desconocida
  - Inducida por fármacos o tóxicos
  - Asociada: enfermedades tejido conectivo, infección por VIH, hipertensión portal, cortocircuito sistémico-pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica
  - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomas capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar por cardiopatía del lado izquierdo
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto o multifactorial
  - Trastornos hematológicos: mieloproliferativos, esplenectomía
  - Trastornos sistémicos: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis X, linfangioleiomatosis, neurofibromatosis
  - Trastornos metabólicos: enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas, etc.
  - Cardiopatías congénitas distintas del *shunt* sistémico-pulmonar
  - Otras (obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, etc.)

espacios vasculares de la lesión plexiforme. La lesión avanza con una marcada proliferación miofibroblástica, conformando la fibrosis intimal laminar concéntrica. Al final, la fibrosis domina el proceso y las arterias afectadas se ocluyen casi por completo. En la figura 3 podemos ver una arteria pulmonar muscular ocluida, con unas intensas hipertrofia y proliferación de la capa media y fibrosis laminar concéntrica de la íntima.



**FIGURA 3.** Imagen de una arteria pulmonar muscular obstruida completamente por unas intensas hipertrofia y proliferación de la capa media, y fibrosis laminar concéntrica de la íntima, en un paciente afecto de hipertensión pulmonar. Imagen cedida por la Dra. Renedo, del Departamento de Anatomía Patológica de la Fundación Jiménez Díaz.

- *Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomas capilar pulmonar.* Son las lesiones vasculares que aparecen en las enfermedades raras que forman el Grupo 1'. La enfermedad venooclusiva pulmonar se caracteriza por fibrosis obliterante de venas y vénulas pulmonares, acompañada de congestión del parénquima pulmonar circundante. Éstas son lesiones focales que alternan con zonas sanas<sup>(15)</sup>. La hemangiomas capilar pulmonar histológicamente corresponde a zonas de exuberante proliferación de las células endoteliales, que forman conglomerados de vasos de pared fina, similares a los capilares, que infiltran los septos alveolares y el tejido intersticial de los ejes broncovasculares. A menudo se asocian a hemosiderosis. Con marcadores de remodelado vascular se ha visto que las células endoteliales son diferentes a las lesiones plexiformes<sup>(16)</sup>. Ambas entidades comparten la distribución focal, la presencia de fibrosis y hemosiderosis, y la combinación de obliteración de las vénulas y proliferación capilar<sup>(14)</sup>.
- *Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.* Al nacer se ponen en marcha distintos mecanismos de adaptación para convertir el sistema pulmonar en un circuito

de baja resistencia. En esta rara enfermedad, estos mecanismos fallan y las paredes arteriales pulmonares presentan hiperplasia e hipertrofia de las células musculares lisas, así como un aumento de la matriz extracelular. Finalmente, el proceso acaba en fibrosis intensa. En estos niños se han detectado concentraciones bajas de óxido nítrico<sup>(17)</sup>, que podría explicar la patogenia de la enfermedad.

- *Vasculopatía congestiva pulmonar.* Aparece en las enfermedades del grupo 2 (insuficiencia cardiaca izquierda) y en aquellas enfermedades que producen obstrucción de venas centrales (adenopatías o tumores mediastínicos, mediastinitis fibrosante: Grupo 5). La obstrucción crónica del flujo venoso ocasiona cambios en las venas pulmonares que se asemejan a arterias pulmonares musculares (“arterialización”). Hay congestión pulmonar, edema intersticial y ensanchamiento de los vasos linfáticos. Al progresar aparecen la fibrosis y la hemosiderosis. Estas alteraciones a menudo desaparecen cuando se soluciona la enfermedad cardiológica de base.
- *Vasculopatía hipóxica pulmonar.* Como ya hemos visto, la respuesta a la hipoxia aguda alveolar es una vasoconstricción de los vasos pulmonares que intenta evitar el cortocircuito de las áreas mal ventiladas. Cuando se produce una exposición crónica a la hipoxia, aparecen cambios estructurales en las arterias pulmonares con remodelado y reducción de la cantidad total de arterias pulmonares periféricas<sup>(18)</sup>. La magnitud y las características de estos cambios dependen de la especie, el sexo y el estadio de desarrollo del pulmón en el momento de la exposición a la hipoxia. Además, los cambios que induce la hipoxia crónica son diferentes en función de si se producen en vasos grandes o periféricos. Por otra parte, la exposición a hipoxia crónica induce una respuesta inflamatoria en la pared del vaso<sup>(19)</sup>. Los hallazgos característicos de

la vasculopatía pulmonar hipóxica son la hiperplasia muscular de la capa media, sobre todo en las arterias periféricas, y la neomuscularización de las arteriolas pulmonares<sup>(20)</sup>. En la EPOC, aproximadamente un 10-30% de los pacientes tienen hipertensión pulmonar, generalmente, leve<sup>(21)</sup>. La disfunción endotelial producida por el humo del cigarrillo o algunos elementos inflamatorios se consideran la alteración primaria que inicia la secuencia de la hipertensión pulmonar en esta enfermedad<sup>(22)</sup>.

- *Arteriopatía pulmonar posttrombótica-tromboembólica.* Aproximadamente, el 4% de los pacientes que sufren un tromboembolismo pulmonar sintomático, desarrollan hipertensión pulmonar por la persistencia de una arteriopatía pulmonar posttrombótica<sup>(23)</sup>. La oclusión trombótica de una arteria pulmonar puede ser el resultado de un tromboembolismo o de una trombosis *in situ*, siendo ambos histológicamente indistinguibles. La trombosis *in situ*, sobre todo de las arterias pequeñas, puede aparecer en cualquier enfermedad vascular hipertensiva y en los trastornos fibroinflamatorios del intersticio pulmonar. Histológicamente, los trombos se organizan, constituyendo una masa fibrótica que ocasiona un engrosamiento fibrótico excéntrico de la íntima. El trombo se recanaliza produciendo una o más *neoluces*, formando tabiques fibrosos finos en la luz vascular<sup>(24)</sup>. Éstas son lesiones focales que pueden afectar a arterias de diferentes tamaños. La alteración de los pequeños vasos periféricos se considera la causa principal de la progresión de la hipertensión pulmonar en estos pacientes<sup>(25)</sup>.
- *Otras formas de enfermedad vascular hipertensiva.* Éstas están formadas por diferentes trastornos vasculares desarrollados en función de la enfermedad de base, como la presencia de una vasculitis granulomatosa en casos de sarcoidosis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Weir EK, Aarcher SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels. *Faseb J*. 1995; 9: 183-9.
2. Wu T, Kaiser B. High altitude adaptation in Tibetans. *High Alt Med Biol*. 2006; 7: 193-208.
3. Caraballo Fonseca JC, Martínez Balsano CD, Sánchez de León R. Disfunción endotelial en la hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41: 389-92.
4. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004; 109: 159-65.
5. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129: 194-7.
6. Deng ZM, Morse JH, Slegler SL. Familial primary pulmonary hypertension (gen PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor II gene. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 637-44.
7. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001; 345: 325-34.
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lung of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-39.
9. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995; 333: 214-21.
10. Tuder R, Cool C, Geraci M, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lung from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1925-32.
11. Yuan L, Aldinger A, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998; 98: 1400-06.
12. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2003; 22: 358-63.
13. Stewart S, Rassl D. Advances in the understanding and classification of pulmonary hypertension. *Histopathology*. 2009; 54: 104-16.
14. Mooi WJ, Grünberg K. Histopathology of pulmonary hypertensive diseases. *Curr Diagnost Pathol*. 2006; 12: 429-40.
15. Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1964-73.
16. Sullivan A, Chmura K, Cool CD, et al. Pulmonary capillary hemangiomas: an immunohistochemical analysis of vascular remodeling. *Eur J Med Res*. 2006; 11: 187-93.
17. Dakshinamurti S. Pathophysiologic mechanisms of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 39: 492-503.
18. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, et al. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2042-55.
19. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res*. 2006; 99: 675-91.
20. Mathai SC, Girgis RE. Pulmonary hypertension related to respiratory diseases. *Clin pulm Med*. 2007; 14: 286-95.
21. Elwing J, Panos RJ. Pulmonary hypertension associated to COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2008; 3: 55-70.
22. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008; 134: 808-14.
23. Pengo V, Lesing AW, Prins MH, et al. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2257-64.
24. Hoeper MM, Mayer E, Simmoneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 113: 2011-20.
25. Galiè N, Kim NH. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3: 571-6.

# PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

Juan Manuel Díez Piña

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) tradicionalmente ha sido considerada como un proceso de vasoconstricción y en los últimos años se han ido implicando factores de crecimiento y alteraciones en mecanismos de apoptosis. Esta enfermedad tiene una biopatología multifactorial que incluye varios tipos de células y varios procesos bioquímicos distintos (Tabla 1). Aún no se conocen bien las interacciones entre estos mecanismos que desencadenan y hacen progresar los procesos patológicos. La clásica explicación ha sido la interacción entre predisposición genética y factores de riesgo que pueden inducir cambios en diferentes células (células musculares lisas, endoteliales, inflamatorias y plaquetas) y en la matriz extracelular de la microcirculación pul-

monar. El desequilibrio entre factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores frente a los mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores puede iniciar y, posteriormente, perpetuar, procesos como la vasoconstricción, la proliferación, la trombosis y la inflamación de la microcirculación pulmonar<sup>(1)</sup>. Estos mecanismos son los que causan el inicio y progresión de los cambios patológicos obstructivos típicos de la HAP. Como consecuencia, aumenta la resistencia vascular pulmonar (RVP), que conduce a una sobrecarga del ventrículo derecho y, finalmente, a la insuficiencia cardíaca y muerte.

Vamos a repasar en este capítulo los factores implicados en la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar, revisando los diferentes mecanismos celulares y moleculares,

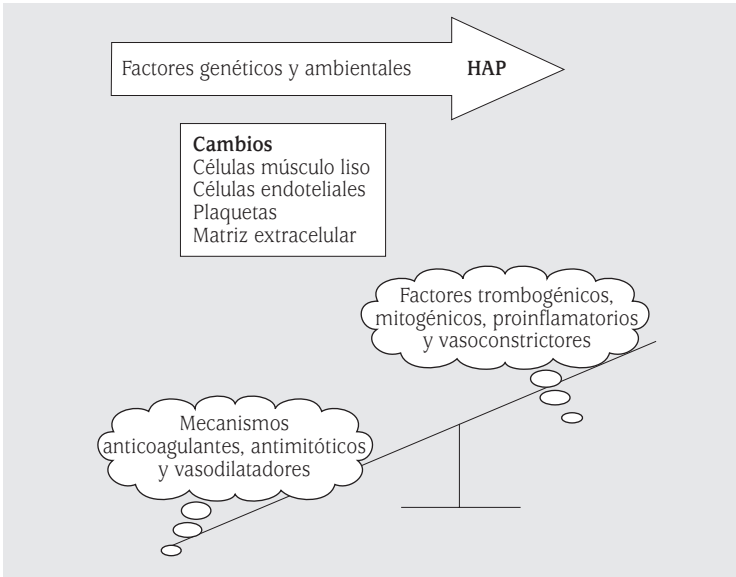


FIGURA 1. Biopatología multifactorial de la HAP.

**TABLA 1. Factores promotores, mecanismos celulares y moleculares implicados en la patogenia de la HAP**

Factores ambientales	Factores genéticos	Sustancias vasoactivas		Remodelado vascular	Sustancias inflamatorias	Coagulación
		VD	VC			
Hipoxia	BMPR2	NO	ET-1 endotelial	Proliferación	IL-1 coagulación	Alteración cascada
Anorexígenos	ALK-1	PGI-2	TxA2	Inhibición apoptosis	IL-6	Disfunción plaquetaria
Aceite tóxico	5-HT	VIP	5-HT	Aumento matriz extracelular	OPG	
VIH			Canales K <sup>+</sup>	VEGF	Otros	
Otros						

*VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; BMPR-2: gen del receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso; ALK-1: gen de la activina-cinasa "receptor-like" tipo 1; 5-HT: serotonina; NO: óxido nítrico; PGI-2: prostaciclina; VIP: péptido intestinal vasoactivo; ET-1: endotelina 1; TxA2: tromboxano A2; K<sup>+</sup>: potasio; VEGF: factor de crecimiento vascular del endotelio; IL-1: interleucina 1; IL-6: interleukina 6; OPG: osteoprotegerina.*

y los sustratos genéticos conocidos hasta ahora<sup>(2)</sup>.

### VASOCONSTRICCIÓN

La vasoconstricción es uno de los primeros componentes de la hipertensión pulmonar, y guarda relación con disfunción del endotelio y con función anormal de los canales de potasio en las células del músculo liso.

### Efectos vasculares

El endotelio vascular detecta variaciones del flujo de la luz vascular y genera estímulos que afectan al tono de las células del músculo liso. Si estos estímulos se mantienen en el tiempo, pueden originar el remodelado de dichas células<sup>(3)</sup>.

### Sustancias vasodilatadoras

El óxido nítrico (NO) es un potente vasodilatador pulmonar, un inhibidor de la activación de las plaquetas y de la proliferación de las células del músculo liso. Su síntesis está mediada por la familia de las enzimas de la

NOS (e-NOS). La isoforma endotelial eNOS está regulada por multitud de factores vasoactivos y por estímulos fisiológicos, como la hipoxia, inflamación y estrés oxidativo. Los pacientes con HAP tienen una disminución de la expresión de la enzima óxido nítrico-sintasa, lo que conduce a vasoconstricción y proliferación celular, así como a un incremento en la apoptosis de células endoteliales<sup>(4)</sup>.

La prostaciclina (PGI2) activa la vía independiente de la adenosina monofosfato ciclasa (cAMP), y actúa como vasodilatador, factor antiproliferativo del músculo liso vascular e inhibidor de la activación y agregación de las plaquetas. Los niveles de prostaciclina y la actividad de la prostaciclina sintetasa están disminuidos en pacientes con HAP<sup>(5)</sup>.

Otros factores vasodilatadores que se han implicado en la patogenia de la HAP cuando son deficitarios son: el péptido intestinal vasoactivo (VIP), vasodilatador pulmonar que también inhibe la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas vasculares<sup>(6,7)</sup>; el monóxido de carbono (CO),

cuya enzima de producción hemoxygenasa 1 (HO-1) está relacionada con el desarrollo de HAP cuando es deficitaria; y el sulfito de hidrógeno (H<sub>2</sub>S), que es también inhibidor de la proliferación vascular.

### **Sustancias vasoconstrictoras**

La endotelina 1 (ET-1) se expresa en las células endoteliales del pulmón y es un mediador vascular en la HAP, ya que es un potente vasoconstrictor y un agente mitogénico de células musculares lisas vasculares. Esta acción mitogénica se produce a través de los receptores A como de los receptores B, siendo el primero el responsable de la mitogénesis en arterias principales, mientras que en las arterias de resistencia están ambos implicados. Esta vasoconstricción, la mitogénesis y el remodelado vascular resultante, provocan cambios hemodinámicos importantes en la circulación pulmonar. En plasma de animales y humanos con HAP se han podido detectar niveles elevados de ET-1<sup>(8)</sup>.

El tromboxano A<sub>2</sub> (TxA<sub>2</sub>) es un derivado araquidónico que aumenta la vasoconstricción y activa las plaquetas. En orina de pacientes con HAP se han visto niveles bajos de un producto de la degradación de la prostaciclina (6-keto-prostaciclina F<sub>2</sub> alfa), así como un aumento de las concentraciones de un metabolito del TxA<sub>2</sub>, tromboxano B<sub>2</sub><sup>(5)</sup>.

La serotonina (5-HT) se codifica en el gen del cromosoma 17q11.2 y se expresa en varios tipos de células, como neuronas, plaquetas y células endoteliales y de músculo liso de arteria pulmonar. Los niveles de expresión en pulmón son mucho mayores que en cerebro, lo cual sugiere que modificaciones en su expresión pueden tener consecuencias directas en la función de las células musculares lisas de la arteria pulmonar.

Existen estudios que han comprobado cómo la serotonina promueve el desarrollo de HAP hipóxica mediante el estímulo de crecimiento de células musculares lisas de la arteria pulmonar<sup>(9)</sup>.

También se ha publicado que la expresión del gen de la serotonina está incrementada

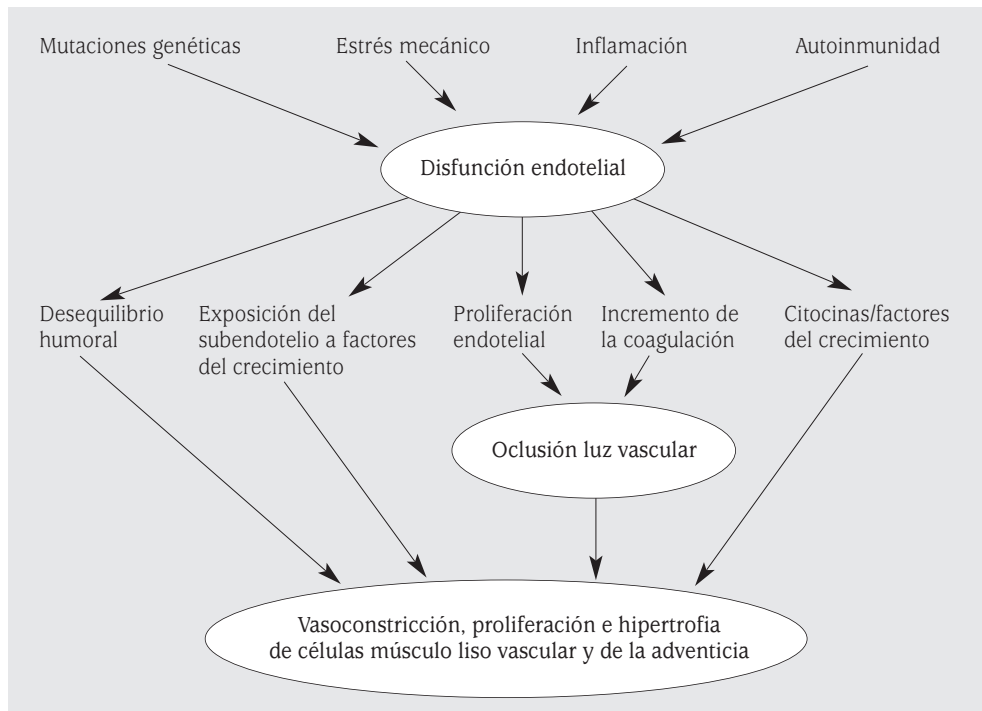
en arterias pulmonares remodeladas de animales con HAP secundaria a exposición crónica a hipoxia<sup>(10)</sup>. Además, se ha visto que ratones con modificaciones en el gen de la serotonina desarrollan HAP hipóxica menos severa que aquellos a los que no se les modifica<sup>(11)</sup>.

Eddahibi y cols. encontraron que las células del músculo liso de arteria pulmonar crecen más rápido cuando son estimuladas con serotonina y que estos efectos eran debidos a la mayor expresión del transportador de serotonina. En este mismo estudio se comprueba que este efecto se reduce cuando se usan inhibidores de la serotonina. La expresión de serotonina estaba incrementada en cultivos de células del músculo liso de la arteria pulmonar, en plaquetas y pulmones de pacientes con HAP, sobre todo en la media de arterias pulmonares engrosadas y en las lesiones "en bulbo de cebolla"<sup>(12)</sup>.

### **Canales de potasio**

El potencial transmembrana de reposo del músculo liso vascular se regula a través del potasio mediante canales voltaje-dependientes. La despolarización de estos canales provoca una despolarización celular, incrementando el calcio citoplasmático por apertura de los canales del calcio, lo que conlleva a vasoconstricción pulmonar, proliferación celular e inhibición de la apoptosis<sup>(13)</sup>.

Un defecto en los canales de potasio en células del músculo liso puede ser el mecanismo desencadenante y de mantenimiento en la vasoconstricción pulmonar de pacientes con HAP primaria. Yuan y cols. demostraron que la función de los canales de potasio voltaje-dependientes en las células del músculo liso de las arterias pulmonares de pacientes con HAP primaria está inhibida en comparación con los pacientes con HAP secundaria. Esta inhibición origina una despolarización de la membrana y un incremento del calcio citoplasmático, con las consecuencias referidas anteriormente<sup>(14)</sup>. Además, este incremento del calcio intracitoplasmático se relaciona con



**FIGURA 2.** Mecanismos de disfunción endotelial y remodelado vascular en HAP. Modificado de Budhiraja et al<sup>(19)</sup>.

el desarrollo y mantenimiento de la HAP, ya que se ha visto que el 26% de los pacientes con HAP primaria presentan reducciones en la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular en respuesta a bloqueantes de los canales del calcio<sup>(15)</sup>.

Se han identificado subtipos de canales de K<sup>+</sup> en células musculares de la arteria pulmonar que se inhiben ante el estímulo hipóxico, lo cual podría estar en el origen de la HAP de algunas enfermedades<sup>(16)</sup>.

También en la HAP secundaria a hipoxia crónica se ha implicado a los canales de K<sup>+</sup>, como se ha visto en células musculares lisas de arteria pulmonar cultivadas en las que existía una disminución del ARNm y de la expresión de las subunidades  $\alpha$  de los canales, lo que provocaba una reducción en el flujo de iones<sup>(17)</sup>.

Se ha demostrado igualmente implicación de los canales de K<sup>+</sup> en la HAP secundaria a fármacos anorexígenos, ya que existe una

menor expresión de los mismos en las arterias pulmonares de estos pacientes<sup>(18)</sup>.

### Disfunción endotelial

La disfunción endotelial juega un papel fundamental en los cambios estructurales que se producen en la vasculatura pulmonar. Un endotelio dañado provoca una exposición del tejido vascular subyacente a factores circulantes que pueden originar mayores cambios patológicos. La disfunción endotelial también puede tener consecuencias adversas para la hemostasia pulmonar, alterando la producción de factores anticoagulantes (Fig. 2)<sup>(19)</sup>.

La permeabilidad de las células endoteliales puede verse alterada por daño directo, por excesiva producción del factor de crecimiento del endotelio vascular por el epitelio alveolar en respuesta a hipoxia, o por mediadores inflamatorios, como citocinas y oxidantes.

El endotelio vascular contribuye al mantenimiento de la coagulabilidad mediante la elaboración de sustancias como factores humorales, heparina, trombomodulina, activador tisular del plasminógeno, activador del plasminógeno tipo urocinasa, y el factor de von Willebrand. Por tanto, una disfunción del mismo contribuye a la formación de procesos trombóticos.

Determinados estímulos, como pequeñas grietas en el endotelio debidas a un flujo sanguíneo pulmonar aumentado, hipoxia alveolar, mutaciones genéticas (BMPPR-2, ALK-1) o fenómenos inflamatorios, pueden producir una activación endotelial. Esta activación originaría una proliferación de células endoteliales, un incremento de la coagulabilidad, liberación de factores de crecimiento y desbalance entre éstos y mediadores vasoactivos, y una exposición del subendotelio a factores de crecimiento solubles. Como consecuencia, se produce una obliteración de la luz vascular que origina una vasoconstricción, hipertrofia y proliferación de la adventicia y del músculo liso arterial.

El reflejo patológico de la disfunción endotelial es la lesión plexiforme, una proliferación de células endoteliales que aparece en hipertensión pulmonar idiopática (HAPI) y que parece tener un origen monoclonal. Estas lesiones, no sólo se ven en la HAPI, sino que también se pueden ver en HAP secundarias a malformaciones cardíacas o secundarias a colagenopatías. En estas lesiones se pueden apreciar marcadores de angiogénesis, como el factor de crecimiento endotelial (VEGF)<sup>(20)</sup>.

## REMODELADO VASCULAR

### Capa íntima

El remodelado de la capa íntima puede ser el resultado de daño endotelial y posterior activación de la migración de células musculares lisas, depósito de matriz extracelular y proliferación endotelial.

El factor de crecimiento endotelial (VEGF) es un factor mitogénico específico de la célula

endotelial, y un factor angiogénico que en la circulación pulmonar se une a las células endoteliales mediante dos tipos de receptores, el VEGF-R1 (FLT) y VEGF-R2 (KDR). En la HAP están aumentados tanto la expresión del VEGF como los receptores VEGF-R1 en el endotelio pulmonar, y VEGF-R2 en las lesiones plexiformes<sup>(20)</sup>. Estos hallazgos también se han observado en pulmones sometidos a hipoxias aguda y crónica<sup>(21)</sup>.

En la HAPI, la progresión de las células endoteliales hacia lesiones plexiformes y concéntricas puede deberse a mutaciones en genes supresores, como el gen del receptor 2 de la proteína morfogénica ósea (BMPPR2) (ver apartado: "Mutaciones genéticas"), que también se expresa en lesiones plexiformes y en arterias pulmonares remodeladas de pacientes con HAPI<sup>(22)</sup>.

El VEGF, la ET-1 y la survivina están presentes en las lesiones plexiformes y podrían influir aumentando la proliferación de células endoteliales y musculares lisas, o disminuyendo su apoptosis. Además, en estas lesiones están disminuidos factores como la NOS, la PGI2-sintasa y proteínas de supresión tumoral, como la caveolina 1 (CAV-1).

### Capa media

El remodelado de la capa media incluye: presencia de hiperplasia e hipertrofia de la capa muscular; inhibición de la apoptosis celular de la capa muscular y acúmulo de la matriz extracelular.

La hipoxia causa HAP al inducir hipertrofia y metaplasia de células precursoras potenciales, como los pericitos, apareciendo así músculo liso en arterias precapilares que habitualmente no tienen capa muscular<sup>(23)</sup>.

Los déficits del receptor gamma activado del peroxisoma (PPAR- $\gamma$ ) y de la apoproteína E (apo-E) se han relacionado con la resistencia a la insulina, y esta resistencia puede ser un factor que predisponga a HAP. En pacientes con HAPI se ha comprobado una menor expresión de PPAR- $\gamma$ . También existen evidencias que relacionan al factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) con la pato-

genia de la HAP. Este factor produce proliferación y migración de células musculares lisas vasculares. Se ha visto también que el receptor de PDGF está sobre-expresado en el tejido pulmonar de pacientes con HAP<sup>(24)</sup>.

### **Adventicia y matriz extracelular**

Los fibroblastos de la adventicia son capaces de diferenciarse en células musculares lisas ante determinados estímulos de estrés, como la hipoxia, monocrotalina y otros, y así migrar hacia la capa media remodelada. Además, también pueden secretar factores de crecimiento que activan la proliferación de células musculares lisas, permiten el reclutamiento de células progenitoras de la médula ósea y crean un nicho favorable para la expansión de los nuevos vasos<sup>(24)</sup>.

El aumento de depósito de proteínas del tejido conectivo (colágeno y elastina) se ha relacionado con el aumento de la capa media de las arterias pulmonares musculares, causante de una reducción de la luz vascular<sup>(24)</sup>.

### **CÉLULAS INFLAMATORIAS Y PLAQUETAS**

Determinadas células inflamatorias, como macrófagos y linfocitos, están aumentadas en lesiones plexiformes de los vasos de HAP. Un importante porcentaje de pacientes con HAP presentan niveles elevados de anticuerpos anti-nucleares, de citocinas proinflamatorias (IL-1 y -6) y una mayor expresión pulmonar del factor de crecimiento plaquetario y de la proteína 1- $\alpha$  de macrófagos. Esto proporciona una evidencia de un componente de autoinmunidad y/o inflamación activa<sup>(25,26)</sup>.

Existe en la bibliografía evidencia de un componente inflamatorio sistémico en la HAP, tal y como se puede ver en el estudio de Balabanian y cols., que encontraron niveles significativamente elevados de varios marcadores inflamatorios (factor de vonWillebrand, P-selectina, CD25, etc.) en pacientes con HAP grave frente a controles<sup>(27)</sup>.

La osteoprotegerina (OPG) es una glicoproteína de 60 kDa que pertenece a la superfamilia del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-

$\alpha$ ). Se expresa y se produce en varios tejidos que incluyen el corazón y el pulmón. Esta proteína está modulada por proteínas morfogenéticas de hueso (BMP), serotonina e interleucina-1. En un reciente estudio, Lawrie y cols. han realizado estudios inmunohistoquímicos de lesiones de HAP y han demostrado un incremento en la expresión de la osteoprotegerina, así como niveles aumentados de la misma en plasma de pacientes con HAP idiopática. En este mismo trabajo se demuestra que: la OPG recombinante estimula la proliferación y migración de células del músculo liso de la arteria pulmonar *in vitro*; la disminución de la función de BMP-R2 aumenta la secreción de OPG; y que la serotonina e IL-1 aumentan la secreción de OPG. Así demuestran que la OPG está aumentada en HAP y que puede regular la proliferación y migración de células musculares lisas de la arteria pulmonar, jugando así un papel importante en la patogénesis de la HAP<sup>(28)</sup>.

### **ANOMALÍAS PROTROMBÓTICAS**

Las alteraciones de la coagulación de la HAP pueden ser debidas a la disfunción endotelial, a alteraciones en la cascada de la coagulación y a una función plaquetaria alterada. Las lesiones trombóticas son frecuentes en la HAP, apareciendo entre un 20 y un 56 % de pacientes con HAP esporádica o hereditaria, pudiendo encontrarse en cualquier tipo de HAP grave. Existe suficiente evidencia de que, en pacientes con HAP, se producen fenómenos de coagulación intravascular, detectándose niveles plasmáticos elevados de fibrinopéptido A y dímero-D. De la misma forma, la actividad procoagulante y fibrinolítica del endotelio pulmonar está alterada en la HAP, como se comprueba al detectar niveles altos del factor de von Willebrand y del inhibidor tipo 1 del activador del plasminógeno. Tanto la HAP como otras formas de hipertensión pulmonar comparten la diátesis protrombótica descrita ampliamente en la literatura<sup>(29)</sup>. Este estado protrombótico puede contribuir a la progresión de la HAP.

Cada vez está más aceptado que las anomalías vasculares de la HAP provocan una

liberación de factores procoagulantes, factores vasoactivos (tromboxano A<sub>2</sub>, el factor activador de plaquetas, serotonina) y mediadores mitogénicos (factor del crecimiento derivado de las plaquetas, TGF- $\beta$  y VEGF) por parte de las plaquetas. No obstante, no acaba de quedar claro si la disfunción plaquetaria y la trombosis son realmente causa o consecuencia de la enfermedad<sup>(50)</sup>.

Los pacientes con HAPI grave pueden presentar trombocitopenia, lo cual se ha relacionado con la formación de agregados plaquetarios secundarios a la activación de las plaquetas por el endotelio<sup>(51)</sup>. La plaquetopenia suele asociarse a hemólisis microangiopática que se produce por depósitos de fibrina en las lesiones plexiformes.

### MUTACIONES GENÉTICAS

La mutación del gen que codifica el receptor tipo 2 de las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPR2) constituye el factor con mayor predisposición genética a padecer HAP. Este gen pertenece a la superfamilia del factor- $\beta$  transformador de crecimiento y está involucrado en el control de la proliferación vascular celular. Mutaciones en este gen son responsables de alteraciones en la transducción de las proteínas morfogenéticas del hueso, que conllevan a la proliferación de células musculares lisas en las arterias pulmonares. No obstante, la penetrancia es baja (en torno al 20%) y se desconocen aún los factores implicados en el inicio de la enfermedad y en el mecanismo molecular, que justifica la responsabilidad de la mutación de BMPR2 en el desarrollo de la misma. En la hipertensión pulmonar arterial familiar se detectan mutaciones de este gen en al menos el 70% de los casos, habiéndose descrito ya hasta 140 mutaciones<sup>(52,53)</sup>.

Estas mutaciones también pueden ser detectadas en casos esporádicos en un porcentaje que varía entre el 10 y 25%. El estudio más amplio es el que incluía a 99 pacientes, de los cuales 11 eran portadores de la mutación<sup>(54)</sup>. En porcentajes menores se han visto en HAP en pacientes con enfermedad

congénita cardiaca (6%)<sup>(55)</sup> y casos asociados a fármacos anorexígenos<sup>(56)</sup>. Por contra, no se han visto mutaciones en pacientes con HAP asociada a esclerodermia<sup>(57)</sup> o SIDA<sup>(58)</sup>.

Otras alteraciones genéticas descritas en la literatura son las del gen de la activina-kinasa "receptor-like" tipo 1 (ALK-1), que se encuentra en el cromosoma 12q13, cromosoma en el que se encuentran también las alteraciones genéticas de pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria. Estas mutaciones genéticas serían responsables de la dilatación vascular característica de la telangiectasia y de la obstrucción de arterias pulmonares de pequeño calibre de la HAP<sup>(59)</sup>.

La variante alélica-L del gen promotor de serotonina se asocia con sobreexpresión de serotonina y mayor crecimiento de células de músculo liso de arterias pulmonares. Además, esta mutación estaba presente en la forma homocigótica en el 65% de los pacientes, y sólo en 27% de controles. Por lo tanto, estos hallazgos sugieren que la serotonina tiene un papel activo en la patogénesis de HAP primaria y que los polimorfismos de la misma le proporcionan susceptibilidad a padecerla<sup>(11)</sup>.

### CONCLUSIONES

Existen múltiples mecanismos celulares, moleculares y genéticos, implicados en el proceso de instauración y mantenimiento de la HAP, sin que se conozca aún bien la interacción entre ellos. Estos mecanismos originan un desequilibrio entre factores trombogénicos, mitogénicos, proinflamatorios y vasoconstrictores, por un lado, frente a mecanismos anticoagulantes, antimitóticos y vasodilatadores, por otro.

Es preciso conocer mejor estos mecanismos para desarrollar moléculas que actúen directamente sobre ellos y controlar la progresión de la enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hyper-

- tension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25: 2243-78.
2. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006; 114: 1417-31.
  3. Voelkel NF, Tuder RM. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: a model for what human disease? *J Clin Invest* 2000; 106: 733-8.
  4. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1995; 333: 214-21.
  5. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 70-5
  6. Cox CP, Linden J, Said SI. VIP elevates platelet cyclic AMP (AMPC) levels and inhibits in vitro platelet activation induced by platelet-activating factor (PAF). *Peptides*. 1984; 5: 325-8.
  7. Petkov V, Mosgoeller W, Zieske R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2003; 111:1339-46.
  8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-9.
  9. Eddahibi S, Raffestin B, Pham I, et al. Treatment with 5-HT potentiates development of pulmonary hypertension in chronically hypoxic rats. *Am J Physiol*. 1997; 272: 1173-81.
  10. Eddahibi S, Fabre V, Boni C, et al. Induction of serotonin transporter by hypoxia in pulmonary vascular smooth muscle cells. Relationship with the mitogenic action of serotonin. *Circ Res*. 1999; 84: 329-36.
  11. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, et al. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest*. 2000; 105: 1555-62.
  12. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2001;108:1141-50.
  13. Yuan XJ. Voltage-gated K<sup>+</sup> currents regulate resting membrane potential and [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in pulmonary arterial myocytes. *Circ Res*. 1995; 77: 370-8.
  14. Yuan JX, Aldinger AM, Juhaszova M, et al. Dysfunctional voltage-gated K<sup>+</sup> channels in pulmonary artery smooth muscle cells of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1998; 98: 1400-6.
  15. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76-81.
  16. Archer SL, Weir EK, Reeve HL, et al. Molecular identification of O<sub>2</sub> sensors and O<sub>2</sub>-sensitive potassium channels in the pulmonary circulation. *Adv Exp Med Biol*. 2000; 475: 219-40.
  17. Takimoto K, Fomina AF, Gealy R, et al. Dexamethasone rapidly induces Kv1.5 K<sup>+</sup> channel gene transcription and expression in clonal pituitary cells. *Neuron*. 1993; 11: 359-69.
  18. Wang J, Juhaszova M, Conte JV Jr, et al. Action of fenfluramine on voltage-gated K<sup>+</sup> channels in human pulmonary-artery smooth-muscle cells. *Lancet*. 1998; 352: 290.
  19. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004; 109: 159-65.
  20. Tuder RM, Chacon M, Alger L, et al. Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. *J Pathol*. 2001; 195: 367-74.
  21. Tuder RM, Flook BE, Voelkel NF. Increased gene expression for VEGF and the VEGF receptors KDR/Flk and Flt in lungs exposed to acute or to chronic hypoxia. Modulation of gene expression by nitric oxide. *J Clin Invest*. 1995; 95: 1798-807.
  22. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation*. 2002; 105: 1672-8.
  23. Meyrick B, Reid L. Hypoxia and incorporation of 3H-thymidine by cells of the rat pulmonary arteries and alveolar wall. *Am J Pathol*. 1979; 96: 51-70.
  24. Sala E, Palou A, Carrera M. Mecanismos patogénicos en la hipertensión pulmonar. En: Sueiro A, Gaudó J, ed. *Tratado de hipertensión pulmonar*. Barcelona: Ars Medica; 2009. p. 37-54.
  25. Yamaguchi K, Kinoshita M, Goto M, et al. Characterization of structural domains of human osteoclastogenesis inhibitory factor. *J Biol Chem*. 1998; 273: 5117-23.

26. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, et al. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2003; 22: 358-63.
27. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419-25.
28. Lawrie A, Waterman E, Southwood M, et al. Evidence of a role for osteoprotegerin in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Am J Pathol.* 2008; 172: 256-64.
29. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 13S-24S.
30. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med.* 200; 22: 451-8.
31. Lopes AA, Maeda NY, Almeida A, et al. Circulating platelet aggregates indicative of in vivo platelet activation in pulmonary hypertension. *Angiology.* 1993; 44: 701-6
32. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-beta type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat.* 2006; 27: 121-32.
33. Cogan JD, Pauculo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 174: 590-8.
34. Koehler R, Grünig E, Pauculo MW, et al. Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet.* 2004; 41: 127.
35. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WP, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J.* 2004; 24: 371-4.
36. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J.* 2002; 20: 518-23.
37. Morse J, Barst R, Horn E, et al. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor 2 mutations. *J Rheumatol.* 2002; 29: 2379-81.
38. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 1433-9
- 39.- Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001; 345: 325-34.



# DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN, EPIDEMIOLOGÍA Y GENERALIDADES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

*José Javier Jareño Esteban, José Ignacio de Granda Orive,  
José Francisco Villegas Fernández*

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave, poco frecuente, de baja prevalencia e incidencia, según lo han confirmado los registros y estudios epidemiológicos realizados en diferentes países: EE.UU., Francia, Escocia (RU), China, etc. Desde su descripción por Dresdale en 1954, conocemos que es una enfermedad con cierta tendencia familiar y actualmente disponemos de información y de las bases genéticas de la enfermedad. La clínica es inespecífica y su diagnóstico se realiza mediante procedimientos hemodinámicos, encontrándose, en general, los pacientes en una fase avanzada de la enfermedad. La HAP predomina en mujeres y con base familiar, estando el 75% de los pacientes diagnosticados en clase funcional III-IV de la OMS. Los pacientes con HAP presentan un mal pronóstico a corto-medio plazo si no se realiza una intervención terapéutica. La HAP idiopática es la entidad más frecuente, seguidas de procesos asociados como la HAP de origen tromboembólico, asociadas a conectivopatías, hipertensión portal, HIV, tóxicos, etc. El reciente IV Simposio Internacional de HP de Dana-Point (California), febrero de 2008, ha establecido una nueva clasificación de la HAP, así como modificaciones en la estrategia del tratamiento, que recoge los avances terapéuticos en esta enfermedad, basado en niveles de evidencia científica.

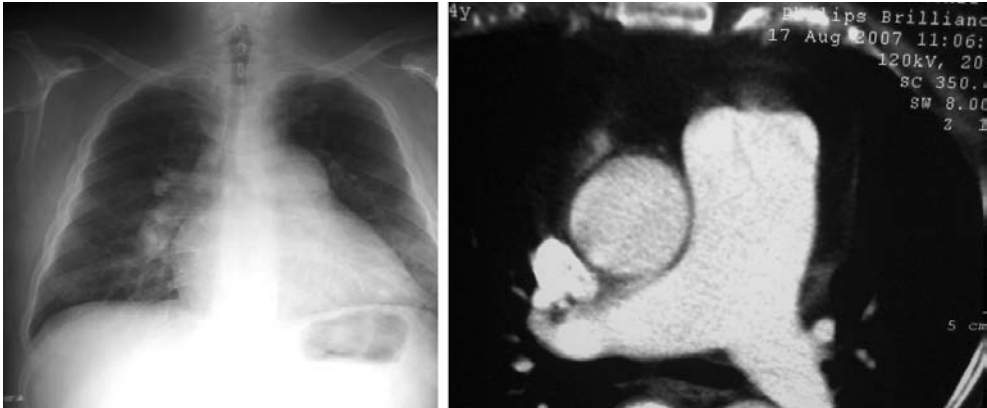
## INTRODUCCIÓN

La circulación pulmonar presenta unas características muy diferentes a la circulación

sistémica, siendo un sistema de baja resistencia y baja presión, con gran distensibilidad vascular y escaso control vasomotor. La resistencia vascular pulmonar están muy disminuidas y representan casi un sexto de la resistencia vascular sistémica, la presión arterial media pulmonar en un sujeto sano es de 13 mmHg, con intervalo entre 22/8 mmHg.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad infrecuente, progresiva, asociada a mal pronóstico y elevada mortalidad. La supervivencia media tras el diagnóstico en los pacientes no tratados se sitúa en una media de edad inferior a los tres años. La introducción de nuevos tratamientos antihipertensivos pulmonares desde la década de los años noventa, ha mejorado la supervivencia y la esperanza de vida en estos pacientes, pero su pronóstico a largo plazo conlleva una elevada mortalidad próxima al 30% a los tres años.

La aparición de HAP se asocia a un incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP), con elevación de la presión vascular en la circulación pulmonar y fallo del corazón derecho y muerte del paciente. La HAP se caracteriza por importantes cambios en la vascularización pulmonar que conducen a un remodelado progresivo de la pared de las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibres, apreciándose: fibrosis concéntrica de la íntima, hipertrofia de la capa media, engrosamiento de la adventicia, incremento de la muscularización arteriolar y desarrollo de fenómenos trombóticos locales, con degeneración fibrinoide y reducción del lecho vascular pulmonar<sup>(1,2)</sup>.



**FIGURA 1.** Rx y TC de tórax con presencia de hipertensión arterial pulmonar. Se aprecia el incremento de tamaño y dilatación de las arterias pulmonares.

## DEFINICIÓN

La HAP en el individuo adulto y en situación de reposo se define como una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor de 25 mmHg, siendo la presión 1.1 Hpt precapilar pulmonar normal (PCP < 15 mmHg). Durante el ejercicio, la PAPm se incrementa levemente, pero habitualmente no supera los 30 mmHg<sup>(1)</sup>.

La HAP es una enfermedad infrecuente, progresiva, asociada a mal pronóstico y elevada mortalidad. La supervivencia media tras el diagnóstico en los pacientes no tratados se sitúa en una media de edad inferior a los tres años. La introducción de nuevos tratamientos antihipertensivos pulmonares desde la década de los años noventa, ha mejorado la supervivencia y la esperanza de vida en estos pacientes, pero su pronóstico a largo plazo conlleva una elevada mortalidad próxima al 30% a los tres años (Fig. 1).

## CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Existen muchas clasificaciones de la HP que han ido apareciendo a lo largo del tiempo y que han surgido con los avances y progresos científicos de esta enfermedad<sup>(2)</sup>.

### Clasificación anatómica de hipertensión pulmonar

Esta clasificación está basada en criterios de localización anatómica del lecho vascular

afectado por la HP. Se establecen tres categorías:

- **HP precapilar-capilar.** Relacionada con alteraciones del lecho arterial y capilares pulmonares.
- **HP postcapilar.** Relacionadas con cardiopatías del corazón izquierdo y/o enfermedad venooclusiva
- **HP con vasoconstricción pulmonar sin lesión anatómica.** Por ej., HP por altitud y secundaria a alteraciones de la V/Q.

### Clasificación fisiopatológica de la hipertensión pulmonar

La primera clasificación fisiopatológica de la HP fue realizada por Wood<sup>(4)</sup> y publicada en 1968. Es una clasificación universalmente aceptada, sencilla, memorizable y fácilmente aplicable a la práctica clínica. Es una clasificación basada en criterios fisiopatológicos de incremento de la presión pulmonar. Establece seis categorías o grupos, que brevemente comentaremos:

- **HP pasiva.** Está producida por una elevación secundaria de la presión vascular en el territorio venoso pulmonar. Se incluyen en este grupo las entidades asociadas con enfermedades cardiacas del lado izquierdo por elevación de la presión media de la aurícula izquierda.
- **HP hipercinética.** En este grupo se incluyen las entidades asociadas con elevación

de la presión pulmonar por aumento del flujo pulmonar, como los cortocircuitos sistémico-pulmonares.

- **HP obstructiva-obliterativa.** Existe en estos casos una obstrucción del lecho vascular y reducción efectiva de la luz. Son ejemplos de este grupo la HP tromboembólica.
- **HP vasoconstrictiva.** El mecanismo fundamental es la vasoconstricción vascular reversible, demostrada mediante estudio hemodinámico y test de vasodilatador. Ejemplos de este grupo son la HP asociada a la altitud y secundaria a trastornos de ventilación-perfusión.
- **HP reactiva.** Producida en situaciones en que la resistencia vascular pulmonar se eleva de forma fija y constante, observándose en situaciones de HP pasiva, hipercinética o vasoconstrictiva.
- **HP primaria o idiopática.** Situaciones de HP sin identificar la causa o tras la exclusión de otras entidades responsables. Con posterioridad a esta clasificación, algunos autores han introducido otra entidad conocida como –HP poligénica– que englobaría las entidades en las cuales hay varios mecanismos fisiopatológicos implicados<sup>(5)</sup>.

### Clasificación diagnóstica de la hipertensión pulmonar

Desde una visión diagnóstica y a lo largo de los últimos cuarenta años se han realizado varias clasificaciones de la HP, que responde a la necesidad de incorporar a la misma, los avances científicos que se han ido produciendo en los últimos años. Como resumen de esta evolución, seguidamente comentaremos las diferentes clasificaciones y los cambios experimentados en las mismas.

#### Clasificación de la OMS (Ginebra-Suiza)

La primera clasificación de la HP fue publicada por la OMS en 1973. En la década de los sesenta y a raíz de la epidemia de casos con HAP que aconteció en Europa y Norteamérica por la administración del anorexígeno-aminorex, cre-

ció el interés por el estudio de la HP, realizándose el primer consenso auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Ginebra (Suiza), estableciéndose las bases de una nueva clasificación. Las principales conclusiones obtenidas del consenso OMS estuvieron relacionadas con la necesidad de establecer una clasificación clínica nueva, diferenciada de la clasificación histológica.

Respecto a esta última, se consensuó establecer tres patrones histopatológicos: la arteriopatía plexogénica, la tromboembólica y la venooclusiva. Finalmente se decidió fomentar y crear registros internacionales para el estudio de la HP, dada la baja prevalencia e incidencia de esta enfermedad, así surgió el Registro Nacional Americano de HAP idiopática, que caracterizaría a esta enfermedad (Fig. 2).

#### Clasificación de HP de Evian (Francia)

De características muy similares a lo que aconteció con la primera reunión de HAP, se describió en los países occidentales un aumento de la incidencia de HAP relacionada con la ingesta de anorexígenos (fenfluramina y dexfenfluramina). Asimismo, es de destacar la epidemia de HAP que se relacionó en nuestro país con la ingesta del aceite de colza desnaturalizado (síndrome tóxico)(1981)<sup>(6,7)</sup>. Todo ello motivó la celebración de una nueva reunión internacional de HP, coordinada por el Dr Rich y patrocinada por la OMS, cuyo lugar de reunión fue Evian (Francia) en 1998.

El documento de consenso en HP elaborado en la II Conferencia Internacional de HAP, supuso un punto de inflexión en la clasificación y manejo de la de la HP. Se estableció por el grupo de expertos una nueva clasificación que comprende los aspectos anatomopatológicos, diagnósticos y funcionales, de la HP. Se establecieron cinco grandes grupos para la clasificación de la HP: 1. HP primaria; 2. HP venosa pulmonar; 3. HP asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia; 4. HP debida a tromboembolismo crónico y/o enfermedades embólicas; 5. HP debido a enfermedades que afectan a la vasculatura pulmonar<sup>(8)</sup>.

**TABLA 1. Clasificación de la HP (Venecia-2003)**

**1. Hipertensión arterial pulmonar**

- Idiopática
- Familiar
- Asociada a ETC, CC, HPT portal, fármacos, toxinas, etc.
- HAP con alteración significativa venosa y/capilar
- HAP persistente del recién nacido

**2. Hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo**

- Enfermedad cardiaca de la aurícula o ventrículo izquierdo
- Enfermedad valvular (mitral y aórtica)

**3. Enfermedad pulmonar asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia**

- EPOC
- Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID)
- Trastornos respiratorios durante el sueño: SAHS, hipoventilación alveolar, exposición a elevadas alturas
- Anomalías del desarrollo

**4. HP asociada a enfermedad trombótica y/o embólica**

- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- Embolismo pulmonar asociado (tumor, parásitos, material extraño)

**5. Miscelánea**

- Sarcoidosis, Histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante, etc.)

*Abreviaturas: ETC: enfermedad del tejido conectivo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; RN: recién nacido; CC: cardiopatía congénita.*

**Clasificación de HAP de Venecia 2003 (Italia)**

En 2003 tuvo lugar la penúltima y III Conferencia de HP en Venecia 2003. Era necesaria una nueva reunión de expertos que recogiera los avances científicos que se habían producido en los últimos años (genéticos, diagnósticos, terapéuticos, etc.).

La primera modificación consistió en recoger los avances y descubrimientos en la genética, con el descubrimiento en las mutaciones del gen que codifica el receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMP2), que

ocurre hasta en el 50% de los HP familiares y en el 20% de las HP esporádicas<sup>(9,10)</sup>. Sin embargo, los expertos también quisieron que no se podía establecer una clasificación por el momento en base a las determinaciones genéticas.

Se produjo el abandono del término HP primaria acuñado 50 años antes por Dresdale, por el término idiopática, englobando en esta entidad y grupo los casos de HP sin una causa etiológica conocida.

También se produjeron cambios en el agrupamiento de entidades como la enfermedad

venooclusiva pulmonar y de la hemangiomasitosis capilar pulmonar, al conocerse avances científicos que las relacionan en la etiopatogenia e histopatología.

El grupo de cardiopatías congénitas asociadas a *shunt* sistémico-pulmonar sufrió modificaciones, que permitiesen una mejor identificación de los grupos de máximo riesgo de desarrollo de HP y que, a su vez, permitiera establecer un pronóstico y una terapéutica adecuada<sup>(11)</sup>.

### **Clasificación de HP en Dana-Point 2008 CA (EE.UU.)**

Finalmente y como todos conocemos, en febrero de 2008 se celebró la IV Conferencia Internacional de HP en Dana-Point (California) (EE.UU)<sup>(12)</sup> (Tabla II).

En la misma se han introducido algunos cambios que es necesario comentar.

El **Grupo I** se caracteriza por presentar cinco grandes divisiones: idiopática; hereditaria y ésta, a su vez, subdividida según la base genética (BMPR2, ALK-1, desconocida); asociada a fármacos y tóxicos; asociada a entidades con (conectivopatías, VIH, hipertensión portal, cortocircuito *shunt* sistémico pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica); e HP del recién nacido.

Se establece un subgrupo especial de HP por enfermedad venooclusiva y/o hemangiomasitosis capilar.

El **Grupo II**, HP pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda se ha realizado un subdivisión en tres entidades: disfunción sistólica, disfunción diastólica y enfermedad valvular. Esto es fruto del incremento de la frecuencia de observación en clínica de disfunción diastólica observada predominantemente en pacientes de tercera edad y con riesgo cardiovascular (HTA, diabetes mellitus, etc.)<sup>(13)</sup>.

El **Grupo IV**, encuadrado en la HP de origen tromboembólico crónico, se modifica sin referirse a la localización de la lesión pulmonar: proximal, distal, mixta, etc.

El **Grupo V**, HP de mecanismo incierto o multifactorial, engloba a un conjunto mucho

más amplio de procesos y entidades, difíciles de encuadrar en otros grupos y se incrementa respecto a la clasificación de HPT en Venecia.

### **Epidemiología**

En este apartado vamos hacer referencia a los principales estudios epidemiológicos actualmente publicados en HP.

#### **Registro NIH (EE.UU.)**

La historia natural de la HAP idiopática (HAPI) es bien conocida, desde la realización por el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. entre 1981-1987 del Registro Nacional de pacientes con HAP primaria (NIH). El estudio realizado entre 32 centros reclutó a 187 pacientes, con una media de edad de 36 años, a los que se realizó un seguimiento de cinco años. Un 6,4% de los pacientes presentaban HAP familiar, siendo la relación mujer/varón de 1,7:1, esta relación aumentaba hasta alcanzar 4:1 entre la población de raza negra. La mayor prevalencia parecía ocurrir en la 3ª y 4ª décadas de la vida, aunque un (9%) de los casos se presentan en edades más avanzadas. La media de la supervivencia de los pacientes incluidos fue de 2,8 años: (1º año: 68%; 2º año: 48%; 3º año: 34%). Desde la publicación de estos resultados conocemos cómo la HAPI es un enfermedad infrecuente, con una incidencia de 1-2 casos millón de habitantes, de mal pronóstico, asociada a una baja supervivencia sin tratamiento, establecida en 2,8 años. Posteriormente otros registros realizados han refrendado la validez de estos resultados<sup>(9,10,14)</sup> (Fig. 2).

#### **Registro de HAP en Francia**

El registro de HAP realizado en Francia constituye actualmente para los investigadores y científicos la referencia epidemiológica en HAP. Se realizó, de forma prospectiva y multicéntrica, en 17 hospitales universitarios de Francia, con unidad de HAP y durante los años 2002 y 2003. Se incluyeron 674 pacientes, con una edad media de 50 ±15 años, rango (18-

**TABLA 2. IV. Clasificación Internacional de Hipertensión Pulmonar (HP)**

**1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

- Idiopática
- Hereditaria: BMPR2  
ALK-1  
Desconocida
- Inducida por fármacos o tóxicos
- Asociada:
  - Enfermedades del tejido conectivo (ETC)
  - Infección por VIH
  - Hipertensión portal
  - Cortocircuito (*shunt*) sistémico-pulmonar
  - Esquistosomiasis
  - Anemia hemolítica crónica
  - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

**1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**

**2. Hipertensión pulmonar debida a cardiopatía izquierda**

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Enfermedad valvular

**3. Hipertensión asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia**

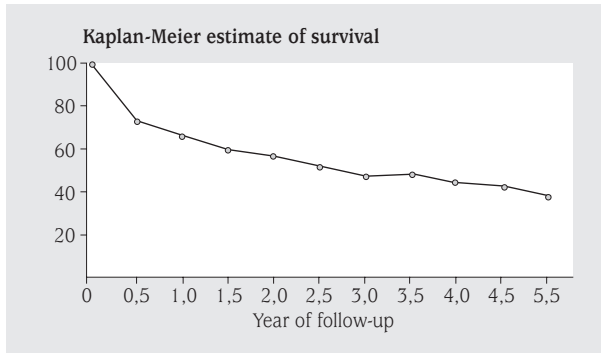
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
- Neumopatías intersticiales
- Otras neumopatías
- Trastornos respiratorios durante el sueño
- Exposición crónica a grandes alturas
- Anomalías del desarrollo

**4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

**5. Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto o multifactorial**

- Trastornos hematológicos (trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)
- Trastornos sistémicos (vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar-enfermedad de Langerhans, linfangioleiomatosis, neurofibromatosis)
- Trastornos metabólicos (enfermedad por almacenamiento del glucógeno, enfermedad de Gaucher, enfermedades tiroideas)
- Cardiopatías congénitas (distintas de cortocircuito sistémico-pulmonar)
- Otras entidades (obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica/diálisis, otras)

*Dana Point-2008 (Simmoneau et al. J Am Coll Cardiol. 2009;54: S43-54).*



**FIGURA 2.** Curva de supervivencia en pacientes con HAP. Registro Americano 1987<sup>(9)</sup>.

85 años) a los que se realizó un seguimiento de 3 años. Los pacientes diagnosticados de HAP correspondían a las siguientes etiologías: idiopática (39,2%); familiar (3,9%); anorexígenos (9,5%); conectivopatías (15,3%); cardiopatías congénitas (11,3%); hipertensión portal (10,4%); asociada a HIV(6,2%).

El 75% de los pacientes se encontraban en clases funcionales III y IV (NYHA). El test de marcha de 6 minutos fue:  $329 \pm 109$  metros. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante estudio hemodinámico: la presión arterial media (PAP) fue de  $55 \pm 15$  mmHg; el índice cardiaco (IC), de  $2,5 \pm 0,8$  L/min/m<sup>2</sup> y, finalmente, la resistencia vascular pulmonar (RVP) de  $20,5 \pm 10,2$  mmHg/L/min/m<sup>2</sup>. El registro permitió establecer las características epidemiológicas de la HAP en Francia. La prevalencia de HAP estimada en la población fue de 15 casos/millón de habitantes adultos y la incidencia de 2,4 casos/millón de habitantes adultos. La supervivencia a un año desde el diagnóstico de los pacientes incluidos fue del 88%<sup>(15)</sup>.

#### **Registro de HAP en Escocia (RU)**

El registro de HAP realizado en Escocia (RU) y publicado en 2007, está basado en los datos registrados de pacientes diagnosticados de HAP en la Unidad Vasculat Pulmonar Escocesa, Hospital Western Infirmary (Glasgow), centro de referencia para el estudio de HAP en Escocia. El registro incluye a pacientes entre los 16-65 años, durante 1997-2006. Se regis-

traron 374 pacientes, la incidencia anual fue de 7.6 casos por millón de habitantes y la prevalencia entre 26 casos por millón de habitantes. La HAPI fue la entidad más frecuente, seguida por la HAP asociada a conectivopatías, cardiopatías congénitas, portopulmonar, tóxicos y drogas, asociada a HIV<sup>(16)</sup>.

#### **Registro de HAP en China**

En el año 2007, se han publicado los resultados de un estudio epidemiológico realizado en China, cuyo objetivo fue conocer las manifestaciones clínicas y la supervivencia en pacientes con HAPI y familiar. El estudio se realizó entre 1994 y 2004. Se incluyeron 72 pacientes (51 mujeres; 21 varones, con una relación mujer-varón de 2.4:1. La media de edad fue de  $35,9 \pm 12$  años, rango (9,7 y 73,8 años). La incidencia de HAP familiar se registró en 4 casos (5,6%). La clase pronóstico se estableció según la clasificación de la OMS: I (2%); II (37%); III (44%); IV (17%).

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante estudio hemodinámico. La PAP media fue de: clase funcional I/II ( $59,1 \pm 14$ ) mmHg y para los pacientes en clase funcional III/IV ( $69 \pm 18,8$ ) mmHg. El seguimiento clínico se realizó entre  $40 \pm 20$  meses. La supervivencia registrada fue: 1<sup>er</sup> año (68%); 2<sup>o</sup> año (56%); 3<sup>er</sup> año (38,9%) y 5<sup>o</sup> año (20,8%). Se apreció una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes en clase funcional I/II y los pacientes en clase funcional III/IV ( $p = 0,02$ ) (*log rank test*). Los autores, una vez

analizados los datos obtenidos en el registro, aconsejan el establecimiento de una estrategia terapéutica en pacientes con HAPI y familiar en China<sup>(17)</sup>.

### REHAP

En España y, a iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) y de Neumología (SEPAR), disponemos de un Registro Nacional de pacientes con HAP, es el registro REHAP ([www.rehap.org](http://www.rehap.org)), que incluye a más de 1.000 pacientes y cuyo objetivo es conocer la incidencia, diagnóstico y tratamiento de la HAP en nuestro país. La distribución de los casos registrados corresponde por frecuencias: idiopáticos (39%), (18%) asociadas a ETC, (15%) cardiopatías congénitas, (12%) tromboembólica y, con menor frecuencia, otras entidades (HIV, hipertensión portal, drogas y aceite tóxico, etc.). A finales de julio 2008, la incidencia de HAP en dicho registro era de 3,3 casos/millón/año y la prevalencia, de 15,3 casos/millón/año<sup>(18)</sup>.

### REVEAL

En EE.UU. disponen del registro REVEAL (*Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management*), registro prospectivo y multicéntrico realizado en 56 centros y con 3.500 pacientes incluidos y que pretende dar a conocer las tendencias de la HAP, procedimientos diagnósticos, terapéuticos, etc., cuya finalización está prevista para 2012.

### QUERI

Recientemente, se han comunicado en la ATS 2009 (EE.UU.), los resultados preliminares del estudio PAH-QUERI (*Quality Enhancement Research Initiative*). Sus objetivos consisten en conocer las prácticas clínicas, calidad de vida e intervención diagnóstica y terapéutica en pacientes con HAP. El estudio incluyó 786 pacientes con HAP, reclutados entre los años 2006 y marzo del 2009. El 37% presentaban HAP idiopática; 3,7%, origen familiar; 30% asociada ETC; 3,7%, cardiopatías congénitas; 7%, drogas; 3,8%, HAP de origen por-

tal, 3,9%, asociada a HIV y otras causas, 8%. El 9% se encontraban en clase funcional I, 38% clase II, 47% clase III y 5% clase IV. La edad media de los pacientes fue de 55 años, con un índice de masa corporal de 27 kg/m<sup>2</sup>, siendo el 77% mujeres. El estudio hemodinámico reveló un test de vasorreactividad positivo del 11%<sup>(19)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sinmonneau G, Galié N, Rubin LJ. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43 (Suppl. 12): 5S-12S.
2. Humbert M. More pressure on pulmonary hypertension. *ERR*. 2009; 18 (111): 1-3.
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension ACCP Consensus Statement. *Chest*. 1993; 104: 236-50.
4. Wood P. *Diseases of the heart and circulation*. Philadelphia: JB Lippincot; 1968. p. 976-83.
5. D'Alonzo GR, Dantzker DR. Diagnosing primary pulmonary hypertension. En: Rubin LJ, Rich S, editors. *Primary pulmonary hypertension*. New York: Marcel Decker, Inc., 1997. p. 227-52.
6. Gómez-Sánchez MA. Hipertensión arterial pulmonar. *Revista Española de Cardiología* 2002; Vol 2: 1-2.
7. Sáenz de la Calzada C, Sanz Calvo J, Pindado C, et al. Concepto y clasificación de la hipertensión pulmonar. *Revista Española de Cardiología*. 2002; 2: 3-8.
8. Rich S. Executive summary from the World symposium on primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization website. Disponible en: [www.who.in/cvd/pph.html](http://www.who.in/cvd/pph.html).
9. Rich S, Dantzker DR, Ayres S, et al. Primary pulmonary Hypertension. A National Prospective Study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-23.
10. D'Alonzo GE, Bart RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 1991; 115: 343-9.
11. Jiménez C, Escribano P, Sáenz de la Calzada C. Epidemiología y clasificación de la hipertensión arterial pulmonar. En: Hipertensión pulmonar. M.A. Gómez Sánchez. Madrid: Editorial Ergon; 2008. p. 11-26.
12. 4<sup>th</sup> World Symposium o Pulmonary Hipertension; 2008 Feb 11-14; Dana Point CA (EE.UU) (En prensa). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43-54.

13. Sueiro A, Gaudó J. Tratado de Hipertensión Arterial Pulmonar. Barcelona: Editorial Ars XXI; 2009.
14. Mc Laughlin V, MD McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2008;141: 7-31.
15. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary Arterial Hypertension in France. *Am J Respir Critical Care Medicine* 2006; 173: 1023-30.
16. Peacock AJ, Murphy NF, Mc Murray JV, et al. An epidemiological study o pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007; 30: 104-9.
17. Zhi Cheng Ping, Xi-Qi Xu, Zhi-Yan Han, et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007; 132: 373-9.
18. Escribano P, Morales P. Registro de hipertensión pulmonar en España. [www. rehap.org](http://www.rehap.org).
19. Mc Laughlin V, Langer A, Dragomir A, et al. Treatment of pulmonary aterial hypertension (PAH). Dat from the Quality Enhacement Research Initiative. ATS International Conference. San Diego (California) EE.UU. 2009.



# GENERALIDADES DIAGNÓSTICAS EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

*Fernando Pedraza Serrano, Javier de Miguel Díez, Gema Sánchez Muñoz*

## RESUMEN

En los últimos años, gracias al desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HP), se han publicado varias guías de práctica clínica donde se estandarizan los métodos a seguir para llegar al diagnóstico de este proceso. También, debido a ello se ha conseguido mejorar la calidad de vida de muchos pacientes con HP y prolongar la esperanza de vida en las fases más graves de la enfermedad. Pero, la mayoría de las veces, estos tratamientos requieren formas de administración complejas y presentan, en muchas ocasiones, efectos secundarios que pueden llegar a ser graves. Por todas estas razones se sigue recomendando efectuar el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con HP en unidades de referencia donde haya profesionales expertos en la materia.

Aunque es recomendable realizar el manejo de estos enfermos en unidades de referencia, en los centros menos especializados puede y debe hacerse un diagnóstico correcto. En este capítulo se profundiza en este aspecto, proporcionando pautas y algoritmos diagnósticos que pueden ser útiles para realizar un estudio completo de la enfermedad y, una vez completado el diagnóstico, plantear el tratamiento a seguir.

## ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El esquema a seguir para llegar al diagnóstico de la hipertensión pulmonar (HP) consta de 4 fases. A lo largo de este capítulo se desarrollan, una por una, cada una de ellas (Fig. 1)<sup>(1-4)</sup>.

### Sospecha clínica

Es el primer aspecto a tener en cuenta ya que, si no se sospecha la enfermedad, nunca se podrá llegar a diagnosticar. Es imprescindible

incluir esta entidad en nuestro esquema mental de diagnóstico diferencial. Además, se trata de una enfermedad que, en sus fases iniciales, presenta muy pocos síntomas y la exploración física del paciente suele ser bastante anodina, por lo que es necesario estar atentos a pequeños detalles para sospecharla. En otras ocasiones la sospecha clínica aparece ante algún hallazgo electrocardiográfico o en la radiografía de tórax de un paciente que se ha realizado estas pruebas por algún motivo ajeno a la sospecha clínica de HP como, por ejemplo, un estudio preoperatorio.

Muchos pacientes consultan inicialmente por disnea de esfuerzo. Otros, aunque con menos frecuencia, por síncope o presíncope, cansancio, debilidad o dolor torácico. No obstante, en muchas ocasiones no suelen encontrarse signos claros de enfermedad cardíaca o pulmonar.

En la exploración física del paciente rara vez aparecen síntomas que orienten al diagnóstico, pero, en algunas ocasiones, pueden detectarse los siguientes: un segundo ruido aumentado en la auscultación cardíaca, un pulso en el borde paraesternal izquierdo que puede corresponder a la arteria pulmonar, un soplo sistólico de regurgitación tricúspide, uno diastólico de insuficiencia pulmonar o un tercer o cuarto tono cardíaco. Si la enfermedad se encuentra en fases más avanzadas pueden objetivarse signos de insuficiencia cardíaca derecha como edemas en miembros inferiores, hepatomegalia, ascitis, ingurgitación yugular o cianosis. La auscultación pulmonar es normal en la mayoría de las ocasiones. Cuando la enfermedad está más avanzada pueden detectarse crepitantes bibasales.

Debido a que los síntomas y los signos son escasos en la mayoría de las ocasiones, a la

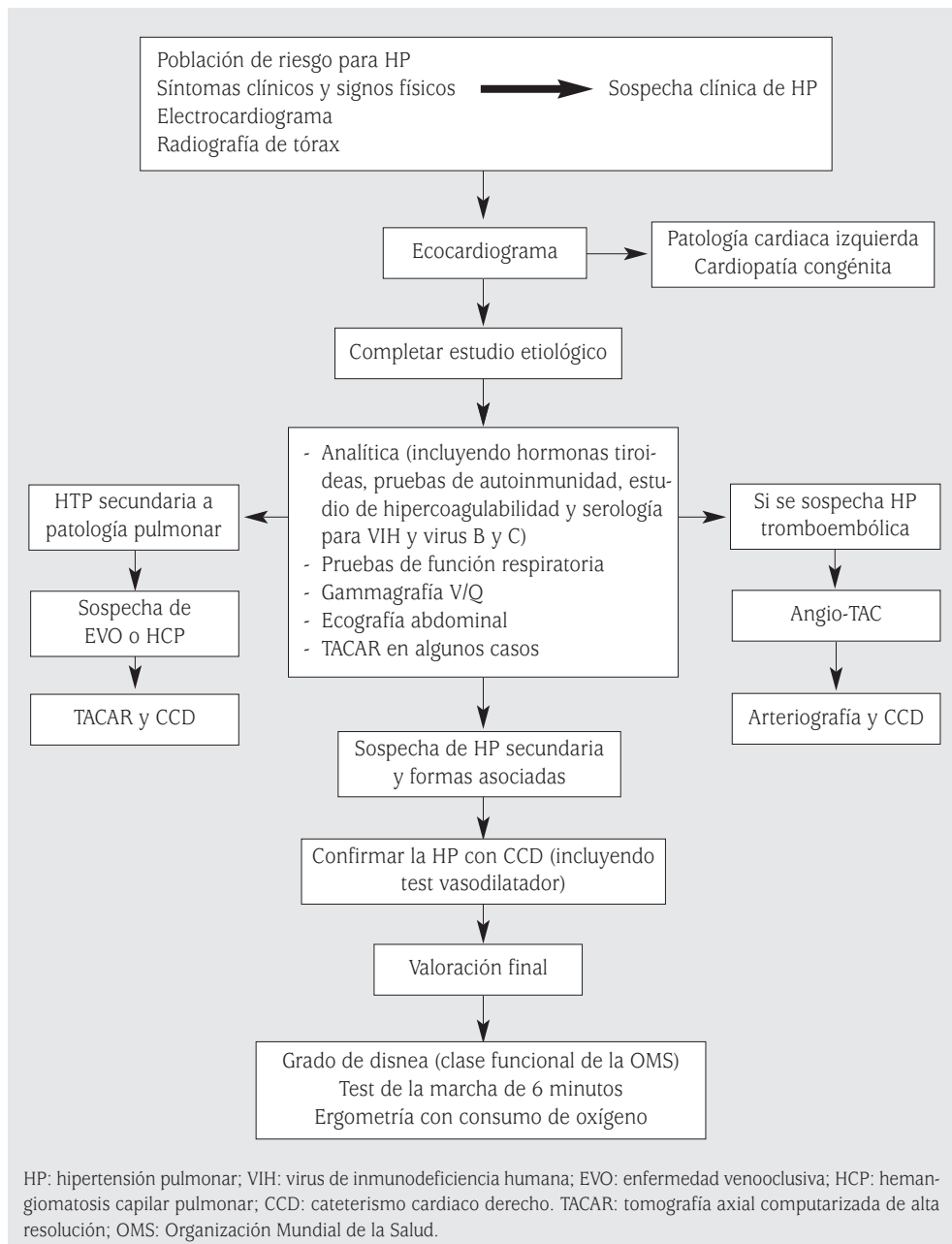


FIGURA 1. Algoritmo de diagnóstico en la hipertensión pulmonar<sup>(4)</sup>.

vez que poco específicos, debe mantenerse un alto índice de sospecha en aquellas enfermedades que pueden provocar HP secundaria (Tabla 1)<sup>(4)</sup>.

### Detección de la hipertensión arterial pulmonar

Los tres estudios iniciales que deben solicitarse para llegar a detectar una HP son el

**TABLA 1. Patologías que asocian hipertensión pulmonar con más frecuencia**

- Cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico-pulmonares.
- Hipertensión arterial pulmonar familiar.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Hipertensión portal/cirrosis hepática.
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Exposición a fármacos y tóxicos:
  - Aminorex
  - Femfluramina
  - Defemfluramina
  - Aceite de colza desnaturalizado
  - Anfetaminas
  - Metaanfetaminas
  - Quimioterápicos
  - Cocaína

electrocardiograma (ECG), la radiografía de tórax y el ecocardiograma transtorácico (ETT), siendo este último el más importante de todos.

### **Electrocardiograma**

El electrocardiograma puede orientar hacia el diagnóstico de sospecha de HP, pero tiene baja sensibilidad y especificidad (del 55 al 70 % en ambos casos)<sup>(5)</sup>. De esta manera, no puede considerarse como una herramienta óptima para la detección de una HP significativa. En esta exploración podemos observar signos de sobrecarga del ventrículo derecho con crecimiento de la aurícula derecha, desviación del eje del QRS hacia la derecha, ondas R altas o patrón qR en las derivaciones precordiales derechas, junto con alteraciones de la repolarización en dichas precordiales.

### **Radiografía de tórax**

En algunos casos de HP, la radiografía simple de tórax puede ser normal o mostrar escasas alteraciones. Sin embargo, en el 90 % de los pacientes con HP idiopática esta explo-

ración es anormal en el momento del diagnóstico<sup>(6)</sup>. Al igual que en el caso del ECG, la información que nos aporta esta prueba es orientativa y sirve como sospecha. Entre las imágenes que pueden apreciarse en esta prueba se encuentran las siguientes: aumento del índice cardiotorácico, dilatación del ventrículo derecho (la superficie de contacto entre el borde cardiaco anterior y el esternón supera el tercio de la longitud total de éste en el plano radiológico lateral) y dilatación de la arteria pulmonar central.

### **Ecocardiograma transtorácico**

Es una herramienta diagnóstica fundamental e imprescindible en la actualidad para llegar al diagnóstico de HP o, al menos, ponernos sobre la pista de ella. Al no ser invasiva, es una prueba excelente para detectar inicialmente una HP. Con el ecocardiograma puede estudiarse la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSP). Para ello, el explorador debe encontrar el flujo de regurgitación de la válvula tricúspide, es decir, es necesario que exista insuficiencia tricúspide para poder calcular dicha presión. Aplicando el Doppler del ecógrafo se puede estimar la presión en la arteria pulmonar. Se considera que puede existir HP si la PSP es mayor de 36 mmHg, aunque se considera significativa si es superior a 45-50 mmHg, lo que correspondería a una velocidad de regurgitación tricúspide de 2,8-3,4 m/seg<sup>(7)</sup>. En la mayor parte de los estudios se ha observado que hay una buena correlación entre este valor, calculado mediante el Doppler del ecocardiógrafo y el obtenido mediante un estudio invasivo<sup>(8,9)</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta también las limitaciones de la ecografía. Éstas son, sobre todo, que la presión calculada aumenta con la edad del paciente y con el índice de masa corporal, lo que puede dar lugar a la existencia de falsos positivos. Por consiguiente, para llegar al diagnóstico definitivo de HP, es necesario realizar un estudio hemodinámico en todos los pacientes sintomáticos. Por el contrario, el Doppler puede tener también falsos negativos por lo que, sólo con

esta prueba, no podría excluir una HP si la sospecha clínica es elevada<sup>(10)</sup>.

El estudio de la ecocardiografía, no sólo informa sobre la existencia de una HP de un modo bastante fiable, sino que también puede proporcionar información sobre su origen, en el caso de que se aprecien miocardiopatías, enfermedades valvulares del corazón izquierdo o anomalías congénitas, entre otras alteraciones. Por lo tanto, dentro del estudio ecocardiográfico, además de la velocidad de regurgitación de la válvula tricúspide, deben valorarse otros parámetros, como la dimensión y la función de los ventrículos derecho e izquierdo, la presencia de anomalías valvulares, la eyección del ventrículo derecho, las características de llenado del ventrículo izquierdo, el tamaño de la vena cava inferior y la posible existencia de un derrame pericárdico<sup>(11,12)</sup>.

En ocasiones, la información que aporta el ecocardiograma transtorácico se puede mejorar o potenciar utilizando suero salino agitado intravenoso (a modo de contraste). Esta técnica puede ayudar a identificar una comunicación interauricular tipo seno venoso de pequeño tamaño, o un foramen oval permeable que podrían haber pasado desapercibidos con el ecocardiograma convencional. Si, a pesar del suero salino agitado, persisten dudas acerca de la existencia de una malformación congénita, habría que recurrir al ecocardiograma transesofágico.

### Identificación del tipo de HP

Una vez que con las pruebas anteriores, sobre todo con el ecocardiograma, se ha detectado la presencia de HP, hay que intentar clasificarla y englobarla en uno de los cinco grupos de la nueva clasificación de Danna Point. Para ello debería realizarse una batería de pruebas diagnósticas que irán orientando hacia cada uno de ellos (Tabla 2).

Se debe realizar una analítica sanguínea con hematología, bioquímica sanguínea y estudio de la función tiroidea. También es conveniente estudiar el potencial trombótico, mediante la determinación de los anticuerpos

antifosfolípidos (anticoagulante lúdico y anticardiolipina). Para descartar la existencia de enfermedades del tejido conectivo (ETC) se debería contar, además de con diversos criterios clínicos, con algunas pruebas de laboratorio, como anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anticentrómero, anti-SCL70 y RNP. Asimismo, conviene solicitar también serología para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para los virus de las hepatitis B y C.

El estudio de las pruebas de función respiratoria (espirometría forzada, volúmenes pulmonares, test de difusión del monóxido de carbono), incluyendo la gasometría arterial, permite descartar una enfermedad respiratoria como causa de HP. Si se sospecha un síndrome de apnea/hipopnea del sueño (SAHS) se deberá realizar una poligrafía o una polisomnografía, ya que esta enfermedad puede causar también HP.

Con la gammagrafía de ventilación-perfusión (V/Q) pulmonar puede diagnosticarse una HP secundaria a un tromboembolismo crónico<sup>(13)</sup>. Esta prueba tiene una gran sensibilidad y especificidad para distinguir entre una HP idiopática y una HP secundaria a un embolismo crónico. Debe siempre completarse con una tomografía axial computarizada (TAC) helicoidal con contraste, para así poder detectar posibles trombos en arterias pulmonares. En otras ocasiones se apreciarán defectos de llenado excéntricos compatibles con trombos, signos de recanalización o la presencia de estenosis o redes vasculares<sup>(14,15)</sup>.

La arteriografía pulmonar, a pesar de ser una técnica invasiva, debe realizarse a los pacientes con sospecha de HP tromboembólica crónica, sobre todo si pueden beneficiarse de una tromboendarterectomía<sup>(13)</sup>. Esta prueba es más precisa que la TAC helicoidal con contraste para identificar obstrucciones distales de las arterias pulmonares. También permite cuantificar mejor el tamaño de los trombos y la extensión de los mismos. Aspectos útiles en relación con la técnica de realización de esta prueba son la inyección selectiva del contraste en las ramas principales izquierda y derecha y la práctica de múltiples angulacio-

**TABLA 2. Pruebas complementarias útiles para el estudio del tipo de hipertensión pulmonar**

**1. Analítica:**

- Hemograma y bioquímica básicas
- Determinación de hormonas tiroideas
- Serologías: VIH, herpes virus tipo 8 y virus de las hepatitis B y C
- Inmunología: anticuerpos antinucleares (ANA), incluyendo anticuerpos anticentrómero, anti-SCL70 y RNP
- Estudio de hipercoagulabilidad: anticuerpos antifosfolípido

**2. Pruebas de función respiratoria:**

- Espirometría forzada
- Pletismografía para medir volúmenes pulmonares
- Test de difusión del monóxido de carbono
- Gasometría arterial

**3. Ecografía abdominal y Doppler de vena porta**

**4. Gammagrafía de ventilación/perfusión. Si se sospecha HP tromboembólica, además:**

- Angio-TAC para visualizar bien las arterias pulmonares
- Arteriografía pulmonar
- Estudio de hipercoagulabilidad

**5. TAC de alta resolución en algunos casos:**

- En pacientes con colagenosis para valorar si existe fibrosis pulmonar

nes y proyecciones. En cualquier caso, siempre es recomendable realizarla en el centro de referencia donde se vaya a efectuar la intervención quirúrgica, en el caso de que finalmente se precise ésta.

La TAC de alta resolución (TACAR) es otra prueba a realizar si se quiere valorar adecuadamente el parénquima pulmonar, para así poder detectar la existencia de una enfermedad pulmonar intersticial difusa. También permite apreciar signos de hipertensión venosa pulmonar, como el engrosamiento de los septos, lo que puede sugerir la presencia de una enfermedad venooclusiva pulmonar. Si, además, se acompaña de opacidades centroacinares, puede tratarse de una hemangiomasia capilar pulmonar<sup>(16)</sup>.

Con la ecografía abdominal puede detectarse una cirrosis hepática y/o una hipertensión portal. Aplicando en ella el Doppler, se

puede distinguir también la hipertensión portal pasiva o secundaria a un fallo cardiaco derecho de la hipertensión portal, que tiene su origen en el aumento del gradiente venoso transhepático asociado con la cirrosis<sup>(17,18)</sup>.

## **Evaluación funcional y hemodinámica**

### ***Pruebas de tolerancia al ejercicio***

Intentar cuantificar de forma objetiva la capacidad de ejercicio de los pacientes con HP es un aspecto muy importante dentro de esta enfermedad. Con ello puede valorarse, no sólo la gravedad de la misma<sup>(19,20)</sup>, sino también la eficacia del tratamiento<sup>(21,22)</sup>. Entre las pruebas que pueden emplearse se encuentran el test de la marcha de 6 minutos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar. A continuación se describen cada una de ellas por separado.

**TABLA 3. Limitaciones de la prueba de marcha de 6 minutos**

- Variables antropométricas: edad, sexo, talla
- No se puede identificar el elemento fisiopatológico de base donde radica la limitación al ejercicio
- “Efecto aprendizaje” en los pacientes que han realizado varias veces esta prueba, lo que puede sesgar los valores obtenidos
- “Efecto techo” que impide detectar variaciones en aquellos pacientes que caminan más de 450 metros

a) *Prueba de marcha de los 6 minutos*: con ella se intenta reflejar la capacidad que tiene el paciente de realizar actividades de la vida diaria. Se trata de una prueba muy sencilla, poco agresiva, de bajo coste y fácilmente reproducible. Permite efectuar una aproximación a la supervivencia del paciente que se encuentra en fases avanzadas de la enfermedad y valorar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, esta prueba cuenta con importantes limitaciones (Tabla 3), ya que existen múltiples circunstancias que pueden modificar la distancia recorrida<sup>(25)</sup>. Algunas de ellas son inherentes al propio paciente e imposibles de evitar, tales como la edad, el peso o el sexo del paciente. Sin embargo, existen factores independientes de las condiciones del paciente que pueden producir variaciones en los resultados, entre las que se encuentran la longitud del pasillo donde se realiza la prueba o el personal técnico encargado de la supervisión de la misma. Son estos factores los que se deben intentar controlar a la hora de realizar el test. Entre los factores que pueden reducir la distancia total recorrida pueden citarse la edad avanzada, el sobrepeso, el sexo femenino, la escasa longitud del pasillo y las enfermedades cardiopulmonares o musculoesqueléticas. Por otra parte, sería aconsejable la realización de al menos dos

pruebas, tomando como válida aquella en la que el paciente haya caminado una distancia mayor<sup>(24)</sup>. Además, es recomendable que transcurra un período de tiempo prudencial de descanso entre una prueba y otra.

b) *Prueba de esfuerzo cardiopulmonar*: aporta información más precisa que la anterior sobre la tolerancia al ejercicio, principalmente en las clases funcionales iniciales, es decir, en los pacientes con HP con pocos síntomas, donde la prueba de marcha de los 6 minutos puede ser normal. Con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede medirse la ventilación y el intercambio de gases durante el ejercicio. Estudia de forma no invasiva la fisiopatología de los sistemas respiratorios y cardiovasculares en condiciones de estrés físico, evaluando objetivamente el grado de limitación funcional y su mecanismo. Esta prueba es bastante más compleja de realizar que el test de los 6 minutos y requiere un análisis preciso del pico del consumo de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ), el consumo máximo del oxígeno ( $\text{VO}_2 \text{max}$ ), la producción de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ), la medición del pulso de oxígeno y el umbral de anaerobiosis, entre otros parámetros. Para su realización es preciso disponer, por lo tanto, de personal entrenado en dicha técnica y con experiencia a la hora de interpretarla.

### **Estudio hemodinámico**

Si la ecografía transtorácica es, como se ha explicado anteriormente, la prueba fundamental para el diagnóstico de sospecha de la HP, el estudio hemodinámico mediante cateterismo cardiaco derecho (CCD) es la prueba que confirma definitivamente esa sospecha, ya que determina directamente de forma invasiva el valor de la presión arterial pulmonar<sup>(3,25)</sup>. Además de confirmar el diagnóstico, esta prueba permite valorar la severidad de la enfermedad y ayuda a establecer su pronóstico.

Las mediciones que se realizan durante este estudio hemodinámico son:

- a) Presión arterial pulmonar (PAP).
- b) Presión en la aurícula derecha (PAD).
- c) Presión de enclavamiento pulmonar (PCP). Este parámetro es muy útil porque puede distinguir entre un origen arterial o venoso de la HP en los pacientes con patología del corazón izquierdo. Si la PCP es normal se deberá a una elevación de las resistencias vasculares pulmonares y, si está elevada, se trataría de una hipertensión venosa pulmonar. En este último caso, cuando la PCP está elevada, se debería realizar también un cateterismo cardiaco izquierdo para medir la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y con ella poder excluir la existencia de disfunción del ventrículo izquierdo, estenosis mitral o enfermedad venooclusiva.
- d) Gasto cardiaco (GC). Se puede medir mediante termodilución, inyectando a través del catéter suero frío y midiendo las diferencias de temperatura en función del tiempo. Con este método se debe tener en cuenta siempre la cantidad exacta de suero administrado y la temperatura de dicho suero. Este método de medida por termodilución puede aportar datos inexactos cuando el GC es muy alto o muy bajo. Tampoco es útil en presencia de cortocircuitos intracardiacos o si la regurgitación valvular de la tricúspide o de la pulmonar es excesiva. Para estos casos el GC se debe calcular mediante la fórmula de Fick (Tabla 4).
- e) Resistencias vasculares pulmonares (RVP).  $RVP = PAP \text{ media} - PCP \text{ media}/GC$ .
- f) Saturación venosa mixta ( $SatO_2AP$ ), que es la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar.

Durante todo el procedimiento del cateterismo cardiaco el paciente debe estar monitorizado. Se debe registrar y controlar la frecuencia cardiaca, la tensión arterial sistémica y la saturación de oxígeno.

En cuanto a las indicaciones, habría que realizar un estudio hemodinámico a todos los pacientes del grupo 1 y 4 de la clasificación de

**TABLA 4. Ecuación de Fick para el cálculo del gasto cardiaco (GC)**

$$VO_2 = GC (CaO_2 - CvO_2)$$

De ahí que el GC sea igual a:

$$GC = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

Cálculo de  $CaO_2$ :

$$CaO_2 = (1,34 \times Hb \times Sat O_2) + (PaO_2 \times 0.0031)$$

*Abreviaturas. GC: gasto cardiaco; CaO<sub>2</sub>: contenido arterial de oxígeno; CvO<sub>2</sub>: contenido de oxígeno en sangre venosa mezclada; Hb: concentración de hemoglobina; Sat O<sub>2</sub>: saturación de oxígeno.*

Dana Point: aquellos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) y los pertenecientes al grupo de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). En los casos en los que se observe una PSP menor de 50 mmHg estimada por ecocardiografía, se debe individualizar la decisión de realizar el estudio invasivo hemodinámico en función de la edad, la comorbilidad y el fundamento de la sospecha clínica.

A los pacientes con hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca izquierda (grupo 2 de Dana Point), no es necesario realizarles un cateterismo cardiaco derecho, salvo que existan dudas sobre si el origen de la HP es pre o postcapilar. En los del grupo 3 con enfermedades respiratorias asociadas, tampoco es necesario efectuarles un estudio hemodinámico invasivo, salvo en aquellos casos en los que el valor de la PSP estimado por ecocardiograma sea desproporcionadamente elevado (por encima de 55 mmHg) en relación con su enfermedad respiratoria, ya que la HP puede ser un proceso asociado y podría beneficiarse de un tratamiento específico.

### **Test vasodilatador agudo**

Una vez confirmada la presencia de HP y obtenido un valor objetivo de ésta, debería realizarse una medición de la reversibilidad de la misma, ya que el resultado puede influir en el manejo y el pronóstico de estos pacientes. Con

TABLA 5. Vasodilatadores más usados en el test vasodilatador agudo

	Epoprostenol	Adenosina	Óxido nítrico
Vía de administración	Intravenosa	Intravenosa	Inhalada
Vida media	3 minutos	5-10 segundos	15-30 segundos
Rango de dosis	2-12 ng/kg/min	50-350 µg/kg/min	10-80 ppm
Incremento de dosis	2 ng/kg/min cada 10 min	50 µg/kg/min cada 2 min	10-80 ppm durante 5 min
Duración	1 minuto	2 minutos	5 minutos
Efectos secundarios	Cefalea, rubor facial, náuseas	Disnea, opresión torácica	Escasos

este test se intenta identificar a los individuos que van a poder beneficiarse de un tratamiento prolongado con bloqueadores de los canales de calcio (BCC).

La prueba de la vasodilatación debe realizarse exclusivamente con vasodilatadores pulmonares de acción rápida, en el mismo proceso del cateterismo del lado derecho en el que se ha obtenido el valor de la hipertensión. Los fármacos usados en este test son adenosina intravenosa, prostaglandina intravenosa y óxido nítrico inhalado, siendo estos dos últimos los más empleados en la actualidad. En la tabla 5 se describen las dosis, la vida media, la vía de administración y los efectos adversos de estos fármacos.

Para considerar la prueba como positiva se necesitan tres requisitos<sup>(2,26,27)</sup>:

- Disminución de la presión arterial pulmonar media igual o mayor a 10 mmHg.
- Que la presión arterial pulmonar media alcance un valor absoluto igual o menor a 40 mmHg.
- Que el gasto cardiaco no se modifique o que aumente.

Sólo un 10-15% de los pacientes con HP idiopática o los relacionados con la toma de anorexígenos van a cumplir estos criterios<sup>(26,28)</sup>. Además, de ese pequeño porcentaje, sólo la mitad van a mostrar una respuesta mantenida al tratamiento prolongado con dosis elevadas de BCC.

Por lo tanto, se ha protocolizado la necesidad de reevaluar la eficacia del tratamiento con estos fármacos a los 3 y 6 meses de iniciar la medicación en aquellos pacientes con un test positivo inicial<sup>(26)</sup>. Por otra parte, hay que tener en cuenta que el tratamiento empírico con BCC a los pacientes a los que no se les haya hecho previamente el test vasodilatador está totalmente desaconsejado, debido a los posibles efectos adversos graves de estos fármacos.

En otras enfermedades que cursan con HP, como las asociadas a enfermedades del tejido conectivo o las secundarias a malformaciones congénitas, la utilidad del test vasodilatador agudo es menos clara que en la HP idiopática. Aun así, los expertos siguen recomendando realizarlo y, en los casos en los que sea positivo, buscar una respuesta a largo plazo de los BCC en los pacientes adecuados.

### Biopsia pulmonar

La biopsia pulmonar abierta entraña riesgos importantes de morbilidad y mortalidad, por lo que se desaconseja realizarla de forma sistemática a los pacientes con HP. Si se recomienda efectuarla en aquellos casos en los que se requiere una confirmación histológica<sup>(29)</sup>, para establecer el diagnóstico de vasculitis pulmonar activa, enfermedad intersticial pulmonar difusa, enfermedad venooclusiva o hemangiomas capilar pulmonar, siempre que hayan fracasado otras técnicas diagnósticas

de menor riesgo para el paciente y exista un alto grado de sospecha clínica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la SEPAR y la SEC. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:170-84.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assesment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: S40-7.
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 523-66.
- Gómez Sánchez MA, Escribano Subías P. Protocolos de actuación en hipertensión arterial pulmonar. Madrid: Editores Médicos SA; 2008.
- Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002;122: 524-7.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107: 216-23.
- Brennan JM, Blair JE, Goonewardena S, et al. Reappraisal of the use of inferior vena cava for estimating right atrial pressure. *J Am Soc Echocardiography.* 2007; 20: 857-61.
- Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol.* 1997; 36: 239-43.
- Vachierey JL, Brimiouille S, Crasset V, et al. False-positive diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography. *Eur Respir J.* 1998; 12: 1476-8.
- Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening test for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004; 43: 461-6.
- Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiografic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation.* 1997; 95: 1479-86.
- Galie N, Hinderliter AN, Torbiki A, et al. Effect of the oral endotelin-receptor antagonist bosentan on echocardiografic and doppler measures in pacientes with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1380-6.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345:1465-72.
- Ley S, Kreitner KF, Fink C, et al. Assessment of pulmonary hypertension by CT and MR imaging. *Eur Radiol.* 2004; 14: 359-68.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23: 637-48.
- Resten A, Maitre S, Capron F, et al. Pulmonary hypertension: CT finding in pulmonary veno-occlusive disease. *J Radiol.* 2003; 84: 1739-45.
- Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet.* 1999; 353:1579-83.
- Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hipertensión. *Swiss Medical Weekly.* 2003; 133: 163-9.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, 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 Respire Crit Care Med.* 2000; 161: 487-92.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of pulmonary exercise testing. *Circulation.* 2002; 106:319-24.
- Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological tratment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2002; 20: 1037-49.
- Peacock A, Naeije R, Galie N, et al. End-points for clinical trials in pulmnrny arterial hypertension: The way forward. *Eur Respir. J* 2004; 23: 947-53.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. ATS committee on proficiency standards for clinical pulmonary function laboratories. *Am J Respire Crit Care Med.* 2002; 166:111-17.
- Guyyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, et al. Effect of encouragement of walking test performance. *Thorax.* 1984; 39: 818-22.

25. Guillinta P, Peterson KL, Ben-Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin.* 2004; 22: 401-15.
26. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Ioos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111: 3105-11.
27. Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: S81-8.
28. Galie N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol.* 1995; 75: A55-62.
29. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Guidelines. *Chest.* 2004; 126: S14-34.

# GENERALIDADES TERAPÉUTICAS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

*Julio Flores Segovia, Olga Navarrete Isidoro, Silvia Sánchez González*

## RESUMEN

El tratamiento de soporte o conservador de la HAP incluye la oxigenoterapia, diuréticos, digoxina, anticoagulación, calcioantagonistas (CA) y rehabilitación. Las indicaciones de oxigenoterapia en pacientes con HAP son las mismas que las aplicadas a pacientes con EPOC, y se extrapolan a partir de los estudios realizados en pacientes con EPOC hace ya casi treinta años. La utilización de diuréticos, como furosemida y espironolactona, tienen como meta el tratamiento sintomático del fracaso ventricular derecho, fundamentalmente los edemas periféricos. La digoxina en pacientes con HAP tiene indicación en caso de insuficiencia cardiaca derecha y/o taquiarritmia auricular. La utilización de anticoagulación se apoya en que la HAP se considera un estado protrombótico. Los anticoagulantes orales (acenoecumarol y warfarina) son los más utilizados, considerándose indicados en pacientes con HAP y presión en arteria pulmonar (PAP) > 60 mmHg. En cuanto a los CA (nifedipino, diltiazem y amlodipino) están indicados ante un test de vasoreactividad positivo favorable (caída de la PAP media > 10 mmHg y valor de la PAP media < 40 mmHg con aumento o no disminución del gasto cardiaco). De cualquier manera, un test de vasoreactividad positivo ocurre en una baja proporción en pacientes con HAP, que se sitúa en torno al 10%.

Respecto a la rehabilitación pulmonar, incluyendo entrenamiento físico y respiratorio, comienza a considerarse su beneficio en términos de calidad de vida y capacidad de

ejercicio en pacientes con HAP, incluso en formas severas.

## INTRODUCCIÓN

El último Simposio Internacional de Dana Point clasifica la hipertensión pulmonar (HP) en cinco grupos, basados en su etiología<sup>(1)</sup>. En el grupo I incluye a pacientes que tienen hipertensión arterial pulmonar idiopática y otras. A este grupo I le denominaremos HAP, y es al que se hará especialmente referencia en el presente capítulo.

El manejo terapéutico de la HAP es difícil. Se puede decir que hay dos grupos de terapias:

1. **Tratamiento general, de soporte o convencional**, común a todos los grupos de HP que incluye: oxigenoterapia, diuréticos, digitálicos, calcioantagonistas (CA) y anticoagulantes. Todas estas terapias pretenden tratar la HAP y el fracaso ventricular del lado derecho cuando existe.
2. **Tratamiento avanzado o específico**, de aparición en las últimas 2 décadas, donde se incluyen prostanoides, antagonistas de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5. Todos estos agentes tienen efecto vasodilatador pulmonar y propiedades antiproliferantes.

En el presente capítulo se comentarán exclusivamente aspectos relacionados con el tratamiento general o de soporte de la HAP, y no analizará el tratamiento avanzado de la HAP, que se discutirá específicamente en otros capítulos de esta monografía.

## OXIGENOTERAPIA

El uso de la oxigenoterapia en pacientes con HP se extrapola de los datos existentes para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Existen dos estudios prospectivos<sup>(2,3)</sup>, clásicos, que han demostrado una marcada mejoría en la supervivencia a largo plazo, con el tratamiento del oxígeno suplementario en pacientes con EPOC. En uno de los estudios mencionados (*Medical Research Council Party*, 1981), se estudiaron 87 pacientes con EPOC e historia de fallo del ventrículo derecho, con  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg. Los pacientes fueron randomizados a recibir oxígeno suplementario durante 15 horas/día o no; en el grupo tratado con oxígeno, la mortalidad a 5 años fue del 46 %, frente al 67 % en el grupo que no recibió dicho tratamiento. Este estudio también mostró un aumento en los valores de resistencia vascular pulmonar (RVP) en el grupo que no recibió oxígeno suplementario, mientras que la resistencia vascular no aumentó en el grupo tratado; no obstante, en el estudio no se pudo evaluar correctamente este parámetro. El otro estudio mencionado (*Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*, 1980), incluyó a 203 pacientes con EPOC e hipoxemia crónica; los resultados concluyeron que, en el grupo de pacientes que seguía terapia con oxígeno de forma continua (al menos 19 horas/día), la mortalidad era inferior respecto a los pacientes que seguían tratamiento sólo durante 12 horas/día, un 22 % frente a un 42 %, respectivamente. La mejora de la supervivencia resultó ser más significativa en los pacientes con HAP menos severa (PAP media  $< 27$  mmHg). La terapia con oxígeno de forma continua, por tanto, mejoró la supervivencia a largo plazo en los pacientes con EPOC con  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg en reposo, incluso aunque no existiera una mejora significativa en los parámetros hemodinámicos pulmonares. En cuanto a los efectos en la RVP, hubo un beneficio más significativo en cuanto a la mortalidad en el grupo de pacientes que tenían una RVP basal inferior, con la terapia continua frente al gru-

po de pacientes con una RVP basal más alta. Al realizar un cateterismo cardiaco del lado derecho después de 6 meses de tratamiento con oxígeno de forma continua, no hubo beneficio en mortalidad en el grupo que presentó más descenso de la RVP, por lo que este dato sugiere que el beneficio observado en cuanto a mortalidad en los pacientes con EPOC e hipoxemia, en tratamiento con oxigenoterapia de forma continua, no es derivado de una clara disminución en la RVP. Por tanto, según los datos de los estudios anteriores, existe consenso generalizado en que todos los pacientes con EPOC, con hipoxemia significativa en reposo o con el ejercicio, o signos de hipoxemia crónica, deberían recibir oxígeno suplementario<sup>(4)</sup>. No obstante, si esto es claramente aplicable a los pacientes con HAP, no está del todo claro, si bien su indicación actual presenta un nivel de recomendación I-C.

La hipoxemia en los pacientes con HAP se presenta tanto en reposo como con el ejercicio o durante el sueño, y está causada posiblemente por la baja saturación de la sangre venosa, el bajo gasto cardiaco y, en menor medida, los trastornos de la relación ventilación-perfusión o alteración de la difusión. En la mayoría de los pacientes, a excepción de aquellos con enfermedad más avanzada, la hipoxemia en reposo y durante el sueño puede ser corregida con flujos de oxígeno entre 2-6 litros/minuto, administrado por cánula nasal, siendo necesario aumentar este flujo durante la actividad y el ejercicio. Las principales sociedades americanas y europeas recomiendan que todos los pacientes con HAP y con  $\text{PaO}_2 < 55$  mmHg o saturación de oxihemoglobina  $< 88$  %, en reposo, durante el sueño o en actividad, deben recibir terapia con oxígeno para mantener una saturación de oxihemoglobina mediante pulsioximetría  $> 90$  % durante todo el tiempo. En los pacientes con signos clínicos de fallo de ventrículo derecho o datos sugestivos del mismo en el electrocardiograma o ecocardiografía Doppler, o en aquellos con hematocrito  $> 55$  %, la oxigenoterapia debe ser iniciada cuando la  $\text{PaO}_2 < 60$

mmHg. Los pacientes con disminución severa de la capacidad de difusión (< 60 % del valor predicho) en reposo deben ser evaluados para valorar desaturación de la oxihemoglobina con la actividad o durante el sueño<sup>(5)</sup>.

Otras entidades patológicas cardíacas presentan hipoxemia resistente a la administración de oxígeno, por presentar un cortocircuito (*shunt*) derecha-izquierda. El uso de la oxigenoterapia en las cardiopatías congénitas y en el síndrome de Eisenmenger es objeto de controversia. Un estudio realizado con 15 pacientes en edad pediátrica con HAP asociada a cardiopatía congénita, con hipoxemia, objetivó beneficio en la mortalidad con la terapia con oxígeno durante 12 horas/día durante 5 años<sup>(6)</sup>. Otro estudio bien diseñado, prospectivo, randomizado y controlado, con 23 pacientes adultos con síndrome de Eisenmenger e hipoxemia, objetivó que el uso de la oxigenoterapia nocturna no tenía efecto alguno ni en la supervivencia, ni en la calidad de vida ni en la mejora de los valores del hematocrito ni en el test de la marcha de 6 minutos en estos pacientes<sup>(7)</sup>. No obstante, existen otros estudios con datos favorables respecto al uso de terapia con oxígeno en estos pacientes, algunos objetivan que puede reducir la necesidad de flebotomía y puede reducir las complicaciones neurológicas<sup>(8)</sup>, otros han demostrado una disminución en la tasa de progresión de policitemia así como mejora de los síntomas<sup>(9)</sup>.

Pese a que la oxigenoterapia en cierta manera supone cierta limitación en la movilidad y estilo de vida del paciente, para su correcto cumplimiento en general se acepta su indicación en pacientes con hipoxemia en reposo o desaturación con el ejercicio habitual.

## DIURÉTICOS

Los diuréticos no tienen efecto vasodilatador pulmonar y no modifican directamente la PAP ni la RVP<sup>(8)</sup>. Sin embargo, resultan útiles para disminuir el edema periférico, la congestión venosa sistémica y la congestión hepática. Su uso en pacientes con HAP y edemas periféricos secundarios a la disfunción del ventrículo dere-

cho está amplia y universalmente aceptado (Nivel de recomendación I-C)<sup>(10,29)</sup>. No obstante, se desconoce si su uso se asocia a una alteración de la morbimortalidad en estos pacientes. Así, los diuréticos están indicados en pacientes con evidencia de insuficiencia cardíaca derecha dado que el mantenimiento de un volumen intravascular “casi” normal con ayuda de diuréticos junto a una restricción dietética cuidadosa en la ingesta de líquidos y de sal es considerado un punto muy importante en el manejo a largo plazo de los pacientes con HAP. No obstante, hay que tener en cuenta que una diuresis rápida y excesiva puede dar lugar a hipotensión sistémica, insuficiencia renal y síncope, motivo por el que los niveles de electrolitos y la determinación de la función renal se deben monitorizar estrechamente en todos aquellos pacientes en tratamiento diurético.

Los diuréticos de asa, como la furosemida, se utilizan en aquellos pacientes en los que predominan signos y síntomas de congestión, aunque evitando una brusca disminución de la precarga, con la subsiguiente caída del volumen minuto cardíaco y deterioro de la función renal<sup>(11)</sup>. No se han evaluado los efectos a largo plazo que la mayoría de los diuréticos ejercen sobre la morbimortalidad en la insuficiencia cardíaca izquierda o derecha. La espironolactona, un antagonista aldosterónico utilizado como diurético ahorrador de potasio, disminuyó la mortalidad, en un ensayo a largo plazo, prospectivo, randomizado y controlado con placebo en pacientes con una hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca izquierda con clase funcional III o IV de la NYHA<sup>(12)</sup>. Ningún estudio ha evaluado su papel en pacientes con HAP y disfunción ventricular derecha, sin embargo, la espironolactona es ampliamente utilizada en pacientes que tienen HAP y disfunción ventricular derecha junto a los diuréticos de asa. El uso de espironolactona, por sus efectos diuréticos y moduladores del sistema neurohumoral, puede acompañarse de mejorías en el remodelamiento ventricular y del lecho vascular pulmonar y, probablemente, deba ser utilizado desde las etapas tempranas del diagnóstico de

la HP. Su uso, igualmente, debe realizarse con sumo cuidado, dado que la brusca caída de la precarga ventricular se puede acompañar de una caída del volumen minuto cardiaco y del deterioro de la función renal. No debe utilizarse en pacientes con cifras de creatinina  $> 2,5$  mg/dl o potasio  $> 5$  mEq/L o en pacientes con historia de hiperpotasemia refractaria severa. También se debe tener precaución en pacientes con función renal alterada o diabetes, en ancianos y pacientes que utilizan de forma conjunta IECAs o AINEs. Por último, análogos del amiloride (un diurético ahorrador de potasio) parece inhibir el desarrollo de hipoxia inducida por la hipertensión pulmonar en modelos animales, aunque no hay estudios clínicos en pacientes con HAP que apoyen el significado clínico de estas observaciones. Se debe tener cuidado en el ajuste de dosis de diuréticos. No existe evidencia o razones científicas para la eliminación de grandes volúmenes de líquido en cortos periodos de tiempo, excepto cuando existe un edema pulmonar cardiogénico o un empeoramiento agudo de la hipoxemia arterial. El ajuste de dosis en pacientes con HAP y disfunción ventricular derecha debe perseguir un control óptimo en el mantenimiento del gasto cardiaco, minimizar la hipoxemia arterial y controlar los signos de perfusión tisular. En el caso de disfunción severa del ventrículo derecho, se pueden requerir altas dosis de diuréticos para conseguir una diuresis efectiva (hasta 600 mg/d de furosemida); no obstante, en muchas ocasiones en etapas avanzadas de la enfermedad debe permitirse cierto grado de congestión, siendo necesario un adecuado control de la misma, siempre que no conlleve un deterioro progresivo de la función hepática<sup>(13)</sup>.

## DIGOXINA

Glucósidos cardiacos, como la digoxina, incrementan la contractibilidad miocárdica mediante el bloqueo de la bomba ATPasa Na-K localizada en la membrana celular de las células miocárdicas. La utilidad de la digoxina en pacientes con HAP no está definida, pero estudios a niveles de experimentación sobre

su utilidad en la sobrecarga sistólica del ventrículo derecho muestran que su administración ayuda a prevenir la reducción de la contractilidad. Además, la digoxina ha demostrado en pacientes con HAP incrementar el gasto cardiaco y disminuir los niveles de noradrenalina cuando es administrada de forma aguda<sup>(14)</sup>. Sin embargo, no existen datos sobre la seguridad, eficacia y el impacto sobre la morbilidad o mortalidad del tratamiento con digoxina a largo plazo en pacientes con HAP y disfunción ventricular derecha. La digoxina se utiliza sobre todo en aquellos pacientes con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca derecha. La disminución de la función sistólica ventricular derecha es uno de los puntos fundamentales en la progresión de los signos y síntomas de la HAP. La digoxina, a pesar de poseer un efecto inotrópico positivo débil, parece poseer cierta utilidad en pacientes con HAP con deterioro de la función ventricular derecha. Su uso puede compensar el efecto inotrópico negativo que produce el tratamiento vasodilatador con antagonistas del calcio. También se utiliza en pacientes con HAP que tienen alteraciones del ritmo auricular (taquicardia auricular multifocal, *flutter* auricular o fibrilación auricular) (nivel de recomendación IIb-C).

Los glucósidos cardiacos se deben usar con precaución, ya que su toxicidad puede verse aumentada por las alteraciones electrolíticas inducidas por los diuréticos. Además, la vida media de la digoxina está prolongada en caso de deterioro de la función renal. La digoxina no debería utilizarse en caso de sospecha de isquemia coronaria o en pacientes con un síndrome coronario agudo reciente debido al mayor riesgo de muerte por arritmias o infarto. No hay que olvidar que el uso concurrente de fármacos, como la amiodarona, claritromicina, itroconazol, ciclosporina y otros muchos, puede incrementar la dosis de digoxina y, por tanto, su potencial toxicidad.

## ANTICOAGULACIÓN

No existen estudios prospectivos, randomizados, controlados con placebo, que pro-

porcionen evidencia científica a favor o en contra de la utilización de los anticoagulantes en el tratamiento de la HAP. Sin embargo, la utilización de anticoagulantes en pacientes con HAP está ampliamente aceptada siempre que no existan contraindicaciones (nivel de recomendación IIa-C)<sup>(10,29)</sup>.

La base teórica para la utilización de la anticoagulación en la HAP se apoya en que diversos estudios han demostrado que la HAP es un estado protrombótico<sup>(15,16)</sup>. Se ha observado que este estado protrombótico es más marcado en la HAP y la HP asociadas a tromboembolismo crónico. Además, esa predisposición a la trombosis revierte con tratamiento específico para la HAP, como la prostaciclina<sup>(17)</sup> o bosentan<sup>(18)</sup>.

Estudios retrospectivos no controlados no randomizados en pacientes con HAP parecen sugerir que los anticoagulantes aumentan la supervivencia en pacientes con HAP<sup>(19)</sup>.

En otras formas de HP (excepto la secundaria a embolismo crónico), la evidencia científica o clínica a favor o en contra de la anticoagulación es muy escasa. De cualquier manera, debido a la similitud de la HAP con otras formas de HP, el uso de anticoagulantes se ha extendido a estas últimas, aunque sin olvidar que, si no hay una indicación clara, como puede ser embolismo crónico, fibrilación auricular, prótesis valvular, lupus eritematoso sistémico o enfermedad de Rendu-Osler, no se debe aplicar dicho tratamiento dado el riesgo no despreciable de hemorragia<sup>(20)</sup>.

En cuanto al tipo de anticoagulante a utilizar, no se han observado diferencias entre los distintos tipos de anticoagulantes a utilizar, como son la heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes orales (ACO), aunque en pacientes con HAP los ACO (acenocumarol y warfarina) son los más utilizados. Existen estudios sobre animales señalando un posible efecto de la heparina sobre la vasculatura pulmonar que no se produce con los ACO. En este sentido, la heparina produciría una inhibición del crecimiento de las células musculares de las arterias pul-

monares<sup>(21)</sup>. De cualquier manera, esto todavía no ha sido demostrado en humanos y en la práctica clínica el agente más utilizado son los ACO.

Se aconseja mantener el INR (*Target International, Normalized Ratio*) entre 1,5 -2,5 aunque algunos proponen entre 2 y 3.

El papel de los antiagregantes, como la aspirina y el clopidogrel, no ha sido evaluado en profundidad.

La indicación de anticoagulación empírica debe ser considerada si existe sospecha moderada o alta de HAP y la ecocardiografía muestra o estima una PAP media > 60 mmHg<sup>(10,29)</sup>.

## CALCIOANTAGONISTAS

Los calcioantagonistas (CA) han sido utilizados desde hace más de veinte años en la HAP<sup>(8)</sup>. Algunos pacientes (< 10 % según las series) que tienen un test de vasorreactividad positivo y reciben tratamiento con CA, pueden llegar a tener una supervivencia más prolongada, mejoría funcional mantenida y mejoría hemodinámica; estos hechos han sido demostrados en un estudio observacional de 64 pacientes con HAP idiopática que comparó a pacientes no vasorreactivos con un grupo de pacientes con test de vasorreactividad positivo tratados con CA<sup>(22)</sup>. La supervivencia a 5 años fue mayor entre los pacientes que recibieron CA frente a aquellos no tratados (55 vs. 95 %, respectivamente).

Un reciente estudio, también observacional, observó que sólo el 54 % de los pacientes vasorreactivos con HAP que reciben CA mantienen su estado funcional después de un año de tratamiento<sup>(23)</sup>; aquellos que tenían mejor respuesta eran los que tuvieron un test de vasorreactividad más positivo (disminución mayor de la PAP media durante el test de vasorreactividad) y una menor severidad de la enfermedad en el momento de inicio del estudio.

De cualquier manera, la evidencia que sugiere el efecto beneficioso de los CA es limitada ya que no existen estudios randomiza-

dos que comparen el tratamiento con CA en sujetos con HAP y test de vasorreactividad positivos frente a sujetos con HAP no tratados con CA y test de vasorreactividad positivo. Por este motivo, su actual nivel de recomendación es I-C.

La proporción de los pacientes con HAP que tienen un test de vasorreactividad positivo o son considerados “respondedores” desgraciadamente es pequeña, situándose en torno al 10%<sup>(24,25)</sup>. En general, existe consenso para considerar a un paciente con HAP como “respondedor” favorable (test de vasorreactividad positivo) cuando se cumplen los siguientes criterios<sup>(10,25)</sup>:

1. Caída de la PAP media > de 10 mmHg y valor de PAP media < 40 mmHg.
2. Con aumento o no disminución del gasto cardiaco.
3. Con reducción mínima o sin cambios en la tensión arterial sistémica.

En los pacientes con test de vasorreactividad positivo el tratamiento con CA puede realizarse con nifedipino (30 mg/día) o diltiazem (120 mg/día), incrementado hasta la dosis máxima tolerada<sup>(26)</sup>. Se monitorizarán TA sistémica, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno durante el tratamiento.

La elección del CA puede realizarse de una forma práctica de la siguiente manera<sup>(10,29)</sup>:

1. Nifedipino si la frecuencia cardiaca es < 100/min y diltiazem si es > 100/min.
2. Existen preparaciones de liberación sostenida para ambos fármacos que minimizan sus efectos adversos.
3. Amlodipino puede utilizarse si hay efectos adversos importantes con nifedipino o diltiazem (edema en miembros inferiores, taquicardia significativa, bradicardia o hipotensión).
4. No se aconseja la utilización de verapamilo debido a su efecto cardiodepresor.
5. Cuando se requieren altas dosis de CA se recomienda repartir sus dosis: (nifedipino > 240 mg/día o diltiazem > 720 mg/día, ambos se pueden repartir en 3 dosis/día;

amlodipino > 5 mg/día, repartir en dos dosis/día).

6. Sólo se debe utilizar la administración oral.

Los pacientes con respuesta positiva, definido como aquellos asintomáticos o mínimamente sintomáticos –clase funcional I o II, con PSP cercana a valores normales– deberán ser revisados cada 3-6 meses<sup>(26)</sup>. De no alcanzarse esos objetivos, se comenzará tratamiento ya con fármacos específicos.

### MEDIDAS GENERALES

El tratamiento general o convencional para cualquier modalidad de hipertensión pulmonar (HP) incluye una dieta hiposódica, evitar la realización de sobre esfuerzos y grandes altitudes, vacunaciones antigripal/antineumocócica y el control de factores agravantes, como la anemia, infecciones respiratorias o el hipertiroidismo (Nivel de recomendación I-C).

También se aconseja evitar el embarazo por la elevada tasa de morbimortalidad que conlleva –30 a 50% –<sup>(27)</sup> especialmente en el parto inmediato (nivel de recomendación I-C).

Un estudio prospectivo reciente en 30 pacientes ha demostrado una mejoría de la clase funcional, capacidad de ejercicio –100 metros de incremento promedio– y consumo pico de oxígeno en pacientes con HAP sedentarios, aunque no se observó mejoría en los parámetros hemodinámicos tras 15 semanas de ejercicio<sup>(28)</sup>.

Parece, por tanto, que el ejercicio aeróbico suave y progresivo, con una frecuencia de 4-5 días a la semana, resulta recomendable en estos pacientes (nivel de recomendación IIa-B)<sup>(29)</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 10S.
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chro-

- nic bronchitis and emphysema: report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981; 1 (8222):681-6
3. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*. *Ann Intern Med*. 1980; 93 (3): 391-8.
  4. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO workshop report. En: NHLBI/WHO. Global initiative for chronic obstructive pulmonary lung disease. Bethesda, MD: National Heart, Lung and Blood Institute;2005. Disponible en: <http://www.goldcopd.org/>
  5. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, et al. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1984; 310 (19): 1218-21.
  6. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J*. 1986; 55 (4): 385-90.
  7. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164 (9): 1682-7.
  8. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126 (Suppl. 1): 35S-62S.
  9. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J*. 2003; 21 (1): 155-76.
  10. Alam S, Palevsky HI. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28 (1): 91-115, viii.
  11. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*. 2006; 97 (12): 1759-64
  12. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med*. 1999; 341 (10,29): 709-17.
  13. Galié N, Palazzini M, Negro L, et al. Pharmacological impact on right ventricular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal suppl*. 2007; 9 (H Suppl): H68-H74.
  14. Rich S, Seidlitz M, Dodin, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998; 114 (3): 787-92.
  15. Cacoub P, Karmochkine M, Dorent R, et al. Plasma levels of thrombomodulin in pulmonary hypertension. *Am J Med*. 1996; 101(2): 160-4.
  16. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 1998; 12 (6): 1446-9.
  17. Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1997; 96 (9): 2782-4.
  18. Girgis RE, Champion HC, Diette GB, et al. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172 (3): 352-7.
  19. Frank H, Miczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*. 1997; 112 (3): 714-21.
  20. Ansell J, Hirsh J, Oller L, et al. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy: *Chest*. 2004; 126 (3 suppl.): 204S-233S.
  21. Yu L, Quinn DA, Garg HG, et al. Gene expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and effect of heparin on their expression in mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006; 345 (4): 1565-72.
  22. Rich S, Kaufmann E, Levy PS, et al. The effect of high doses of calcium Channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992; 327: 76-81.
  23. Sitbon O, Humbert MJ, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2005; 111; 3105-11.
  24. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (16): 1527-38.
  25. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical Therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated ACCP Evidence-Based Cli-

- nical Practice Guidelines. *Chest*. 2007; 131 (6): 1917-28.
26. Hopkins W, Rubin LJ. Treatment of pulmonary hypertension. Uptodate, enero 2009: Disponible en [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
  27. Sánchez Román J, Gracia Hernández FJ, Castillo Palma MJ, et al. Diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Clin Esp*. 2008; 208 (3): 142-55.
  28. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity y quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482-9.
  29. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. ESC Guidelines. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.

## GRUPO I. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT

# HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA Y RESTO. ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

*Carlos Pindado Rodríguez, Marta de Riva Silva, Miguel Ángel Gómez Sánchez*

### RESUMEN

El diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar se basa en la realización del cateterismo del lado derecho, tras un proceso diagnóstico secuencial. Debe realizarse una valoración pronóstica inicial que evalúe la severidad y estabilidad del paciente. Los objetivos terapéuticos se basan en alcanzar la situación clínica estable y de buen pronóstico. El tratamiento consiste en la adopción de medidas generales, inicio de la terapia de soporte y la remisión del paciente a un centro de referencia. La prueba aguda de vasorreactividad debería realizarse en todos los pacientes del grupo I. En aquellos pacientes candidatos a la terapia con calcio-antagonistas deberá confirmarse el mantenimiento de la respuesta a los 3-4 meses de haber iniciado el tratamiento. Los pacientes no respondedores agudos en clase funcional II (OMS) deberían tratarse con un antagonista de la endotelina (ARE) o un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5). Los no respondedores agudos, los respondedores agudos que persisten en clase funcional III (OMS) o que progresan a ella serían candidatos a tratamiento con un ARE, IPD5, o un prostanóide. En clase funcional IV (OMS) se emplea la prostaciclina intravenosa y también debe considerarse el tratamiento combinado de inicio. En el caso de obtener una respuesta inadecuada, se planteará terapia de combinación secuencial. Las asociaciones más comunes son ARE con IPD5, o un prostanóide con ARE o

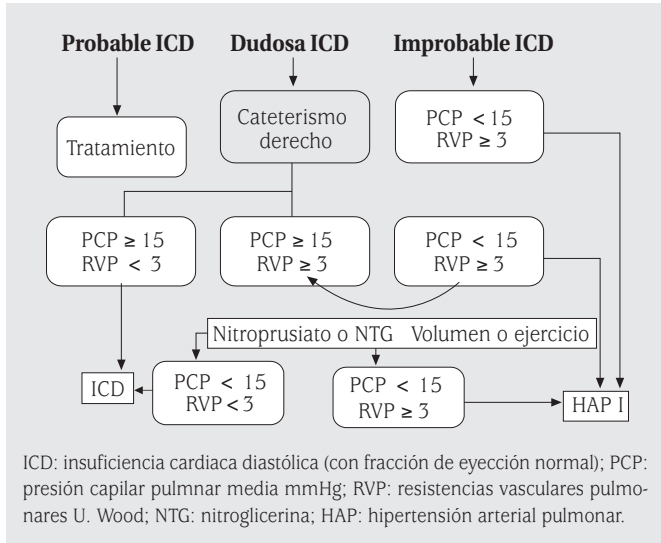
IPD5. En muchas ocasiones se debe llegar a utilizar triple terapia. Si, a pesar de una terapia óptima, o en ausencia de tratamiento médico, la respuesta es inadecuada, se indicará septostomía con balón o trasplante.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) pertenece al grupo I de la clasificación de Dana Point<sup>(1)</sup> Es el grupo en donde se han realizado mayores avances terapéuticos en los últimos años. El valor pronóstico, demostrado en pacientes con HAP de etiología idiopática (HAPI), de tres parámetros hemodinámicos clásicos: presión de aurícula derecha, índice cardíaco y presión arterial pulmonar media, confirma la importancia de la progresión del fracaso ventricular derecho en la evolución de estos pacientes. La modificación de este componente hemodinámico y el pronóstico del paciente están relacionados con una compleja relación fisiopatológica entre la progresión de los cambios obstructivos en la microcirculación pulmonar y el comportamiento de un ventrículo derecho sobrecargado, lo que a su vez podría estar determinado genéticamente.

### ASPECTOS DIAGNÓSTICOS

La realización de un cateterismo del lado derecho es necesaria para confirmar el diagnóstico y valorar la severidad de la afectación hemodinámica. La hipertensión pulmonar (HP) se ha definido tradicionalmente como una pre-



**FIGURA 1.** Algoritmo diagnóstico para distinguir la HAP de la HP causada por disfunción diastólica.

sión arterial pulmonar media (PAPm) en reposo > 25 mmHg, o con el ejercicio superior a 30 mmHg<sup>(2)</sup>. El grupo I de la clasificación (HAP) añade el criterio de que la presión arterial pulmonar de enclavamiento debe ser  $\leq 15$  mmHg. La presión arterial pulmonar media (PAPm) normal en reposo es de aproximadamente  $14 \pm 3,3$  mmHg, y el límite superior de la normalidad, de aproximadamente 20,6 mmHg<sup>(5)</sup>. Se ha abandonado el criterio de HP en el ejercicio, pues existe mucha variabilidad en su definición incluyendo, por ejemplo, el hecho de que el nivel, el tipo y la postura del ejercicio no han sido especificados. Además, resulta conocido cómo la presión arterial pulmonar en el ejercicio varía con la edad. Durante el ejercicio ligero la PAPm fue 32 (supino) y 30 mmHg (bipedestación); y durante el ejercicio máximo fue 37 (supino) y 35 mmHg (vertical)<sup>(4)</sup>.

La hipertensión pulmonar en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal y disfunción diastólica puede presentar valores de presión capilar pulmonar (PCP) levemente elevados o normales. En ocasiones, esta entidad plantea un problema diagnóstico diferencial con la HAP, al estar la PCP en rango de normalidad. Con frecuencia se requiere realización de ejercicio o sobrecarga de volumen para demostrar

un aumento desproporcionado de la PCP, aunque estas maniobras diagnósticas no se encuentran suficientemente estandarizadas (Fig. 1).

La prueba aguda de vasorreactividad se realiza en el momento del cateterismo derecho diagnóstico, con objeto de identificar a pacientes con respuesta mantenida al tratamiento con antagonistas del calcio, ofreciendo información pronóstica adicional. Únicamente debe realizarse con fármacos de acción corta, seguros, fáciles de administrar y con limitados efectos sistémicos. En el momento actual, el agente más usado es el óxido nítrico por vía inhalada. También se ha utilizado epoprostenol y adenosina por vía intravenosa<sup>(5)</sup>. El iloprost inhalado y el sildenafil oral pueden presentar marcados efectos vasodilatadores; recientemente el iloprost inhalado ha demostrado capacidad para predecir la respuesta al tratamiento con antagonistas del calcio<sup>(6)</sup>. Los propios calcioantagonistas están contraindicados, para demostrar vasorreactividad de forma aguda, habiéndose descrito resultados fatales con este uso. La respuesta positiva se define como una reducción en la PAP media  $\geq 10$  mmHg, alcanzando un valor absoluto  $\leq 40$  mmHg con un gasto cardiaco mantenido o aumentado. Menos de un 15% de los pacien-

tes de este grupo presentan esta respuesta. De los pacientes respondedores agudos con HAP de etiología idiopática (HAPI), alrededor de la mitad mantienen la respuesta a largo plazo con el tratamiento oral con antagonistas del calcio<sup>(7)</sup>. Sólo en estos casos está indicado continuar con este tratamiento en monoterapia. Esta prueba ha demostrado ser útil en la etiología idiopática. En otros tipos de HAP, como la hereditaria, la asociada a conectivopatías y la asociada a VIH, la utilidad es menos clara, aunque expertos recomiendan la continuidad de su práctica. No hay datos de su utilidad en la HAP asociada a cardiopatías congénitas donde su práctica es controvertida. No se recomienda su realización en los grupos clínicos 2, 3, 4 y 5 de la clasificación de Dana Point.

El proceso diagnóstico comienza con la identificación de los grupos clínicos más comunes de hipertensión pulmonar, la enfermedad de corazón izquierdo y las patologías pulmonares (grupos 2 y 3, respectivamente). A continuación se descarta la enfermedad tromboembólica crónica (grupo 4) y, finalmente, se reconocen los diferentes tipos que integran el grupo 1 y las raras condiciones del grupo 5. La etiología idiopática es un diagnóstico por exclusión<sup>(5)</sup> (ver Fig. 2)

El ecocardiograma bidimensional Doppler es de gran ayuda en el proceso diagnóstico de HP. Con objeto de evitar falsos diagnósticos, se recomienda un punto de corte por encima de la presión sistólica en la arteria pulmonar mayor de 50 mmHg como dato específico para encontrar HP.

El *screening* ecocardiográfico se recomienda para la detección de hipertensión pulmonar, en pacientes sintomáticos con enfermedades del espectro esclerodermia (Grado de recomendación y nivel de evidencia: IB), pacientes sintomáticos con el resto de conectivopatías (IC) y en todos los casos donde se sospeche HAP asociada a conectivopatías (IC). Por el mismo motivo se realiza en pacientes sintomáticos con enfermedad hepática y/o candidatos a trasplante hepático (IB). También se

indica en pacientes con infección por VIH y con disnea no explicada, para detectar complicaciones cardiovasculares asociadas al VIH (IC)<sup>(5)</sup>.

## VALORACIÓN DE LA SEVERIDAD

El pronóstico depende significativamente de la etiología. En términos generales, la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo cursa con peor pronóstico que la HAP idiopática. A su vez esta última, en ausencia de tratamiento específico, tiene peor pronóstico que la HAP asociada a cardiopatías congénitas<sup>(8)</sup>.

La capacidad funcional es un fuerte predictor de supervivencia. Las edades extremas (< 14 y > 65 años), la reducción de la capacidad de ejercicio, la presencia de síncope, hemoptisis y signos de fallo derecho, conllevan un pronóstico pobre en la etiología idiopática. Determinados parámetros ecocardiográficos han demostrado su valor pronóstico: presencia de derrame pericárdico, área indexada de la aurícula derecha, índice de excentricidad del ventrículo izquierdo, índice Doppler del ventrículo derecho (Tei) y la excursión del anillo tricúspide (TAPSE)<sup>(9,10)</sup>. Algunos estudios sugieren que la saturación arterial pulmonar de oxígeno reducida, la baja presión arterial sistólica y una frecuencia cardiaca elevada también se asocian a peor pronóstico. El índice cardiaco, la presión de la AD y la presión media de la arteria pulmonar fueron incorporados en una fórmula para predecir en pronóstico de la HAP idiopática previa a la aparición de terapia específica para esta patología. No está claro que pueda aplicarse en la práctica clínica actual.

La valoración de la capacidad de ejercicio se realiza con el test de la marcha de seis minutos. Una distancia recorrida inferior a 332 m y la desaturación > 10 % indican peor pronóstico<sup>(11)</sup>. El incremento de la distancia recorrida es un objetivo primario en muchos ensayos clínicos controlados de HAP. Esta prueba no está suficientemente validada en todos los subgrupos de HAP y se ve influenciada por la edad, peso, talla, género y motivación del

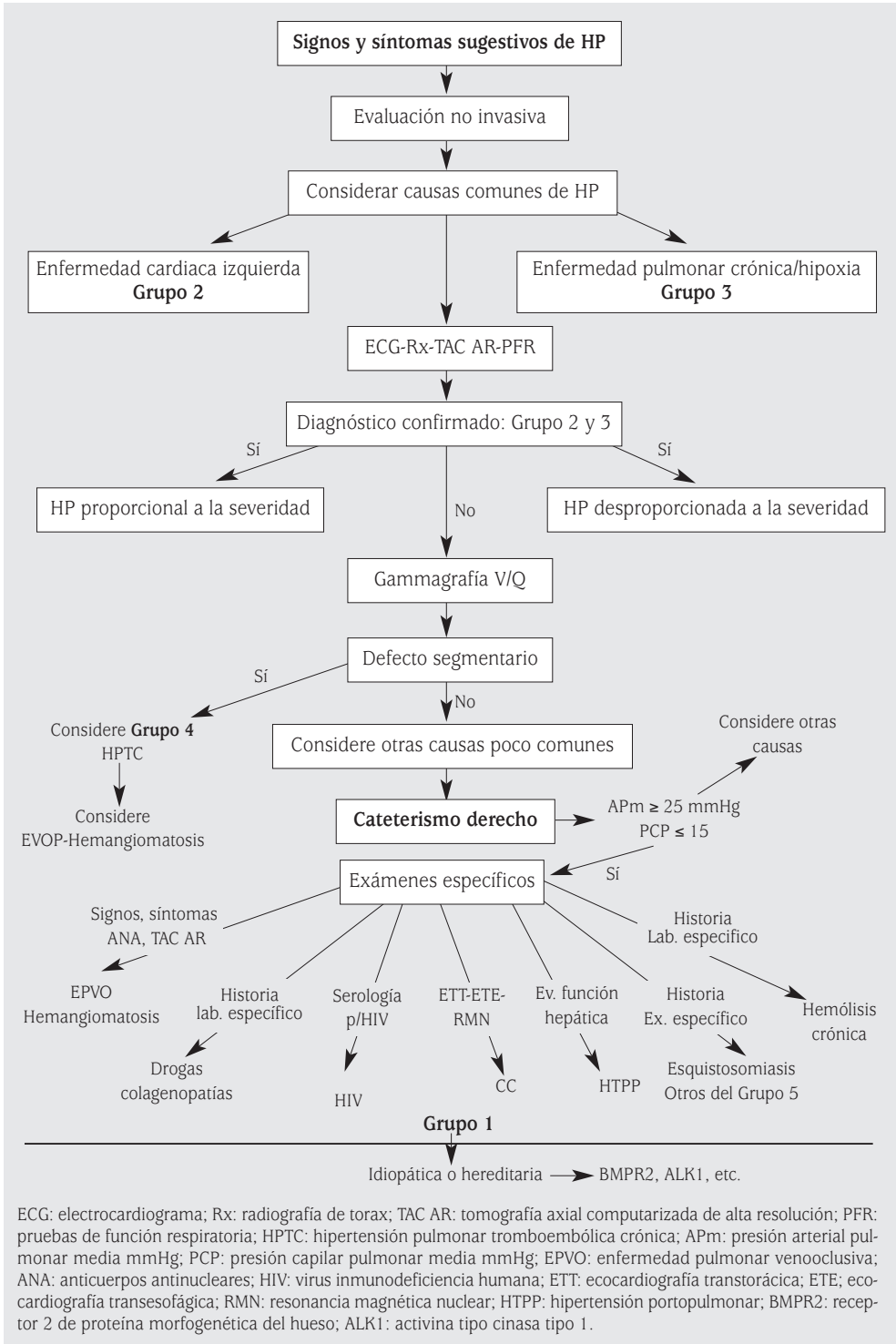


FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico de la HP.

ECG: electrocardiograma; Rx: radiografía de torax; TAC AR: tomografía axial computarizada de alta resolución; PFR: pruebas de función respiratoria; HPTC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Apm: presión arterial pulmonar media mmHg; PCP: presión capilar pulmonar media mmHg; EPVO: enfermedad pulmonar venooclusiva; ANA: anticuerpos antinucleares; HIV: virus inmunodeficiencia humana; ETT: ecocardiografía transtorácica; ETE: ecocardiografía transesofágica; RMN: resonancia magnética nuclear; HTPP: hipertensión portopulmonar; BMPR2: receptor 2 de proteína morfogenética del hueso; ALK1: activina tipo cinasa tipo 1.

TABLA 1. **Parámetros que deben ser evaluados en el seguimiento de los pacientes con HAP**

Mejor pronóstico	Parámetros evaluados	Peor pronóstico
No	Presencia de insuficiencia cardiaca derecha	Sí
Lenta	Velocidad de progresión	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	Clase funcional (OMS)	IV
Larga (> 500 m)*	T6MC	Corta (< 300 m)
Normal o casi-normal	Niveles plasmáticos de BNP/NT-proBNP	Muy elevados y en aumento
No derrame pericárdico TAPSE > 2.0 cm	Hallazgos ecocardiográficos†	Derrame pericárdico TAPSE < 1,5 cm
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 L/min/m <sup>2</sup>	Hemodinámica	PAD > 15 mmHg o IC ≤ 2,0 L/min/m <sup>2</sup>

\*Varía con la edad y es preciso adaptar los protocolos.

† TAPSE y el derrame pericárdico se han seleccionado porque pueden ser medidos en la mayoría de los pacientes.

OMS: Organización Mundial de la Salud; T6MC: test de 6 minutos caminando; BNP/NT-proBNP: péptido natriurético cerebral; TAPSE: excursión sistólica posterior del anillo tricuspídeo; PAD: presión aurícula derecha, mmHg; IC: índice cardíaco, L/min/m<sup>2</sup>.

paciente. En el momento actual, debido a la falta de estandarización en la realización de la prueba de ejercicio cardiopulmonar, el test de seis minutos caminando sigue siendo la prueba aceptada para la valoración de los efectos del tratamiento en la HAP. Por otro lado, en la ergoespirometría, el consumo pico de oxígeno, el pulso de O<sub>2</sub>, la presión sistólica pico con el esfuerzo y la valoración de la eficiencia ventilatoria mediante la pendiente ventilación minuto/producción de CO<sub>2</sub> proporciona información importante acerca de la función del ventrículo derecho durante el ejercicio<sup>(12)</sup>.

Biomarcadores como el BNP o el NT-proBNP son de utilización recomendada para realizar una estratificación de riesgo inicial y pueden ser utilizados para monitorizar el efecto del tratamiento<sup>(13)</sup>. En la práctica, el valor pronóstico de la determinación de niveles de ácido úrico es muy limitado por la interferencia del tratamiento habitual del paciente, que

a menudo requiere diuréticos y control de la hiperuricemia que éstos inducen con alopurinol. El valor de la monitorización de la troponina T aún requiere confirmarse en nuevos estudios.

Un conjunto de parámetros nos permite separar, grupos de pacientes con mejor y peor pronóstico (Tabla 1). Sin embargo, no existe un umbral claramente definido para cada parámetro, dejando un grupo intermedio cuyo pronóstico es más difícil de definir. En estos casos, además de tales parámetros, también debemos considerar conjuntamente otros factores como: edad, etiología y comorbilidad<sup>(5)</sup>. Es importante no fiarse únicamente de un parámetro, pues con frecuencia múltiples mediciones arrojan resultados divergentes. No es preciso valorar la totalidad de los parámetros en cada visita. En la tabla 2 se propone la relación de pruebas y temporalidad de las mismas en el segui-

TABLA 2. Estrategia sugerida para el seguimiento de pacientes con HAP

	Basal (previo al trat.)	Cada 3 meses*	Cada 6-12 meses*	Empeoramiento clínico*	3 meses después de cambios en el tratamiento
Evaluación clínica/clase funcional (OMS)	X	X		X	X
6 min caminando	X	X		X	X
NT-proBNP	X	X		X	X
Pulsioximetría	X	X	X	X	X
Ecocardiograma	X		X	X	X
Cateterismo derecho	X		X†	X†	X†

\*Dependiendo de la severidad y estabilidad del paciente. † Varía con la experiencia del centro.

miento de pacientes con HAP. Con esta información podemos clasificar la condición del paciente como: *estable y satisfactoria*, cuando cumple la mayoría de los parámetros de “mejor pronóstico”. *Estable y no satisfactoria*, en la que no se cumplen algunos de los criterios del grupo de “mejor pronóstico” y a menudo se requiere reevaluación y plantear cambio o incorporación de nuevos tratamientos seguido de una valoración completa en un centro de referencia de esta patología. *Inestable y deteriorándose*, cuando se reúna la mayoría de los criterios de “peor pronóstico”. El incremento de edemas, necesidad de diuréticos, frecuencia e intensidad de angina y frecuencia de síncope son síntomas ominosos, como expresión de bajo gasto cardíaco, y requieren atención inmediata. Las arritmias supraventriculares son relativamente frecuentes en esta condición y contribuyen a un mayor deterioro clínico. La restauración del ritmo sinusal en pacientes con HAP supone una mejor supervivencia a largo plazo, mientras que la persistencia en fibrilación auricular se asocia a una mortalidad por encima del 80% a los 2 años. Las arritmias ventriculares son raras en pacientes con HAP<sup>(14)</sup>.

## TRATAMIENTO

### Medidas generales

El esquema general del tratamiento de la HAP se refleja en la figura 3.

La HAP es una enfermedad crónica para la que no existe, en el momento actual, tratamiento médico curativo. La única opción de curación es el trasplante pulmonar o cardiopulmonar, cuando es aceptable asumir la comorbilidad que conlleva. El tratamiento médico moderno permite mejorar la sintomatología de los pacientes y frenar su deterioro clínico. Los casos más avanzados requieren terapias médicas e intervencionistas invasivas y con efectos adversos significativos.

Los pacientes requieren consejos prácticos en relación a las actividades de la vida diaria y necesitan adaptarse a la incertidumbre que acompaña a padecer una enfermedad crónica muy grave. El aislamiento social es frecuente. El apoyo ofrecido por grupos de ayuda para pacientes y familiares suele ser positivo. La ansiedad y la depresión que acompañan al detrimento en calidad de vida puede requerir del tratamiento psicológico o psiquiátrico.

Recientemente se ha demostrado que el entrenamiento realizado dentro de un pro-

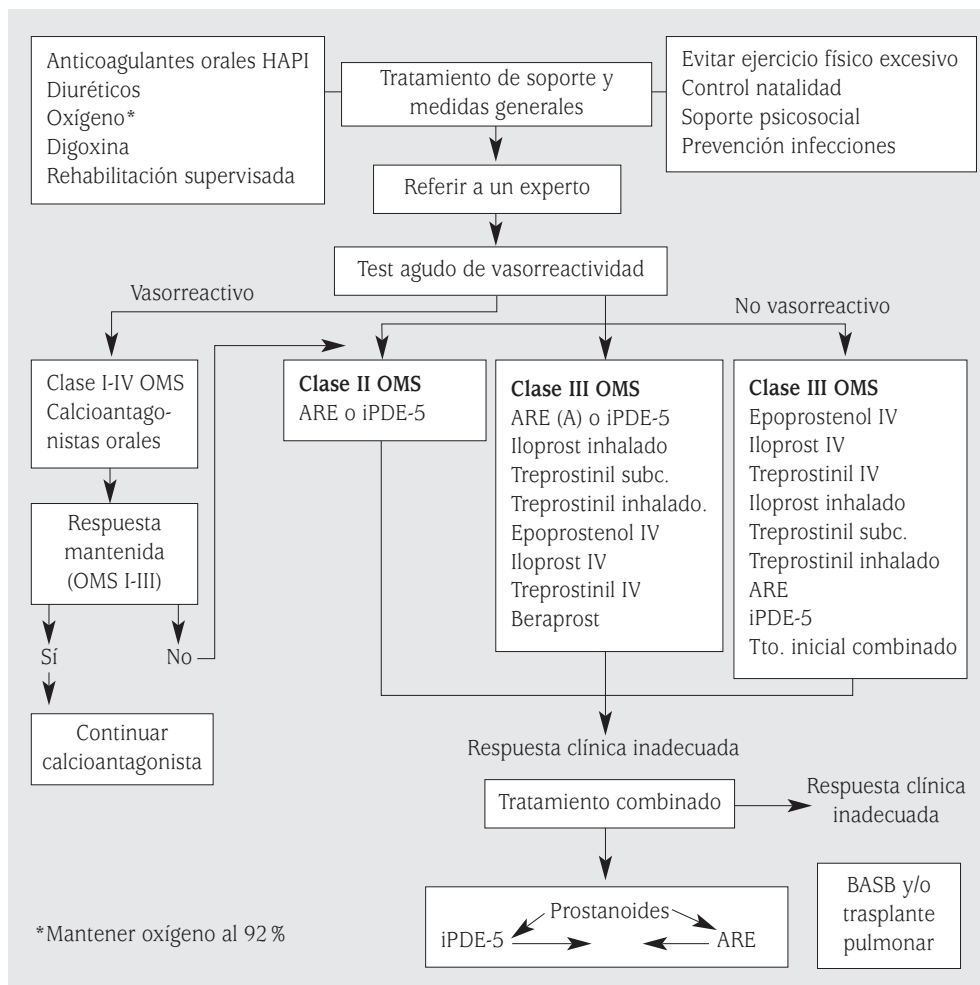


FIGURA 3. Tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, basado en la evidencia.

grama controlado de rehabilitación corrige la pérdida de masa muscular periférica y mejora la capacidad de ejercicio, en la misma medida que algunos tratamientos médicos. Sin embargo, la actividad física excesiva puede desencadenar síntomas alarmantes, por lo que debe evitarse.

El embarazo está contraindicado, pues se asocia con una mortalidad del 30-50% en estos pacientes, debiendo utilizarse una combinación de dos métodos anticonceptivos. Bosentan puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales. Llegado el caso, debe plantearse

la interrupción del embarazo tras informar a la paciente de elevado riesgo en caso de continuar con el mismo<sup>(15)</sup>.

La cirugía electiva supone un riesgo aumentado en pacientes con HAP. Aunque no está claro qué modalidad de anestesia es preferible, probablemente la epidural será mejor tolerada que la general. Los pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento oral pueden requerir conversión temporal a tratamiento intravenoso o nebulizado.

Debe considerarse la administración de oxigenoterapia durante el vuelo a pacientes en

clase funcional (CF-OMS) III-IV y aquellos con  $PO_2$  persistentemente por debajo de 60 mmHg. Un flujo de 2 L/min elevará la presión de oxígeno inspirada a un nivel equivalente al existente a nivel del mar.

Los pacientes con HAP son propensos a padecer neumonía, la cual es la causa de muerte en un 7% de los casos.<sup>(16)</sup> Aunque no se dispone de ensayos controlados, se recomienda la vacunación antigripal y la antineumocócica.

### Terapia de soporte

La evidencia a favor de la anticoagulación oral se limita a la etiología idiopática, hereditaria y asociada a la ingesta de anorexígenos. Es generalmente retrospectiva y se basa en la experiencia de un único centro. Debe valorarse la relación riesgo/beneficio, especialmente cuando el riesgo de sangrado es elevado, como en la hipertensión portopulmonar o en la asociada a cardiopatías congénitas. En esta última se indica en presencia de trombosis de arteria pulmonar y en ausencia de hemoptisis, o con leve hemoptisis. Generalmente los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con prostaglandinas por vía intravenosa son anticoagulados, en ausencia de contraindicaciones, debido en parte al riesgo añadido de trombosis del catéter.

Aunque no hay ensayos clínicos controlados, los diuréticos han demostrado un claro beneficio sintomático en pacientes con sobrecarga de volumen. Debe considerarse la adición de antagonistas de la aldosterona. Es importante la monitorización de la función renal, debiendo evitarse la hipopotasemia y la hipovolemia, lo que podría derivar en fallo prerenal.

No hay estudios randomizados que sugieran que la oxigenoterapia a largo plazo es beneficiosa. No se ha demostrado que prolongue la supervivencia, al menos administrada sólo por la noche, pero puede mejorar la sintomatología en determinados casos. En la indicación se suele seguir la evidencia basada en EPOC: cuando la  $PO_2$  es consistentemente menor de 60 mmHg se instaura, para alcan-

zar una  $PO_2 > 60$  mmHg, durante al menos 15 h al día.

En la HAP asociada a cardiopatías congénitas cianógenas debe evitarse la flebotomía rutinaria. Estará indicada si aparecen síntomas de hiperviscosidad y el hematocrito es  $> 65\%$ . Debe realizarse con reposición de volumen. La deficiencia de hierro debe corregirse.

La digital puede ser utilizada para el control de frecuencia cardiaca en pacientes con HAP que desarrollan taquiarritmias auriculares. Fármacos antiarrítmicos sin efecto inotrópico negativo, como la amiodarona, deben considerarse para intentar restaurar el ritmo sinusal. La información disponible sobre su eficacia en este contexto es escasa y deben valorarse las posibles interacciones con otros fármacos.

La terapia inmunosupresora combinando glucocorticoides y ciclofosfamida puede producir mejoría clínica en pacientes con HAP asociada a lupus eritematoso o enfermedad mixta del tejido conectivo.

### Terapia específica

#### *Antagonistas del calcio*

Sólo un pequeño número de pacientes con HAP que demostraron respuesta favorable en el test agudo vasodilatador mantienen el beneficio a largo plazo. Aunque otras etiologías del grupo 1 pueden responder positivamente en la prueba aguda, la respuesta mantenida se asocia, casi exclusivamente, a la etiología idiopática. Los antagonistas del calcio más utilizados en los estudios realizados han sido nifedipino y diltiazem seguidos de amlodipino. Dependiendo de la frecuencia cardiaca en reposo del paciente se basaba la elección de la molécula. La bradicardia favorecía el uso de nifedipino o amlodipino y la taquicardia relativa favorecía el uso de diltiazem. Se desaconseja el uso de verapamilo, en este contexto, debido a su efecto inotrope negativo. Las dosis diarias utilizadas son relativamente altas: 120-240 mg de nifedipino, 240-720 de diltiazem y hasta 20 mg de amlodipino. Se debe

comenzar con dosis bajas de estos fármacos: 30 mg de nifedipino de liberación retardada dos veces al día, 60 mg de diltiazem 3 veces al día o 2,5 mg de amlodipino una vez al día. Debe aumentarse la dosis lentamente, bajo un seguimiento estrecho, hasta alcanzar la máxima dosis tolerada. Los factores limitantes suelen ser la hipotensión y el edema periférico en miembros inferiores; este último puede mejorar parcialmente con el tratamiento diurético. Se debe realizar un seguimiento cercano de estos pacientes y reevaluar con cateterismo del lado derecho a los 3-4 meses de haber iniciado el tratamiento<sup>(7)</sup>.

### **Prostanoides**

El uso clínico de la prostaciclina en pacientes con HAP se ha extendido gracias a la síntesis de análogos estables, que poseen diferentes propiedades farmacocinéticas pero comparten cualitativamente similares efectos farmacodinámicos.

Epoprostenol tiene una vida media corta (3-5 min) y es estable a temperatura ambiente durante 8 horas. Debe ser administrado en bomba de infusión continua y mediante un catéter permanente (Hickman). Su eficacia ha quedado demostrada en ensayos clínicos controlados en pacientes con HAPI y en HAP asociada a esclerodermia. Mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos. Es el único tratamiento que ha demostrado prolongar la supervivencia en un estudio randomizado<sup>(17)</sup>. Se ha observado la persistencia de su eficacia a largo plazo en HAPI, en HAP asociada a diferentes condiciones, incluyendo la HAP asociada a enfermedad tromboembólica crónica no susceptible de cirugía. La dosis de inicio es de 2-4 ng/kg/min y la dosis óptima suele ser alrededor de 20-40 ng/kg/min. Efectos secundarios, como el rubor, la cefalea, la diarrea y el dolor en miembros inferiores limitan la escalada de dosis. Los eventos adversos de mayor gravedad se deben al sistema de administración: malfuncionamiento de la bomba, infección local, obstrucción del catéter y sepsis. La inte-

rrupción brusca de la infusión puede producir un rebote de la hipertensión pulmonar con deterioro sintomático e incluso la muerte.

Iloprost es un análogo estable disponible por vías intravenosa, oral e inhalada. La terapia inhalada tiene la ventaja teórica de la selectividad por la circulación pulmonar. Se administran en dosis de 2,5-5 µg/inhalación, 6-9 veces al día. Es generalmente bien tolerado, los efectos secundarios más frecuentes son en el rubor y el dolor mandibular. Ha demostrado mejorar la sintomatología, la capacidad de ejercicio, las resistencias vasculares pulmonares y los eventos clínicos<sup>(18)</sup>. En administración intravenosa continua parece ser tan efectivo como el epoprostenol. No se han valorado sus efectos por vía oral en HAP.

Teprostinil es un análogo del epoprostenol con suficiente estabilidad como para ser administrado a temperatura ambiente. Puede administrarse por vía subcutánea. Se inicia a una dosis de 1-2 ng/kg/min<sup>(19)</sup>. La dosis óptima varía entre 20-80 ng/kg/min. El dolor en la zona de infusión es el efecto adverso más frecuente. Conlleva la interrupción del tratamiento en un 8% de los casos y limita el ascenso de dosis en otro porcentaje adicional de casos. El rubor y la cefalea también limitan la escalada de dosis. Mejora la sintomatología, la capacidad de ejercicio, los parámetros hemodinámicos y parece prolongar la supervivencia<sup>(20,21)</sup>. El mayor beneficio, en cuanto a mejora de la capacidad de ejercicio, lo obtienen los pacientes con estado basal más comprometido y que toleran dosis más elevadas. Por vía intravenosa, el efecto parece ser comparable al del epoprostenol pero a una dosis entre dos y tres veces mayor. El reservorio puede ser cambiado cada 48 h en lugar de cada 12 h, como sucede con el epoprostenol. Se están realizando ensayos clínicos controlados con esta droga administrada por vía oral y recientemente se ha comprobado su eficacia por vía inhalada.

Beraprost es el primer análogo estable y activo por vía oral de la prostaciclina. Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio pero el beneficio no se mantiene trascurri-

dos 3-6 meses. No se han obtenido beneficios hemodinámicos con este fármaco.

### **Antagonistas del receptor de la endotelina**

La eficacia en la HAP de los antagonistas de endotelina-1 con efecto sobre las dos isoformas del receptor (A y B) parece similar a los que presentan selectividad por el receptor A.

Bosentan, antagonista oral de la endotelina (ARE) no selectivo, fue la primera molécula sintetizada. Ha sido evaluado en varios ensayos clínicos controlados (en HAPI, HAP asociada a conectivopatías y síndrome de Eisenmenger) demostrando mejoría en la capacidad de ejercicio, clase funcional, tiempo hasta el deterioro clínico, variables hemodinámicas y ecocardiográficas. Ha sido aprobado para su uso en CF (OMS II) y en pacientes con circuitos sistémico-pulmonares congénitos y síndrome de Eisenmenger<sup>(22-24)</sup>. El tratamiento se inicia a dosis de 62,5 mg dos veces al día y se incrementa hasta 125 mg dos veces al día, trascurridas 4 semanas. La duración de su efecto a largo plazo ha quedado demostrada. Un 10% de los pacientes presentan una elevación de transaminasas. Este efecto es dosis dependiente y reversible tras la reducción de dosis o interrupción del tratamiento. Por este motivo, la función hepática debe monitorizarse mensualmente en pacientes que reciben bosentan. Se ha observado la disminución en los niveles de hemoglobina y el deterioro de espermatogénesis con este fármaco.

Sitaxentan, antagonista oral selectivo para el receptor de endotelina-A, ha sido evaluado en ensayos clínicos controlados en pacientes con clase funcional (OMS II y III) (en HAPI, HAP asociada a conectivopatías y síndrome de Eisenmenger). Ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio y la durabilidad de sus efectos a lo largo del tiempo (1 año)<sup>(25,26)</sup>. Con la dosis aprobada de 100 mg una vez al día, la incidencia de alteración en la función hepática es del 3-5%. La función hepática debe monitorizarse mensualmente. Interacciona con dicumarínicos.

Ambrisentan, antagonista oral selectivo para el receptor de endotelina-A, evaluado en

dos grandes ensayos clínicos controlados<sup>(27,28)</sup>. Ha demostrado eficacia en la mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico en la etiología idiopática y HAP asociada a conectivopatías e infección por VIH. También ha demostrado la durabilidad de sus efectos durante al menos un año. Aprobado para su uso en CF (OMS II y III) a una dosis de 5 mg una vez al día. Si se tolera la dosis puede incrementarse hasta 10 mg una vez al día. La alteración del perfil hepático ocurre en un 0,8-3% de los casos. La función hepática debe monitorizarse mensualmente. Se ha descrito un aumento de incidencia de edema periférico con su uso.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPD5) producen vasodilatación mediante la inhibición de la degradación del GMPc y presentan adicionalmente efectos antiproliferativos.

Sildenafil, potente inhibidor selectivo de la PD5 activo por vía oral, ha demostrado beneficio, en un ensayo clínico controlado, en la capacidad de ejercicio, síntomas y parámetros hemodinámicos<sup>(29)</sup>. Se ha estudiado en la HAPI, HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo, cardiopatías congénitas y enfermedad tromboembólica crónica. La dosis aprobada es de 20 mg pero la durabilidad del efecto hasta un año se ha demostrado sólo con la dosis de 80 mg. En la práctica clínica, con frecuencia es necesario escalar hasta dosis de 40-80 mg. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y relacionados con la vasodilatación: cefalea, rubor y epítaxis.

Tadalafil, inhibidor selectivo de la PD5, se dispensa una vez al día. En un ensayo clínico controlado, con dosis de 5-40 mg al día, ha demostrado eficacia en la mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el deterioro clínico. También ha demostrado la durabilidad de su efecto. La dosis eficaz es de 40 mg al día. Los efectos secundarios son similares a los del sildenafil<sup>(30)</sup>.

### ***Fármacos experimentales y estrategias médicas alternativas***

A pesar de los progresos realizados en el tratamiento de la HAP, el grado de limitación funcional y el mal pronóstico asociado hacen que los recursos terapéuticos actuales sean insuficientes. Es por esta razón que se están desarrollando diferentes estrategias farmacológicas, que se adapten a los cambios observados en la biopatología de esta enfermedad. Existen estudios en marcha, actualmente en fases II y III con: estimuladores independientes del óxido nítrico, estimuladores del GMPc, vasopéptido intestinal activo, agonistas no prostanoideos de los receptores de prostaciclina, antagonistas de los receptores tisulares de endotelina, inhibidores de la tirosín-cinasa y con antagonistas serotoninérgicos. Otros compuestos se encuentran en estadios precoces de desarrollo como: inhibidores de la R-cinasa, inhibidores de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial, inhibidores de la angiopoyetina 1 y los inhibidores de la elastasa. El tratamiento con células madre ha sido eficaz en el modelo animal (ratas con monocrotalina) y se está ensayando en pacientes con HAP<sup>(5)</sup>.

### ***Tratamiento combinado***

La terapia de combinación se ha convertido en un estándar de tratamiento en muchos centros de HAP, a pesar de que su seguridad y eficacia no ha sido completamente estudiada. Numerosas series de casos sugieren que combinaciones de varios fármacos parecen ser efectivas y seguras. Diversos ensayos clínicos controlados realizados hasta el momento demuestran el efecto aditivo de la superposición de fármacos, fundamentalmente en relación con la mejora de la capacidad de ejercicio y, en mayor a menor grado, dependiendo de la combinación elegida. Muchas cuestiones quedan por resolver: la elección de los agentes a combinar, si debe empezar de inicio con terapia combinada o introducir secuencialmente los fármacos según respuesta a las ya instauradas, cuándo cambiar y cuándo aso-

ciar un nuevo fármaco. En general, se recomienda la terapia combinada, con fármacos ya establecidos, para pacientes que no responden adecuadamente con la monoterapia. Este tratamiento debería ser instaurado en centros experimentados y dentro de ensayos clínicos o registros, siempre que sea posible. Deben considerarse las principales interacciones farmacológicas entre estos agentes, y de éstos con otros fármacos recogidos en la tabla 3. En esta tabla se muestran las interacciones más importantes, pero no se incluyen interacciones teóricamente posibles no comprobadas que, sin embargo, podrían ser clínicamente relevantes.

### ***Trasplante***

El trasplante es la alternativa final al tratamiento de la HAP. Esta técnica está limitada por la escasez de donantes. No obstante, el número de pacientes en lista de espera ha disminuido por el efecto positivo de la terapia específica actualmente disponible. Se calcula que, una cuarta parte de los pacientes con tratamiento intensivo, evolucionan mal, siendo candidatos a trasplante. Existen recomendaciones para referir a los pacientes a un programa de trasplante y cuándo deben entrar en lista de espera. En cualquier caso, cuando los pacientes se encuentran inestables y con datos de mal pronóstico bajo tratamiento intensivo máximo, deben ser evaluados para trasplante. El peor pronóstico se observa para la enfermedad veno-oclusiva pulmonar y la hemanjomatosis capilar pulmonar, dada la falta de eficacia de la medicación específica. Estos pacientes deberían remitirse para inclusión en un programa de trasplante en el momento del diagnóstico. En cuanto a la técnica quirúrgica, la opción más habitual es el doble trasplante pulmonar dado que la función del ventrículo derecho suele presentar recuperación postoperatoria y que, tras el trasplante uni-pulmonar, la presencia de cualquier complicación se asocia a una hipoxemia severa. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger por cardiopatías complejas deben ser considerados

**TABLA 3. Interacciones farmacológicas potencialmente significativas con la terapia específica para HAP**

Terapia para HAP	Droga de interacción	Modo de interacción
<i>Bosentan</i>	Sildenafil	Los niveles de sildenafil se reducen a la mitad. Los de bosentan se duplican. Podría no requerirse el ajuste de dosis de cada fármaco
	Ciclosporina	Los niveles de ciclosporina se reducen a la mitad. Los de bosentan se elevan por cuatro. Combinación contraindicada
	Eritromicina	Los niveles de bosentan se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis durante un ciclo corto
	Ketoconazol	Los niveles de bosentan se duplican
	Glibencamida	Aumenta la incidencia de elevación de transaminasas. Potencial reducción del efecto hipoglucemiante de la glibencamida. Combinación contraindicada
	Fluconazol, Amiodarona	Los niveles de bosentan se elevan considerablemente. Combinación potencialmente contraindicada
	Rifampicina, Fenitoína	Los niveles de bosentan se reducen un 58%. Podría ser necesario ajustar la dosis
	Estatinas	Los niveles de simvastatina se reducen a la mitad. Efecto similar sobre la atorvastatina. Los niveles de colesterol deben ser monitorizados
	Dicumarínicos	Aumenta el metabolismo de los dicumarínicos, pudiendo ser necesario ajustar la dosis del anticoagulante. Se recomienda una monitorización cercana tras el inicio del tratamiento
	Anticonceptivos hormonales	Los niveles hormonales descienden y el efecto anticonceptivo es poco fiable
<i>Sitaxentan</i>	Dicumarínicos	Inhibe el metabolismo de dicumarínicos. La dosis de dicumarínicos debe reducirse en un 80% cuando se inicia sitaxentan y debe intensificarse la monitorización de INR
	Ciclosporina	Incrementa los niveles de sitaxentan. Combinación contraindicada
<i>Ambrisentan</i>	Ciclosporina, ketoconazol	La co-administración de estos fármacos con ambrisentan debe realizarse con cautela
<i>Sildenafil</i>	Bosentan	Los niveles de sildenafil se reducen a la mitad. Los de bosentan se duplican. Podría no requerirse el ajuste de dosis de cada fármaco
	Estatinas	Puede incrementar los niveles de simvastatina/atorvastatina por competición en el metabolismo. Los niveles de sildenafil pueden elevarse. Posible incremento en el riesgo de rabiomíolisis.
	Inhibidores de la proteasa VIH	Ritonavir y saquinovir aumentan marcadamente los niveles de sildenafil. Suele ser necesario ajustar la dosis de sildenafil

.../...

**TABLA 3. Interacciones farmacológicas potencialmente significativas con la terapia específica para HAP (continuación)**

Terapia para HAP	Droga de interacción	Modo de interacción
<i>Sildenafil</i>	Fenitoína	Los niveles de sildenafil pueden descender
	Eritromicina	Los niveles de sildenafil se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis durante un ciclo corto
	Ketoconazol	Los niveles de sildenafil se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis
	Cimetidina	Los niveles de sildenafil se elevan. Podría no requerir ajuste de dosis
	Nitratos, Nicorandil	Profunda hipotensión sistémica. Combinación contraindicada
<i>Tadalafil</i>	Bosentan	Los niveles de tadalafil se reducen en un 42 %, sin cambios significativos en los niveles de bosentan. Puede no requerir ajuste de dosis
	Nitratos, Nicorandil	Profunda hipotensión sistémica. Combinación contraindicada

para trasplante cardiopulmonar. La supervivencia global a los 5 años postrasplante es del 45-50 %, con evidencia de buena calidad de vida<sup>(31,32)</sup>. Es importante mencionar que el trasplante para pacientes con enfermedad vascular pulmonar avanzada se realiza actualmente bajo tratamiento de fármacos vasoactivos y/o con soporte circulatorio (ECMO) y, como consecuencia, el grado de prioridad para este tipo de trasplantes es elevado. La infección por VIH se considera generalmente un criterio de exclusión para el trasplante; sin embargo, en algunos centros se ha implementado un programa específico.

### **Septostomía auricular**

La septostomía auricular con balón debe evitarse en pacientes con una presión media de AD > 20 mmHg o una saturación en reposo con aire ambiente < 80 %. Los pacientes deben encontrarse bajo tratamiento óptimo, incluyendo un preacondicionamiento con inotropos intravenosos, antes de considerar la septostomía<sup>(33)</sup>. La evidencia sugiere un beneficio para pacientes en clase IV con insufi-

ciencia cardiaca derecha refractaria a tratamiento médico o con sintomatología sincopal severa. También puede considerarse como un puente al trasplante cuando la terapia médica no está disponible. Su impacto en la supervivencia a largo plazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Debe ser considerado como un procedimiento paliativo y debe ser realizado únicamente por centros con experiencia<sup>(34,35)</sup>.

### **ENFERMEDAD VENO-OCLUSIVA Y HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR (GRUPO 1')**

Parecen representar diferentes manifestaciones fenotípicas de la misma enfermedad. A menudo sólo el estudio anatomopatológico puede distinguir las dos condiciones. Su diagnóstico puede establecerse con alta probabilidad a partir de la sospecha clínica, examen físico, broncoscopia y hallazgos radiológicos. La radiografía torácica puede revelar líneas B de Kerley e infiltrado intersticial periférico, además de otros signos típicos de la HP. El método a seguir es el escáner de TC de alta reso-

lución. Los típicos hallazgos que indican una EVOP son la presencia de líneas septales subpleurales más espesas, opacidades centrolobulares en vidrio esmerilado (que contrastan con la distribución panlobular hallada en la HAPI) y linfadenopatía mediastínica<sup>(56)</sup>. La asociación de estos tres hallazgos resultó ser el 100 % precisa para la EVOP en casos de HAP, con una sensibilidad del 66 %. Además, su presencia se correlaciona de manera estrecha con el riesgo de edema pulmonar a causa de la terapia con epoprostenol<sup>(57)</sup>.

Esto puede evitar la realización de biopsia pulmonar (técnica *gold standard*). Se ha informado de mejoría clínica sostenida en algunos pacientes con este tratamiento. No hay datos acerca del uso de ARE e IPD5 en este grupo. La septostomía auricular puede ser utilizada aunque con frecuencia está contraindicada por la hipoxemia, más acentuada en estos pacientes. El único tratamiento curativo es el trasplante. No hay datos de recurrencia de la enfermedad tras el trasplante. En el momento, que se establece el diagnóstico el paciente debe ser remitido a un centro con Unidad de Trasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S43-54.
2. Simonneau G, Galié N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 5S-12S.
3. Badesch BD, Champion HC, Gómez-Sánchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: S55-6.
4. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009; 34: 888-94.
5. Galié N, Hoesper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
6. Jing ZC, Jiang X, Han ZY, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1354-60.
7. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105-11.
8. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126: 78S-92S.
9. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1998; 81: 1157-61.
10. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1034-41.
11. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, 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: 487-92.
12. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106: 319-24.
13. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129: 1313-21.
14. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J*. 2007; 153: 127-32.
15. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009; 30: 256-65.
16. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-23.

17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334: 296-302.
18. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al, for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
19. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, 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.* 2002; 165: 800-4.
20. Barst RJ, Galiè N, Naeije R, et al. Longterm outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with subcutaneous treprostinil. *Eur Respir J.* 2006; 28: 1195-203.
21. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest.* 2006; 129: 1636-43.
22. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 346: 896-903.
23. Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 2093-100.
24. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006; 114: 48-54.
25. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47: 2049-56.
26. Benza RL, Barst RJ, Galiè N, et al. Sitaxsentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a one year, prospective, open label, observation of outcome and survival. *Chest.* 2008; 134: 775-82.
27. Galiè N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46: 529-35.
28. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008; 117: 3010-9.
29. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2148-57.
30. Galiè N, Brundage B, Ghofrani A, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119: 2894-903.
31. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update-a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
32. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al; International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report-2006. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 880-92.
33. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 297-304.
34. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest.* 2007; 131: 977-83.
35. Althoff TE, Knebel F, Panda A, et al. Long-term follow-up of a fenestrated Amplatzer atrial-septal occlude in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2008; 133: 283-5.
36. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183: 65-70.
37. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J.* 2009; 33: 189-200.



## GRUPO II. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT

# ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

*Sergio Alcolea Batres, Juan José Ríos Blanco*

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es un hallazgo relativamente común en los pacientes con patología cardíaca izquierda. Su presencia, generalmente, se asocia a una elevada morbilidad<sup>(1)</sup>. El porcentaje de pacientes con enfermedad cardíaca izquierda que desarrollan hipertensión pulmonar es desconocido, sin embargo, en determinados subgrupos, como aquellos con estenosis aórtica sintomática, se ha descrito una prevalencia de hasta un 65%<sup>(2)</sup>. Además, el desarrollo de hipertensión pulmonar tras un episodio de infarto de miocardio<sup>(3)</sup>, miocardiopatía dilatada<sup>(4)</sup> o post-trasplante cardíaco<sup>(5)</sup>, es un importante predictor de mortalidad.

### DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define hemodinámicamente por la presencia de una cifra de presión media (PAPm) mayor a 25 mmHg, medida mediante cateterismo cardíaco derecho.

Con la ecocardiografía Doppler, se puede estimar la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) de una forma no invasiva, a través del registro de la velocidad máxima de regurgitación tricúspide. Se considera que existe HAP cuando, en ausencia de estenosis tricúspide, la velocidad máxima del flujo regurgitante es mayor o igual a 2,8 m/seg. Adicionalmente, la ecocardiografía puede aportar información de otras patologías cardíacas, sospechadas o no, que ayuden en el proceso diagnóstico de la HP.

Desde el punto de vista de su clasificación, en un intento de unificar procesos con pato-

genia, histopatología y clínica similares, en el 3º *World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension* se categorizó la hipertensión pulmonar en cinco grupos<sup>(6)</sup>. Esta clasificación con algunas pequeñas modificaciones fue refrendada en el 4º *World Symposium*, celebrado en Dana Point en 2008 (Tabla 1).

Este capítulo tratará exclusivamente del segundo grupo: HP secundaria a cardiopatía izquierda, probablemente el más frecuente de todos, en parte debido a la alta prevalencia de patologías cardíacas y al progresivo envejecimiento de la población. Desde un punto de vista funcional, se le puede definir como aquella hipertensión pulmonar secundaria a hipertensión venosa producida por enfermedades del lado izquierdo del corazón.

### FISIOPATOLOGÍA

En ausencia de cortocircuitos derecha-izquierda, el sistema vascular pulmonar recibe todo el volumen minuto cardíaco. Al ser un sistema de gran capacitancia, ese paso se realiza con presiones bajas, incluso durante el ejercicio, pudiendo acomodar hasta 5 veces el volumen minuto basal sin que las presiones varíen significativamente, hecho diferenciador fundamental con la circulación sistémica. Esta característica, además, permite regular el llenado de las cavidades izquierdas, manteniendo un gradiente transpulmonar capilar medio (GTP) dentro de valores normales (7 mmHg):

$$\text{GTP} = \text{PAPm} - \text{PCP}$$

siendo PCP la presión capilar media.

**TABLA 1. Clasificación de la HP. Dana Point 2008**

**Grupo I. Hipertensión arterial pulmonar**

- Idiopática
- Heredada (BMPR2, ALK2, desconocido)
- Drogas y tóxicos
- Asociada: conectivopatías, HIV, portal, *shunts*, esquistosomiasis, anemia falciforme

**Grupo I'. Hipertensión venoclusiva y hemangiomas capilar pulmonar**

**Grupo II. Consecuencia de enfermedad cardiaca izquierda**

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Valvulopatías

**Grupo III. Consecuencia de la enfermedad pulmonar/hipoxia**

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedades pulmonares intersticiales
- Síndrome apnea del sueño
- Síndrome hipoventilación-obesidad
- Exposición crónica altitud

**Grupo IV. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**

**Grupo V. Origen multifactorial o no aclarado:**

- Hematológico: Sd mieloproliferativo, esplenectomía
- Sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis X,...
- Metabólicas: Gaucher, hipertiroidismo
- Congénita cardiaco diferente de *shunts*
- Otros: tumores, fibrosis mediastínica, insuficiencia renal crónica en diálisis...

En la tabla 2 se enumeran diversas patologías cardíacas izquierdas que potencialmente pueden ser causantes de hipertensión pulmonar. En estos pacientes, la HP resulta del incremento de la presión de llenado de las cavidades izquierdas, hecho que se correlaciona con la evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica<sup>(7)</sup>. En pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda, la presencia de HP no se correlaciona únicamente con la presencia de disfunción diastólica, sino que también está influenciada por el grado de regurgitación mitral presente<sup>(8)</sup>.

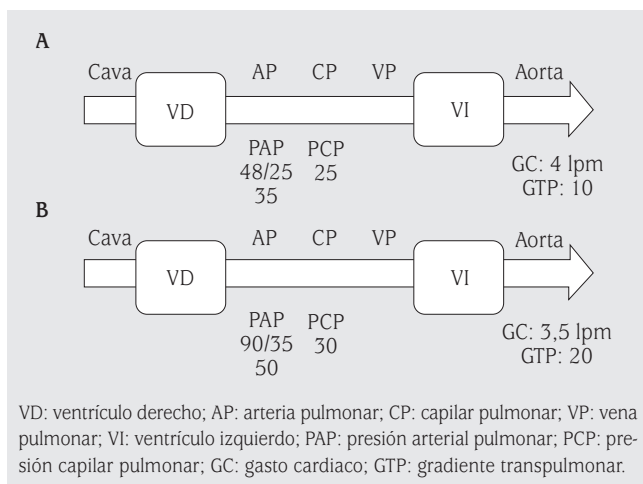
En las cardiopatías izquierdas que tienen un aumento de las presiones de llenado, se produce un aumento de la PCP (> 15 mmHg). De

esta forma, para mantener un GTP adecuado, se ocasiona un incremento de la PAPm que, en un principio, es “pasivo” y reversible, si se normaliza la PCP. Sin embargo, la prolongación de esta situación hemodinámica provoca la aparición de una HP “reactiva”, que se suma al componente pasivo, aumentando el GTP.

El componente reactivo, a su vez, se subdivide en un elemento dinámico o funcional, mediado por elementos vasoconstrictores que actúan sobre las arterias musculares y que es modificable por fármacos vasodilatadores, y en un elemento fijo u obliterativo, reflejo del remodelado a nivel de la arteria muscular pulmonar, fundamentalmente hipertrofia de la media y, en menor grado, fibrosis de la inti-

TABLA 2. **Cardiopatías izquierdas causantes de hipertensión pulmonar**

1. Disfunción sistólica ventricular izquierda
  - 1.1 Isquémica
  - 1.2 No isquémica
    - 1.2.1 Miocardiopatía dilatada familiar/idiopática
    - 1.2.2 Valvular
      - 1.2.2.1 Insuficiencia mitral
      - 1.2.2.2 Insuficiencia aórtica
      - 1.2.2.3 Estenosis mitral
      - 1.2.2.4 Estenosis aórtica
2. Disfunción diastólica ventricular izquierda
  - 2.1 Miocardiopatías restrictivas y constrictivas
  - 2.2 Miocardiopatía hipertensiva
  - 2.3 Disfunción diastólica de la senectud/idiopática
3. Mixoma o trombo auricular izquierdo
4. *Cor triatriatum*



**FIGURA 1.** Esquema de la circulación pulmonar, reflejando hipertensión pulmonar pasiva (A) e hipertensión pulmonar reactiva (B). Nótese que en todo caso la PCP debe estar aumentada.

ma, dilatación linfática y arterialización de las venas y vénulas, elemento que no es reversible y sobre el que no actúan los fármacos vasodilatadores<sup>9,10</sup>.

Desde el punto de vista hemodinámico, podemos diferenciar entre hipertensión pulmonar pasiva y reactiva, estimando el gradiente transpulmonar, siendo  $\leq 12$  mmHg en la primera y  $> 12$  mmHg en la segunda (Fig. 1).

La HP reactiva finalmente produce disfunción del ventrículo derecho, ya que la pre-

sión pulmonar es el principal determinante de su postcarga, y, al final, insuficiencia cardiaca derecha y disminución del volumen minuto.

El desarrollo de HP fija, en presencia de hipertensión venosa pulmonar crónica, se ha postulado como un mecanismo protector frente al edema pulmonar, junto con el aumento del drenaje linfático y el engrosamiento de la interfase alvéolo-intersticio. A su vez, la HP reactiva, por vasculopatía pulmonar conlleva una reducción significativa del gasto cardiaco del

ventrículo derecho por aumento de su post-carga<sup>(11)</sup>, hecho que reduce el aporte sanguíneo al lecho capilar pulmonar, siendo un mecanismo igualmente protector frente al edema.

### **Evolución de HP pasiva a HP reactiva**

Mientras que en la HP idiopática el daño vascular inicial provoca secundariamente un remodelado e hipertensión pulmonar en sus estadios finales, en la HP secundaria a cardiopatías izquierdas el mecanismo es al contrario: el mecanismo inicial es la hipertensión pulmonar pasiva, que produce un daño vascular, el cual inicia el proceso de remodelado, convirtiéndose en estadios finales en HP fija.

En este proceso, el endotelio desempeña un papel fundamental, regulando el tono vascular, a través de la liberación de sustancias vasoconstrictoras (endotelina 1) y vasodilatadoras (óxido nítrico).

El óxido nítrico (NO) es generado en la célula endotelial a partir de L-arginina. Una vez sintetizado, su acción se efectúa en las células musculares lisas, activando la guanilil-ciclasa y aumentando los niveles de GMPc, produciendo relajación de la célula muscular lisa arteriolar, e inhibiendo su proliferación e hipertrofia. Además, posee efectos antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos<sup>(12)</sup>. Estudios experimentales y en sujetos con insuficiencia cardiaca<sup>(13,14)</sup>, sugieren que la vasodilatación pulmonar mediada por NO en estos pacientes se encuentra alterada, sugiriendo un estado basal vasoconstrictor por ausencia de producción de NO a nivel endotelial, contribuyendo al mantenimiento y progresión de la HP.

La otra sustancia segregada por las células endoteliales, con participación en la regulación del tono vascular, es la endotelina. Existen dos tipos de receptores: ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>. Los primeros se encuentran localizados en la célula muscular lisa, donde median vasoconstricción y crecimiento celular. Los segundos, se localizan fundamentalmente en la membrana de la célula endotelial, donde estimulan vasodilatación, por estimular la liberación de NO y prostaciclina, y también por participar en el aclarado

de la propia endotelina. Sin embargo, dado que la relación de receptores ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub> en el lecho vascular pulmonar es de 9/1, el efecto predominante es vasoconstrictor<sup>(15)</sup>. En pacientes afectados de insuficiencia cardiaca, se han demostrado niveles elevados de endotelina, que se correlacionan con las presiones y las resistencias vasculares pulmonares<sup>(16)</sup>. Este aumento puede estar mediado por determinadas citocinas (TNF- $\alpha$  estimula la producción de endotelina)<sup>(17)</sup>, así como por la infraexpresión de los receptores ET<sub>B</sub><sup>(18)</sup>.

La combinación de ambos factores, son los mediadores conocidos que, a través de vasoconstricción, proliferación de células musculares lisas y producción de colágeno, inician el remodelado vascular y la transición de HP pasiva a reactiva.

### **APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA**

Cuando existe la sospecha de HP, la ecocardiografía transtorácica es el método de *screening* más utilizado, siendo además la prueba de elección según las guías diagnósticas<sup>(19)</sup>. La ecocardiografía ofrece la posibilidad de evaluar de una forma no invasiva la presión arterial pulmonar, teniendo la ventaja adicional de identificar patología cardiaca izquierda concomitante. Además de poder valorar la función sistólica izquierda, morfología y función valvular, este método nos puede servir para averiguar la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, condición clínica cada vez más prevalente, especialmente en aquellos pacientes de mayor edad<sup>(20)</sup>.

Sin embargo, para realizar un diagnóstico definitivo en todo caso de hipertensión pulmonar, se hace necesaria la práctica de un cateterismo cardiaco derecho. Esto es debido a que la estimación de la PAP mediante ecocardiografía muestra una sensibilidad muy elevada, sin embargo la especificada es baja, presentando una alta variabilidad interobservador<sup>(21)</sup>. Además, mediante el cateterismo cardiaco, se pueden realizar la medición de la presión capilar pulmonar, parámetro no determinado por métodos no invasivos.

Para realizar el cálculo de GTP en pacientes con HP, el cateterismo cardiaco derecho es mandatorio. En los casos en los que se sospeche enfermedad cardiaca izquierda asociada, bien sea por historia clínica, hallazgos exploratorios o ecocardiografía, probablemente sea también necesaria la práctica de un cateterismo cardiaco izquierdo. Sin embargo, no existe un protocolo de consenso en cuanto a su realización. En algunos centros, durante el cateterismo se realiza, al igual que en los pacientes con HAP idiopática o del grupo I de la clasificación de Dana Point, una prueba vasodilatadora<sup>(22)</sup>, con el fin de definir la respuesta a largo plazo y las posibilidades terapéuticas.

Otra prueba diagnóstica utilizada en pacientes con disfunción sistólica y diastólica ventriculares izquierdas es la prueba de esfuerzo cardi-respiratoria<sup>(23)</sup>. Este método no es invasivo y permite caracterizar la naturaleza de la limitación al ejercicio y proporciona información pronóstica<sup>(24)</sup>, pudiendo ser útil tanto en la evaluación inicial, evolución, así como en el tratamiento, estimando el momento óptimo para trasplante cardiaco/cardio-pulmonar<sup>(24)</sup>.

La evaluación de la función ventricular derecha es igualmente importante en pacientes con patología izquierda. En un estudio llevado a cabo por Ghio y cols.<sup>(25)</sup>, sobre 379 pacientes con fallo ventricular izquierdo grave (fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 35%), observó que la fracción de eyección del ventrículo derecho era un predictor de mortalidad independientemente de la presencia de hipertensión pulmonar, sugiriendo que la función del ventrículo derecho, más que la PAP, determina el riesgo de muerte o la necesidad de trasplante cardiaco en estos pacientes. Similares hallazgos han sido obtenidos en otros estudios, con pacientes con fracciones de eyección mayores (35-45%)<sup>(26)</sup>.

## TRATAMIENTO

En la mayor parte de los pacientes con HP relacionada con cardiopatía izquierda, la base del tratamiento es el de la propia enfermedad cardiaca. Teóricamente, en fases precoces (HP

pasiva), si conseguimos reducir la presión venosa, reducimos igualmente las cifras de hipertensión pulmonar<sup>(27)</sup>. Sin embargo, cuando existe un componente reactivo, la “reversibilidad” ya no es factible, no respondiendo al tratamiento de la enfermedad subyacente.

En los últimos años han aparecido diversos fármacos para el tratamiento de la HP idiopática y del grupo I, mejorando parámetros hemodinámicos, capacidad de esfuerzo, clase funcional y supervivencia. Se han generado grandes expectativas en su uso en pacientes del grupo II, sin embargo, los ensayos clínicos realizados han arrojado resultados contradictorios y en la mayoría de los casos desalentadores (Tabla 3). Es por ello que la Agencia Americana del Medicamento (FDA, *US Food and Drug Administration*), así como la Europea (EMA, *European Medicines Agency*), no tienen ningún fármaco aprobado para su uso específico en pacientes con HP asociada a cardiopatía izquierda.

En este apartado se van a revisar los diferentes fármacos utilizados habitualmente en HAP, así como su evidencia científica para aquellos pacientes del grupo II. En cualquier caso, cabe resaltar que un efecto fundamental de todos los fármacos utilizados es el de la vasodilatación, cuyo uso puede ser potencialmente perjudicial en pacientes con patología cardiaca izquierda, especialmente estenosis valvulares y/o disfunción diastólica, ya que pueden provocar un aumento del retorno venoso a cavidades izquierdas, sin modificar sustancialmente las presiones de llenado, condicionando una propensión al edema pulmonar por incremento de la PCP. En aquellos pacientes con disfunción sistólica, su uso continúa siendo incierto, si bien podrían jugar un papel beneficioso en pacientes seleccionados (PCP discretamente elevadas < 20 mmHg, con GTP > 12 mmHg), disminuyendo las cifras de presión en la arteria pulmonar y, por tanto, una mejoría de la postcarga del ventrículo derecho (como se ha comentado previamente, marcador pronóstico independiente de la HAP)<sup>(25)</sup>.

TABLA 3. Principales estudios de HP en patología cardiaca izquierda

Fármaco	Tipo	Variable principal	Resultados	Comentarios	Referencia en texto
Epoprostenol	Análogo prostaciclina	Fracción eyección VI	Mejoría aguda	Sin resultados a largo plazo	30
Epoprostenol	Análogo prostaciclina	—	Mejoría hemodinámica aguda	Sin resultados a largo plazo	31
Epoprostenol	Análogo prostaciclina	Supervivencia	Mayor mortalidad en subgrupo de tratamiento	Suspensión prematura	35
Epoprostenol Iloprost	Análogos prostaciclina	Isquemia miocárdica	Inductores de isquemia miocárdica	—	33
Iloprost	Análogo prostaciclina	Vasorreactividad	Fármaco seguro y efectivo	—	28
Óxido nítrico	Vasodilatador	Vasorreactividad	Fármaco seguro y efectivo	—	29
Sildenafil	Inhibidor PDE-5	Capacidad de esfuerzo	Mejoría significativa	—	36
Sildenafil	Inhibidor PDE-5	—	Mejoría en variables hemodinámicas	Sin resultados a largo plazo	37
Tezosentan	Antagonista endotelina ET <sub>A</sub> ET <sub>B</sub>	Saturación a la 1ª hora	Sin cambios	Empeoramiento a dosis crecientes	44
Bosentan	Antagonista endotelina ET <sub>A</sub> ET <sub>B</sub>	Cambio clínico a los 6 meses	Sin cambios	Suspensión prematura	45
Darusentan	Antagonista endotelina ET <sub>A</sub>	Volumen tele-sistólico del ventrículo izqdo.	Sin cambios	—	46

### Prostanoides

La prostaciclina es un potente vasodilatador vascular, al inducir relajación de las células musculares mediada por AMPC. Tiene también efectos antiproliferativos, antifibróticos y antiagregante plaquetario.

Existen estudios muy limitados que evalúan la eficacia de esta molécula en pacientes con HP y fallo ventricular izquierdo. Entre

ellos, cabe destacar un trabajo realizado por Brown y cols.<sup>(28)</sup>, en pacientes con fallo ventricular agudo, a los que se les administraba iloprost inhalado para reducir las resistencias pulmonares pre-trasplante, con resultados satisfactorios, pero similares a los obtenidos con óxido nítrico<sup>(29)</sup>.

Otros estudios realizados a corto plazo evaluando el análogo de la prostaciclina, epo-

prosteno, han demostrado aumentar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo<sup>(50)</sup>, así como diversos cambios hemodinámicos<sup>(51)</sup>, con reducción en las presiones de llenado auriculares y disminución de las resistencias pulmonares y sistémicas<sup>(52)</sup>. Aunque los resultados de estos estudios fueron prometedores, los presuntos efectos adversos de las prostaciclina sobre la circulación coronaria<sup>(53)</sup>, así como la posibilidad de producir edema pulmonar<sup>(54)</sup>, han hecho que se cuestione su empleo.

Entre los estudios a largo plazo realizados, cabe mencionar el FIRST (*Flolan International Randomized Survival Trial*)<sup>(55)</sup>, en el cual se incluyeron un total de 471 pacientes con insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en clase funcional III y IV. El estudio se suspendió prematuramente por un incremento en la mortalidad en el subgrupo tratado con epoprostenol, por progresión de la enfermedad cardíaca. Sin embargo, se observaron mejorías significativas en las resistencias pulmonares, presión arterial pulmonar, presión capilar pulmonar e índice cardíaco.

### **Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5)**

El uso del inhibidor de la PDE-5, sildenafil, en la HP secundaria a cardiopatía izquierda ha ganado recientemente adeptos. En diversos estudios, como el realizado por Bocchi y cols., se ha demostrado que disminuye la frecuencia cardíaca en reposo y mejora diferentes parámetros hemodinámicos en comparación con placebo<sup>(56)</sup>. Guazzi y cols. estudiaron los efectos de la administración aguda de sildenafil en 16 pacientes con patología cardíaca izquierda, encontrando un descenso significativo en el umbral anaeróbico, mejorando con ello la capacidad de esfuerzo<sup>(57)</sup>.

Sin embargo, y aunque los resultados de estos estudios son positivos, queda por determinar el efecto de sildenafil a largo plazo, sobre todo por las malas experiencias previas con otros inhibidores de la fosfodiesterasa 5, como la milrinona en la insuficiencia cardíaca<sup>(58)</sup>.

En cualquier caso, los inhibidores de la PDE-5 podrían tener su campo en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca y contraindicación para trasplante. A este respecto se han publicado resultados con mejoría significativa tras 1-2 meses de tratamiento, rescatándose a los pacientes para trasplante y realizándose sin complicaciones<sup>(59,40)</sup>.

### **Antagonistas de los receptores de la endotelina**

Estudios preliminares realizados con los antagonistas de la endotelina, tezosentan<sup>(41)</sup>, bosentan<sup>(42)</sup> y darusentan<sup>(43)</sup>, han demostrado una mejoría significativa hemodinámica, pero sin claro beneficio clínico.

Con respecto a tezosentan, se han realizado diversos estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, síndrome coronario agudo y edema agudo de pulmón, sin beneficio alguno, excepto en uno de ellos<sup>(44)</sup>.

Los estudios realizados con bosentan, REACH (*Randomised Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure*), suspendido prematuramente por toxicidad hepática, aunque con cierta tendencia no significativa a la disminución de la morbi-mortalidad, y el estudio ENABLE, con dosis menores de bosentan, pero sin diferencias significativas frente a placebo, no arrojaron datos concluyentes<sup>(45)</sup>.

Con respecto a darusentan, antagonista selectivo de los receptores ET<sub>A</sub>, el estudio EARTH (*Endothelin A Receptor antagonist Trial in Heart failure*) no demostró diferencias significativas hemodinámicas ni en la morbi-mortalidad<sup>(46)</sup>.

En conclusión, y a pesar de los datos alentadores de los estudios preliminares, los antagonistas de los receptores de la endotelina no han demostrado ser efectivos en los pacientes con HP y fallo cardíaco izquierdo.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Costanzo MR, Augustine S, Bourge R, et al. Selection and treatment of candidates for heart transplantation: a statement for health professionals from the Committee on Heart Fai-

- lure and Cardiac Transplantation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92: 3593-612.
2. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Ribichin F, et al. Pulmonary artery hypertension in adult patients with symptomatic valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2000; 85: 204-8.
  3. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Prognostic importance of secondary pulmonary hypertension after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005; 96:199-203.
  4. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 888-95.
  5. Hosenpund JD, Bennett Le, Keck BM, et al. The Registry of the International Society of Heart and Lung Transplantation: seventeenth official report-2000. *J Heart Lung Transplant*. 2000; 19: 909-31.
  6. Simonneau G, Galie n, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(S): 5-12.
  7. Lipkin DP, Poole-Wilson PA. Symptoms limiting exercise in chronic heart failure. *Br Med J*. 1986; 292: 1030-1.
  8. Enriquez-Sarano M, Rossi A, Seward JB, et al. Determinants of pulmonary hypertension in left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29: 153-9.
  9. Delgado JF, Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, et al. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías izquierdas. En: Gómez Sánchez MA (ed). *Hipertensión pulmonar*. Madrid: Ergon; 2008. p. 133-46.
  10. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005; 7: 1011-6.
  11. Gelbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest*. 2004; 125: 669-82.
  12. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000; 102: 1718-23.
  13. Ontkean M, Gay R, Greenberg B. Diminished endothelium-derived relaxing factor activity in an experimental model of chronic failure. *Circ Res*. 1991; 69: 1088-96.
  14. Cooper CJ, Landzber MJ, Anderson TJ, et al. role of nitric oxide in the local regulation of pulmonary vascular resistance in humans. *Circulation*. 1996; 93: 266-71.
  15. Fukuroda T, Kobayashi M, Ozaki S, et al. Endothelin receptor subtypes in human versus rabbit pulmonary arteries. *J Appl Physiol*. 1994; 76: 1976-82.
  16. Cody TJ, Haas GJ, Binkley PF, et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992; 85: 504-9.
  17. Klemm P, Warner TD, Hohlfed T, et al. Endothelin 1 mediates ex vivo coronary vasoconstriction caused by exogenous and endogenous cytokines. *Proc Natl Acad Sci EE.UU*. 1995; 92: 2691-5.
  18. Zolk O, Quattek J, Sitzler G, et al. Expression of endothelin-1, endothelin-converting enzyme, and endothelin receptors in chronic heart failure. *Circulation*. 1999; 99: 2118-23.
  19. Mc Goon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126(S): 14-34.
  20. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice: diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1097-105.
  21. Rich S, D'Alonzo GE, Dantzker DR, et al. Magnitude and implications of spontaneous hemodynamic variability in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1985; 55: 159-63.
  22. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 3105-11.
  23. Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. *J Heart Lung Transplant*. 2004; 23: 88-95.
  24. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation*. 1991; 83: 778-86.
  25. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 183-8.
  26. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with

- moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 948-54.
27. Silke B. Hemodynamic impact of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiology.* 1994; 84(S): 115-23.
  28. Brown S, Schrotter H, Schmeisser A, et al. Evaluation of pulmonary vascular response to inhaled iloprost in heart transplant candidates with pulmonary venous hypertension. *Int J Cardiol.* 2007; 115: 67-72.
  29. Fojon S, Fernández-González C, Sánchez-Andrade J, et al. Inhaled nitric oxide through a noninvasive ventilation device to assess reversibility of pulmonary hypertension in selecting recipients for heart transplant. *Transplant Proc.* 2005; 37: 4028-30.
  30. Virginoli I, Auinger C, Weissel M, et al. Increase in left ventricular ejection fraction (LVEF) induced by PGE1 and PGI2. *Prog Clin Biol Res.* 1989; 301: 463-7.
  31. Yui Y, Nakajima H, Kawai C, et al. Prostacyclin therapy in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1982; 50: 320-4.
  32. Dzau VJ, Swartz SL, Creager MA. The role of prostaglandins in the pathophysiology of and therapy for congestive heart failure. *Heart Fail.* 1986; 2: 6-13.
  33. Bugiardini R, Galvani M, Ferrini D, et al. Myocardial ischemia during intravenous prostacyclin administration: hemodynamic findings and precautionary measures. *Am Heart J.* 1987; 113: 234-40.
  34. Haywood GA, Sneddon JF, Bashir Y, et al. Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. A good test but a poor therapy. *Circulation.* 1992; 86: 896-902.
  35. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J.* 1997; 134: 44-54.
  36. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure. A double blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation.* 2002; 106: 1097-103.
  37. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, et al. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2339-48.
  38. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med.* 1991; 325: 1468-75.
  39. Jabbour A, Keogh A, Hayward C, Mc Donald P. Chronic sildenafil lowers transpulmonary gradient and improves cardiac output allowing successful heart transplantation. *Eur J Heart Fail.* 2007; 9: 674-7.
  40. Gómez-Moreno S, Lage E, Hernández A, et al. Use of oral sildenafil in patients with irreversible pulmonary hypertension not eligible for heart transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 1550-1.
  41. Torre-Amione G, Durand JB, Nagueh S, et al. A pilot safety trial of prolonged (48h) infusion of the dual endothelin-receptor antagonist tezosentan in patients with advanced heart failure. *Chest.* 2001; 120:460-466.
  42. Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, et al. Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995; 346: 732-36.
  43. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. Acute hemodynamic and neurohormonal effects of selective ET(A) receptor blockade in patients with congestive heart failure. *ET 003 Investigators.* *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 1745-52.
  44. Kaluski E, Kobrin I, Zimlichman R, et al. RITZ-5: randomized intravenous TeZosentan (an endothelin A/B antagonist) for the treatment of pulmonary edema: a prospective, multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 204-10.
  45. Packer M, Mc Murray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005; 11: 12-20.
  46. Anand I, Mc Murray J, Cohn JN, et al. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004; 364: 347-54.



# GRUPO III. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT

## ASPECTOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

*María Asunción Nieto Barbero, Beatriz Morales Chacón,  
José Luis Álvarez-Sala Walther*

### RESUMEN

En este capítulo se aborda la hipertensión pulmonar debida a las enfermedades respiratorias. En estas enfermedades siempre se ha considerado a la hipoxia alveolar crónica como el mecanismo patogénico fundamental, capaz de producir tanto una vasoconstricción como cambios estructurales y funcionales en el árbol vascular pulmonar. No obstante, también son posibles otros mecanismos patogénicos, que en algunos casos, como en el de las neumo-patías intersticiales difusas, son similares a los que se encuentran en la hipertensión arterial pulmonar. Pese a que la prevalencia de la hipertensión pulmonar en estas enfermedades no se conoce bien, se aportan los datos más actuales al respecto. Se insiste, asimismo, en la conveniencia de establecer adecuadamente el diagnóstico de la hipertensión pulmonar en todas estas situaciones, diferenciando aquéllas en las que ésta debe confirmarse mediante un cate-terismo cardiaco derecho. Por último, se repasan los aspectos terapéuticos más relevantes para cada una de las enfermedades respiratorias que cursan con una hipertensión pulmo-nar. Se hace hincapié en que, hasta el momen-to actual, no hay evidencia suficiente como para indicar el llamado tratamiento vasodilatador “específico” en estos casos.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar se caracte-riza por la existencia de un remodelado en los vasos pulmonares, un aumento de presión en el árbol vascular y una hipertrofia del ven-

trículo derecho. La hipoxia alveolar se ha con-siderado como un factor de riesgo importan-te en la patogenia de la hipertensión pulmonar, por ejemplo en las neumo-patías obstructivas y en las restrictivas y en los trastornos asocia-dos con la altitud. La hipoxia alveolar aguda causa una vasoconstricción selectiva en las arte-riolas pulmonares y un aumento de la presión vascular pulmonar. Sin embargo, la hipoxia alveolar crónica induce cambios estructurales y funcionales en el sistema vascular<sup>(1,2)</sup>, lo que incluye la proliferación y la migración de las células de músculo liso de la pared de los vasos, así como el aumento y el acúmulo de matriz extracelular en la pared de dichos vasos.

El “4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension”, celebrado en febrero del 2008 en Dana Point (California, Estados Unidos), ha sido el primero en establecer un grupo de tra-bajo específico para estudiar las formas de hiper-tensión pulmonar denominadas como “no arte-riales”<sup>(3)</sup>. Se han incluido aquí, entre otras formas, a la hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad pulmonar obstructiva cróni-ca (EPOC) y a la asociada con las neumo-patías intersticiales difusas (EPID). La introducción de esta novedad se ha justificado por el hecho de que se trata de formas de hipertensión pul-monar que, a pesar de ser más frecuentes que las arteriales, se han estudiado mucho menos. Además, esa circunstancia no ha sido incon-veniente para que en ellas, pese a la ausencia de ensayos clínicos que lo avalen, haya aumen-tado el uso de fármacos específicos para las for-mas arteriales.

**TABLA 1. Grupo 3 de la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (actualización del “4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension” celebrado en Dana Point en febrero del 2008)**

**Grupo 3. Hipertensión pulmonar debida a las enfermedades pulmonares y/o a la hipoxia**

- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial difusa
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Trastornos respiratorios del sueño
- 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a las grandes alturas
- 3.7. Anomalías del desarrollo broncopulmonar

En este capítulo se hace referencia al grupo 3 de la clasificación clínica del 4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension, en el que se incluye la hipertensión pulmonar debida a la hipoxia alveolar secundaria a enfermedades pulmonares, a alteraciones en la regulación de la ventilación y a la exposición crónica a grandes alturas sobre el nivel del mar<sup>(4)</sup>. El título del encabezamiento se ha modificado y al grupo se le ha denominado “Hipertensión pulmonar debida a las enfermedades pulmonares y/o a la hipoxia”. Sin embargo, la principal modificación ha sido la de incorporar a este grupo a las enfermedades pulmonares definidas por un patrón ventilatorio mixto (obstructivo y restrictivo), dentro del cual están las bronquiectasias, la fibrosis quística y el síndrome recientemente descrito caracterizado por la combinación de una fibrosis pulmonar y un enfisema (Tabla 1).

#### **HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES DIFUSAS**

Las EPID son un conjunto heterogéneo de procesos caracterizados por la infiltración, celu-

lar y no celular, de las estructuras alveolo-intersticiales pulmonares. Estas enfermedades afectan al pulmón de una manera difusa y tienen en común rasgos fisiopatológicos, clínicos y radiológicos<sup>(5)</sup>. Sin embargo, la inflamación, la proliferación fibrosa, la formación de granulomas y la destrucción del parénquima pulmonar normal varía considerablemente de unos procesos a otros. El desarrollo de una hipertensión pulmonar en la evolución de una EPID es una circunstancia conocida y supone un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad. No obstante, aún no se ha establecido cuál es la prevalencia real de la hipertensión pulmonar en estos casos. La sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans y la linfangoioimomatosis no se consideran que estén, por sus especiales peculiaridades, entre otras las de índole patogénico, en el grupo 3 de la nueva clasificación de Dana Point, sino en un grupo distinto (Grupo 5) dedicado a las “enfermedades sistémicas”. Pese a ello, en este capítulo se hace mención a las tres puesto que, en realidad, forman parte de las EPID.

#### **Patogenia**

Algunas nuevas teorías sobre la patogenia de una de las EPID más frecuentes y graves, la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), comparten la implicación de algunos aspectos de los mecanismos patogénicos propios de la hipertensión pulmonar<sup>(6,7)</sup>. Al respecto cabe citar, por una parte, a las interrelaciones entre la fibroproliferación y la vasculatura pulmonar y, por otro lado, al impacto de la biología vascular y la angiogénesis en la fibrosis pulmonar. Esta nueva teoría patogénica de la FPI también podría explicar parte del desarrollo de otras EPID, como las asociadas a las conectivopatías o a las granulomatosis, como es el caso en la sarcoidosis<sup>(6,8,9)</sup>.

Así, por ejemplo, la existencia de un desequilibrio en el estrés oxidativo se ha postulado tanto para comprender la fibroproliferación como la génesis de la hipertensión pulmonar, al suponerse un efecto anti-vasodilatador y proproliferativo<sup>(10,11)</sup>. La falta del antio-

oxidante glutatión en presencia de los oxidantes pulmonares favorece la apoptosis de las células epiteliales alveolares, la proliferación de los fibroblastos y la síntesis de la matriz extracelular, derivando todo ello en una fibrosis pulmonar. La guanilato-ciclasa soluble (GCs) es esencial en la vía de la vasodilatación producida por el óxido nítrico (NO). El NO activa a la GCs, que sintetiza al segundo mensajero, la guanosina-monofosfato cíclica (GMPc), que a su vez activa a la GMP-cinasa, finalmente responsable de la vasodilatación; finalmente la GCs se inactiva por el estrés oxidativo y se reconstituye con antioxidantes<sup>(12)</sup>.

Otro mecanismo patogénico común es el relacionado con el sistema de la endotelina. La endotelina 1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor pulmonar, y también un gran factor de crecimiento para las células endoteliales y los miofibroblastos. La ET-1 se ha encontrado aumentada en la hipertensión pulmonar arterial, pero también en conectivopatías, como la esclerosis sistémica progresiva (esclerodermia), en la FPI y en la sarcoidosis, tanto si se asocian como si no con una hipertensión pulmonar. Además, la ET-1 parece que también favorece la fibrogénesis interactuando con las metaloproteinasas de la matriz e iniciando la transformación de la célula epitelial hacia el miofibroblasto, a través de la inducción del factor de crecimiento tisular beta-1 (TGF- $\beta$ 1 o *transforming growth factor*  $\beta$ 1)<sup>(13,14)</sup>. Según esta teoría se producirían diversas interacciones patogénicas que serían mediadas por factores de crecimiento circulantes y locales. En realidad, todos estos eventuales mecanismos patogénicos han suscitado gran interés por su posible relevancia terapéutica, como se discute en el epígrafe dedicado al tratamiento.

Además de los mecanismos que son comunes para el remodelado de los vasos y el del parénquima pulmonar, también hay otros que son únicos o específicos de cada proceso. Así, por ejemplo, en la esclerodermia se ha descrito una relación con algunos polimorfismos del factor de crecimiento del tejido conectivo y con la activación del factor de crecimiento

derivado de las plaquetas (PDGF o *platelet-derived growth factor*) a través de autoanticuerpos<sup>(15,16)</sup>. Estos aspectos también pueden tener implicaciones terapéuticas.

### Epidemiología

La prevalencia de la hipertensión pulmonar en las EPID varía según el tipo de enfermedad intersticial y la gravedad de la lesión pulmonar. Las EPID que con más frecuencia se asocian a una hipertensión pulmonar y de las que, por ello, se dispone de más información son la FPI, la fibrosis pulmonar asociada a colagenopatías (sobre todo, a la esclerosis sistémica progresiva), la sarcoidosis, la histiocitosis de células de Langerhans y la linfangioleiomiomatosis<sup>(17)</sup>. En todos estos procesos la hipertensión pulmonar no siempre se acompaña de una alteración ventilatoria restrictiva, pero sí con la necesidad de oxigenoterapia, la intolerancia al ejercicio o la disminución del factor de transferencia para el monóxido de carbono (“capacidad de difusión”).

Varios estudios retrospectivos indican que la hipertensión pulmonar puede ser frecuente en la FPI<sup>(18,19)</sup>, con cifras que oscilan entre el 23 y el 84 %. Sin embargo, estos datos no están exentos de sesgos por ser retrospectivos u obtenidos de muestras seleccionadas, como por ejemplo a partir de pacientes inscritos en una lista de espera para un trasplante pulmonar<sup>(19,20)</sup>. En realidad, la prevalencia de la hipertensión pulmonar en la FPI no se conoce con exactitud<sup>(9)</sup>.

Según los resultados de dos trabajos recientes<sup>(21,22)</sup> la esclerodermia puede asociarse tanto a una hipertensión pulmonar aislada (19-60 % de los casos) como a una EPID aislada (22-21 % de los casos) como a ambas simultáneamente (18-22 % de los casos). De cualquier modo, la existencia de una hipertensión pulmonar conlleva un peor pronóstico en cuanto a la supervivencia de estos enfermos.

La hipertensión pulmonar también puede aparecer en los individuos que padecen una sarcoidosis, aunque apenas tengan alteración alguna en el parénquima pulmonar. Por ello,

es muy probable que la vasoconstricción hipóxica no sea el único mecanismo patogénico en estos enfermos. El aumento de la ET-1 en el suero y en el lavado broncoalveolar, la inflamación granulomatosa de las propias arterias, así como la compresión de la pared arterial por adenopatías<sup>(23)</sup>, son mecanismos que se han implicado en la patogenia de la hipertensión pulmonar en estos pacientes. Se estima que la prevalencia de la hipertensión pulmonar varía en estos casos entre un 5,7 %<sup>(24)</sup> y un 74 % (en los enfermos en una lista de espera de trasplante)<sup>(25,26)</sup>. Su existencia se ha asociado, asimismo, con una mayor mortalidad.

La hipertensión pulmonar es muy frecuente en el estadio final de la histiocitosis de células de Langerhans y tiende a ser más grave que la que aparece en otras EPID. Por otro lado, para que se desarrolle dicha hipertensión, no es necesario que exista una destrucción del parénquima pulmonar<sup>(17)</sup>. De hecho, no hay correlación alguna entre la presión arterial pulmonar media (PAPm) y la gravedad de las alteraciones espirométricas<sup>(17,27,28)</sup>.

### Aproximación diagnóstica

La disnea y la limitación al flujo aéreo son manifestaciones habituales tanto en las EPID como en la hipertensión pulmonar, por lo que la existencia de esta última puede no sospecharse inicialmente. Ha de pensarse en ella cuando la intensidad de los síntomas sea mayor de la esperada y desproporcionada en atención a la gravedad de la EPID. Los signos que en la exploración física pueden sugerir una hipertensión pulmonar aparecen en fases avanzadas, por lo que no suelen ser útiles para establecer la sospecha diagnóstica en los primeros estadios de la enfermedad.

En la radiografía de tórax puede observarse que las arterias pulmonares o el ventrículo derecho están aumentados de tamaño, pero estos hallazgos tienen una sensibilidad baja. En la tomografía computarizada (TC) de tórax es posible encontrar, si la hipertensión pulmonar es moderada o grave, que la arteria pulmonar supera los 29 mm de diámetro o mues-

tra un aumento en comparación con la aorta<sup>(29)</sup>. Sin embargo, no se ha podido evidenciar que exista una asociación entre el diámetro de las arterias pulmonares medidas mediante una TC torácica y la PAPm<sup>(30)</sup>.

El ecocardiograma transtorácico es el método no invasivo más adecuado para detectar una hipertensión pulmonar. En general se acepta que una presión sistólica ventricular derecha mayor de 50 mmHg es indicativa de una hipertensión pulmonar significativa en estos pacientes. Valores entre 50 y 35 mmHg se considera que son "borderline" y los que están por debajo de 35 mmHg se estiman como normales<sup>(31)</sup>. Se ha señalado que hasta en la mitad de los individuos con una EPID no se puede determinar la regurgitación tricuspídea por problemas técnicos, por lo que los valores predictivos positivos y negativos son menores de lo real cuando se comparan con los resultados que derivan de un cateterismo cardiaco derecho. Por este motivo es importante tener en cuenta otras medidas, como las dimensiones de la aurícula y del ventrículo derechos, el índice de excentricidad y el desplazamiento del plano anular tricuspídeo durante la sístole.

Algunos estudios han encontrado que la concentración sérica del péptido natriurético cerebral (BNP) y la de su porción N-terminal (NT-proBNP) aumentan en los enfermos que padecen una fibrosis intersticial, de la causa que sea, y una hipertensión pulmonar con disfunción ventricular derecha<sup>(32)</sup>. Además, este aumento se asocia con un peor pronóstico. Sin embargo, estas sustancias no permiten efectuar un diagnóstico precoz, entre otras razones porque en la hipertensión pulmonar leve o controlada sus niveles séricos pueden ser normales. Por el contrario, esta normalidad sí puede tener utilidad clínica, ya que es un marcador de mejor pronóstico.

El cateterismo cardiaco derecho sigue siendo la "prueba de oro" para evaluar la hemodinámica pulmonar. Debe realizarse siempre para confirmar el diagnóstico de una hipertensión pulmonar cuya existencia se ha sospechado por métodos no invasivos<sup>(3,33)</sup>. Esta

técnica también es necesaria para estratificar la gravedad de la hipertensión pulmonar, para detectar una posible disfunción del ventrículo derecho y para excluir otras posibles causas de la hipertensión. Entre estas últimas, sobre todo una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, que puede ser difícil de reconocer en la ecocardiografía. Si bien la prueba de vasodilatación está indicada y se recomienda en la mayoría de los pacientes que sufren una hipertensión pulmonar arterial, su utilidad no está indicada en los individuos que tienen una EPID<sup>(33)</sup>. Además, los bloqueantes de los canales de calcio a dosis altas no sirven en el tratamiento de estos enfermos, en los que pueden resultar incluso deletéreos. Según las recomendaciones del *4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension* el catesterismo cardiaco derecho sólo está indicado cuando se espera que sus resultados van a afectar al tratamiento final del paciente y, también, en ensayos clínicos en los que se quiere identificar las subpoblaciones de sujetos que pueden beneficiarse más de los tratamientos específicos de la hipertensión pulmonar<sup>(3)</sup>.

El estudio de la función respiratoria no contribuye de manera esencial en la valoración de la hipertensión pulmonar que se asocia a las EPID. Así, parece que la capacidad vital forzada (FVC) tiene poco poder predictivo. Sin embargo, varios trabajos han puesto de manifiesto que un valor de la capacidad de transferencia para el monóxido de carbono (DLCO) menor del 40% del estimado y la necesidad de una oxigenoterapia son factores que predicen la existencia de una hipertensión pulmonar en los individuos que tienen una FPI o una sarcoidosis<sup>(3,33)</sup>. También debe hacer pensar en dicha hipertensión la observación de una desproporción entre la reducción de la DLCO y la de la FVC, con un cociente entre ambas  $\geq 1,4$ .

En cuanto al estudio histológico, parece que su realización no es necesaria en estos casos para llegar al diagnóstico. De hecho, la presencia de una hipertensión pulmonar incrementa la morbimortalidad de las biopsias qui-

rúrgicas que se llevan a cabo en la valoración de los enfermos que tienen una EPID<sup>(34)</sup>.

La actuación diagnóstica que puede ponerse en marcha en el estudio de la hipertensión pulmonar de una EPID se expone, en forma de algoritmo, en la figura 1.

### Tratamiento

Como en las demás formas de hipertensión pulmonar secundarias a una enfermedad respiratoria, el tratamiento principal en ésta también es el de la neumopatía de base, lo que en las EPID requiere el correcto diagnóstico de las distintas entidades histopatológicas. Para ello, a veces tiene que recurrirse a una biopsia quirúrgica<sup>(5)</sup>. En muchas EPID se ha utilizado como tratamiento fundamental una combinación de esteroides sistémicos y de fármacos inmunosupresores, como la azatioprina o la ciclofosfamida<sup>(55-57)</sup>. Sin embargo, hay muy pocos datos, en ocasiones incluso contradictorios, sobre la acción terapéutica de los inmunosupresores en la hipertensión pulmonar de las EPID<sup>(38,39)</sup>.

En realidad, a diferencia de lo que ocurre en la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 de la clasificación clínica<sup>(3)</sup>, no hay normas claras sobre cómo debe tratarse la hipertensión pulmonar asociada a las EPID. Si se hace referencia a la anticoagulación, hay pocas pruebas en cuanto a sus eventuales efectos beneficiosos y, sin embargo, es una posibilidad no exenta de inconvenientes, como la hemorragia. Podría considerarse justificada en los individuos con una EPID que están bien informados o que tienen una hipertensión pulmonar grave unida a una disfunción del ventrículo derecho, si bien no existen evidencias suficientes al respecto.

El valor de los fármacos denominados específicos tampoco se conoce bien en estos casos, por lo que para ninguno de ellos se ha aprobado esta indicación. No obstante, si se recuerda, por un lado, que existen factores patogénicos comunes entre la hipertensión pulmonar y la FPI y, por otra parte, que no hay medidas satisfactorias para esta última, se comprende que se haya especulado sobre la posi-

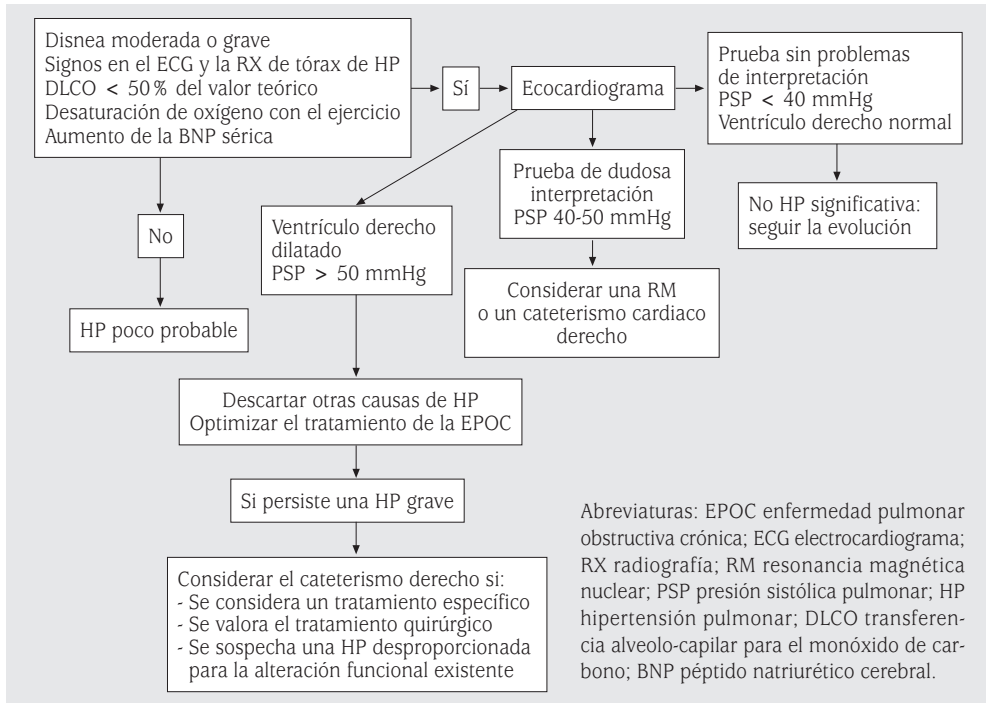


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar en las enfermedades pulmonares.

ble utilidad de estas sustancias. Se dispone de resultados procedentes de trabajos observacionales no comparativos que sugieren que, en estos enfermos, el sildenafil oral aumenta la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos marcha (T6M), de manera similar a cómo lo hace en los individuos con una hipertensión pulmonar arterial del grupo 1<sup>(40)</sup>. Del mismo modo, teniendo en cuenta la importancia de la ET-1 en la patogenia de la hipertensión pulmonar y de la FPI, también deben considerarse los datos de un ensayo clínico aleatorizado que ha valorado el efecto antifibrótico del bosentán en la FPI sin HP 2<sup>a</sup><sup>(41)</sup>. Si bien no se encontró mejoría alguna en el objetivo primario del estudio (la distancia recorrida en el T6M), sí se hallaron diferencias en un segundo análisis, lo que ha llevado a continuar la investigación en este mismo sentido. Los resultados de ese nuevo trabajo aún no se conocen. También se han publicado datos observacionales sobre la eficacia del bosentán

en otras EPID, como la sarcoidosis<sup>(42)</sup>. Se ha insistido, asimismo, en la mejoría que se consigue con el iloprost nebulizado y actualmente está en marcha un estudio multicéntrico para analizar los beneficios reales que pueden esperarse de este fármaco en estos enfermos. Cabe destacar que en ninguno de los casos antes mencionados se produjo un deterioro del intercambio gaseoso en los individuos tratados con estos fármacos, como consecuencia de su aparente selectividad pulmonar.

A pesar de todo lo señalado, aún no se dispone de pruebas suficientes como para recomendar el tratamiento específico de la hipertensión pulmonar en las EPID. Se necesitan más datos y así se recomienda en las normativas nacionales e internacionales recientemente publicadas<sup>(3,43,44)</sup>. A este respecto, cabe indicar que en este momento se están llevando a cabo distintos ensayos clínicos con imatinib, un inhibidor del PDGF, así como con inhibidores del TGF- $\beta_1$ .

En todo caso, puesto que la hipertensión pulmonar es un factor de mal pronóstico en las EPID, su existencia debe considerarse como una indicación para la inclusión de estos pacientes, en cuanto sea posible, en la lista de espera de un trasplante pulmonar, siempre y cuando se cumplan los demás criterios para ello<sup>(45)</sup>. En tal sentido, conviene mencionar que actualmente existen datos contradictorios sobre cuál es el tipo de trasplante pulmonar (bilateral o unilateral) o cardiopulmonar más adecuado en estos casos.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

#### **Epidemiología**

La prevalencia exacta de la hipertensión pulmonar secundaria a la EPOC no se conoce con exactitud, en parte por la dificultad inherente a hacer estudios poblacionales empleando una prueba diagnóstica invasiva como es el cateterismo cardiaco derecho. La mayoría de los datos procede de trabajos en los que se ha utilizado la ecocardiografía, que es una técnica no exenta de errores<sup>(46)</sup>. La información disponible proviene de varias series de casos. En 120 pacientes con un enfisema grave evaluados para participar en el estudio NETT (“*National emphysema treatment trial*”) se observó que la media ( $\pm$  la desviación estándar) de la muestra tenía una PAPm de 26,3 ( $\pm$  5,2) mmHg. Es decir, aunque se trataba de individuos con una EPOC grave, la hipertensión pulmonar era leve o moderada, pero muy prevalente, pues en un 91 % de los sujetos la PAPm superaba los 20 mmHg<sup>(47)</sup>. Vizza y cols.<sup>(48)</sup>, en una serie constituida por 168 enfermos estudiados para valorar la indicación de un posible trasplante pulmonar, encontraron resultados similares, con un intervalo de confianza del 95 % para la PAPm que estaba entre 24,1 y 25,9 mmHg. Thabut y cols.<sup>(49)</sup>, en un grupo de 215 individuos remitidos para considerar la posibilidad de una cirugía de resección de volumen pulmonar o de un trasplante pulmo-

nar, confirmaron que la mitad de los pacientes tenía una PAPm mayor de 25 mmHg.

En diversos trabajos se ha señalado con insistencia que, pese a lo dicho, existe un subgrupo de enfermos en los que la hipertensión pulmonar es grave o “desproporcionada”, aunque la obstrucción al flujo aéreo sea moderada. Chaouat y cols.<sup>(50)</sup> hallaron que 27 de 998 sujetos diagnosticados de EPOC tenían una PAPm mayor o igual a 40 mmHg. En este grupo, la DLCO fue muy baja y predominaba el enfisema en la TC de tórax de alta resolución. En la serie francesa de Thabut y cols.<sup>(49)</sup> se observaron resultados muy similares. En ambos casos los pacientes tenían una hipoxemia grave sin hipercapnia, estaban en situación clínica estable y recibían un tratamiento óptimo.

#### **Impacto de la hipertensión pulmonar en el pronóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

En la EPOC la hipertensión pulmonar es, por lo general, leve o moderada, lo que no impide para que influya, de forma determinante, en la supervivencia de los enfermos. El grupo francés de Strasbourg<sup>(51)</sup> comunicó una tasa de supervivencia a los cinco años del 36 % en los individuos que tenían una PAPm mayor de 25 mmHg, comparada con el 62 % que se observó en los sujetos que no tenían hipertensión pulmonar. En la serie de Chaouat y cols.<sup>(50)</sup>, en la que los pacientes tenían una PAPm mayor o igual a 40 mmHg, la tasa de supervivencia a los cinco años fue menor del 20 %.

#### **Patogenia**

En la patogenia de la hipertensión pulmonar de la EPOC se incluyen tres mecanismos potenciales, que deben estudiarse específicamente: el remodelado vascular, la disminución del número de vasos pulmonares debida a la destrucción parenquimatosa y la trombosis pulmonar.

#### **Remodelado vascular**

La hipoxia alveolar crónica induce la “neomuscularización” de las arteriolas pulmonares, previamente no “muscularizadas”, y la

hipertrofia de la túnica media de las arteriolas musculares. En la EPOC grave se produce un engrosamiento de la capa íntima como consecuencia de una infiltración por células musculares lisas y por el depósito de fibras de colágeno y de elastina. La “neomuscularización” se debe a la hipertrofia, la proliferación y la transformación de las células contráctiles denominadas pericitos, precursoras de los miocitos de la capa media. Cambios similares se han encontrado también en los pacientes que tienen una EPOC leve y que son normoxémicos y no tienen una hipertensión pulmonar, así como en las personas fumadoras asintomáticas<sup>(52)</sup>. Habitualmente se aprecia también la mencionada hipertrofia de la túnica media<sup>(53)</sup>. El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares musculares y de las arteriolas se ha hallado, asimismo, en la EPOC leve y en las estadios finales de la enfermedad. Sin embargo, no se han evidenciado anomalías complejas, como las lesiones plexiformes o las angiomatoides que aparecen en la hipertensión arterial pulmonar. Sí se han detectado a veces, por el contrario, trombos o émbolos intravasculares.

### ***Mecanismos patogénicos del remodelado vascular***

Muchos de los mecanismos patogénicos descritos a propósito de la hipertensión arterial pulmonar se observan también en la hipertensión pulmonar asociada a las enfermedades respiratorias.

En los pacientes con una EPOC y una hipertensión pulmonar se ha encontrado “in vitro” una alteración de la vasodilatación dependiente del endotelio. Esta disfunción endotelial de las arterias pulmonares produce modificaciones en la expresión o en la liberación de los mediadores vasoactivos, perdiéndose así el equilibrio normalmente existente entre las sustancias vasodilatadoras, como el NO o la prostaciclina, y las vasoconstrictoras, como la ET-1 o la angiotensina<sup>(54)</sup>. La expresión de la sintasa del NO (eNOS) en el endotelio de la arteria pulmonar está disminuida en los individuos que tienen

una enfermedad avanzada y en los fumadores asintomáticos. Esto parece indicar que la reducción en la síntesis del NO podría contribuir a los cambios estructurales y de la función endotelial de los vasos pulmonares que aparecen en las enfermedades debidas al tabaco<sup>(55)</sup>. También se ha señalado que en los pacientes con una EPOC desciende el NO exhalado, lo que podría tener su origen en una menor liberación endotelial<sup>(56)</sup>. En los enfermos con un enfisema grave se ha hallado, asimismo, una disminución en la expresión de la prostaciclina-sintasa en las arterias pulmonares<sup>(57)</sup>. En cuanto a los niveles séricos circulantes de la ET-1, hay datos contradictorios. En cambio, sí se ha demostrado que su expresión vascular pulmonar está aumentada en los individuos con una hipertensión pulmonar, incluidos los que tienen una EPOC<sup>(58)</sup>.

En los sujetos fumadores con una EPOC moderada se ha señalado que aumenta la expresión del factor de crecimiento endotelial en el músculo liso de los vasos, lo que se correlaciona con el engrosamiento muscular de las arterias pulmonares<sup>(59)</sup>. También se ha resaltado el papel de la serotonina (5-HT) y de su transportador (5-HTT) en el origen de la hiperplasia muscular propia de la hipertensión pulmonar.

Importante parece también la relación existente entre la inflamación y el remodelado vascular. Este último se asocia con una infiltración en la vía aérea por células inflamatorias, fundamentalmente linfocitos T activados, con predominio de los de tipo CD8<sup>(60)</sup>. Este infiltrado se ha encontrado, igualmente, en los pacientes que tienen una EPOC leve y en las personas fumadoras que mantienen una función pulmonar normal. Esto ha sugerido la hipótesis de que el tabaco podría tener un efecto directo sobre la musculatura vascular. Del mismo modo, también se ha referido una posible relación en la EPOC entre los marcadores circulantes de inflamación sistémica y la hipertensión pulmonar<sup>(61)</sup>. En algunos trabajos se ha observado que los niveles séricos de la proteína C reactiva y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) eran significativamente mayo-

res en los individuos con una EPOC que tenían, además, una hipertensión pulmonar respecto a los que no la tenían.

La hipoventilación alveolar y la hipercapnia producen una vasoconstricción sinérgica con la hipoxia y también parece que influyen en el remodelado vascular. Quizás el factor clave al respecto sea la concentración de los hidrogeniones<sup>(62)</sup>.

### **Factores mecánicos**

Desde hace años se sugiere que la pérdida de capilares intersticiales, secundaria a la destrucción parenquimatosa de las paredes alveolares que es propia del enfisema, podía ser un mecanismo importante en la patogenia de la hipertensión pulmonar que se asocia con la EPOC. Sin embargo, esta posibilidad no ha podido demostrarse en modelos experimentales.

La PAPm es la suma de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, equivalente a la presión capilar pulmonar (PCP), y del resultado del producto del gasto cardiaco (GC) por la resistencia vascular pulmonar (RVP) total, de acuerdo con la siguiente ecuación:  $PAPm = PCP + (GC \times RVP)$ . De esta forma, la PAPm puede elevarse si aumenta cualquiera de esas tres variables. La PCP suele ser alta, incluso en reposo, en los pacientes que tienen una EPOC<sup>(63)</sup>. Este hecho puede ser el reflejo tanto de una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, debida a alguna comorbilidad cardiovascular, como de un incremento de la presión intratorácica, como el que aparece en el enfisema por la hiperinsuflación existente<sup>(64)</sup>.

Una obstrucción al flujo aéreo grave también puede hacer que se incremente la presión intraalveolar, lo que ocasiona una compresión extrínseca de los vasos yuxtaalveolares. Conviene recordar que en la circulación pulmonar los capilares dan cuenta de más de la mitad de la RVP total. Además, la hiperinsuflación distendería los vasos, originándose así un estrechamiento vascular aún mayor. En resumen, la RVP puede elevarse en la EPOC por mecanismos muy diversos.

### **Hipoxia alveolar**

El aumento de la PAPm y de la RVP que se produce como respuesta a una hipoxia alveolar aguda se denomina reflejo de vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>(41)</sup>. Este reflejo afecta fundamentalmente a las arterias pulmonares que tienen un calibre menor de 500  $\mu$ m. La vasoconstricción pulmonar hipóxica es menos energética en los individuos que ya muestran alteraciones estructurales en las arteriolas pulmonares, como ocurre en los enfermos que tienen una EPOC. Sin embargo, aún puede ser de gran importancia en algunas situaciones concretas, como las agudizaciones, el sueño o el ejercicio.

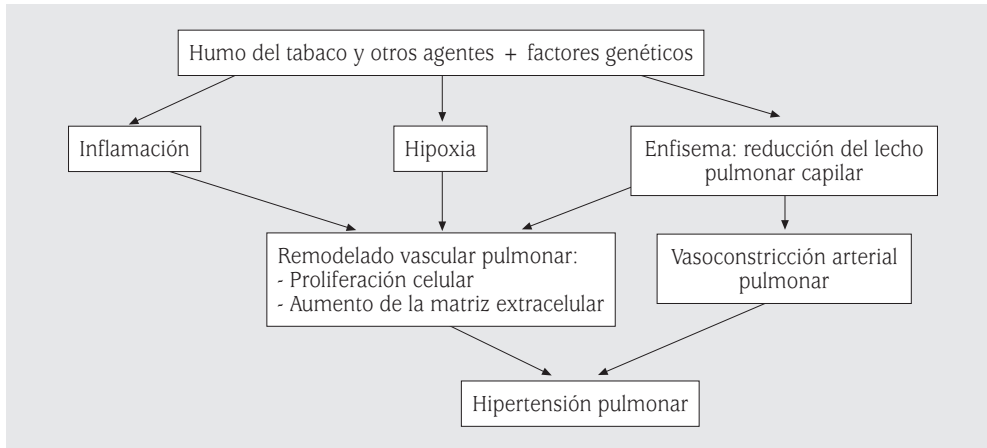
Las consecuencias de la hipoxia crónica en la circulación pulmonar se conocen a través de modelos animales y de estudios *in vitro*<sup>(44)</sup>, en los que se han puesto de manifiesto los cambios que se suceden en todas las células y en la matriz extravascular de la pared de los vasos pulmonares. Surge así un desequilibrio a favor del incremento del tono vascular y del estado proliferativo celular, debido a un aumento de la síntesis de ET-1 y a una disminución del NO y de la prostaciclina<sup>(65)</sup>.

Los mecanismos patogénicos expuestos se integran para articular la hipótesis de la patobiología de la hipertensión pulmonar de la EPOC, tal y como se expone en la figura 2.

### **Aproximación diagnóstica**

El reconocimiento de la existencia de una hipertensión pulmonar en un paciente con una EPOC es importante por varias razones. Por un lado, permite identificar, en su caso, otras posibles causas de hipertensión pulmonar y realizar, entonces, el tratamiento adecuado. Por otra parte, da información sobre el pronóstico del enfermo. Finalmente, condiciona decisiones terapéuticas importantes, como el trasplante pulmonar o la oxigenoterapia.

Los síntomas habituales de la hipertensión pulmonar, como la disnea o la intolerancia al ejercicio, pueden estar enmascarados por los de la propia EPOC. Los signos característicos en la exploración física tampoco suelen estar presentes, salvo en algunas situaciones,



**FIGURA 2.** Mecanismo patogénico de la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

como las agudizaciones graves. Los edemas periféricos pueden aparecer en la EPOC y no deberse a una insuficiencia ventricular derecha ocasionada por la hipertensión pulmonar<sup>(66)</sup>. Además, la hipercapnia puede originar una retención de agua y sodio por un mecanismo renal, lo que también puede determinar la aparición de edemas en las extremidades.

El electrocardiograma puede mostrar los signos propios de un crecimiento ventrículo derecho. Esta alteración tiene una buena especificidad, mayor del 85 %, pero una mala sensibilidad, menor del 40 %, cuando la hipertensión pulmonar es leve. Algo similar ocurre con los hallazgos que ofrece la radiografía de tórax.

Los datos que proporciona la espirometría, como la capacidad vital (VC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y la relación FEV<sub>1</sub>/VC, no son útiles para predecir el valor de la PAPm. La presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) y la saturación transcutánea de oxígeno (StcO<sub>2</sub>) sólo podrían explicar un 25 % de la modificación de la PAPm, según las ecuaciones de predicción propuestas recientemente<sup>(67)</sup>. En cualquier caso, la predicción del valor de la PAPm con estas variables es muy imprecisa. La DLCO está disminuida en la hipertensión pulmonar grave, pero esto también sucede en el enfisema, por lo que este

dato no es útil para predecir la existencia de una hipertensión pulmonar.

Dos estudios recientes han insistido en la utilidad clínica de un patrón funcional respiratorio normalmente poco frecuente, pero que aparece en la mayoría de los enfermos que tienen una hipertensión pulmonar desproporcionada. Consiste en la combinación de una preservación de la mecánica pulmonar, con una gran disminución de la PaO<sub>2</sub>, un aumento importante del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y una cierta tendencia a la hipocapnia<sup>(49,50)</sup>. Además, en uno de estos dos trabajos el valor de la DLCO había descendido más de lo que cabría esperar por la gravedad del enfisema existente. La asociación de este patrón funcional con una disnea grave debe llevar a la sospecha de una hipertensión pulmonar desproporcionada.

La precisión diagnóstica del ecocardiograma es más baja en la hipertensión pulmonar de la EPOC que en la hipertensión arterial pulmonar<sup>(46)</sup>. Muchas veces es imposible estimar la presión sistólica del ventrículo derecho por impedimentos anatómicos, fundamentalmente por la hiperinsuflación pulmonar, y cuando sí es posible hacerlo suele existir una diferencia variable, hasta de 20 mmHg, con la medida obtenida mediante un cateterismo cardiaco derecho. Sin embargo, la visualización del

ventrículo derecho sí se consigue en la mayoría de los casos. La ausencia de alteraciones en este ventrículo tiene un buen valor predictivo negativo, que alcanza hasta un 90%<sup>(46)</sup>. A diferencia de lo que ocurre en la hipertensión arterial pulmonar, en el momento actual se desconoce si las medidas ecocardiográficas de la disfunción del ventrículo derecho, como el índice de excentricidad o el desplazamiento del plano anular tricuspídeo durante la sístole, tienen o no un valor pronóstico en los pacientes que tienen una EPOC. A pesar de todas las dificultades técnicas, la ecocardiografía con doppler es el mejor procedimiento no invasivo para estudiar la hipertensión pulmonar en la EPOC y complementa la información que se obtiene con el cateterismo cardiaco derecho<sup>(68)</sup>.

La resonancia magnética cardiaca permite la medida de los volúmenes y de los flujos sanguíneos que se producen en el tórax. Actualmente se considera como el mejor método para medir la fracción de eyección y la masa del ventrículo derecho<sup>(69)</sup>, por lo que podría ser una técnica no invasiva ideal para valorar la circulación pulmonar. Lo cierto es, sin embargo, que hasta la fecha no se ha evaluado su posible utilidad en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar de la EPOC.

Los niveles séricos del BNP también pueden ser útiles en el estudio de la hipertensión pulmonar de la EPOC. Un trabajo realizado con pacientes afectos de enfermedades respiratorias muy heterogéneas permitió establecer que un punto de corte de 33 pg/ml tenía capacidad para identificar una PAPm mayor de 35 mmHg con una sensibilidad del 87% y una especificidad del 81%<sup>(52)</sup>. Este mismo punto de corte se mostró útil, además, para predecir la mortalidad de los individuos que tenían una EPOC y una hipertensión pulmonar. Sin embargo, es obvio que se requieren más estudios para confirmar la utilidad del BNP sérico en estos pacientes.

En los individuos que tienen una EPOC y una hipertensión pulmonar es frecuente que se produzcan desaturaciones de oxígeno con

el esfuerzo, lo que se ha relacionado con una menor supervivencia del enfermo. La distancia recorrida en el T6M es menos sensible a los cambios clínicos en estos casos que en la insuficiencia cardiaca o en la hipertensión pulmonar arterial, probablemente porque la tolerancia al ejercicio en la EPOC con hipertensión arterial no sólo depende del rendimiento cardiaco.

El cateterismo cardiaco derecho es necesario para confirmar el diagnóstico de la hipertensión pulmonar, sobre todo cuando las técnicas no invasivas muestran resultados no concluyentes. Sin embargo, este procedimiento es invasivo y no está exento de riesgos y molestias para el paciente. Además, su realización puede suponer un coste no despreciable. Por estos motivos no se recomienda llevarlo a cabo de forma sistemática, sino únicamente cuando los hallazgos que puedan obtenerse condicionen el tratamiento posterior del enfermo, por ejemplo, en la valoración preoperatoria de un candidato a un trasplante pulmonar o a una cirugía de reducción de volumen<sup>(70)</sup>. La prueba vasodilatadora carece de interés práctico en este caso, y no está indicada por sus posibles efectos deletéreos sobre el intercambio gaseoso.

En resumen, en los pacientes que tienen una EPOC y una hipertensión pulmonar hay que recorrer el mismo camino diagnóstico que el que se ha propuesto para cualquier individuo que padece una hipertensión pulmonar de otro origen. La actuación diagnóstica que puede ponerse en marcha en estos casos se expone, en forma de algoritmo, en la figura 1.

### Tratamiento

Este apartado se refiere al tratamiento de la hipertensión pulmonar de la EPOC, no al de la *cor pulmonale* ni al de la EPOC en sí misma. Sin embargo, es obvio que estos dos últimos deben optimizarse en todos los pacientes que tienen una hipertensión pulmonar asociada a una EPOC.

Clásicamente el tratamiento de la hipertensión pulmonar de la EPOC se ha basado,

sobre todo, en la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), al considerarse a la hipoxia alveolar como la causa fundamental en el aumento de la RVP y de la PAPm. Los trabajos del *Nocturnal oxygen therapy trial* (NOTT)<sup>(71)</sup> y del *Medical Research Council* (MRC)<sup>(72)</sup> valoraron la utilidad de la OCD en los enfermos que padecían una insuficiencia respiratoria crónica secundaria a una EPOC. En el estudio del MRC los datos obtenidos del seguimiento de 42 individuos durante más de un año mostraron que los sujetos tratados con oxígeno a largo plazo tenían una PAPm estable, mientras que ésta aumentaba significativamente en los pacientes no tratados. En el estudio NOTT se dispuso de los datos hemodinámicos de 117 enfermos<sup>(73)</sup>. En las personas tratadas con oxígeno durante, al menos, 18 horas al día se consiguió disminuir significativamente la RVP y la PAPm en reposo y en ejercicio, objetivo que no se logró en los que emplearon el oxígeno sólo durante las horas de sueño. En el momento actual existe evidencia suficiente como para asegurar que la OCD produce una mejoría hemodinámica en los pacientes que tienen una EPOC. Al respecto, los mejores resultados se observan cuando la OCD se mantiene un mínimo de 17 ó 18 horas al día<sup>(74)</sup>.

Algunos pacientes con EPOC no tienen una insuficiencia respiratoria diurna, sino sólo una hipoxemia moderada, pero experimentan una importante hipoxemia durante el sueño, con unos valores de la SaO<sub>2</sub>, que caen por debajo del 90% o, incluso, del 88%. Los estudios que han analizado la utilidad de la OCD nocturna en estos casos son contradictorios y no han podido confirmar que con ella mejore la evolución de la hemodinámica pulmonar<sup>(75)</sup>. En el momento actual, por tanto, no se recomienda la OCD nocturna en estos enfermos.

Tampoco se dispone de evidencia que justifique el tratamiento farmacológico específico de la hipertensión pulmonar de la EPOC. Por el contrario, sí hay datos que sugieren que este tratamiento puede ser perjudicial<sup>(70)</sup>, tal y como se analiza a continuación.

Los fármacos vasodilatadores pulmonares atenúan la vasoconstricción de los alvéolos mal ventilados, por lo que empeoran la relación, ya de por sí alterada, de la ventilación con la perfusión en el pulmón (cociente V/Q) y originan, por tanto, una mayor hipoxemia. Tal ocurre, por ejemplo, con los prostanoïdes, tanto administrados por vía intravenosa como en nebulización. El NO es un potente y selectivo vasodilatador, que puede mejorar la hemodinámica pulmonar y la hipoxemia en los pacientes que tienen una EPOC. Así, en los enfermos tratados con NO se obtiene una mejoría significativa en la PAPm, la RVP y el GC. Sin embargo, la administración nebulizada del NO tiene importantes problemas técnicos, además de ocasionar efectos tóxicos que imposibilitan, por el momento, su empleo. En esta línea, el sildenafil, que es un inhibidor de la fosfodiesterasa V y que incrementa la producción de NO a través de la vía del GMPC, se ha utilizado con resultados favorables en algunos pacientes con una EPOC asociada a una hipertensión arterial. No obstante, aún no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren fehacientemente su eficacia. Por ello en estos casos, al igual que en la hipertensión pulmonar de las EPID, no se aconseja el uso de los tratamientos específicos fuera del contexto de un ensayo clínico<sup>(3,43,44)</sup>.

Recientemente, se han publicado los datos de un ensayo clínico aleatorizado diseñado para valorar la acción de un inhibidor de la ET-1 (bosentán) en los individuos con una EPOC grave y una hipertensión pulmonar evaluada mediante ecocardiografía. El tratamiento no originó cambio alguno en la hemodinámica ni en las funciones pulmonares. Por el contrario, sí se produjeron efectos perjudiciales en los enfermos tratados, tales como un aumento de la hipoxemia y del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y un deterioro de la calidad de vida<sup>(76)</sup>.

En general, los pacientes con una EPOC y una hipertensión pulmonar grave no se consideran como candidatos a una cirugía de reducción de volumen pulmonar. Por otro lado, en al menos un estudio se ha puesto de mani-

fiesto que los sujetos con una EPOC y una hipertensión pulmonar normalizan su hemodinámica pulmonar después de someterse a un trasplante pulmonar unilateral<sup>(77)</sup>. En cualquier caso, el trasplante pulmonar debe tenerse en cuenta como una posibilidad en cualquier persona menor de 65 años de edad que padece una EPOC y una hipertensión pulmonar grave, y que no tiene comorbilidad asociada alguna.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A LA ASOCIACIÓN DE UNA FIBROSIS Y UN ENFISEMA PULMONARES**

La clasificación clínica del *4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension* ha incorporado en el grupo 3 a las enfermedades pulmonares que tienen un patrón ventilatorio mixto (restrictivo y obstructivo). Entre ellas se incluyen las bronquiectasias, la fibrosis quística y una entidad recientemente descrita, que se caracteriza por la combinación de un enfisema localizado preferentemente en los lóbulos superiores y una neumopatía intersticial, de afectación predominante en los inferiores. En lo que se refiere a este síndrome, en la serie más extensa publicada hasta el momento, que procede de un centro de referencia en enfermedades pulmonares raras<sup>(78)</sup>, se señala que la hipertensión pulmonar es muy prevalente en estos pacientes y más grave que la que se observa en cualquiera de las dos enfermedades por separado. El síndrome se caracteriza también por cursar con unos volúmenes pulmonares bastantes conservados y con una disminución de la DLCO desproporcionada para lo que cabría esperar en atención a la alteración ventilatoria existente.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO**

El trastorno respiratorio del sueño más frecuente es el síndrome de apneas e hipopneas del sueño (SAHS). Las consecuencias inmediatas de las apneas del sueño son múltiples y entre ellas se incluye el aumento de la presión arterial pulmonar. Este aumento proba-

blemente no sólo se debe a la hipoxia alveolar, sino también a los grandes cambios de la presión intratorácica que ocasionan las apneas, que incrementan el retorno venoso y sobrecargan el ventrículo izquierdo<sup>(79)</sup>. El estímulo hipóxico secundario a las apneas produciría una vasoconstricción pulmonar y, posteriormente, un remodelado vascular<sup>(80)</sup>. Otros mecanismos patogénicos invocados para explicar la hipertensión pulmonar que se observa en el SAHS son todos los que se sabe que elevan el tono del sistema vascular periférico, a saber, el sistema nervioso autónomo<sup>(81)</sup>, los mediadores inflamatorios<sup>(82)</sup> y las especies reactivas de oxígeno resultantes del proceso de oxidación<sup>(83)</sup>. También se ha observado la existencia de una reducción en la liberación del NO, que rápidamente se normaliza cuando se instaura el tratamiento con un equipo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP)<sup>(84)</sup>. Por último, como en otras formas secundarias de hipertensión pulmonar, también es posible que exista una susceptibilidad mediada genéticamente, capaz de favorecer el desarrollo de una hipertensión pulmonar como respuesta a una hipoxemia crónica e intermitente.

Las normativas más recientes del *American College of Chest Physicians*<sup>(85)</sup> recomiendan no investigar sistemáticamente la existencia de una hipertensión pulmonar en los enfermos que padecen un SAHS (grado de recomendación I), exceptuando una alta sospecha clínica sobre el mismo. Reconocen, sin embargo, que las pruebas que permiten hacer esta afirmación son escasas, aunque se basan en la revisión de 12 artículos que analizaron la prevalencia de la hipertensión pulmonar en el SAHS<sup>(86)</sup>. En diez de ellos el diagnóstico se estableció con un cateterismo cardiaco y en los otros dos se estimó mediante un ecocardiograma. En general, en estos estudios se observa que el valor medio de la PAPm era menor de 30 mmHg y en la mayoría menor de 25 mmHg. Es decir, la hipertensión pulmonar del SAHS, cuando existe, es leve.

La prevalencia de la hipertensión pulmonar en el SAHS varía entre un 17 y un 53 %.

En realidad, si se tienen en cuenta los resultados de los trabajos que buscaron posibles factores acompañantes en los enfermos estudiados, es muy posible que la hipertensión pulmonar de estos pacientes se deba no sólo al SAHS, sino también a la comorbilidad asociada. El mayor índice de masa corporal y las desaturaciones de oxígeno más graves se relacionan mejor con la hipertensión pulmonar que con el índice de apneas e hipopneas<sup>(87,88)</sup>. Del mismo modo, los individuos que tienen un SAHS y una hipertensión pulmonar tienen una alteración funcional ventilatoria y del intercambio gaseoso mayor que la de los que no tienen una hipertensión pulmonar. Y esto es así en lo que se refiere a la FVC, al FEV<sub>1</sub>, a la PaO<sub>2</sub> y a la PaCO<sub>2</sub><sup>(88-90)</sup>. Cuando se valoró la existencia de una hipertensión pulmonar en un grupo de 181 pacientes con un SAHS puro, sin comorbilidades acompañantes, se evidenció que la PAPm era de 15 mmHg y que sólo un 9% de los sujetos tenía una hipertensión pulmonar (PAPm mayor de 20 mmHg)<sup>(86)</sup>.

Otra comorbilidad que probablemente contribuye al desarrollo de la hipertensión pulmonar del SAHS es la enfermedad del ventrículo izquierdo<sup>(91)</sup>. Por un lado, el SAHS es un factor de riesgo conocido para la hipertensión arterial sistémica<sup>(92)</sup> y esta última puede ocasionar una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. A su vez, el SAHS es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dicha insuficiencia<sup>(93)</sup>. En efecto, los resultados del trabajo de Arias y cols.<sup>(94)</sup> apoyan la existencia de una relación entre la hipertensión pulmonar del SAHS y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. En su serie, nueve de cada diez enfermos con un SAHS y una hipertensión arterial sin ningún otro factor de riesgo cardiovascular padecían una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. Sin embargo, esto sólo ocurrió en cuatro de los trece pacientes en los que el SAHS no se asociaba con una hipertensión pulmonar.

De acuerdo con todo lo anterior puede concluirse que la hipertensión pulmonar, aunque es frecuente en el SAHS, suele ser leve y pro-

bablemente dependiente, en su patogenia, de comorbilidades asociadas, como las alteraciones diurnas de la función pulmonar y del intercambio gaseoso, y la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo<sup>(86)</sup>. Si bien se dispone de pocos datos, los trabajos que han estudiado estos aspectos muestran que la CPAP disminuye la PAPm en comparación con la existente al inicio del tratamiento<sup>(95-97)</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005; 2: 20-2.
2. Hopkins N, McLoughlin P. The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis? *J Anat.* 2002; 201: 335-48.
3. Hoeper MH, Barberà A, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: S85-S96.
4. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: S43-S54.
5. Sánchez-Alarcos JMF, Nieto Barbero MA, García de Castro AB. Enfermedades pulmonares intersticiales, abordaje diagnóstico. *Monogr Neumomadrid.* 2008; 12: 25-38.
6. Gross T, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2001; 345: 517-25.
7. Ryu J, Colby T, Hartman TE. Idiopathic pulmonary fibrosis: current concepts. *Mayo Clin Proc.* 1998; 73: 1085-101.
8. Thannickal VJ, Toews GB, White ES, et al. Mechanisms of pulmonary fibrosis. *Annu Rev Med.* 2004; 55: 395-417.
9. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implication for therapy. *Ann Intern Med.* 2001; 134: 136-151.
10. Kamezaki F, Tasaki H, Yamashita K, et al. Gene transfer of extracellular superoxide dismutase ameliorates pulmonary hypertension in rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 219-26.
11. Dumitrescu R, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Activation of soluble guanylate cyclase rever-

- ses experimental pulmonary hypertension and vascular remodeling. *Circulation*. 2006; 113: 286-95.
12. Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM, et al. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. *Nat Rev Drug Discov*. 2006; 5: 755-68.
  13. Abraham D, Ponticos M, Nagase H. Connective tissue remodelling: cross-talk between endothelins and matrix metalloproteinases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005; 3: 369-79.
  14. Jain R, Shaul W, Borok Z, et al. Endothelin-1 induces alveolar epithelial-mesenchymal transition through endothelin type A receptor-mediated production of TGF- $\beta_1$ . *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37: 38-47.
  15. Fonseca C, Lindahl GE, Ponticos M, et al. A polymorphism in the CTGF promoter region associated with systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1210-20.
  16. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2667-76.
  17. Ryu JH, Krowka J, Pellikka PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc*. 2007; 82: 342-50.
  18. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. The impact of pulmonary hypertension on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005; 128 (Suppl. 6): 616S-7S.
  19. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006; 129: 746-52.
  20. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, et al. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J*. 2007; 30: 715-21.
  21. Chang B, Wigley FM, White B, et al. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 2003; 30: 2398-405.
  22. Trad S, Amoura Z, Beiglmán C, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2006; 54: 184-191.
  23. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006; 61: 68-74.
  24. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest*. 2006; 129: 1246-52.
  25. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, et al. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005; 25: 783-8.
  26. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest*. 2003; 124: 922-8.
  27. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, et al. Echocardiographic and clinic characteristics of pulmonary hypertension complicating pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 1269-75.
  28. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 216-23.
  29. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging*. 1999; 14: 270-8.
  30. Zisman DA, Karlamangla AS, Ross DJ, et al. High-resolution CT findings do not predict the presence of pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 132: 773-9.
  31. Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 40-7.
  32. Leuchte H, Baumgartner R, Elnounou M, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 744-50.
  33. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2008; 31: 1357-67.
  34. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126: 14S-34S.
  35. American Thoracic Society. Statement on sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 736-55.
  36. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 646-64.

37. Vassallo R, Thomas CF. Advances in the treatment of rheumatic interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2004; 16: 186-91.
38. Rodman D, Lindenfeld J. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest*. 1990; 97: 500-2.
39. Sánchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006; 130: 182-9.
40. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, et al. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007; 131: 897-9.
41. King TE, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 75-81.
42. Foley RJ, Metersky ML. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration*. 2008; 75: 211-4.
43. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 30: 2493-537.
44. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 87-99.
45. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update. A consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2006; 25: 745-55.
46. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 735-40.
47. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 314-22.
48. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, et al. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998; 113: 576-83.
49. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005; 127: 1531-6.
50. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 189-94.
51. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995; 107: 1193-8.
52. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002; 19: 632-8.
53. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part one. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 833-52.
54. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008; 134: 808-14.
55. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 709-13.
56. Clini E, Cremona G, Campana M, et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with echodoppler assessment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 446-50.
57. Nana-Sinkam SP, Lee JD, Sotto-Santiago S, et al. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175: 676-85.
58. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-9.
59. Santos S, Peinado VI, Ramírez J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 1250-6.
60. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1605-11.
61. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. Systemic inflammation in patients with COPD and

- pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130: 326-33.
62. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*. 2003; 89: 225-30.
  63. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. Natural history of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 219-24.
  64. Butler J, Schrijen F, Henríquez A, et al. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 350-4.
  65. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res*. 2006; 99: 675-91.
  66. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation*. 1992; 86: 12-21.
  67. Bishop JM, Cross KW. Use of other physiological variables to predict pulmonary arterial pressure in patients with chronic respiratory disease. Multicentre study. *Eur Heart J*. 1981; 2: 509-17.
  68. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1445-9.
  69. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, et al. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005; 127: 1898-903.
  70. Chaouat A, Naeije E, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1371-85.
  71. Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 391-8.
  72. Medical Research Council working party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council working party. *Lancet*. 1981; 1: 681-6.
  73. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985; 102: 29-36.
  74. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*. 1998; 113: 65-70.
  75. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999; 14: 1002-8.
  76. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur. Respir J*. 2008; 32: 619-28.
  77. Bjortuft O, Simonsen S, Geiran OR, et al. Pulmonary haemodynamics after single-lung transplantation for end-stage pulmonary parenchymal disease. *Eur Respir J*. 1996; 9: 2007-11.
  78. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005; 26: 586-93.
  79. Schafer H, Hasper E, Ewig S, et al. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors. *Eur Respir J*. 1998; 12: 679-84.
  80. Presberg K, Dincer IIE. Pathophysiology of pulmonary hypertension due to lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2003; 9: 131-8.
  81. Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, et al. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 61-6.
  82. Ohga E, Tomita T, Wada H, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol*. 2003; 94: 179-84.
  83. Dyugoskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 934-9.
  84. Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 2166-71.
  85. Atwood CW, McCrory D, García JGN, et al. Pulmonary artery hypertension and sleep disordered breathing. *Chest*. 2004; 126: 72S-7S.
  86. Giris RE, Mathai SC. Pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 219-32.
  87. Bady E, Achkar A, Pascal S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 2000; 55: 934-9.

88. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, et al. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996; 109: 380-6.
89. Sajov D, Wang T, Saunders N, et al. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1518-26.
90. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, et al. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 2483-7.
91. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003; 290: 1906-14.
92. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1378-84.
93. Arias MA, García Río F, Alonso Fernández A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005; 112: 375-83.
94. Arias MA, García Río F, Alonso Fernández A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure. A randomized controlled crossover study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1106-13.
95. Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration*. 2001; 68: 566-72.
96. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 152-8.
97. Shivalkar B, Heyning CD, Kerremans M, et al. Obstructive sleep apnea syndrome more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 1433-9.

# GRUPO IV. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (HPTEC)

*Javier Gaudó Navarro, Antonio Sueiro Bendito, David Jiménez Castro*

## RESUMEN

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es un trastorno complejo y prevalente, cuya constatación precisa de un cierto grado de sospecha clínica. Se trata de un proceso de remodelado vascular de los grandes vasos no suficientemente aclarado, consecuencia de un embolismo pulmonar –sintomático o asintomático–, y de una arteriopatía pulmonar clásica, que produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), hipertensión pulmonar (HP) progresiva e insuficiencia cardíaca derecha.

Algunos pacientes pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTEC, pero sólo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno, y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Se han descrito también diferentes factores clínicos predisponentes, que aumentan el riesgo de HPTEC, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares, las enfermedades inflamatorias crónicas, la terapia tiroidea sustitutiva y el cáncer. Resulta trascendental, por lo tanto, reconocer éstos –y otros nuevos factores predisponentes– para facilitar un diagnóstico precoz y aplicar el tratamiento más efectivo posible en centros experimentados –mediante la realización de una tromboendarterectomía pulmonar en pacientes debidamente seleccionados– que, hoy por hoy, puede resultar potencialmente curativa, al restablecer la hemodinámica pulmonar. Por otra parte, comienzan a surgir en los pacientes inoperables –que representan hasta el 50 % en algunas series–, ensayos clí-

nicos aleatorizados controlados con nuevos fármacos vasodilatadores pulmonares, para los que se precisan nuevos estudios que aclaren su eficacia futura y nivel de evidencia.

**Palabras clave:** Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; Embolia pulmonar; Factores predisponentes; Tromboendarterectomía pulmonar; Vasodilatadores pulmonares.

## INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una entidad producida por una oclusión de los vasos pulmonares por coágulos sanguíneos organizados. La HPTEC se encuadra en el grupo IV de la Clasificación de Dana Point, como una de las formas de hipertensión pulmonar más progresivamente prevalentes, y donde ya se abandona la clásica distinción previa de “formas proximales y distales”, refiriéndose desde ahora a una única categoría como HPTEC, ante la ausencia de criterios bien establecidos en su diferenciación<sup>(1)</sup>.

La HPTEC es una complicación a largo plazo de la embolia pulmonar sintomática, con una incidencia acumulada del 0,5-2 %<sup>(2-5)</sup>, si bien un trabajo prospectivo reciente en 223 pacientes establece una prevalencia de hasta un 3,8 % en los 2 años siguientes al episodio<sup>(6)</sup>. Además, alrededor del 50 % de los casos de HPTEC tienen su origen en un tromboembolismo venoso asintomático.

En Estados Unidos se presentan entre 500 a 2.500 nuevos casos al año, y se calcula que la prevalencia es de unos 3 casos de HPTEC

de cada 100 casos de embolia pulmonar (unos 20 por millón)<sup>(4,5)</sup>. En España, se calcula que la tasa anual de pacientes con HPTEC podría alcanzar la cifra de 1,4 casos por 100.000 habitantes al año.

El sexo masculino no representa generalmente un factor de riesgo para la HPTEC y, de hecho, en algunos países, como Japón, hay un predominio del sexo femenino<sup>(7)</sup>, y donde además se constata una asociación a los HLA B5201 y DPB10202<sup>(8)</sup>.

Por otra parte, no se ha identificado una base genética de la HPTEC. A diferencia de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) que afecta a vasos de menos de 300 µm, la HPTEC afecta principalmente a vasos grandes y, por este motivo, puede ser subsidiaria de un tratamiento quirúrgico en casos seleccionados<sup>(9,10)</sup>.

## PATOGENIA

La patogenia de la HPTEC no está suficientemente aclarada, y no se conocen todavía de manera precisa los factores predisponentes para su aparición. Aunque la HPTEC se considera un trastorno secundario a tromboembolismo venoso (TEV), no se dan los factores de riesgo plasmáticos tromboembólicos tradicionalmente conocidos, si bien estudios de trombofilia para TEV recurrente muestran un factor VIII elevado en el 39 % de los pacientes con HPTEC<sup>(11)</sup>, presencia de anticoagulantes lúpicos en un 10 %, y hasta un 20 % son portadores de antifosfolípido, anticoagulante lúpico o ambos<sup>(12-14,16)</sup>.

Las lesiones anatomopatológicas objetivadas en la HPTEC se caracterizan por la presencia de trombos organizados, fuertemente unidos a la capa media en las arterias elásticas pulmonares, que sustituyen a la íntima normal, conduciendo a una hipertrofia de la media y a una fibrosis de la íntima. Estos procesos pueden ocluir completamente la luz, o bien producir diferentes grados de estenosis. Por otra parte, en la áreas no ocluidas, se puede desarrollar una arteriopatía pulmonar, indistinguible de la presente en la HAP (pudiendo existir también las típicas lesiones plexiformes)<sup>(2,3)</sup>.

Clásicamente se ha considerado que la HPTEC es la consecuencia de uno o varios episodios de TEP (“hipótesis embólica” como interpretación mecánica). La completa resolución de los episodios de TEP no es un hecho tan común como se creía. Al realizar gammagrafías de perfusión de control seriadas, hasta el 66 % de los pacientes presentan defectos de perfusión residuales, varios meses después del evento inicial. De no resolverse completamente estos episodios previos, se produce la obstrucción del árbol vascular pulmonar; secundariamente aumentan las fuerzas de cizallamiento de los vasos no ocluidos; se desarrolla una arteriopatía de los pequeños vasos de la circulación pulmonar no ocluida –con una mayor incidencia si existen trastornos médicos asociados–<sup>(14,15)</sup> aumentan las resistencias vasculares pulmonares y aparece la hipertensión pulmonar. Sin embargo, esta teoría no es capaz de explicar convincentemente todos los casos de HPTEC.

Como en más de la mitad de los pacientes con HPTEC no hay antecedentes de eventos tromboticos venosos, se han desarrollado otras hipótesis alternativas –como la “teoría trombotica”–, para explicar parcialmente la patogenia de esta entidad. Dicha teoría postula que en estos pacientes existiría una arteriopatía primaria, alteraciones plaquetarias y una disfunción endotelial con remodelado vascular –con liberación de mediadores inflamatorios y vasculotrópicos–, que darían lugar a una trombosis local, responsable en última instancia de la hipertensión pulmonar. Este hecho guardaría relación sobre todo en pacientes con coexistencia de infecciones, fenómenos inmunitarios, tratamiento sustitutivo tiroideo y neoplasias<sup>(16,17)</sup>. Sin embargo, esta hipótesis tampoco explicaría plenamente la mayoría de los pacientes con HPTEC. Por lo tanto, se considera actualmente que, en la mayoría de los casos, coexisten ambos procesos, y que la trombosis *in situ* juega un papel facilitador de la progresión, más que propiamente iniciador de la enfermedad.

Por otra parte, no hay mutaciones genéticas específicas relacionadas con el desarrollo de HPTEC.

## FACTORES PREDISPONENTES

Algunos pacientes pueden estar condicionados genéticamente para desarrollar la HPTEC, pero sólo se han descrito algunas mutaciones del fibrinógeno y un aumento de la frecuencia de polimorfismos de los antígenos leucocitarios humanos (HLA)<sup>(6)</sup>. En los pacientes con HPTEC, los defectos hereditarios de la coagulación no son más prevalentes que en los controles, con la excepción del factor VIII y de los anticuerpos antifosfolípido, como ya se ha comentado previamente en la patogenia de la enfermedad. Algunos estudios han analizado diferencias en la expresión del inhibidor del activador tisular del plasminógeno tipo 1 en el trombo de los pacientes con HPTEC (comparado con los trombos de la tromboembolia pulmonar [TEP] aguda), y sugieren que la trombosis *in situ* puede contribuir a la persistencia del coágulo y a la progresión de la enfermedad. Finalmente, no hay anomalías de la fibrinólisis identificadas en este proceso<sup>(12,16)</sup>.

Algunas características del TEP agudo se han asociado a su progresión a HPTEC, entre la que figurarían: el TEP idiopático, los defectos de perfusión grandes, el TEP masivo, el TEP recurrente, o la hipertensión pulmonar persistente tras 5 semanas del episodio trombotico. Se han descrito, asimismo, diferentes factores clínicos que aumentan el riesgo de HPTEC –asociándose a una mayor incidencia y a un peor pronóstico–, como la esplenectomía, las derivaciones ventriculares, las enfermedades inflamatorias crónicas y la osteomielitis crónica<sup>(17)</sup> (Tabla 1).

En una base de datos retrospectiva reciente, en la que participaron tres centros europeos de referencia en tromboendarterectomía pulmonar –entre 1996 y 2007–, se compararon los datos de 687 pacientes con HPTEC en el momento del diagnóstico, *versus* los pacientes evaluados con hipertensión arterial pulmonar precapilar no tromboembólica de dichos centros. Se observó una asociación más frecuente con la HPTEC en los casos de derivaciones ventriculoauriculares y de marcapasos infectados –*odds ratio* (OR) (intervalo de

**TABLA 1. Factores predisponentes para hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)<sup>(19)</sup>**

### Factores genéticos

- Polimorfismos del fibrinógeno
- Polimorfismos de HLA7

### Marcadores biológicos

- Factor VIII
- Factor de von Willebrand
- Anticuerpos antifosfolípido/anticoagulante lúpico
- Grupo sanguíneo distinto al 0
- Lipoproteína A
- Alteraciones estructurales de la fibrina
- Dimetilarginina asimétrica
- BNP

### Factores clínicos

- Edad > 70 años
- Edad joven
- Sexo: mujer
- PAP > 50 mmHg
- TEP masiva
- TEP submasiva
- TEP recurrente
- TEP idiopática
- Defectos de perfusión grandes
- Defectos de perfusión persistentes
- Esplenectomía
- Derivaciones ventrículo peritoneales
- Enfermedades inflamatorias crónicas
- Tratamiento tiroideo sustitutivo
- Neoplasia

confianza [IC] del 95%), 76,40 (7,67-10.351);  $p < 0,001$ –, esplenectomía (OR = 17,87 [1,56-2.438];  $p = 0,017$ ), TEV previo (OR = 4,52 [2,35-9,12];  $p < 0,001$ ), TEV recurrente (OR = 14,49 [5,40-43,08];  $p < 0,001$ ), grupos sanguíneos distintos de 0 (OR = 2,09 [1,12-3,94];  $p = 0,019$ ) y anticuerpos anticoagulantes/antifosfolípidos del lupus (OR = 4,20 [1,56-12,21];  $p = 0,004$ ). Por otra par-

te, surgieron como nuevos factores de riesgo para la HPTEC el tratamiento sustitutivo tiroideo (OR = 6,10 [2,73-15,05];  $p < 0,001$ ) y los antecedentes de neoplasias (OR = 3,76;  $p = 0,005$ ). Se ha postulado que el tratamiento con levotiroxina parece aumentar las concentraciones de factor de von Willebrand y acortaría la formación del trombo plaquetario *in vitro* –medida con el tiempo de oclusión inducida por colágeno-adrenalina–, con lo que explicaría posiblemente el aumento de trombogenicidad<sup>(18)</sup> (Tabla 1).

No obstante, también se ha publicado recientemente un registro multicéntrico prospectivo de casos incidentes, que no ha confirmado la influencia pronóstica negativa de la esplenectomía aislada en los resultados, independientemente de la operabilidad del paciente, si bien el número de pacientes con antecedentes de esplenectomía era tan sólo de un 6,7 %, y no se incluyeron otros trastornos asociados en el análisis. Las supervivencias a 1 y 3 años tras del diagnóstico fueron del 82 y el 70 % para los pacientes con una enfermedad no quirúrgica, y del 88 y el 76 % para los pacientes tratados quirúrgicamente ( $p = 0,023$ ). Se objetivó una mejoría funcional inicial en los pacientes con una enfermedad no quirúrgica, pero este efecto no persistió a los 2 años. Sin embargo, sí se observaron mejorías funcionales y hemodinámicas significativas en los pacientes tratados quirúrgicamente, con un aumento de la distancia recorrida en el test de 6 minutos de 105 m ( $p < 0,001$ ) a los 3 meses<sup>(19,20)</sup>.

En la actualidad se está llevando a cabo un registro multicéntrico prospectivo europeo de HPTEC creado en 2007, que permitirá definir la verdadera incidencia, el adecuado diagnóstico, nuevos factores asociados, los tratamientos más eficaces y la evolución pronóstica de los pacientes con HPTEC<sup>(21)</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Cualquier paciente con HP de causa no aclarada debe ser evaluado para descartar la presencia de HPTEC, con la máxima sospecha clí-

nica si ha existido un proceso embólico previo asociado a datos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha<sup>(22)</sup>. Los síntomas de HPTEC son intermitentes, y se producen cuando resulta afectado más del 50-60 % del territorio vascular pulmonar. La disnea y la intolerancia al ejercicio son síntomas frecuentes, junto al dolor torácico y al síncope. En general, el curso evolutivo se considera que es más benigno que el de la hipertensión arterial pulmonar<sup>(23)</sup>.

La espirometría en los pacientes con HPTEC sin antecedentes de neumopatía crónica no resulta relevante, pudiendo mostrar un patrón restrictivo leve hasta en el 20 % de los casos.

Gasométricamente, la diferencia alvéoloarterial de oxígeno puede aumentar en una fase temprana de la enfermedad para posteriormente, disminuir la presión parcial de oxígeno y aumentar la presión parcial de dióxido de carbono, especialmente en relación con el esfuerzo<sup>(24)</sup>.

## Técnicas de imagen radiológicas

La gammagrafía de ventilación/perfusión pulmonar (V/Q) ha de realizarse siempre, ya que la muestra de un defecto segmentario importante en ella conduce al diagnóstico de HPTEC, y su normalidad la excluye, con una sensibilidad del 90-100 % y una especificidad del 94-100 %. En los casos en los que la gammagrafía resulte indeterminada, o bien revele defectos de perfusión, se hace también preceptiva la realización de una tomografía computarizada helicoidal/angio TAC, que puede valorar adicionalmente el estado del parénquima pulmonar. No hay suficiente evidencia todavía para sugerir que una tomografía computarizada helicoidal/angio TAC normal excluya la presencia de HPTEC operable, y hoy en día su realización permite prácticamente excluir la realización de una angiografía pulmonar tradicional<sup>(25)</sup>.

Las bandas, redes y recesos vasculares, con incrementos y cambios bruscos del tamaño vascular junto a las oclusiones vasculares, son los signos angiográficos característi-

cos que comúnmente se hallan, además de vasos centrales dilatados, con un adelgazamiento irregular de la circulación periférica y de la oclusión vascular segmentaria completa mencionada<sup>(26,27)</sup>.

Por otra parte puede estar además también indicada la realización de una angiografía coronaria en aquellos candidatos a una tromboendarterectomía pulmonar y que, además, presenten factores de riesgo para enfermedad arterial coronaria.

### Ecocardiografía y cateterismo cardiaco

La ecocardiografía transtorácica (ETT) es una herramienta diagnóstica clave en la detección de HPTEC, y debe realizarse tras 3 a 6 meses del episodio agudo, para confirmar o descartar la presencia de HP no resuelta, que pueda estar ya presente desde las fases iniciales<sup>(28,29)</sup>.

Como técnica diagnóstica *gold standard*, siempre ha de realizarse un cateterismo cardiaco antes de realizar cualquier intervención terapéutica –incluyendo la intervención quirúrgica–, y ha de procurarse que sea practicado en el mismo centro de referencia –junto a las técnicas de imagen radiológicas mencionadas previamente–, por el elevado riesgo que la repetición de estas pruebas puede entrañar en este tipo de pacientes<sup>(30-32)</sup>.

### TRATAMIENTO

La HPTEC tiene un mal pronóstico, y más de la mitad de los pacientes con una PAP media (PAPm) superior a 50 mmHg presentan supervivencias inferiores a 1 año tras el diagnóstico, alcanzando una mortalidad del 90 % a los 5 años. La insuficiencia cardiaca derecha y la muerte son consecuencias de la HPTEC si los pacientes no reciben tratamiento<sup>(33)</sup>. Parece que la hemodinámica pulmonar y la PVR son factores predictivos pronósticos cruciales, ya que su reducción significativa tras la cirugía se asocia a un aumento de la supervivencia, y los valores preoperatorios elevados asocian un riesgo significativo de morbilidad quirúrgica<sup>(34-36)</sup>.

La tromboendarterectomía pulmonar es una alternativa terapéutica curativa, con una mortalidad perioperatoria que oscila entre un 5-24 %, proporcionando una excelente calidad de vida y, en los casos favorables, una normalización de la capacidad de ejercicio –y, frecuentemente, también de los parámetros hemodinámicos en reposo–<sup>(37-39)</sup>. El riesgo de esta técnica puede ser minimizado, siempre que se cumplan unas indicaciones estrictas, entre las que se incluyen (Fig. 1):

1. Presencia de hipertensión pulmonar sintomática confirmada hemodinámicamente, con presión arterial pulmonar media (PAPm), con un valor superior a 25 mmHg.
2. Reevaluación diagnóstica tras al menos 3 meses de anticoagulación oral efectiva.
3. Signos indicativos de la presencia de trombos accesibles quirúrgicamente según la angiografía pulmonar y/o angio-TAC de última generación, u oclusión unilateral completa de la arteria pulmonar principal.
4. Una relación de la resistencia vascular pulmonar ( $< 1.200 \text{ din} \times \text{cm} \times \text{s}^{-5}$ ) y una masa esperada del trombo que predigan una reducción  $> 50 \%$  de la resistencia vascular pulmonar (RVP) postquirúrgica.
5. Perfil de riesgo preoperatorio favorable, que permita la operación:
  - RVP  $< 1.000 \text{ din} \times \text{cm} \times \text{s}^{-5}$ .
  - Ausencia de comorbilidades y trastornos médicos asociados graves.
  - Suficiente parénquima pulmonar funcional.
  - Disminución de la PAPm de al menos un 10 % tras la administración de NO inhalado durante un cateterismo cardiaco derecho diagnóstico<sup>(29)</sup>.
  - Perfil favorable de biomarcadores (proteína transportadora de ácidos grasos libres de tipo cardiaco  $< 3 \text{ ng/ml}$ , dimetilarginina asimétrica  $< 0,6 \text{ mol/L}$ ).
  - Cociente de escotadura  $< 1$  (intervalo desde el inicio del flujo sistólico arte-

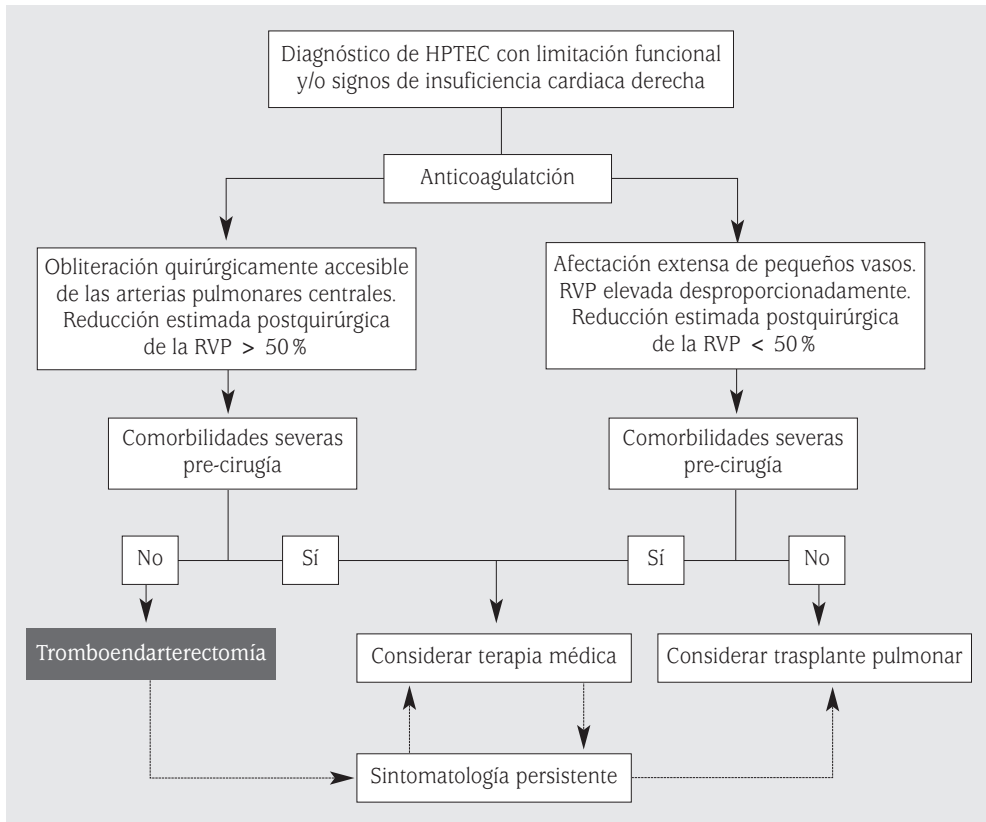


FIGURA 1. Algoritmo de actuación terapéutica en la HPTEC<sup>(23,24)</sup>.

rial pulmonar hasta la desaceleración máxima del flujo sistólico [t1] dividido por el intervalo desde la desaceleración máxima del flujo sistólico hasta el final del flujo sistólico arterial pulmonar [t2]).

### Técnicas quirúrgicas y resultados

Algunos autores defienden una “clasificación quirúrgica” de la HPTEC, que podría tener cierta significación pronóstica<sup>(40)</sup>, en función de 4 tipos establecidos: tipo I, presencia de un trombo central (mortalidad quirúrgica, 2,1 %); tipo II, engrosamiento de la íntima, red fibrosa y bandas dentro de las arterias lobulares (mortalidad quirúrgica, 5,3 %); tipo III, oclusiones en las ramas segmentarias y subsegmentarias (mortalidad quirúrgica, 5 %), o tipo

IV, trombos muy distales (mortalidad quirúrgica, 25 %).

La función cardiopulmonar en pacientes con HPTEC puede normalizarse mediante una tromboendarterectomía, como se ha mencionado. La intervención consiste en la resección del tejido obstructivo fibroso organizado adherido a las arterias pulmonares, bajo circulación extracorpórea y periodos de parada circulatoria en hipotermia profunda. Tras la incisión en la arteria pulmonar intrapericárdica proximal, se establece el plano correcto para la tromboendarterectomía y se continúa circularmente, hasta las ramas arteriales lobulares, segmentarias y subsegmentarias de cada lóbulo. La morbilidad perioperatoria se relaciona principalmente con el edema de reperfusión, la infección y la hemorragia<sup>(41-43)</sup>.

Los datos hemodinámicos pre y postquirúrgicos definen en buena medida el pronóstico de la técnica quirúrgica. Una RVP preoperatoria superior a  $1.000 \text{ din x cm x s}^{-5}$  aumenta significativamente el riesgo operatorio. Además, una RVP postoperatoria  $> 500 \text{ din x cm x s}^{-5}$  tiene valor predictivo para identificar mal pronóstico a largo plazo<sup>(41-45)</sup>.

Finalmente, como establecen las guías recientemente, un centro experto en tromboendarterectomía se considera aquel que realiza al menos 20 intervenciones al año, acompañado de una tasa de mortalidad asumible de en torno a un 10%<sup>(44)</sup>. El trasplante pulmonar bilateral es una opción a considerar en los casos severos contraindicados a la realización de la tromboendarterectomía, y será abordado en otro capítulo.

### Tratamiento médico

De acuerdo con las publicaciones de los centros expertos en tromboendarterectomía, una proporción significativa de los pacientes remitidos no resultan idóneos para dicha técnica –pueden resultar inoperables hasta un 50% de los mismos–, o bien muestran una falta de mejoría o recurrencia de la hipertensión pulmonar tras la cirugía –entre un 15 a un 25% de los pacientes–<sup>(45)</sup>. La enfermedad de pequeños vasos concomitante en la HPTEC es un factor predictivo pronóstico, e hipotéticamente constituye una diana terapéutica para utilizar el mismo tratamiento farmacológico que el empleado en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) ya que, además, ambas comparten patogenia y cambios vasculares similares.

Con los escasos datos disponibles actualmente, podría valorarse un tratamiento médico individualizado de la HPTEC –se recomienda dentro de ensayos clínicos, cuando ello resulte posible– con prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa-5, en las siguientes situaciones debidamente seleccionadas –dada la falta de pruebas sólidas para apoyar el uso de estos fármacos–:

- Enfermedad tromboembólica crónica distal inoperable.
- Comorbilidades de alto riesgo para la cirugía.
- Como puente para la tromboendarterectomía o al trasplante pulmonar, en pacientes de elevado riesgo.
- Hipertensión pulmonar residual o persistente tras la tromboendarterectomía.

Los resultados de los ensayos clínicos utilizando terapias farmacológicas para la HPTEC en pacientes inoperables no resultan concluyentes hasta el momento. Todavía no existen medicamentos aprobados para esta indicación como se ha hecho mención, ya que existe la necesidad de nuevos estudios que permitan aclarar su eficacia. No obstante, resulta reseñable resaltar cómo las tasas de supervivencia de los pacientes que recibieron tratamientos médicos –con o sin cirugía– parece haber mejorado en los últimos años, como ha revelado un estudio de 469 pacientes con HPTEC, de los cuales 148 (32%) tenían una afectación distal no quirúrgica.

Las tasas de supervivencia a los 1 y 3 años desde el diagnóstico fueron del 82 y 70% para el grupo no quirúrgico y del 88 y 76% para los pacientes tratados quirúrgicamente, respectivamente. La mayoría de los pacientes no quirúrgicos en este estudio recibieron tratamientos farmacológicos para su HP fundamentalmente con prostanoides hasta el año 2004 y, posteriormente, con antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, tras la aparición de los mismos. Además, el estudio también mostraba tendencias cambiantes en relación con la aplicación farmacológica prequirúrgica de estas terapias: antes de 2004, el 29% de los pacientes recibieron estos fármacos, frente al 65% a partir de 2004<sup>(45)</sup>.

Hasta la fecha se han publicado 3 estudios randomizados y aleatorizados en HPTEC (Tablas 2 y 3), utilizando iloprost inhalado (estudio AIR, *Aerosolised Iloprost Randomised*)<sup>(46)</sup>, sildenafil<sup>(47)</sup> y bosentan. Este último ya había sido empleado previamente en estudios no

**TABLA 2. Principales estudios controlados y aleatorizados que incluyen a pacientes con HPTEC**

Autor	Estudio	Nº pacientes	Fármaco	Comparación	Duración	Etiologías
Olschewski N Engl J Med. 2002; 347: 322-329	AIR	203	Iloprost	Placebo	12 Semanas	HPTEC (n 57) HAPI (n 51)
Suntharalingam Chest. 2008; 134: 229-36		19	Sildenafil	Placebo	12 Semanas	HPTEC
Jaïs J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 2127-34	BENEFIT	157	Bosentan	Placebo	16 Semanas	HPTEC

**TABLA 3. Resultados principales estudios controlados y aleatorizados que incluyen a pacientes con HPTEC**

Autor	Hemodinámica			Otros
	RVP	T6M	CF (NYHA/OMS)	
Olschewski N Engl J Med. 2002; 347: 322 -9	Reducción (p = 0,007)	Mejoría NS	Mejoría (p = 0,007)	Iloprost inhalado es un tto. efectivo para pacientes con HP severa
Suntharalingam Chest. 2008; 134: 229-36	Reducción (p = 0,044)	Sin cambios	Mejoría (p = 0,025)	Estudio piloto Efectos beneficiosos del sildenafil
Jaïs J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 2127-34	Reducción (p < 0.0001)	Sin cambios	Previene deterioro clínico	Mejora la calidad de vida y previene el deterioro clínico

controlados en pacientes con HPTEC, mejorando la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y su papel en modelos animales de HPTEC, dado el reconocido protagonismo del remodelado vascular en este proceso mediado por la endotelina<sup>(48-50)</sup>.

El estudio BENEFIT (*Bosentan Effects in Inoperable Forms of chronic Thromboembolic*

*pulmonary hypertension*<sup>(51)</sup>) ha contado con una potencia estadística suficiente para detectar una diferencia significativa entre los pacientes tratados y el grupo control. Incluyó a 157 pacientes con HPTEC inoperable o hipertensión pulmonar persistente/recurrente tras más de 6 meses después de una tromboendarterectomía, distribuyéndose aleatoriamente en

77 pacientes con medicación (dosis de 62,5 mg cada 12 horas, aumentando a 125 mg cada 12 horas tras 4 semanas) *versus* placebo (n: 80), con los siguientes criterios de inclusión: edad: 18 - 80 años; clase funcional (CF) II-IV OMS (Organización Mundial de la Salud); test de 6 minutos marcha (T6M) < 450 metros; PAP media > 25 mmHg, PCP < 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 300 dyn/sec/cm<sup>-5</sup>.

Las variables de valoración coprincipales independientes fueron el cambio obtenido en la RVP (expresado en porcentaje respecto al valor basal) y el cambio de la distancia recorrida en 6 minutos respecto a la situación basal, tras 16 semanas de tratamiento. Las variables de valoración secundarias fueron el cambio de la clase funcional de la OMS, y de otros parámetros hemodinámicos respecto a la situación basal [resistencia pulmonar total (RPT), índice cardiaco medio (IC), presión media de aurícula derecha (PAD), saturación de oxígeno venosa mixta (SVO<sub>2</sub>)], y tiempo hasta deterioro clínico (TDC). Se demostró un efecto estadísticamente significativo del tratamiento con bosentan respecto a placebo, en cuanto a la RVP, con una disminución del 24,1 % respecto al valor basal (intervalo de confianza del 95 %, -31,5 a -16; p < 0,0001). La resistencia pulmonar total RPT (efecto del tratamiento, -193 din x cm x s<sup>-5</sup>; intervalo de confianza del 95 %, -283 a -104; p < 0,0001) y el índice cardiaco IC (efecto del tratamiento, 0,3 l x min<sup>-1</sup> x m<sup>-2</sup>; Intervalo de confianza del 95 %, 0,14-0,46; p = 0,0007), mostraron también mejoras. El efecto medio del tratamiento en el test de 6 min marcha fue de tan sólo +2,2 m (intervalo de confianza del 95 %, -22,5 a 26,8; p = 0,5449). Por otra parte, el bosentan también mejoró la PAD y la SVO<sub>2</sub>, redujo significativamente el pro-BNP, menor número de pacientes deterioraron su CF, y una mayor proporción mejoraron tanto su índice de Borg (44,7 vs. 31,7 %) como el TDC (variable combinada que incluía: muerte, hospitalización, interrupción del tratamiento o

inicio de epoprostenol i.v.). Con todo ello, el tratamiento con bosentan fue bien tolerado. La tasa de eventos adversos (EA) de bosentan vs. placebo fue del 67,5 y 52,5 %, respectivamente, presentándose principalmente edemas periféricos (13 %) y alteraciones hepáticas (7,8 %). Un 9,1 % de los pacientes que recibió bosentan (12,5 % placebo) tuvo EA graves, mientras que el 2,6 % debió interrumpirlo (5 % placebo). Por lo tanto, este estudio demuestra un efecto positivo del fármaco sobre la hemodinámica en esta población de pacientes, no así en la capacidad de ejercicio. Para valorar sus posibles efectos a largo plazo y, en particular, la tolerancia al esfuerzo, se está llevando a cabo en la actualidad una extensión abierta del estudio, con un período de seguimiento de 2 años.

En el plano de los biomarcadores, el aumento de los niveles plasmáticos de NT-proBNP durante la evolución de estos pacientes con HPTEC tratados farmacológicamente se ha relacionado con un peor pronóstico. Además, se ha observado también que elevaciones de troponina T cardiaca constituye un predictor -órgano independiente- de desenlace fatal durante el seguimiento de 51 pacientes con HAP, y cinco con CTEPH<sup>(44)</sup>.

Recordar, por último, que los pacientes con HPTEC deben recibir anticoagulación indefinida con antagonistas de la vitamina K, ajustados a un INR entre 2,0 y 3,0<sup>(44)</sup>.

## CONCLUSIONES

La HPTEC representa un trastorno vascular pulmonar «dual», con un remodelado vascular consecuente con la organización del trombo en los vasos principales, -que puede abordarse curativamente mediante la realización de una tromboendarterectomía- junto a una arteriopatía pulmonar de pequeños vasos -que puede constituir la diana de los nuevos tratamientos vasodilatadores-. Sin embargo, serán necesarios más ensayos que definan el papel y pronóstico de estos nuevos fármacos en esta enfermedad<sup>(44,52)</sup> (Tabla 4).

**TABLA 4. Grado de recomendaciones ERS/ESC para la HPTEC<sup>(44)</sup>**

	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
El diagnóstico de HPTEC se basa en la presencia de HP precapilar (PAP media $\geq$ 25 mmHg, PCP $\leq$ 15 mmHg, PVR > 2 unidades Wood) en pacientes con múltiples trombos/émbolos oclusivos crónicos organizados en las arterias pulmonares elásticas (principal, lobar, segmentaria, subsegmentarios)	I	C
En los pacientes con HPTEC está indicada la anticoagulación permanente (INR 2-3)	I	C
La tromboendarterectomía pulmonar es el tratamiento recomendado para pacientes con HPTEC	I	C
Una vez que la gammagrafía de perfusión y/o angioTAC muestran signos compatibles con HPTEC, el paciente debe ser remitido a un centro con experiencia en tromboendarterectomía pulmonar quirúrgica	IIa	C
La selección de los pacientes para la cirugía debe basarse en la extensión y localización de la trombos organizados, en el grado de HP confirmado hemodinámicamente, y en la presencia de comorbilidades	IIa	C
La terapia dirigida con medicamentos específicos para la HAP puede estar indicada en pacientes con HPTEC seleccionados, tales como no candidatos para la cirugía, o bien en pacientes con HP residual tras la realización de una tromboendarterectomía pulmonar	IIb	C

## BIBLIOGRAFÍA

- McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1573-619.
- Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2004; 23: 637-48.
- Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1465-72.
- Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension -not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2236-8.
- Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006; 130: 172-5.
- Pengo V, Lensing AW, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2257-64.
- Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, et al. Gender Differences in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension in Japan. *Circ J.* 2008; 72: 2069-74.
- Tanabe N, Kimura A, Amano S, et al. Association of clinical features with HLA in chronic pulmonary thromboembolism. *Eur Respir J.* 2005; 25: 131-8.

9. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2008; 358: 1037-52.
10. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 1990; 81: 1735-43.
11. Bonderman D, Turecek PL, Jakowitsch J, et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2003; 90: 372-6.
12. Suntharalingam J, Goldsmith K, Van Marion V, et al. Fibrinogen A{alpha} Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 31: 736-41.
13. Skoro-Sajer N, Mittermayer F, Panzenboeck A, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 1154-60.
14. Lankeit M, Dellas C, Panzenboeck A, et al. Heart-type fatty acid-binding protein for risk assessment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 31: 1024-9.
15. Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism. *Chest.* 2001; 119: 818-23.
16. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000;15:395-9.
17. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005; 93: 512-6.
18. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33: 325-31.
19. Jiménez D, Gaudó J, Sueiro A. Factores de riesgo en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45 (Supl. 6): 11-14.
20. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Improved Outcomes in Medically and Surgically Treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1122-7.
21. Simonneau G, Delcroix M, Mayer E, et al. First international registry on chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). European Respiratory Society Annual Congress 2008. Poster P1045. Disponible en: [http://www.ersnet.org/learning\\_resources\\_player/abstract\\_print\\_08/main\\_frameset.htm](http://www.ersnet.org/learning_resources_player/abstract_print_08/main_frameset.htm)
22. Zhu T, Martínez I, Emmerich J. Venous Thromboembolism: Risk Factors for Recurrence. *Arterioscler Thromb Vasc Bio.* 2009; 29: 298-310.
23. Barberá JA, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 87-99.
24. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2006; 113: 2011-20.
25. Castaner E, Gallardo X, Ballesteros E, et al. CT Diagnosis of Chronic Pulmonary Thromboembolism. *RadioGraphics.* 2009; 29: 31-50.
26. Auger WR, Fedullo PF, Moser KM, et al. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. *Radiology.* 1992;182: 393-8.
27. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103: 685-92.
28. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999; 99: 1325-30.
29. Kline JA, Steuerwald MT, Marchick MR, et al. Prospective evaluation of right ventricular function and functional status 6 months after acute submassive pulmonary embolism: frequency of persistent or subsequent elevation in estimated pulmonary artery pressure. *Chest.* 2009; 136: 1202-10.
30. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 116: 503-4.
31. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Kolici R, et al. Pulmonary Vascular Reactivity and Prognosis in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Pilot Study. *Circulation* 2009; 119: 298-305.
32. National Pulmonary Hypertension Centres of the UK. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart.* 2008; 94: i1-i41.

33. Kunieda T, Nakanishi N, Satoh T, et al. Prognoses of primary pulmonary hypertension and chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension determined from cumulative survival curves. *Intern Med.* 1999; 38: 543-6.
34. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest.* 1982; 81: 151-8.
35. Hardziyenka M, Reesink HJ, Bouma BJ, et al. A novel echocardiographic predictor of in-hospital mortality and mid-term haemodynamic improvement after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2007; 28: 842-9.
36. Kim NH, Fesler P, Channick RN, et al. Preoperative partitioning of pulmonary vascular resistance correlates with early outcome after thromboendarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109: 18-22.
37. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007; 115: 2153-8.
38. Toshner M, Suntharalingam J, Goldsmith K, et al. Current differences in referral patterns for pulmonary endarterectomy in the UK. *Eur Respir J.* 2008; 32: 660-3.
39. Jamieson SW. Pulmonary thromboendarterectomy. *Heart.* 1998; 79: 118-20.
40. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, et al. Technique and outcomes of pulmonary endarterectomy surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 14: 274-82.
41. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 419-24.
42. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76: 1457-62.
43. Couturaud F, Frachon I, Leroyer C. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a tribute to pulmonary endarterectomy. *Eur Respir J.* 2009; 33: 230-2.
44. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.
45. Hill N S, Preston I R, Roberts K E. Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Treatable With Medical Therapy. *Chest.* 2008; 134: 221-3.
46. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002; 347: 322-9.
47. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2008; 134: 229-36.
48. Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 2363-7.
49. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. *Eur Respir J.* 2006; 28: 138-43.
50. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2005; 128: 2599-603.
51. Jais X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in inOperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52: 2127-34.
52. Lang IM. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *ERR.* 2009; 18: 24-8.

# GRUPO V. CLASIFICACIÓN DE DANA POINT HIPERTENSIÓN PULMONAR CON MECANISMOS MULTIFACTORIALES NO ACLARADOS

*Mercedes García-Salmones Martín, María Jesús Linares Asensio,  
Ángela Ramos Pinedo*

## RESUMEN

La clasificación de la hipertensión pulmonar ha sufrido una serie de cambios durante el 4º Simposio Mundial que se desarrolló en 2008 en Dana Point, California. El grupo V de dicha clasificación incluye varias entidades, la mayoría poco frecuentes, que se han asociado a hipertensión pulmonar, pero en las que la etiología de la hipertensión es poco clara o multifactorial. Este grupo se ha visto modificado y mejor descrito en esta última clasificación.

Sin embargo, debido a la heterogeneidad y rareza de muchas de estas entidades, hay pocos datos disponibles sobre respuesta a tratamientos específicos para la hipertensión pulmonar, sin existir ensayos clínicos aleatorizados, por lo que no es posible emitir una recomendación, y en todos estos procesos el tratamiento debe individualizarse.

El propósito de este capítulo es profundizar en los pocos aspectos conocidos hasta ahora de la relación entre la hipertensión pulmonar y el variado grupo de enfermedades incluidas en el grupo V.

## INTRODUCCIÓN

El grupo V de la clasificación de la hipertensión pulmonar ha sufrido una serie de cambios durante el 4º Simposio Mundial que se desarrolló en 2008 en Dana Point, California<sup>(1)</sup>.

Este grupo incluye varias entidades en las que la etiología de la hipertensión es poco cla-

ra o multifactorial y se ha visto engrosado y mejor descrito en esta última clasificación, incluyendo cuatro subgrupos, como se refleja en la tabla 1:

- En el primero se incluyen enfermedades hematológicas: se ha descrito hipertensión pulmonar en enfermedades mieloproliferativas crónicas, como la policitemia vera, trombocitemia esencial y la leucemia mieloide crónica.
- El segundo subgrupo comprende enfermedades sistémicas con riesgo aumentado de producir hipertensión pulmonar, tales como la sarcoidosis, histiocitosis, linfangoiomiomatosis y neurofibromatosis tipo 1 o enfermedad de von Recklinghausen.
- El tercer subgrupo agrupa diversos trastornos metabólicos, tales como la enfermedad de Gaucher, enfermedad de depósito de glucógeno tipo I a y enfermedades del tiroides (hipotiroidismo e hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto).
- Por último, el cuarto subgrupo es una miscelánea de enfermedades: obstrucción tumoral de arterias pulmonares, embolismos por micro- metástasis tumorales, fibrosis mediastínica y enfermedad renal en hemodiálisis.

El 4º Simposio Mundial ha sido la primera reunión internacional en profundizar, no sólo en la hipertensión pulmonar arterial, sino también en las formas de hipertensión pul-

**TABLA 1. Clasificación de hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008).  
Grupo V: hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados**

- 5.1. Enfermedades hematológicas: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis
- 5.3. Trastornos metabólicos: enfermedades de depósito de glucógeno, Gaucher, enfermedades tiroideas
- 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

**TABLA 2. Enfermedades hematológicas que se asocian a hipertensión pulmonar**

Grupo I: Hipertensión pulmonar arterial (HAP)

1.4.6. Anemia hemolítica crónica

Grupo V: Hipertensión pulmonar de mecanismo incierto multifactorial

5.1. Enfermedades hematológicas:

- Síndromes mieloproliferativos crónicos: policitemia vera, leucemia mieloide crónica, trombocitemia esencial
- Esplenectomía

*Dana Point, 2008.*

monar no arterial (que incluye el grupo V, objeto de este capítulo, así como los grupos II, III y IV, de la clasificación mencionada). Sin embargo, se centra en el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en los trastornos más comunes [EPOC, enfermedad intersticial pulmonar difusa (EPID), tromboembolismo crónico y enfermedad cardíaca izquierda]<sup>(2)</sup>.

Repasando la también la recientemente publicada *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar 2009*, de la ESC (Sociedad Europea de Cardiología)/ERS (Sociedad Europea de Respiratorio) deja también de lado la problemática del grupo V debido a la heterogeneidad y rareza de las condiciones incluidas en él<sup>(3)</sup>.

El propósito de este capítulo es profundizar en los pocos aspectos conocidos hasta ahora de la relación entre la hipertensión pulmonar y el variado grupo de enfermedades incluidas en el grupo V, centrándonos especialmente en aquellas entidades más frecuentemente tratadas por los neumólogos, como la sarcoidosis, y en enfermedades habituales, como la insuficiencia renal en diálisis.

### SUBGRUPO 1: ENFERMEDADES HEMATOLÓGICAS

En este subgrupo se incluyen enfermedades hematológicas severas (Tabla 2).

Se ha descrito hipertensión pulmonar asociada a enfermedades crónicas mieloproliferativas tales como la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la leucemia mieloide crónica<sup>(4)</sup>.

Dichos trastornos pueden producir hipertensión pulmonar por varios mecanismos. Se han descrito, entre ellos:

- Obstrucción de las arterias pulmonares por megacariocitos circulantes<sup>(5)</sup>.
- Asociación con tromboembolismo pulmonar crónico<sup>(6)</sup>.
- Elevación de la presión en la circulación portal originando hipertensión portopulmonar.
- Coexistencia de insuficiencia cardíaca congestiva.
- Esplenectomía.

La esplenectomía es frecuente en estos pacientes, bien sea autoasplenia funcional o bien quirúrgica como resultado de un trau-

matismo o como parte del tratamiento. Se ha descrito en esplenectomizados, por una parte, mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo pulmonar crónico y, por otra, casos de hipertensión pulmonar arterial con hipertrofia de la media, fibrosis interna y lesiones plexiformes en la vasculatura pulmonar<sup>(7)</sup>.

Las anemias hemolíticas crónicas adquiridas o hereditarias, incluyendo la talasemia y la esferocitosis entre otros procesos, se asocian con el desarrollo de hipertensión pulmonar arterial. Anteriormente situadas en el grupo de otras condiciones asociadas con hipertensión pulmonar, en la clasificación de Dana Point se incluyen en el grupo I, y se describen en otro capítulo de esta monografía.

## **SUBGRUPO II: ENFERMEDADES SISTÉMICAS**

Este subgrupo incluye enfermedades sistémicas que se han asociado con un riesgo aumentado de desarrollar hipertensión pulmonar.

### **Sarcoidosis**

Es una frecuente enfermedad inflamatoria granulomatosa sistémica de origen desconocido caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes. La hipertensión pulmonar es una complicación frecuente que se presenta a menudo como causa de disnea inexplicable y limitación al ejercicio. La hipertensión pulmonar es una complicación cada vez reconocida con más frecuencia, con una prevalencia que varía del 1 al 28 % según las series<sup>(8,9)</sup>.

Se ha encontrado, además, en un 47 % de los pacientes con disnea desproporcionada a su alteración funcional respiratoria y en un 74 % de los pacientes en lista de trasplante pulmonar, produciendo mayor mortalidad en este grupo.

La hipertensión pulmonar podría producirse por varios mecanismos. A menudo se atribuye a la destrucción del lecho capilar por el proceso fibrótico y/o a la hipoxemia crónica<sup>(10)</sup>. La necesidad de oxígeno se correlacio-

na con la hipertensión pulmonar y la mayoría de los casos tienen enfermedad estadio radiológico IV.

Sin embargo, la severidad de la hipertensión pulmonar no siempre se correlaciona bien con el grado de enfermedad del parénquima y las anomalías del intercambio gaseoso, lo cual sugiere que hay otros mecanismos que pueden contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar. De hecho se ha descrito hipertensión pulmonar severa en ausencia de fibrosis pulmonar. En este sentido, tales mecanismos podrían incluir la presencia de una vasculopatía intrínseca sarcoide, compresión extrínseca de grandes arterias pulmonares por adenopatías hiliares y mediastínicas, e infiltración granulomatosa directa de la vasculatura pulmonar, especialmente las venas pulmonares, lo que simula una enfermedad pulmonar venooclusiva. Con menos frecuencia puede producirse hipertensión portopulmonar secundaria a afectación hepática. Por otra parte, la afectación cardíaca izquierda por la propia sarcoidosis debería descartarse, con presión pulmonar capilar elevada en un 11 % de los casos<sup>(11)</sup>.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis puede ser problemático. Algunos autores han encontrado diferencias con tomografía de alta resolución (TACAR) entre pacientes con y sin hipertensión pulmonar, con compresión extrínseca por linfadenopatías pulmonares en un 21,4 % de casos con hipertensión pulmonar y mayor porcentaje de fibrosis<sup>(12)</sup>.

Sulica y cols.<sup>(12)</sup> han mostrado las características clínicas de 54 pacientes con hipertensión pulmonar, con hallazgos ecocardiográficos, consistentes en elevación de la presión sistólica del ventrículo derecho, aumento del ventrículo derecho y disfunción ventricular derecha. El cateterismo derecho, sigue siendo el *gold standard* del diagnóstico en estos pacientes con sospecha de HP.

La sarcoidosis generalmente tiene muy buen pronóstico y hasta dos tercios de los pacientes presentan remisión espontánea. Sin

embargo, de un 1 al 5% fallece por insuficiencia respiratoria, enfermedad del sistema nervioso central o afectación miocárdica. La presencia de hipertensión pulmonar asociada produce disnea refractaria y capacidad de ejercicio disminuida, y condiciona un peor pronóstico con alta mortalidad, por lo que debe considerarse su tratamiento, si bien la falta de estudios específicos mantiene incertidumbre en este campo.

El tratamiento incluye el tratamiento de la propia sarcoidosis con corticoesteroides, así como otros antiinflamatorios sistémicos, anticoagulantes y oxígeno suplementario, pero su eficacia es poco clara.

Se han realizado algunos estudios retrospectivos en escasos pacientes con vasodilatadores pulmonares, con un tiempo de seguimiento de al menos 4 meses (6 pacientes con bosentan y/o epoprostenol, 6 pacientes con epoprostenol continuo intravenoso y 12 pacientes con sildenafil), que han demostrado alguna mejoría en la hemodinámica pulmonar, pero con morbimortalidad significativa, incluyendo un caso de muerte súbita y otro de edema agudo de pulmón<sup>(14,15)</sup>.

Otro estudio retrospectivo de 22 pacientes con sarcoidosis tratados con distintas terapias específicas para la hipertensión pulmonar y seguidos durante una media de 11 meses, ha demostrado incremento en la distancia recorrida en el test de 6 minutos, en especial en aquellos pacientes con defectos restrictivos menos severos, así como reducción de la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia pulmonar vascular. Sin embargo, la supervivencia sin trasplante a los 3 años fue sólo del 74%. En este estudio, decisiones tales como tratamiento inmunosupresor, o qué vasodilatador utilizar, fueron totalmente arbitrarias, por lo que no aporta información sobre qué pacientes tratar o qué terapia es mejor<sup>(16)</sup>.

En la actualidad a falta de estudios controlados, se podría sugerir que pacientes cuidadosamente seleccionados con hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis, que hayan recibido previamente tratamiento antiinfla-

matorio, podrían beneficiarse de un ensayo con terapia dirigida al tratamiento específico de la hipertensión pulmonar, posiblemente pacientes con una FVC mayor del 50% de su teórico. Deberían siempre descartarse otras causas de hipertensión pulmonar asociadas, especialmente disfunción diastólica o sistólica por afectación cardiaca de la propia sarcoidosis.

El pronóstico de los pacientes con sarcoidosis e hipertensión pulmonar es pobre, por lo que estos pacientes deberían evaluarse para trasplante pulmonar.

### **Histiocitosis pulmonar por células de Langerhans**

Es una enfermedad infiltrativa pulmonar poco frecuente asociada con cambios destructivos en el parénquima pulmonar. En pacientes con enfermedad muy avanzada, es frecuente encontrar hipertensión pulmonar en probable relación con hipoxemia crónica<sup>(17)</sup>, si bien encontramos casos sin relación con afectación parenquimatosa pulmonar, especialmente aquellos con hipertensión pulmonar más severa, en relación con vasculopatía severa difusa con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima, que afecta fundamentalmente a las venas pulmonares intralobares. Fartoukh y cols. encontraron una PAPm de 59 mmHg en 21 pacientes consecutivos con esta enfermedad (todos estaban por encima de 40 mmHg) y que habían sido remitidos para valoración de trasplante. En seis de ellos se realizó biopsia pulmonar en dos momentos de la evolución, observando un empeoramiento de la vasculopatía con estabilización de las lesiones parenquimatosas y bronquiolares<sup>(18)</sup>.

### **Linfangioliomiomatosis**

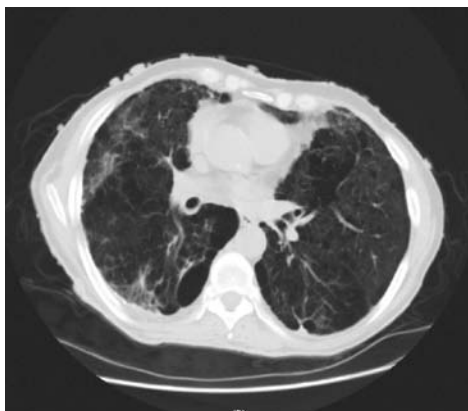
Es una rara enfermedad que afecta fundamentalmente a mujeres, caracterizada por destrucción pulmonar con formación de quistes, anomalías linfáticas y tumores abdominales.

La alteración funcional más frecuente es una alteración del intercambio gaseoso, con

descenso de la difusión pulmonar y obstrucción al flujo aéreo. La alteración de la difusión se correlaciona bien con los hallazgos histológicos de severidad de la enfermedad, y es el mejor predictor de hipoxemia inducida por el ejercicio. Sin embargo, esta hipoxemia puede ocurrir en pacientes con difusión pulmonar, probablemente en relación con aparición de hipertensión pulmonar. En un estudio realizado con ecocardiograma en 95 pacientes con linfangioleiomiomatosis, se encuentra hipertensión pulmonar en un 8%, de los cuales aproximadamente un tercio tenían oxigenoterapia. Parece por tanto que el desarrollo de hipertensión pulmonar es bastante infrecuente y se produce probablemente por hipoxemia crónica y por destrucción de los capilares pulmonares debido a las lesiones quísticas<sup>(19)</sup>.

### Neurofibromatosis tipo I o enfermedad de von Recklinghausen

Es una enfermedad autonómica dominante secundaria a mutaciones en el gen supresor NF1 con expresión muy variable, con una incidencia de 1 de cada 4.000 nacidos vivos, y que se caracteriza por la aparición de fibromas cutáneos, manchas cutáneas café con leche, nódulos de Lish en el iris y líneas axilares. Otras manifestaciones clínicas comprenden anomalías cardiovasculares, gastrointestinales, renales y endocrinas, déficit cognitivo y neoplasias del sistema nervioso periférico y sistema nervioso central. Puede complicarse ocasionalmente con vasculopatía sistémica, que es heterogénea y afecta a variedad de arterias de distinto tamaño en todo el cuerpo. Se han propuesto distintos mecanismos para explicar su patogenia, incluyendo alteración de la histogénesis vascular, alteración del mantenimiento y reparación vascular, mutaciones y factores ambientales. Lie clasifica la vasculopatía asociada a neurofibromatosis como: 1) proliferación de las células musculares de la intima vascular en arterias grandes; 2) proliferación de células musculares de la intima vascular con fibrosis y neoangiogénesis en arterias de media-



**FIGURA 1.** Neurofibromatosis con extensa afectación pulmonar.

no tamaño, y 3) proliferación plexiforme de la intima en pequeñas arterias y arteriolas<sup>(20)</sup>.

Se han descrito unos pocos casos de hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado<sup>(21,22)</sup>. En estos casos la hipertensión pulmonar parece deberse a afectación vascular según los escasos estudios histológicos que suele correlacionarse con un patrón radiológico en mosaico en la TAC.

Algunos autores sobre la base de estos hallazgos han considerado la hipertensión pulmonar asociada a neurofibromatosis tipo I una entidad bien caracterizada, que debería considerarse dentro del grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar (hipertensión pulmonar arterial asociada)<sup>(23)</sup>.

La fibrosis pulmonar y el tromboembolismo crónico podrían tener también un papel en la aparición de hipertensión pulmonar (Fig. 1).

El pronóstico es infausto, si bien se ha descrito alguna mejoría en hemodinámica pulmonar y síntomas en los casos descritos con el tratamiento con epoprostenol, bosentan, sildenafil y beraprost.

### SUBGRUPO III: ENFERMEDADES METABÓLICAS

#### Enfermedad de depósito de glucógeno tipo Ia o enfermedad de Pompe

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva causada por un déficit de la glu-

cosa-6-fosfatasa<sup>(24,25)</sup>. El mecanismo de hipertensión pulmonar es incierto y se ha asociado a shunts portocava, defectos del septo atrial o alteración restrictiva severa de la función pulmonar. También se han descrito fenómenos trombóticos asociados que podrían tener algún papel. En un caso se han descrito lesiones plexiformes.

### **Enfermedad de Gaucher**

Se caracteriza por una deficiencia de la glucosidasa lisosomal B, lo cual produce un acúmulo de glucocerebrósido en las células reticuloendoteliales. Las manifestaciones típicas incluyen hepatoesplenomegalia e infiltración de la médula ósea. En un estudio con ecocardiografía de 134 pacientes con enfermedad de Gaucher, la aparición de hipertensión pulmonar fue frecuente<sup>(26)</sup>. Se han propuesto diversos mecanismos, entre ellos la aparición de enfermedad pulmonar intersticial, hipoxemia crónica, alteración capilar y esplenectomía, e incluso se ha descrito un caso de hallazgos histológicos similares a hipertensión pulmonar idiopática<sup>(27)</sup>.

### **Enfermedades tiroideas**

Se ha encontrado hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma en más de un 40 % de pacientes con enfermedad tiroidea (hipo o hipertiroidismo)<sup>(28)</sup>. Además, en un estudio prospectivo de 63 adultos con hipertensión pulmonar arterial, se ha encontrado una incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune del 49 %, sugiriendo una asociación entre ambas enfermedades, mientras que en otro estudio se encontraba un 30 % de pacientes con hipertensión pulmonar arterial con anticuerpos anti-tiroglobulina<sup>(29)</sup>. Asimismo, se ha descrito un caso de enfermedad pulmonar venooclusiva confirmada histológicamente en un paciente con tiroiditis de Hashimoto<sup>(30)</sup>. En un estudio con 356 pacientes con hipertensión pulmonar encuentran un 24 % de enfermedad tiroidea frente a un 15 % en grupo control, fundamentalmente hipotiroidismo, lo que sugiere que debería probarse la función tiroidea en todos

los pacientes con hipertensión pulmonar<sup>(31)</sup>. La mayoría de los datos existentes en la literatura sugiere que el tratamiento de la alteración tiroidea mejora la hipertensión pulmonar, fundamentalmente en paciente con tirotoxicosis. El mecanismo de unión entre ambas permanece sin aclarar pero se ha propuesto la existencia de un mecanismo autoinmune común.

## **SUBGRUPO IV: OTRAS ENFERMEDADES**

### **Neoplasias**

En algunos raros casos de sarcomas de las arterias pulmonares puede producirse un crecimiento tumoral dentro de las arterias pulmonares, produciendo obstrucción progresiva de las mismas e hipertensión pulmonar arterial. Tales casos son de difícil diagnóstico diferencial con hipertensión por tromboembolismo pulmonar crónico, generalmente, mediante TAC y angiografía, y su curso es rápidamente fatal<sup>(32,33)</sup>.

Otra rara causa de hipertensión pulmonar rápidamente progresiva es la obstrucción de la microvasculatura por émbolos metastásicos tumorales. La mayoría de casos se han asociado con tumores del pulmón, mama o carcinomas gástricos. Suelen presentarse con hipoxemia, generalmente, severa. La TAC no muestra trombos proximales (si acaso, engrosamiento de los septos), mientras que la gammagrafía de ventilación/perfusión suele mostrar múltiples defectos subsegmentarios de perfusión<sup>(34,35)</sup>.

### **Fibrosis mediastínica**

Los pacientes con fibrosis mediastínica pueden desarrollar hipertensión pulmonar severa debido a la compresión de arterias y venas pulmonares. Esto puede producirse principalmente en algunas entidades, como la histoplasmosis, la tuberculosis, sarcoidosis y enfermedades por otros hongos. El diagnóstico diferencial con tromboembolismo puede resultar difícil<sup>(36,37)</sup>.

### **Enfermedad renal terminal**

En pacientes con enfermedad renal terminal en programa de hemodiálisis prolonga-

**TABLA 3. Etiología de la hipertensión pulmonar en la insuficiencia renal crónica terminal**

- Aumento de la endotelina 1 → Vasonstricción de la musculatura pulmonar con aumento de las resistencias vasculares pulmonares
- Hiperparatiroidismo → Disminución de la respuesta vasodilatadora
- Anemia crónica → Aumento del gasto cardiaco
- Fístula arterio-venosa → Aumento del gasto cardiaco
- Disfunción ventricular sistólica y diastólica

do se ha descrito la aparición de hipertensión pulmonar inexplicada hasta en un 40 % (basado en estudios ecocardiográficos). La mortalidad en el grupo de pacientes con hipertensión pulmonar fue significativamente mayor que en el grupo sin hipertensión (30 % frente al 3 %) La causa de la hipertensión pulmonar en estos pacientes es multifactorial (Tabla 3).

Se ha postulado que la vasoconstricción de la vasculatura pulmonar debido a alteraciones metabólicas y hormonales propias de la insuficiencia renal produciría un incremento de la resistencia vascular pulmonar.

Por otra parte, la anemia crónica que presentan, el propio acceso mediante fístula arteriovenosa y la disfunción ventricular sistólica y diastólica, que aparece frecuentemente en estos pacientes, jugarían también un papel.

A pesar de casi 4 décadas de aplicación de la hemodiálisis, no se ha estudiado suficientemente el efecto a largo plazo sobre la circulación pulmonar de la hemodiálisis a través de un acceso arteriovenoso creado quirúrgicamente. Se han comparado variables clínicas hemodinámicas y metabólicas entre pacientes en hemodiálisis con y sin hipertensión pulmonar. Los pacientes con hipertensión pulmonar tenían significativamente mayor gasto cardiaco, niveles de hematocrito y hemoglobina inferiores, y tenían menor duración del tratamiento con hemodiálisis, lo que se atribuyó a menor supervivencia o a realización de un trasplante renal<sup>(58)</sup>. Aunque la anemia se asocia con aumento compensatorio del gasto cardiaco, la anemia más pronunciada en los

pacientes con hipertensión pulmonar no explica todas las diferencias en el gasto cardiaco. Parece que otros factores tales como el tamaño del acceso arteriovenoso, están involucrados en el aumento del gasto cardiaco. Sin embargo, debido a la gran capacidad de la microcirculación pulmonar, el aumento del gasto cardiaco, por sí mismo, no puede causar hipertensión pulmonar, a no ser que haya un aumento de la resistencia vascular pulmonar o una disminución de la respuesta vasodilatadora al incremento del gasto cardiaco.

La disminución de las respuesta vasodilatadora podría deberse a cambios anatómicos o funcionales. Un estudio en perros con insuficiencia renal terminal mostraba calcificaciones y aumento de la resistencia vascular pulmonar así como hipertrofia ventricular derecha sólo en perros con glándulas paratiroides intactas, por lo que se ha sugerido que la afectación pulmonar se debe al aumento de la actividad de la hormona paratiroidea<sup>(59)</sup>. La endotelina 1 está, por otra parte, aumentada en pacientes con insuficiencia renal crónica, siendo un potente vasoconstrictor pulmonar que se ha relacionado con la hipertensión pulmonar primaria y, secundaria.

En resumen, hay un gran número de pacientes con insuficiencia renal terminal en programa de hemodiálisis que desarrollan hipertensión pulmonar, lo que probablemente se asocia con una disminución de su supervivencia. Debería por ello realizarse una estimación y seguimiento de la presión arterial pulmonar mediante ecocardiografía Doppler

a todos los pacientes con insuficiencia renal en hemodiálisis. La disminución o cierre de la fístula arteriovenosa en algunos casos puede disminuir la presión pulmonar. Por otra parte, ésta disminuye también con el trasplante, por lo que quizá debería considerarse la presencia de hipertensión pulmonar como otro criterio adicional para indicar el trasplante renal.

## CONCLUSIÓN

El grupo V de la clasificación de la hipertensión pulmonar incluye varias entidades en las que la etiología de la hipertensión es poco clara o multifactorial. En todos estos procesos, la aparición de hipertensión pulmonar condiciona un peor pronóstico y, en muchos casos, suele conducir a un desenlace rápidamente fatal. Es importante conocer la asociación de los mismos con la hipertensión pulmonar, sospecharla y tratar de diagnosticarla. El tratamiento depende de la enfermedad subyacente y en algunos casos se ha intentado tratamiento específico de la hipertensión con éxito relativo. En muchos casos el diagnóstico de hipertensión pulmonar severa va a condicionar la toma de decisiones fundamentales, como remitir al paciente a trasplante pulmonar (como en los casos de sarcoidosis), o disminución o cierre de fístula arteriovenosa y remitir a trasplante renal en los casos de insuficiencia renal crónica. De cualquier modo, siempre hemos de estar atentos a la posibilidad de aparición de hipertensión pulmonar en estos procesos y su tratamiento ha de individualizarse.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: S43-54.
2. Hoeper MM, Barberá JA, Channick RN, Diagnosis, Assessment and Treatment of Non-pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: S85-96.
3. The Task Force for de Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European

Society of Cardiology and the European Respiratory Society endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2493-537.

4. Dingli D, Utz JP. Unexplained pulmonary Hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest.* 2001; 120: 801-8.
5. Marvin KS, Spellberg RD. Pulmonary hypertension secondary to thrombocytosis in a patient with mieloide metaplasia. *Chest.* 1993; 103: 642-4.
6. Nand S, Orfei E. Pulmonary hypertension in polycythemia vera. *Am J Hematol.* 1994; 47: 242-4.
7. Peacock AJ. Pulmonary hypertension after splenectomy: a consequence of loss of splenic filter o is there something more? *Thorax.* 2005; 60: 983-4.
8. Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest.* 2006; 129: 1246-52.
9. GlusKowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, et al. Pulmonary hemodynamic at rest and during exercise in patients with sarcoidosis. *Respiration.* 1964; 46: 26-32.
10. Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J.* 2008; 32: 296-302.
11. Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, et al. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis vasc Diffuse Lung Dis.* 2006; 23: 108-16 (Abstrat).
12. Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary Hypertension associated with sarcoidosis: Mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax.* 2006; 61: 68-74.
13. Sulica R, Teirsten A, Kakarla S, et al. Distinctive clinical, radiographic and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128:1483-9.
14. Milman N, Burton CM, Iversen M, et al. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J Heart Lung Transplant.* 2008; 27: 329-34.
15. Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, et al. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest.* 2006; 130: 1481-8.

16. Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a two centres experience. *Chest*. 2009; 135: 1455-61.
17. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006; 81: 746-50.
18. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 216-23.
19. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, et al. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest*. 2007; 132: 1573-8.
20. Lie JT. Vasculopathies of neurofibromatosis type I. *Cardiovasc Pathol*. 1998; 7: 97-108.
21. Simeoni S, Puccetti A, Chilosi M, et al. Type I neurofibromatosis complicated by pulmonary artery hypertension: a case report. *J Med Invest*. 2007; 54: 354-8.
22. Engel PJ, Baughman RP, Menon SG, et al. Pulmonary hypertension in neurofibromatosis. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1177-8.
23. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR. Is pulmonary hypertension in neurofibromatosis Type I Secondary to a Plexogenic Arteriopathy? *Chest*. 2007; 132: 798-808.
24. Hamaoka K, Nakagawa M, Furukawa N, et al. Pulmonary hypertension in type I glycogen storage disease. *Pediatr Cardiol*. 1990; 11: 54-6.
25. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J*. 2002; 20: 59-65.
26. Elstein D, Klutstein MW, Lahad A, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in Gaucher's disease. *Lancet*. 1998; 351: 1544-6.
27. Theise ND, Ursell PC. Pulmonary hypertension and Gaucher's disease: logical association or mere coincidence? *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1990; 12: 74-6.
28. Mercé J, Ferrá's S, Oltra C, et al. Cardiovascular abnormalities in hyperthyroidism: a prospective Doppler echocardiographic study. *Am J Med*. 2005; 118: 126-31.
29. Chu JW, Kao PN, Faul JL, et al. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002; 122: 1668-73.
30. Kokturk N, Demir N, Demircan S, et al. Pulmonary veno-occlusive disease in a patient with a history of Hashimoto's thyroiditis. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2005; 47: 289-92.
31. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG. Pulmonary Hypertension and Thyroid Disease. *Chest*. 2007; 132: 793-7.
32. Mayer E, Kriegsmann J, Gaumann A, et al. Surgical treatment of pulmonary artery sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2001; 121: 77-82.
33. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, et al. Primary pulmonary artery sarcoma: a report of six cases. *Ann Thorac Surg*. 1995; 59: 1487-90.
34. Roberts KE, Hamele-Bena D, Saqi A, et al. Pulmonary tumor embolism: a review of the literature. *Am J Med*. 2003; 115: 228-32.
35. Dot JM, Sztrymf B, Yaici A, et al. [Pulmonary arterial hypertension due to tumor emboli]. *Rev Mal Respir*. 2007; 24: 359-66.
36. Loyd JE, Tillman BF, Atkinson JB, et al. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 295-310.
37. Goodwin RA, Nickell JA, Des Prez RM. Mediastinal fibrosis complicating healed primary histoplasmosis and tuberculosis. *Medicine (Baltimore)* 1972; 51: 227-46.
38. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003; 123: 1577-82.
39. Akmal M, Barnarr RR, Ansari AN, et al. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int*. 1995; 47: 158-63.



# TRASPLANTE PULMONAR, CARDIOPULMONAR Y SEPTOSTOMÍA EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

*Cristina López García-Gallo, Rosalía Laporta Hernández, Piedad Ussetti Gil*

## RESUMEN

El trasplante pulmonar es una opción terapéutica a considerar en pacientes afectados de enfermedad pulmonar avanzada que no responden a otros tratamientos.

En la hipertensión pulmonar severa, la mejora en el tratamiento y control farmacológico<sup>(1)</sup> ha supuesto un cambio en el control de la enfermedad, aunque la cirugía sigue siendo el tratamiento de primera elección en los pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica<sup>(2)</sup> y tiene un papel relevante en la hipertensión pulmonar idiopática o asociada a otras condiciones cuando fracasa el tratamiento médico<sup>(3)</sup>.

Las alternativas quirúrgicas a considerar en la hipertensión pulmonar severa son<sup>(4)</sup>:

- El trasplante pulmonar, considerado como la última alternativa terapéutica en pacientes con hipertensión pulmonar severa.
- La tromboendarterectomía, tratamiento de elección en pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Cuando las alteraciones vasculares son de localización muy distal, o en presencia de hipertensión pulmonar muy severa, se debe considerar la opción de un trasplante pulmonar.
- La septostomía interauricular es una técnica quirúrgica que descomprime la aurícula y el ventrículo derecho a través de una comunicación interauricular, lo que permite mejorar la presión arterial sistémica a expensas de un descenso en la saturación arterial de oxígeno<sup>(5)</sup>.

Cada una de estas técnicas quirúrgicas tiene sus indicaciones precisas y, en algunos

casos, pueden ser complementarias en un mismo paciente. En este sentido, la septostomía puede ser utilizada como puente al trasplante pulmonar y, en algunos pacientes en los que fracasa la tromboendarterectomía, se puede plantear el trasplante pulmonar.

## TRASPLANTE PULMONAR Y CARDIOPULMONAR

### Introducción

Tras aproximadamente 20 años de experiencia y más de 25.000 procedimientos en todo el mundo, el trasplante pulmonar ha evolucionado considerablemente y, actualmente, constituye una opción terapéutica a considerar en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada. No obstante, sus inicios fueron difíciles y, tras una fase experimental en perros, el primer trasplante pulmonar en humanos fue realizado por Hardy en 1963<sup>(6)</sup>. A partir de esa fecha y hasta 1978, se realizaron 36 trasplantes pulmonares en todo el mundo, con muy poco éxito, ya que sólo dos receptores lograron sobrevivir durante más de 1 mes. La introducción de la ciclosporina A como fármaco inmunosupresor de primera línea, en la década de los 80, y las mejoras en las técnicas quirúrgicas, preservación del pulmón, y en el manejo de la lesión isquemia-perfusión e infecciones han contribuido al progreso del trasplante pulmonar. Así, en 1981, el grupo de Stanford realizó el primer trasplante cardiopulmonar con éxito a un paciente con enfermedad pulmonar vascular<sup>(7)</sup>. Dos años más tarde se realizó el primer trasplante unilateral en

un enfermo de 58 años afecto de fibrosis pulmonar, que sobrevivió a la intervención con buena calidad de vida durante más de 5 años. En los años 90 se consolida el trasplante pulmonar como opción terapéutica y, según los datos del Registro Internacional<sup>(8)</sup>, el número de trasplantes fue incrementándose progresivamente, hasta llegar a una meseta en los últimos años en relación con la estabilización del número de donantes, en unos 1.500 trasplantes anuales. Sin embargo, la indicación de trasplante pulmonar por hipertensión pulmonar ha descendido desde el 17% en 1990 hasta el 2% en el 2007. La disminución de las indicaciones de trasplante por enfermedad vascular pulmonar se atribuye a la mejora en el tratamiento médico de estos pacientes<sup>(1)</sup>.

En nuestro país, la actividad en trasplante pulmonar se inició en el año 1990<sup>(9)</sup>, y hasta finales del año 2008 se han realizado un total de 2018 trasplantes, en los siete centros acreditados, con un incremento progresivo en los primeros años, y últimamente con una tendencia a la estabilización, de alrededor de 140 trasplantes por año. La indicación de trasplante pulmonar por hipertensión pulmonar en nuestro medio es similar a la del Registro Internacional, y oscila en alrededor del 2% anual.

En los últimos años el número de órganos donantes disponibles es menor que el número de pacientes con enfermedad pulmonar terminal, que se pueden beneficiar de la cirugía. Por ello, es importante optimizar el uso de este recurso y realizar una selección de los candidatos a trasplante, que se espere que presenten mejores resultados a largo plazo<sup>(10)</sup>. En este sentido, es de destacar las medidas que se están tomando en nuestro país como son: el compartir a un donante para dos receptores pulmonares<sup>(11,12)</sup>, la reducción de volumen pulmonar para adaptar pulmones mayores de donantes en receptores más pequeños, y la utilización de donantes pulmonares en parada cardíaca, programa pionero de los hospitales Clínico San Carlos y Puerta de Hierro, de Madrid<sup>(13)</sup>.

**TABLA 1. Indicaciones del trasplante pulmonar**

- Enfermedad pulmonar avanzada (clase funcional III/IV)
- Sin otras posibilidades terapéuticas
- Adecuadamente informados
- Edad < 65 años
- Expectativa de vida < 2 años
- Ausencia de contraindicaciones

*(Modificado de Referencia 14).*

### Indicaciones

Los pacientes con hipertensión pulmonar deben ser considerados para trasplante pulmonar cuando cumplen los requisitos generales de indicaciones (Tabla 1) y contraindicaciones (Tabla 2) de trasplante pulmonar. La presencia de contraindicaciones relativas debe ser valorada de forma individual en cada paciente en concreto (Tabla 2)<sup>(14)</sup>.

El receptor de trasplante pulmonar debe superar el procedimiento quirúrgico y tolerar la inmunosupresión posterior. La edad límite de contraindicación varía entre los 55 y los 65 años, según se plantee el trasplante cardiopulmonar en bloque o el trasplante exclusivamente pulmonar. Aunque no existe un acuerdo general sobre cuál es la mejor opción en estos pacientes, la posibilidades de considerar en la hipertensión pulmonar son el trasplante cardiopulmonar en bloque, el trasplante pulmonar bilateral y el unilateral. La elección del tipo de trasplante depende de la enfermedad subyacente y de la situación hemodinámica.

### Momento o ventana de trasplante

La valoración clínica nos permite determinar si la indicación de trasplante es adecuada, y si el paciente se encuentra en el "momento óptimo" para ser incluido en la lista de espera. Se considera que se ha alcanzado el "momento o ventana de trasplante" cuando la expectativa y la calidad de vida son lo suficientemente malas como para precisar la intervención, pero el estado físico del pacien-

**TABLA 2. Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante pulmonar**

**Absolutas**

- Disfunción de otros órganos vitales
- Neoplasia reciente (< 5 años)
- Serología para Ag HBs positiva
- Serología para virus de la hepatitis C con enfermedad hepática
- Deformidades torácicas o espinales significativas
- Adicción a drogas (alcohol, tabaco)
- Falta de adherencia a tratamientos previos
- Enfermedad psiquiátrica no tratable
- Ausencia de soporte social

**Relativas**

- Edad > 65 años
- Severa limitación funcional
- Obesidad (IMC > 30)
- Osteoporosis severa sintomática
- Ventilación mecánica
- Colonización por gérmenes panresistentes, hongos o micobacterias

*(Modificado de Referencia 14).*

te es lo suficientemente bueno como para sobrevivir a la cirugía.

Debemos diferenciar dos escenarios fundamentales en relación con la decisión de trasplante. En primer lugar hay que “remitir al paciente a una unidad de trasplante” y, en segundo lugar, hay que tomar la decisión de “incluir al paciente en lista de espera”. La decisión de “remitir a una unidad de trasplante” depende del médico encargado del cuidado del paciente, que deberá conocer los requisitos necesarios para ser candidato a trasplante, e informar al paciente sobre esta posibilidad terapéutica.

La decisión respecto a la aceptación del paciente y su “inclusión en la lista de espera” depende de la unidad de trasplante. Las tres variables fundamentales que entran en consideración en la decisión de incluir a un

paciente en lista de espera son: la supervivencia con trasplante, el pronóstico de la enfermedad de base y el tiempo medio en la lista de espera.

**Supervivencia con trasplante**

Se considera indicado el trasplante, cuando estimamos que la supervivencia sin trasplante va a ser menor que con trasplante.

Según los datos del Registro Americano publicados en 1991, la supervivencia media de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria era de 2,8 años –con una supervivencia del 68% el primer año y del 48% a los tres años–<sup>(15)</sup>. Series posteriores de Francia<sup>(16)</sup> y Reino Unido<sup>(17)</sup> describen una supervivencia media similar: 3 años desde el momento del diagnóstico. No obstante, el tratamiento con vasodilatadores ha modificado estas cifras, y los pacientes con respuesta a los antagonistas del calcio tienen un buen pronóstico a los 5 años<sup>(1)</sup>. En los pacientes no respondedores, aunque el pronóstico es similar al previamente descrito, el tratamiento con epoprostenol produce una mejora en la supervivencia y en los síntomas<sup>(18)</sup>. Los pacientes con enfermedad pulmonar venooclusiva o hemangiomas pulmonar no responden al tratamiento médico, y pueden desarrollar edema pulmonar con epoprostenol. Por ello, deben incluirse en lista de espera de forma más precoz ante la ausencia de la alternativa del tratamiento médico.

Según los datos del Registro Internacional de Trasplante, la supervivencia general del trasplante pulmonar es del 79% en el primer año, del 64% a los 3 años y del 52% a los 5 años<sup>(8)</sup>. Por grupos de enfermedad, los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y síndrome de Eisenmenger presentan una mayor mortalidad perioperatoria y una menor supervivencia precoz (0-30 días), que aquellos que presentan otros procesos patológicos, como enfisema, fibrosis quística o fibrosis pulmonar<sup>(9)</sup>. Esto es debido a la mayor complejidad quirúrgica, al mayor riesgo de sangrado, por la necesidad constante de circulación extracor-

**TABLA 3. Criterios de trasplante en la hipertensión pulmonar****Criterios de derivación**

- Clase funcional III/IV (NYHA)
- Enfermedad rápidamente progresiva

**Criterios de inclusión en lista de espera**

- Clase funcional III/IV con máximo tratamiento médico
- < 380 metros en el T6M
- Fracaso del epoprosterenol i.v.
- Índice cardiaco < 2 L/min/m<sup>2</sup>
- PAD > 15 mmHg

(Modificado de Referencia 14)

NYHA: New York Heart Association, T6M: test de la marcha de los 6 minutos, PAD: presión de la aurícula derecha.

pórea, y a la inestabilidad hemodinámica precoz, como consecuencia de la disfunción transitoria del ventrículo derecho. Los datos de supervivencia con trasplante pulmonar son globalmente peores que los del registro de hipertensión pulmonar. Por ello, es muy importante que estos pacientes sean tratados en una unidad con experiencia, que deberá considerar el trasplante en los pacientes muy sintomáticos sin respuesta al tratamiento médico (Tabla 3), teniendo en cuenta el tiempo de espera y el elevado porcentaje de mortalidad en lista de los pacientes con hipertensión pulmonar.

### **Pronóstico de la enfermedad**

La predicción de la expectativa de vida de un paciente en concreto es muy compleja, aunque nos podemos aproximar a ella por grupos de enfermedades.

Las sociedades médicas implicadas en el procedimiento de trasplante pulmonar publicaron en 1998 las primeras guías para la selección de los candidatos a trasplante pulmonar por grupos de enfermedades, que han sido recientemente renovadas<sup>(14)</sup> (Tabla 3).

En la hipertensión pulmonar, los test pronósticos más relevantes son las pruebas de

esfuerzo, siendo el más utilizado el test de caminar 6 minutos, que se correlaciona con el grado funcional, el consumo de oxígeno y con la mortalidad de los pacientes con hipertensión pulmonar. La desaturación > 10% en este test incrementa la mortalidad 2,9 veces en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, y una distancia recorrida de menos de 332 metros pronostica una mortalidad al año del 40%<sup>(20)</sup>. En el test de esfuerzo cardiopulmonar, un consumo máximo de oxígeno de menos de 10,4 ml/kg/min y una presión sistólica máxima de < 120 mmHg se ha asociado a una mortalidad al año del 50 y 70%, respectivamente. Cuando coinciden estos dos valores en un mismo paciente, la supervivencia al año es del 23%<sup>(21)</sup>. El cateterismo cardiaco también es predictivo de supervivencia, en función del índice cardiaco, resistencias pulmonares medias y presión de la arteria pulmonar media<sup>(15)</sup>. La determinación de algunos neuropéptidos, como el BNP, ha demostrado también correlacionarse con la disfunción ventricular y la mortalidad en la hipertensión pulmonar<sup>(22)</sup>.

### **Tiempo en lista de espera**

El tiempo medio que los pacientes deben permanecer en espera depende de la disponibilidad de órganos, por lo que no es comparable de unos países a otros, ni tampoco dentro de las distintas unidades de un mismo país.

La posición de los pacientes en lista de espera en nuestro medio depende de la antigüedad. Cuando surge un donante, se selecciona el receptor más antiguo en función del grupo sanguíneo y la capacidad pulmonar, que es una variable directamente dependiente de la altura. Por ello, otros factores que influyen en el tiempo de espera son el grupo sanguíneo y el tamaño del receptor. La desproporción entre el elevado número de candidatos y el limitado número de donantes es la responsable de la mortalidad en lista de espera.

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis quística o hipertensión pul-

monar idiopática tienen una menor supervivencia en lista de espera, en comparación con pacientes con enfisema o síndrome de Eisenmenger<sup>(23)</sup>.

### Tipo de trasplante

En la HP idiopática se puede realizar trasplante unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar (nivel de recomendación I-C). Según el registro internacional, la HP supone un 3,3% de los trasplantes pulmonares realizados. De ellos, el 90% son bipulmonares. En cuanto al trasplante cardiopulmonar, la HP supone la indicación en el 27% de los casos<sup>(8)</sup>.

La decisión de qué tipo de trasplante realizar es a veces difícil, y depende de cada centro y de cada paciente. El trasplante unipulmonar ofrece la ventaja de que es técnicamente más sencillo, con menos tiempo de isquemia, permitiendo además optimizar el número de órganos disponibles. El mayor problema de realizar un trasplante unipulmonar es el manejo postoperatorio más complejo, ya que es frecuente la inestabilidad hemodinámica y el desarrollo de edema de reperfusión en el postoperatorio inmediato, por la persistencia de la disfunción ventricular en ese período, la presencia de desbalance entre la ventilación y la perfusión pulmonar, y la diferencia de perfusión que existe entre el injerto y el pulmón nativo, donde persiste elevada la RVP<sup>(23,24)</sup>.

Por el contrario, el trasplante bipulmonar presenta menor desbalance ventilación/perfusión, lo que facilita el manejo postoperatorio. Además, algunos autores han publicado una mejoría en la función pulmonar y en la supervivencia en estos pacientes<sup>(23)</sup>. Sin embargo, otros estudios publicados por diferentes centros no encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los dos tipos de trasplante<sup>(25,26)</sup>.

Por tanto, en la actualidad las recomendaciones se inclinan a la realización de un trasplante bilateral<sup>(27)</sup>. En aquellos pacientes con HP secundaria a patología respiratoria, el trasplante bipulmonar se considera de elección cuando la PAP > 40 mmHg

En cuanto al trasplante cardiopulmonar en la HP, inicialmente se asocia con un menor número de complicaciones postoperatorias. Sin embargo, en la actualidad, los buenos resultados obtenidos con el trasplante bipulmonar y la escasez de órganos disponibles llevarían a la realización del trasplante cardiopulmonar sólo en aquellos pacientes con HP asociada a disfunción del ventrículo izquierdo, Síndrome de Eisenmenger, o malformaciones cardíacas no reparables por cirugía<sup>(23)</sup>.

### Complicaciones postrasplante

La principal diferencia en el manejo postoperatorio del trasplante pulmonar por HP se debe a la mayor incidencia de disfunción precoz del injerto en estos pacientes. Se caracteriza por la aparición de edema pulmonar, que se manifiesta como hipoxemia e infiltrados pulmonares, y es secundaria al daño de isquemia-reperfusión del injerto, que en el caso de HP se ve además favorecida por la persistencia en algunos pacientes de disfunción ventricular derecha en el postrasplante inmediato, así como por el mayor flujo sanguíneo a través del injerto en el caso del trasplante unilateral. Por ello hay que forzar la realización de balance negativo, y utilizar ventilación mecánica con PEEP, la infusión de prostaglandina o la administración de óxido nítrico inhalado<sup>(27)</sup>.

El resto de las complicaciones postrasplante son similares a las que se encuentran en otras patologías<sup>(4)</sup>. Las más frecuentes son infecciones pulmonares, rechazo agudo o síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO).

- **Infecciones pulmonares.** La infección más frecuente en el postoperatorio inmediato es la neumonía bacteriana y los gérmenes habituales son la *Pseudomonas aeruginosa* y el *Staphylococcus aureus*. A partir del primer mes aumenta la incidencia de infección por Citomegalovirus (CMV) que, además, tiene efecto inmunomodulador<sup>(4)</sup>.
- **Rechazo agudo.** Es otra complicación muy frecuente, y un alto porcentaje de pacientes presentan al menos un episodio duran-

te el primer año. Aunque no suele ser causa de mortalidad, se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo posterior de SBO.

- **Síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO).** Es la complicación que más morbilidad ocasiona pasado el primer año postrasplante. Se define como un descenso del  $FEV_1 > 20\%$ , tras descartar otras causas, como infecciones o alteraciones de la sutura bronquial. No se ha observado relación entre su aparición y el tipo de trasplante realizado. Para evitar estas complicaciones se debe iniciar desde el postoperatorio inmediato tratamiento inmunosupresor con tres fármacos, tratamiento precoz de infecciones, así como profilaxis antibiótica en todos los pacientes.

## Resultados

- **Supervivencia:** según datos del Registro Internacional de Trasplantes, la supervivencia del trasplante pulmonar en la HP es del 78% a los tres meses, inferior a la obtenida en la EPOC y en la FQ, probablemente por la mayor incidencia de complicaciones precoces. Sin embargo, aquellos que sobreviven el primer año tienen mayor supervivencia a los diez años (45%) que los trasplantados por EPOC (28%) y FPI (30%)<sup>(8)</sup>, probablemente por ser pacientes más jóvenes y con menor comorbilidad asociada. Al igual que en otras patologías, la mayor limitación de la supervivencia a largo plazo se debe a al desarrollo de SBO. Por su parte, la supervivencia del trasplante cardiopulmonar por HP es del 72% a los tres meses, y del 64% al año. La esperanza de vida media es de 9,2 años una vez superado el primer año.
- **Parámetros hemodinámicos:** tras la realización, trasplante pulmonar, el paciente habitualmente experimenta ya desde el postrasplante inmediato, una reducción de la presión media de la arteria pulmonar que, en la mayoría de los casos, oscila entre

20-25 mmHg<sup>(28)</sup>. Otros parámetros hemodinámicos que mejoran en el postoperatorio inmediato son el índice cardiaco, la RVP y la disfunción ventricular derecha. En los casos en que esto no ocurre, el paciente presenta mayor riesgo de mortalidad perioperatoria.

## SEPTOSTOMÍA

La septostomía consiste en crear un defecto interauricular que permita la descompresión del ventrículo derecho, para mejorar así el gasto cardiaco. Se produce un *shunt* derecha-izquierda, que conduce a un descenso en la saturación arterial de oxígeno, pero incrementa el gasto cardiaco y mejora el transporte de oxígeno a nivel sistémico<sup>(4,23)</sup>.

Las principales indicaciones son el empeoramiento de la función ventricular derecha –a pesar de tratamiento médico–, que produce insuficiencia cardiaca congestiva y síncope de esfuerzo.

Además, puede utilizarse como puente al trasplante y cuando no existe otra alternativa terapéutica eficaz (nivel de recomendación I-C).

Se realiza mediante cateterismo cardiaco derecho e izquierdo. Se perfora el septo interauricular, y posteriormente se dilata con balón. Durante la intervención se monitoriza la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la saturación de  $O_2$ , hasta conseguir un descenso del 10%.

La mortalidad asociada al procedimiento es del 7% las primeras 24 horas, y del 15% durante el primer mes, por lo que se debe realizar en centros con experiencia y con posibilidad de trasplante en los pacientes candidatos al mismo<sup>(23)</sup>.

Tras la intervención se produce mejoría de la función ventricular derecha, descenso de la presión de aurícula derecha así como disminución de los episodios sincopales y mejoría de la clase funcional.

## CONCLUSIÓN

La hipertensión pulmonar es una enfermedad infrecuente y grave, sobre la que se está

investigando con nuevas modalidades terapéuticas. El trasplante pulmonar representa la última alternativa terapéutica a considerar en pacientes con hipertensión pulmonar severa. El trasplante bipulmonar es el procedimiento de elección en la actualidad, aunque es necesario valorar cada paciente individualizadamente, contando con la experiencia del grupo trasplantador. Son necesarias, pues, unidades de referencia, con suficiente experiencia en el manejo de estos complejos pacientes, para dilucidar la mejor opción terapéutica en cada caso.

## BIBLIOGRAFÍA

- Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992; 327 (2): 76-81.
- Daily PO, Dembitsky WP, Jamieson SW. The evolution and the current state of the art of pulmonary thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 11 (2): 152-65.
- Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. *Clin Chest Med.* 2001; 22 (3): 583-95. Review.
- Ussetti P, Varela A. Alternativas quirúrgicas en el tratamiento de la hipertensión pulmonar grave. *Arch Bronconeumol.* 2002; 38 (supl 1): 33-8.
- Gaine SP, Rubin LJ. Medical and surgical treatment options for pulmonary hypertension. *Am J Med Sci.* 1998; 315 (3): 179-84. Review.
- Hardy JD, Webb WR, Dalton ML Jr, et al. Lung homotransplantations in man. *JAMA.* 1963; 186: 1065-74.
- Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. *N Engl J Med.* 1982; 306 (10): 557-64.
- Christie JD, Edwards LB, Aurora P, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twenty-sixth official adult lung and heart-lung transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28 (10): 1031-49.
- Astudillo J, Morell F, Bravo C, et al. The lung transplant. *JANO* 1992; 63: 121-2.
- Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estadística de donación y trasplante. [www.ont.es](http://www.ont.es)
- Morales P, Borro JM, Sales G, et al. The first simultaneous double unilateral lung transplantation in Spain: clinical course and results. Transplantation Group. *Arch Bronconeumol.* 1999; 35 (2): 97-9.
- Padilla J, Calvo V, Teixidor J, et al. Pulmonary "twinning" transplantation procedure. *Transplant Proc.* 2002; 34 (4): 1287-9.
- Núñez JR, Varela A, del Río F, et al. Bipulmonary transplants with lungs obtained from two non-heart-beating donors who died out of hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004; 127 (1): 297-9
- Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International Guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 Update- A consensus Report From the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006; 25: 745-55.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991; 115 (5): 343-9.
- Brenot F. Primary pulmonary hypertension. Case series from France. *Chest.* 1994; 105 (2 Suppl): 33S-36S.
- Oakley CW. Primary pulmonary hypertension. Case series from United Kingdom. *Chest.* 1994; 105: 29S.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334 (5): 296-302.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eighteenth Official Report-2001. *J Heart Lung Transplant.* 2001; 20 (8): 805-15.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, 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 Pt 1): 487-92.
- Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106 (3): 319-24.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation.* 2000; 102 (8): 865-70.

23. Corris PA. Atrial septostomy and transplantation for patients with pulmonary arterial hypertension. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 2009; 4 (30): 493-501.
24. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30: 2493-537.
25. Conte JV, Borja MJ, Pate ChB, et al. Lung transplantation for primary and secondary hypertension. *Ann Thorac Surg*. 2001; 72: 1673-80.
26. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: single institution experience in 34 patients. *Circulation*. 1995; 92: 2252-8.
27. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and Surgical Modalities of Treatment in Pulmonary Hypertension. *JACC*. 2009; 54, (1 Suppl): S67-77.
28. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. Surgical Treatments/Interventions for Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2004; 126; 63S-71S.

# ENFERMERÍA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP)

*Fulgencio González Garrido*

## INTRODUCCIÓN

Aunque la hipertensión pulmonar (HP) ha sido durante años una patología poco conocida, infradiagnosticada y con escasos recursos para su tratamiento, en los últimos años se han realizado numerosos avances tanto en el conocimiento de su fisiopatología como en su diagnóstico, que ha llevado a una mayor investigación en las opciones terapéuticas que ha favorecido el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento hasta hace algunos años impensables. Sin embargo, este mismo avance ha hecho que se multiplique la complejidad de los métodos diagnósticos que hace necesaria una mayor especialización de todo el personal sanitario implicado en la asistencia a estos pacientes.

La complejidad de administración de muchos de los fármacos que actualmente se emplean en el tratamiento de esta enfermedad hace que el personal encargado de ello precise una formación específica tanto en el método de aplicación como de los distintos efectos adversos que pueden producir, así como la capacidad y conocimientos para reaccionar con prontitud y diligencia si éstos se producen.

Por otra parte, el elevado coste tanto de los métodos diagnósticos como de tratamiento empleados hace que sea necesaria una optimización de recursos sanitarios que sólo puede ser llevada a cabo por personal perfectamente cualificado.

Un buen número de especialistas pueden ser necesarios para intervenir en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes: neumólogos, cardiólogos clínicos, hemodinamistas, cirujanos cardiovasculares, intensivistas...

Todo esto hace necesario que exista personal cualificado que coordine y sirva de nexo de unión del paciente con todos los profesionales implicados en su tratamiento y seguimiento mediante un programa perfectamente organizado y definido en el que cada vez tiene más peso la enfermería especializada, que coordine un oportuno y adecuado soporte asistencial, sirviendo de nexo de unión en el manejo hospitalario así como en su relación con otros niveles asistenciales, como la asistencia ambulatoria y seguimiento domiciliario.

La educación del paciente e incluso de su familia es un proceso continuo que debería incorporar entrenamiento verbal, tanto por parte del médico como del personal de enfermería así como materiales escritos, también como la opción para que pueda obtener información fidedigna y la posibilidad de ponerse en contacto con otros pacientes que presenten su misma patología e integrarse en asociaciones de los mismos.

Este capítulo pretende dar una visión global de la participación de la enfermería especializada en este ya apasionante campo, así como ofrecer algunas pautas concretas de manejo a este nivel.

## PRIMER ENCUENTRO-ACOGIDA

Cuando nos encontramos por primera vez ante un paciente es adecuado dirigirse a él siempre por su nombre, esto produce tranquilidad. Debemos aquí iniciar una relación de confianza con el paciente, lo cual es útil para poder realizar una valoración global de su estado y poder así ofrecer un mejor apoyo en todos los ámbitos. Es importante conocer cómo se siente el paciente y cómo ve él su

enfermedad, y también su familia más directa, la que le servirá de apoyo durante todo el proceso, para poder conocer sus miedos e inseguridades e intentar despejarlas.

Deberemos explicar al paciente con palabras claras, sencillas y serenas, pero también con sinceridad, cuál es su situación en ese momento y lo que se espera conseguir con todo lo que a partir de ese momento se va a iniciar; es importante que nos aseguremos de que el paciente comprenda lo que le estamos comunicando. Se le expondrán al paciente las pruebas que se le pretende realizar y la experiencia que el equipo acumula en las mismas para así tranquilizarle y hacer que pueda sentirse más seguro y con confianza.

## DIAGNÓSTICO

La enfermería participa de manera activa en un buen número de las pruebas diagnósticas que se van a realizar en los pacientes con sospecha de HP, algunas de ellas podrán ser realizadas por la enfermería con formación genérica pero otras precisarán de una formación altamente especializada. Entre la primeras se encuentran: analítica (microbiología, hematología y bioquímica). Pruebas respiratorias (pruebas funcionales respiratorias, gasometría), Pruebas cardíacas (electrocardiograma).

La enfermería especializada participará en pruebas más específicas, como son: el test de la marcha y el cateterismo cardíaco.

Es posible que no se realicen todas estas exploraciones en todos los enfermos y ocasionalmente se pueden añadir otras en función de las necesidades del paciente.

Antes del ingreso del paciente en la unidad, dispondremos de un plan con las pruebas que se le realizarán dándole información detallada y comprensible sobre ellas y asegurándole que nos encargaremos personalmente de su coordinación.

## Test de la marcha

Puede ser realizado por el personal de enfermería especializada contando con la asistencia del personal médico especializado.

Se realizará en un lugar de longitud adecuada, de alrededor de 30 m o mayor, con el piso plano, duro y nivelado, que no presente obstáculos con una temperatura y humedad agradables. Debemos disponer de cronómetro y medidor de la saturación de oxígeno portátil. Se indicará al paciente que use ropa cómoda, calzado adecuado y evite comer en las horas previas al estudio y no haga ejercicio en los minutos previos. Se tomarán la frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno y tensión arterial basal, antes de iniciar la marcha. Solicitaremos al paciente que nos comunique si tiene sensación de disnea, dolor torácico u otros síntomas para detener la marcha si se producen o si cae la saturación de oxígeno por debajo de los límites establecidos. Al finalizar la prueba se volverán a tomar al paciente de nuevo las constantes tomadas a su inicio así como se deberá recoger la distancia recorrida y el tiempo empleado así como si ha tenido que detener la marcha antes de su finalización estimada por algún síntoma.

## Cateterismo cardíaco

En esta prueba, de imprescindible realización en todo paciente en el que se sospeche HTP, el papel de la enfermería es de suma importancia y en muchos programas de manejo de esta patología es la encargada de facilitar al paciente un entorno seguro y confortable, pues en este tipo de pruebas los pacientes suelen presentar una gran carga de inseguridad y ansiedad, manifestando un nerviosismo que la enfermera deberá intentar calmar, indicándole en qué consiste la prueba de forma clara y sencilla aunque detallada, habiéndole instruido previamente sobre la necesidad de que esté en ayunas en el momento de la realización de la técnica. Indicará la duración aproximada de la prueba, el instrumental que se utilizará para que cuando se realice este ya algo familiarizado con él, así como la necesidad de estar inmóvil y de colaborar con las instrucciones que le dé el médico que realiza la prueba. La enfermera le tranquilizará, asegurándole que estará en todo momento controlado por

ella misma, manteniendo una conversación segura y serena con el paciente, cubriendo en muchos casos un apoyo casi familiar que en ese momento el paciente no tiene, ya que en este tipo de pacientes habitualmente no está indicada la administración de sedantes. También será la encargada de procurar la vía venosa y preparar el contenido de la perfusión que administrar al paciente en coordinación con el médico que realiza el cateterismo. Se informará al paciente de los posibles efectos de la medicación para que se lo comunique en caso de que aparezcan para ajustar así la infusión y dosis máxima que se administra. Por otra parte, participará en una completa y exacta recogida de la datos obtenidos en la prueba de vaso-reatividad y la custodia de los registros realizados para ser posteriormente analizados. Finalmente, una vez terminada la prueba, tomará al paciente las constantes vitales, comprobando su estabilidad antes de abandonar la sala de hemodinámica y posteriormente dará al paciente las instrucciones que ayuden a evitar complicaciones por movilización en las siguientes horas a la misma.

## TRATAMIENTO EN EL HOSPITAL

### Antes de iniciar el tratamiento

Una vez que se ha decidido el tratamiento que se va a instaurar la enfermería, en coordinación con el equipo médico, debería revisar con el paciente la indicación del tratamiento así como comentar con él las expectativas reales de la mejoría de sus síntomas, los potenciales efectos adversos que se pueden producir, los criterios de notificación de posibles problemas al equipo de tratamiento y la programación de las revisiones y pruebas a realizar para su control. También ofrecer al paciente la posibilidad de comunicar los problemas surgidos entre las visitas programadas mediante llamada telefónica y la posibilidad de solución por esta vía o mediante una visita no programada o asistencia de la enfermera especializada a nivel del domicilio del paciente.

La enfermería juega un papel clave en el manejo día a día de este tratamiento.

Asimismo, la enfermera deberá informar al paciente de que la suspensión repentina de la medicación puede provocar un empeoramiento significativo de los síntomas; por este motivo deberá indicar al paciente que disponga de suficiente tratamiento para utilizar si la visita programada sufre algún retraso no contemplado.

### *Tratamiento específico*

La mayoría de los tratamientos son caros y complejos, lo que requiere un exhaustivo entrenamiento del paciente y su familia, esto habitualmente recae en la enfermería especializada. No debería comenzarse hasta estar seguros de que el paciente y su entorno comprenden y aceptan el tratamiento que se le ha indicado.

### **Prostaciclina parenteral**

En general, el tratamiento con prostaciclina parenteral debería ser iniciado en el hospital. Una amplia información acerca del manejo del medicamento y del sistema de administración debería darse antes, durante y después del inicio del tratamiento y puede ser dada por la enfermería especializada en coordinación con el equipo médico.

El tratamiento con prostaciclina i.v. requiere un vía central y la enfermera, conjuntamente con el paciente, debe identificar el sitio adecuado para ésta, así como, es importe la presencia de la enfermera especializada en el cuidado y control durante el reemplazamiento de esta vía y que la infusión se produce correctamente y no se interrumpe.

Como se ha descrito en otros capítulos, el epoprostenol es la prostaciclina de síntesis para utilización como tratamiento intravenoso de la HP. Dada la complejidad y los posibles efectos, tanto del tratamiento como de su posible repentina suspensión, la actuación en su manejo hace imprescindible el concurso de enfermería altamente especializada que deberá comprobar la adecuada monitorización del

paciente, que se encuentra relajado y tumbado en decúbito supino y, posteriormente, procurar un acceso venoso por donde suministrar el fármaco que previamente ha preparado bajo una adecuada supervisión médica. Durante el proceso de infusión deberá comprobar las constantes del paciente, incluida la oximetría y la aparición de posibles efectos adversos que se pueden producir. Una vez iniciada la perfusión deberá controlar las constantes vitales de forma programada según se va incrementando el ritmo de administración, así como disminuirla si aparecen efectos secundarios. Pasadas las primeras 24/48 horas, el paciente comenzará a levantarse y deambular tranquilamente y será función de la enfermera comprobar nuevamente las constantes en esta nueva situación comprobando así que el tratamiento se podrá mantener de forma ambulatoria, siendo en ese momento clave la correcta preparación de la bomba de infusión así como asegurarse de su correcto funcionamiento y tolerancia previamente al abandono del paciente del hospital.

A partir de este momento comienza otra de las acciones de gran importancia de la enfermera especializada en HP como es la formación del paciente y su soporte familiar para un correcto uso del tratamiento, instruyendo tanto al paciente como a su familia sobre los mecanismos del dispositivo y sus posibles deficiencias así como comprobar que el paciente comprende perfectamente las enseñanzas recibidas, observando de forma práctica cómo procede su manipulación antes de ir a su domicilio. No menos importante es el insistir en la absoluta adherencia al tratamiento así como de las posibles consecuencias de su abandono suministrándole, además de la formación, instrucciones escritas para que el paciente y su familia las puedan consultar en su domicilio.

El fármaco debe ser reconstituido antes de usarse. Se ha de adoptar un cuidado especial en la preparación y en el cálculo de la velocidad de perfusión. La reconstitución y dilución deberá realizarse en condiciones asépticas, inmediatamente antes de la utilización clínica.

Se debe utilizar únicamente la disolución tampón estéril para la reconstitución. Se tomarán unos 10 ml de la disolución tampón estéril con una jeringa también estéril e inyectarlos dentro del vial, que contiene 0,5 mg del producto liofilizado, y agitar suavemente hasta que se haya disuelto el polvo. Posteriormente, rellenar la jeringa con la disolución resultante, volver a inyectarla con el volumen remanente de la disolución tampón estéril y mezclar concienzudamente. A esta disolución se le denomina disolución concentrada y contiene 10.000 ng por ml de epoprostenol. Sólo esta disolución concentrada será la adecuada para posteriores diluciones antes de su uso.

*Dilución:* sólo el diluyente estéril suministrado puede ser utilizado en la dilución posterior de flolan reconstituido. La disolución salina fisiológica no deberá ser utilizada si se va a administrar en el tratamiento de la HP y no debe ser administrada con otras disoluciones o medicaciones parenterales.

Para diluir la solución concentrada, se debe pasar ésta a una jeringa grande y luego acoplar el filtro estéril suministrado a la jeringa. Dispersar la solución concentrada directamente al diluyente estéril, utilizando una presión suficiente pero no excesiva. Normalmente, se tardan unos 70 segundos para la filtración de 50 ml de solución concentrada. Mezclarlo bien. La unidad de filtro deberá ser utilizada una sola vez y luego, desechada.

Las concentraciones habitualmente utilizadas en el tratamiento de la HP son las siguientes:

- 150.000 ng/ml-1,5 mg de epoprostenol reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml en diluyente estéril.
- 10.000 ng/ml- dos viales que contiene 500 µg de epoprostenol reconstituido y diluido a un volumen total de 100 ml.
- Cálculo de la velocidad de perfusión: la velocidad de perfusión puede ser calculada a partir de la fórmula:

*Velocidad de perfusión (ml/min):* dosis (ng/kg/min) x peso corporal (kg) /concentración de la disolución (ng/ml).

TABLA 1. **Velocidades de perfusión para una concentración de 15.000 ng/ml**

Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kilogramos)							
	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1,0	1,1	1,3	1,4	1,6
6		1,0	1,2	1,4	1,7	1,9	2,2	2,4
8	1,0	1,3	1,6	1,9	2,2	2,6	2,9	3,2
10	1,2	1,6	2,0	2,4	2,8	3,2	3,6	4,0
12	1,4	1,9	2,4	2,9	3,4	3,8	4,3	4,8
14	1,7	2,2	2,8	3,4	3,9	4,5	5,0	5,6
16	1,9	2,6	3,2	3,8	4,5	5,1	5,8	6,4
Velocidades de flujo en ml/hora								

TABLA 2. **Velocidades de perfusión para una concentración de 10.000 ng/ml**

Dosis (ng/kg/min)	Peso corporal (kilogramos)									
	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
4				1	1,2	1,5	1,7	1,9	2,1	2,4
6			1,1	1,5	1,8	2,1	2,5	2,9	3,2	3,6
8		1	1,5	1,9	2,4	2,9	3,3	3,8	4,3	4,8
10		1,2	1,8	2,4	3,0	3,6	4,2	4,8	5,4	6,0
12		1,5	2,1	2,9	3,6	4,3	5	5,7	6,5	7,2
14		1,7	2,5	3,3	4,2	5	5,9	6,7	7,5	8,4
16	1	1,9	2,9	3,8	4,8	5,7	6,7	7,7	8,6	9,6
Velocidades de flujo en ml/hora										

*Velocidad de perfusión (ml/h):* velocidad de perfusión (ml/min) x 60.

En las tablas 1 y 2 se muestran las velocidades de perfusión para una concentración de 15.000 ng/ml y 10.000 ng/ml.

- Perfusión intravenosa de corta duración (aguda):** se debe realizar por una vía venosa preferentemente central, iniciando la misma con una dosis de 2 ng/kg/min e incrementar 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más hasta que se produzca el máximo beneficio hemodinámico o efectos farmacológicos limitantes de dosis.
- Perfusión intravenosa de larga duración:** se debe realizar por catéter venoso central, iniciando la dosis a 4 ng/kg/min menos que la velocidad de perfusión máxima tolerada determinada durante la búsqueda de dosis

de corta duración (si es < 5 ng/kg/min, comenzar a la mitad de la velocidad de perfusión tolerada); incrementar en 1-2 ng/kg/min a intervalos de al menos 15 minutos, hasta la desaparición de los síntomas o aparición de efectos adversos; las disminuciones de dosis se deben hacer gradualmente con decrementos de 2 ng/kg/min cada 15 minutos o más.

Deberemos conocer las reacciones adversas posibles que se pueden producir durante su administración.

En la tabla 3 se muestran los principales efectos adversos que podemos observar.

**Conservación del medicamento (Flolan):** protegido de la luz, a temperatura no superior a 25° C, no congelar y protegidos de la humedad.

**TABLA 3. Efectos adversos durante administración de epoprostenol**

Rubor	58 %
Cefalea	49 %
Náuseas/vómitos	32 %
Hipotensión	16 %
Ansiedad, nerviosismo, agitación	11 %
Dolor torácico	11 %
Mareo	8 %
Bradycardia	5 %
Dolor abdominal	5 %
Dolor muscular	3 %
Disnea	2 %
Dolor de espalda	2 %
Sudoración	1 %
Dispepsia	1 %
Hipoestesia/parestesia	1 %
Taquicardia	1 %

### Fármacos subcutáneos

El teprostínil es el medicamento que actualmente se administra por esta vía (aunque también se puede administrar por vía intravenosa); se presenta en frascos-ampolla de 20 ml con diversas concentraciones (1,0; 2,5; 5 y 10 mg/ml), pudiéndose administrar además de por vía subcutánea sin diluir como por infusión intravenosa diluido en agua estéril o solución fisiológica al 0,9 %.

La infusión se realiza utilizando una bomba diseñada para la administración subcutánea de medicamentos, que suelen ser de pequeño tamaño y bajo peso, que dispone de una jeringa conectada al sistema de infusión. Se puede programar el ritmo de infusión y su manejo es lo suficientemente asequible como para que pueda hacerse sin problemas.

En la administración subcutánea continua se realiza mediante un sistema de alargadera más catéter subcutáneo; se deberá desinfectar previamente la zona donde se va a insertar, habiendo realizado previamente una correcta higiene de manos. Los materiales que se utilizan son de un solo uso y, por tanto, desechable. Es frecuente la inflamación de la zona

donde se inserta y debe ser tratado de acuerdo con la seriedad del mismo, que irá desde tratamientos tópicos (frío, analgésicos...) hasta la necesidad de analgésicos y antibióticos sistémicos. Con frecuencia deberemos pasar a administrar al paciente un tratamiento subcutáneo cuando el paciente se encuentra con tratamiento iniciado a nivel intravenoso. En la tabla 4 se ofrece un ejemplo de las dosis de prostaciclina durante en cambio de tratamiento.

Es preferible utilizar una dosis de infusión fija para así poder cambiar el sistema de infusión a una hora concreta siempre. Se debe tener preparada la siguiente dosis antes de interrumpir la actual.

Cuando está preparada la infusión y purgada la alargadera se realiza el clampaje retirando la vía anterior y colocando la nueva, volviendo luego a desclampar.

La dosis se administra en función del peso del paciente, la concentración y la dosis a administrar según la fórmula:

$$\text{Velocidad de infusión subcutánea (ml/h)} = [\text{Dosis (ng/kg/min)} \times \text{Peso (kg)} \times 0,00006^*]$$

por ejemplo, si en una persona de 60 kg la dosis inicial fuese de 1,25 mg/kg/min utilizando una ampolla con la concentración de 1 mg/ml la velocidad de infusión se calcularía:

$$[1,25 \text{ mg/kg/min} \times 60 \times 0,00006] \\ 1 \text{ mg/ml} = 0,005 \text{ ml/hora}$$

Pauta dosificación EE.UU.: *inicio*: 1,25 ng/kg/min; incrementar dosis 1,25 ng por semana hasta estabilización de síntomas; en caso de efectos secundarios severos, reducir dosis. Pauta dosificación actual: *inicio*: con 2-2,5 ng/kg/min.; incremento en 2,5 ng c/12 a 24 horas según tolerancia; el objetivo es estabilizar al paciente en 10-15 ng/kg/min.

En la tabla 5 se expresan las principales reacciones adversas a las que la enfermera deberá estar atenta para su posible actuación o comunicación al personal médico.

**TABLA 4. Dosis de prostaciclina durante en cambio de tratamiento**

Caso	Basal (día 0)		Día 1		Día 2		Día 3		Día 4		Día 5	
	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep	Ep	Tep
1	13	2,5	9	5	4	10	0	16				
2	10	3,75	8,5	6,25	4	10	0	12,5				
3	12	2,5	10	5	7	7,5	5	10	2	12,5	0	15
4	11	3,75	8	6,25	5	8,75	3	11,25	0	15		

*Ep: dosis de epoprostenol intravenoso (ng/kg/min); Tep: dosis de treprostinil subcutáneo (ng/kg/min)*

**TABLA 5. Principales reacciones adversas durante la infusión de treprostinil**

Efecto adverso	Remodulin N = 236	Placebo N = 233
Dolor en el sitio de infusión	85	27
Reacción en el sitio de infusión	83	27
Cefalea	27	23
Diarrea	25	16
Náuseas	22	18
Exantema	14	11
Dolor mandibular	13	5
Vasodilatación	11	5
Vértigo	9	8
Edema	9	3
Prurito	8	6
Hipotensión	4	2

**Fármacos inhalados**

Los inconvenientes producidos por la medicación parenteral favoreció la investigación con nuevas formas de de administración del tratamiento más seguras y con menos efectos adversos pero con un potente efecto hipotensor, como son los fármacos inhalados, esencialmente iloprost. Sin embargo, este tipo de administración de la medicación también plantea algunos inconvenientes en los que la participación de la enfermera experta es fundamental. Por una

parte, los equipos de inhalación pueden resultar complejos de entender y manipular por algunos pacientes y, aunque las empresas que los suministran poseen personal que realiza esta función, la enfermera especializada debe conocer el funcionamiento y manejo de los diversos dispositivos que en cada medio se pueden utilizar para poder solucionar los problemas que se le planteen a los pacientes con ellos y; además, mantener al día la formación sobre el tratamiento que éstos necesitan. Por otra parte la relativa complejidad de estos dispositivos puede hacer que la adherencia al tratamiento disminuya y sería también una razonable actuación de la enfermería el potenciarla en cada visita o consulta que realicen.

La solución se presenta ya lista para usar, sin necesidad de preparación ni reconstitución si se emplea el Ventavis y se administra mediante dispositivos adecuados para la inhalación, nebulizadores. Se mantendrá el tratamiento previo, ajustándolo a las necesidades individuales. Los nebulizadores adecuados para la inhalación de iloprost deben administrar 2,5 ó 5 microgramos de iloprost a través de la boquilla en un tiempo de unos 5 a 10 minutos. La mediana del diámetro aerodinámico de masa (*Mass Median Aerodynamic Diameter*, MMAD) del aerosol debe ser de 3-4 micrómetros y el caudal total, de 0,05-0,4 mg/min.

Para reducir al mínimo la exposición accidental, se recomienda administrarlo con nebulizadores con un filtro o sistema estimulado por inhalación, y mantener la habitación bien ventilada.

TABLA 6. Dosis y tiempos medios de inhalación según el tipo de dispositivo

Dispositivo	Dosis de iloprost	Tiempo de inhalación 15 respiraciones/minuto
HaloLite	2,5 microgramos	4-5 minutos
	5 microgramos	8-10 minutos
Prodose	2,5 microgramos	4-5 minutos
	5 microgramos	8-10 minutos
Venta-Neb	2,5 microgramos	4 minutos
	5 microgramos	8 minutos
I-Neb AAD	2,5 microgramos	3,2 minutos
	5 microgramos	6,5 minutos

### Dosis recomendada

- **Adultos:** cada sesión de inhalación debe empezar con 2,5 microgramos de iloprost (liberados por la boquilla del inhalador). La dosis se puede aumentar a 5,0 microgramos de iloprost, dependiendo de las necesidades y la tolerancia de cada paciente. La dosis de cada sesión de inhalación se administrará de 6 a 9 veces al día, en función de las necesidades y la tolerancia individuales.

Dependiendo de la dosis que se desee en la boquilla y en el nebulizador, cada sesión de inhalación dura de 5 a 10 minutos aproximadamente.

En la tabla 6 se muestran las dosis y tiempos medios según el tipo de dispositivo.

- **Pacientes con insuficiencia hepática:** la eliminación de iloprost se reduce en los pacientes con disfunción hepática. Para evitar una acumulación indeseable durante el transcurso del día, se debe ejercer especial precaución con estos pacientes durante la fase de titulación inicial de la dosis. Inicialmente se deben administrar dosis de 2,5 microgramos con intervalos de dosis de por lo menos 3 horas (lo cual corresponde a una administración de máximo 6 veces al día). Posteriormente, se pueden reducir los intervalos entre dosis con precaución, teniendo en cuenta la tolerancia individual. Si está indicado un

aumento adicional de la dosis hasta 5,0 microgramos, nuevamente se deben elegir inicialmente intervalos de por lo menos 3 horas, los cuales se acortarán de acuerdo con la tolerancia individual. No es probable que se presente una acumulación indeseable adicional del medicamento después de varios días de tratamiento, debido a la presencia de la pausa nocturna que se intercala durante la administración del medicamento.

- **Pacientes con insuficiencia renal:** no hay necesidad de ajustar la dosis en pacientes con un aclaramiento de creatinina  $> 30$  ml/min. Con base en datos obtenidos con iloprost administrado por vía intravenosa, se sabe que la eliminación está reducida en pacientes con insuficiencia renal que requieren diálisis.

En la tabla 7 se muestran los principales efectos adversos en la administración de iloprost.

### TRATAMIENTO AMBULATORIO

El tratamiento ambulatorio del paciente con HP tiene en esta patología especial importancia dado que la mayor parte del mismo se realizará a este nivel, tanto si se realiza a nivel hospitalario como a nivel mixto hospitalario y domiciliario en las unidades preparadas para ello.

No cabe ninguna duda de la importancia del papel de enfermería en el manejo ambu-

**TABLA 7. Efectos adversos posibles del iloprost inhalado**

Efecto	Iloprost	Placebo	Valor de P
Aumento de tos	38,6 %	25,5 %	0,0513
Cefalea	30,6 %	19,6 %	0,1054
Vasodilatación	27 %	8,8 %	0,0009
Síndrome gripal	14 %	9,8 %	ns
Edema periférico	13 %	15,7 %	ns
Náuseas	13 %	7,8 %	ns
Trismus	12 %	2,9 %	0,0166
Hipotensión	11 %	5,9 %	0,2163

lante hospitalario, pero donde esta figura cobra una importancia que la hace imprescindible cuando se puede hacer, cosa que sería lo ideal según diversas entidades internacionales, a nivel domiciliario.

En el ámbito domiciliario la enfermera especialista en HP debería figurar como elemento clave para el control y seguimiento del paciente entre las distintas visitas hospitalarias programadas. En cada visita sería la encargada de realizar una evaluación de la situación clínica del paciente, observando y anotando la evolución de la sintomatología, así como con su evolución de forma objetiva verificando su tensión arterial, frecuencia cardiaca, realización de electrocardiograma y registro oximétrico, entre otras, según las características del paciente.

En aquellos casos en que el tratamiento sea administrado mediante dispositivos especiales, como bombas de infusión, dispositivos de inhalación, entre otros, comprobará el correcto funcionamiento de los mismos así como la capacidad del paciente en su uso. Podría proceder a extracción de controles analíticos tanto si están programados como si la condición del estado del paciente le indican su pertinencia.

La enfermería experta estaría especialmente entrenada en la detección de posibles problemas psicológicos a los que estos pacientes están especialmente expuestos, así como

valorar la necesidad de un apoyo por otro personal especialista, como psicólogos o psiquiatras.

Una vez finalizada la visita a domicilio, la enfermera recogerá todos los datos, tanto de la entrevista como del estado de los mecanismos de dispensación de la medicación y de los resultados de los test objetivos realizados para que puedan ser incorporados al historial clínico del paciente y puedan ser evaluados por todo el equipo encargado de su asistencia.

Finalmente, si la situación del paciente así lo aconseja, podría establecer un adelanto de las visitas programadas y, si fuera necesario, contactar con el personal médico del hospital para proceder a su ingreso si las circunstancias objetivadas así lo aconsejan.

Las visitas a domicilio del paciente podrían ser útiles, además de disminuir en algunos casos las visitas hospitalarias, para aportar un mayor confort y seguridad del mismo ya que serían programadas en función de la situación del paciente, ofreciendo la suficiente flexibilidad para acordar visitas extraordinarias si el contacto telefónico con el paciente así lo aconseja.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yates G, Saunders K. Pulmonary hypertension: a review for nurses *Can J Cardiovasc Nurs.* 2008; 18 (1): 7-14.
2. Cheever KH. An overview of pulmonary arterial hypertension: risks, pathogenesis, clinical manifestations, and management. *J Cardiovasc Nurs.* 2005; 20 (2): 108-16; quiz, 117-8.
3. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. *Chest.* 2009; Oct 16.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2009; Sep 24.

5. Gaudó Navarro J, Suerio Bendito A. Aproximación al diagnóstico de la hipertensión pulmonar. De la sospecha clínica a los procedimientos invasivos. *Revista de Patología Respiratoria*. 2007; 10 (supl. 2): 136-42.
6. Gardner A, Hase S, Gardner G, et al. From competence to capability: a study of nurse practitioners in clinical practice. *J Clin Nurs*. 2008; 17 (2): 250-8.
7. Grantham G, McMillan V, Dunn SV, et al. Patient self-medication--a change in hospital practice. *J Clin Nurs*. 2006; 15 (8): 962-70.
8. Lluís Valera J, Melgosa MT, Barberá JA. Estudio hemodinámico pulmonar y prueba vasodilatadora aguda. En: *Técnicas y procedimientos en Hipertensión pulmonar*. Manual de Procedimientos. SEPAR. 17-35.
9. Bueno N, Fernández A, Noguera S, et al. Administración de prostaciclina por vía endovenosa. En: *Técnicas y procedimientos en Hipertensión pulmonar*. Manual de Procedimientos. SEPAR. 36-48.
10. Hernández Carcereny C. Control extrahospitalario. En: *Técnicas y procedimientos en Hipertensión pulmonar*. Manual de Procedimientos. SEPAR. 69-76.
11. Escribano Subías P, Cea-Calvo L, Tello de Meneses R, et al. Transición de prostaciclina intravenosa a subcutánea en la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 818-21.

# SEGUIMIENTO EXTRAHOSPITALARIO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP): PROGRAMAS DE EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIARES

Asunción Perpiñá Ferri, Pilar Alba García-Baquero, Inmaculada Fernández Rozas

## RESUMEN

Una vez diagnosticada la HP, el paciente debe enfrentarse a una enfermedad que tiene un pronóstico sombrío, un protocolo de seguimiento y un tratamiento específico.

En el seguimiento hay que valorar la respuesta al tratamiento, prevenir las complicaciones, detectar precozmente el deterioro clínico y modificar la pauta de tratamiento según la evolución clínica. Por otro lado es preciso aportar información sobre la enfermedad y orientar a cerca de las fuentes de información, administrar consejos prácticos sobre las actividades de la vida diaria y dar a conocer la existencia de las asociaciones de enfermos. En ocasiones los pacientes presentan trastornos psicológicos y precisan soporte psicológico.

## SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

En los últimos años, hemos asistido a importantes avances en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, lo que ha supuesto el desarrollo de nuevas guías de actuación clínica centradas en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Sin embargo, estas guías de actuación no recogen aspectos más prácticos de organización asistencial o protocolos de seguimiento para tales pacientes.

La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC) han publicado en el 2008 un documento de consenso sobre los

TABLA 1. Niveles asistenciales en el manejo de HP

### Unidad clínica local

#### Seguimiento regular

- Control de función renal, hepática y equilibrio hidroelectrolítico
- Ajuste de tratamiento convencional
- Cuidados de emergencia si hay complicaciones

### Unidad de referencia

#### Seguimiento

- Visitas cada 3-6 meses según situación clínica
- Modificación del plan terapéutico según evolución de éste
- Asistencia al paciente si hay empeoramiento o complicaciones
- Indicación de procedimientos especiales

estándares asistenciales en HP<sup>(1,19)</sup>. En este documento se plantea un abordaje racional y escalonado del paciente con HP, estableciendo una vía clínica que va desde atención primaria hasta las unidades especializadas de trasplante cardiopulmonar o cardiopatías congénitas, pasando por unidades clínicas locales y unidades de referencia en HP. Para cada escalón de la vía clínica se establecen unas competencias diferentes en el proceso diagnóstico, de tratamiento y en el seguimiento que ahora nos ocupa (Tabla 1).

Las unidades clínicas locales y las unidades de referencia en HP van a ser los dos nive-

TABLA 2. Perfil de riesgo de la evolución en el tratamiento de HP<sup>(1)</sup>

Bajo	Determinante del riesgo	Alto
No	Evidencia clínica insuficiencia cardiaca derecha	Sí
Estabilidad	Progresión	Rápida
> 500 m	Distancia recorrida en la prueba de la marcha	< 350 m
Valor normal cercano	Péptidos natriuréticos	Valor muy elevado
Disfunción leve de VD	Ecocardiograma	Derrame pericárdico. Disfunción grave de VD
Disfunción leve de VD	Hemodinámica pulmonar	PADm > 12 mmHg IC < 2 L/min/m <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 63%

les implicados en el seguimiento del paciente con HP, aunque el objetivo va a ser común para ambos, teniendo que existir una comunicación fluida y continua entre ambos.

El objetivo final siempre será mantener al paciente en un perfil de bajo riesgo según se muestra en la tabla 2, a partir de lo que hoy se consideran indicadores pronósticos<sup>(2-4)</sup>.

Todo el seguimiento se debe basar en: 1. valorar la respuesta al tratamiento; 2. prevenir las complicaciones; 3. detectar precozmente el deterioro clínico; 4. modificar la pauta de tratamiento según la evolución clínica, y 5. la información sobre la enfermedad, consejos prácticos sobre las actividades de la vida diaria y soporte psicológico al paciente.

La SEC y la SEPAR recogen en el documento de consenso unas recomendaciones respecto a la frecuencia y contenido de las visitas de seguimiento, así como el nivel asistencial en el que se deben realizar éstas según muestran las tablas 1 y 3<sup>(1,19)</sup>.

Las herramientas básicas en estas visitas se pueden resumir en los siguientes cinco apartados:

1. Valoración del grado funcional, síntomas y signos de insuficiencia cardiaca derecha, considerándose datos de mal pronóstico<sup>(3,5,6)</sup>.
  - Clase funcional NYHA/OMS avanzada III/IV.

- Signos de insuficiencia cardiaca derecha
2. Determinaciones analíticas.
    - Funciones hepática, renal y electrolitos, siendo la hiperuricemia un dato de mal pronóstico.
    - Determinación de péptidos natriuréticos. Se considera dato de mal pronóstico la presencia de valores elevados. Valores de BNP > 180 pg/ml se asocian a una menor supervivencia<sup>(7)</sup>.
  3. La prueba de los 6 minutos de marcha. Se consideran datos de mal pronóstico<sup>(2-4)</sup>.
    - La distancia recorrida < 325 metros
    - Desaturación de oxígeno > 10%.
  4. Prueba de esfuerzo con estudio de intercambio gaseoso. Se consideran datos de mal pronóstico<sup>(8)</sup>.
    - Consumo máximo de oxígeno < 10,4 ml/kg/min.
    - Presión arterial sistólica < 120 mmHg.
  5. Ecocardiograma Doppler transtorácico. El seguimiento ecocardiográfico permite valorar la progresión de la enfermedad, el remodelado vascular y el pronóstico. Los parámetros que han demostrado más utilidad clínica en el seguimiento, analizan la geometría y función del ventrículo derecho, la interdependencia entre ambos ventrículos, y la presencia de derrame pericárdico.
    - Valoración de las funciones sistólica y diastólica de VD.

TABLA 3. Seguimiento clínico<sup>(1)</sup>

Exploración	Periodicidad
Síntomas (clase funcional)	Variable. Primera a los 3 meses y, posteriormente a los 3-6 meses
Prueba de la marcha de 6 min	Primera a los tres meses y, posteriormente, cada 6 meses
Radiografía de tórax	6 meses
Electrocardiograma	6 meses
Análítica	6 meses (excepto en pacientes tratados con antagonistas de los receptores de endotelina, control mensual de enzimas hepáticas)
Ecocardiograma transtorácico	6-12 meses
Estudio hemodinámico pulmonar	Según evolución, repetir si hay deterioro clínico o cambio terapéutico
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar	6-12 meses (en pacientes en clases I-II o con distancia recorrida en 6 minutos > 450 m o 80 % del valor de referencia)
Péptidos natriuréticos	6 meses

- TAPSE, valora el acortamiento de las fibras longitudinales de la pared libre del ventrículo derecho y se correlaciona bien con la fracción de eyección isotópica o por resonancia cardíaca. Se considera factor pronóstico negativo un TAPSE < 18 mm y, por cada descenso de 1 mm de TAPSE, se eleva el riesgo en un 17 %<sup>(9)</sup>.
- El índice de Tei permite valorar la función ventricular del lado derecho independientemente de su geometría. Valora la eficiencia del ventrículo derecho, y se establece que valores mayores de 0,76 se asocian a mal pronóstico<sup>(10)</sup>.
- Doppler tisular, se trata de valores que dependen poco de la precarga. Velocidades tisulares < 8,8 cm/seg, muestran una buena correlación con la disfunción ventricular derecha<sup>(11)</sup>.
- Tamaño de la aurícula derecha. El índice de área de la aurícula derecha > 5 cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup> es factor predictivo de mortalidad<sup>(12)</sup>.
- Valoración de parámetros hemodinámicos.
  - Presiones en arteria pulmonar sistólica, diastólica, media y presión de pulso. Hay que recordar que la PSP como dato aislado no tiene valor pronóstico en el seguimiento.
  - Índices de trabajo dP/dt.
  - Presión en aurícula derecha media, valorando el colapso de la vena cava inferior.
  - Resistencia vascular pulmonar, capacidad pulmonar e insuficiencias valvulares.
  - Presencia de derrame pericárdico. Su presencia, en ausencia de conectivopatía, se relaciona con la disfunción del ventrículo derecho y se considera factor de mal pronóstico<sup>(12)</sup>.
  - Inter-independencia ventricular.
    - *Ratio* área del ventrículo derecho/izquierdo > 1,72 se asocia a mal pronóstico<sup>(10)</sup>.
    - Índice de excentricidad, mide el grado de desviación septal y refleja la relación de presiones entra ambos ventrículos > 1,8 se asocia a mal pronóstico<sup>(13)</sup>.

- Función diastólica del ventrículo izquierdo. Su mejoría es indicador de buen pronóstico.
6. El estudio hemodinámico realizado a los tres meses del inicio del tratamiento tiene valor pronóstico, especialmente el cambio en el gasto cardiaco; sin embargo, al tratarse de un procedimiento invasivo, es preferible reservarlo para pacientes con mala evolución. Se consideran datos de mal pronóstico<sup>(5)</sup>:
- Presión en aurícula derecha media > 20 mmHg.
  - Presión en arteria pulmonar media > 85 mmHg.
  - Índice cardiaco medio < 2 L/min/m<sup>2</sup>.

### EL PACIENTE ANTE EL DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Tras el diagnóstico de HP el paciente debe enfrentarse a una enfermedad que tiene un pronóstico sombrío, un protocolo de seguimiento y un tratamiento específico.

#### Afrontar el diagnóstico

En primer lugar ha de afrontar el diagnóstico, aceptar y conocer su enfermedad. Los profesionales sanitarios debemos ayudar al paciente proporcionando información y programas educativos. Podemos enseñarles a reorganizar su actividad y a asumir sus limitaciones.

El paciente va a buscar información y, hoy día, Internet es la primera fuente de información<sup>(14)</sup>. Nosotros podemos y debemos orientar acerca de las fuentes de información más veraces y dar a conocer la existencia de las asociaciones de enfermos. En dichas asociaciones los pacientes, además de encontrar información sobre su patología, se relacionan con personas que padecen su misma enfermedad y encuentran apoyo emocional para ellos y sus familias.

#### Reacción ante el diagnóstico

Con la progresión de la enfermedad, el paciente va a tener menos tolerancia al ejercicio, menor vitalidad y verá disminuida su

motilidad y su autonomía. Todo ello puede conducir a que, en ocasiones, los pacientes presenten trastornos psicológicos, como depresión o ansiedad. En un estudio realizado por White y cols. en pacientes con enfermedad avanzada en clase funcional III-IV, se ha observado depresión en un 26 % y ansiedad en un 19 %<sup>(15)</sup> de los casos. En el mismo estudio se objetivó que en estos paciente existe un deterioro cognitivo en el 58 % con pérdida de memoria, falta de atención y lentitud en los procesos mentales, relacionando todo ello con la hipoxemia y el fallo cardiaco derecho. Es probable que, en estadios más tempranos de la enfermedad, exista un menor índice de deterioro.

El paciente puede precisar y se le aconsejará apoyo psicológico.

### Calidad de vida en pacientes con HP y como mejorarla

Todo lo anteriormente expuesto repercute en la calidad de vida de los pacientes con HP. Existen múltiples estudios que relacionan la HP con el descenso de la calidad de vida debido al deterioro funcional (el descenso será mayor cuanto más elevada sea la clase funcional) y a los efectos secundarios de la medicación. El descenso de la calidad de vida es similar al que ocurre en otras enfermedades debilitantes y potencialmente fatales, siendo peor en la HP asociada a la esclerodermia y algo mejor en la HP idiopática. No se relaciona con los valores hemodinámicos, pero sí con los resultados del test de la marcha<sup>(16)</sup>.

Para **mejorar la calidad de vida** debemos llevar a cabo:

- En primer lugar, un tratamiento y seguimiento correctos.
- Evaluar la capacidad del individuo para realizar las actividades de su vida diaria con cuestionarios de calidad de vida y escalas de disnea que, además, nos permiten demostrar la eficacia de los tratamientos, el control de los síntomas y la capacidad de ejercicio.
- Como parte del tratamiento puede incorporarse la rehabilitación respiratoria.

- Programas de educación. No sólo con las indicaciones dadas por los profesionales sanitarios, sino a través de las asociaciones de pacientes, quienes administran programas de educación a pacientes y familiares con la oportunidad de aprender diferentes aspectos de la HP. También se organizan reuniones donde se exponen, entre otros, los avances en investigación y tratamiento. Las asociaciones de pacientes, además de dar información sobre la enfermedad, apoyan a pacientes y familiares y establecen un punto de unión entre ellos y con las autoridades sanitarias, la administración y los laboratorios farmacéuticos.

### PROGRAMAS DE EDUCACIÓN AL PACIENTE Y FAMILIARES

Sería recomendable que, desde el momento del diagnóstico, se realizara una evaluación global del paciente y de su familia para contar con la participación activa de ambos en los programas de educación terapéutica. Éstos se pueden realizar individualmente o en grupo<sup>(17)</sup>. Todo programa de educación terapéutica debe incluir un programa básico y otro específico.

En el programa básico debe existir material educativo que explique el concepto de hipertensión arterial pulmonar, los signos y síntomas, cómo se diagnostica, opciones de tratamiento disponibles y efectos secundarios, resultados esperados, actuación ante situaciones de emergencia y una serie de consejos prácticos sobre cómo enfrentarse a esta nueva situación<sup>(17)</sup>.

En el programa específico se deben incluir información sobre qué es y cómo funciona un nebulizador, una bomba de perfusión y un catéter de Hickman. Las diferentes vías de administración de los fármacos utilizados, así como los cuidados básicos de los diferentes accesos y tratamientos<sup>(17)</sup>.

Dentro del programa básico vamos a desarrollar las recomendaciones o consejos prácticos para vivir con hipertensión arterial pulmonar. El resto de apartados de ambos programas

serán tratados en otros capítulos de esta monografía.

### Actividad física

El ejercicio físico puede aumentar la presión arterial pulmonar media (PAPm) y provoca síntomas, como síncope o presíncope y dolor torácico. El ejercicio debe estar guiado siempre por los síntomas. Por ello se recomienda una actividad física regular, como caminar. El entrenamiento debe ser suave, aeróbico y gradual, para obtener una mejoría en su capacidad física y calidad de vida, sin producir con ello deterioro hemodinámico. No se recomienda cargar o levantar objetos pesados.

Se ha evaluado recientemente el efecto del ejercicio y entrenamiento respiratorio en un estudio aleatorizado prospectivo en 30 pacientes con hipertensión pulmonar severa sintomática.

A la semana, 15 pacientes del grupo aleatorizado al entrenamiento tuvieron una mayor mejoría en el test de 6 minutos marcha, con una diferencia promedio de 100 metros, –de 65 a 139 m; intervalo de confianza 95%;  $p = < 0,001$ –. Mejoró también la calidad de vida en este grupo, el consumo máximo de oxígeno y la clase funcional de la OMS, recalándose por tanto con este interesante estudio la importancia del entrenamiento físico y del respiratorio –añadido al tratamiento médico–, en pacientes con HP<sup>(18)</sup>.

### Nutrición

Aunque existe poca bibliografía sobre este aspecto, se observa un porcentaje de malnutrición no desdeñable en estos pacientes. Tanto la desnutrición como el sobrepeso deben ser controlados en la HP. La malnutrición provoca una disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria y una alteración de los mecanismos de defensa pulmonar. Se recomienda una dieta normo o hipocalórica, rica en fibra y baja en sal. Evitar las comidas precocinadas y controlar la ingesta de líquidos.

### Embarazo

Durante la gestación, y también durante el parto y el posparto, se producen una serie

de cambios hormonales y hemodinámicos que son fatales para pacientes con HP grave, considerando contraindicado el embarazo en las mujeres con HP. La mortalidad materna es elevada, situándose en un 30-50 %<sup>(19)</sup>. Durante la edad fértil se deberán utilizar métodos anticonceptivos. Se desaconsejan los anticonceptivos hormonales combinados por su posible efecto trombotico, siendo de elección los métodos de barrera y los anticonceptivos hormonales sin estrógenos. La esterilización quirúrgica y la implantación de dispositivos intrauterinos requieren seguimiento y anestesia especializada por la posibilidad de complicaciones (reacciones vasovagales) potencialmente fatales. En caso de embarazo, se recomienda su interrupción durante el primer trimestre.

En caso de que la paciente quiera concebir, se recomienda completar un año de tratamiento eficaz y la normalización de la función ventricular derecha antes de considerar la gestación<sup>(20)</sup>.

### Cirugía

Es un factor de riesgo importante para los pacientes con HP. Se debe valorar el riesgo-beneficio de la cirugía porque son particularmente susceptibles a cuadros vasovagales, compromisos hemodinámico y ventilatorio. En aquellos pacientes con una PAP media > 30 mmHg se detecta una mayor mortalidad postoperatoria y una elevada tasa de complicaciones tanto en cirugía cardiaca como en cirugía no cardiaca. Las principales causas de muerte perioperatorias son el fracaso respiratorio y el fallo ventricular derecho.

El procedimiento anestésico parece que tiene poco que ver sobre la morbimortalidad. La mayoría de los anestésicos tienen poco efecto sobre la circulación pulmonar, excepto la ketamina y el óxido nitroso. Ambos producen un aumento de las resistencias vasculares pulmonares pero, al no acompañarse de otras alteraciones hemodinámicas, el uso del óxido nitroso no está contraindicado. El isoflurano puede producir un efecto inotrope negativo,

que es perjudicial sobre el ventrículo derecho, por lo que es preferible el propofol<sup>(20)</sup>.

### Altitud

Es conocido que los pacientes con HP pueden deteriorarse al respirar en ambientes pobres de oxígeno. La hipoxia produce un aumento de la resistencia vascular pulmonar, lo que deriva en valores elevados de presión arterial pulmonar (PAP). Este hecho ocurre en la mayoría de los individuos expuestos a altitudes por encima de los 3.000 m. Por ello se aconseja a los pacientes con HP, no viajar a zonas o países que superen esta altitud y el traslado de domicilio si viven en zonas de alta montaña.

Con respecto a los vuelos comerciales, no existen consideraciones especiales para los pacientes con HP en la normativa sobre patología respiratoria y vuelos en avión de la SEPAR<sup>(21)</sup>. Se recomienda a los pacientes con oxigenoterapia domiciliaria, aumentar el flujo de oxígeno durante el vuelo, en 1-2 litros. Para el resto de pacientes, sería conveniente estimar la hipoxemia durante el vuelo mediante ecuaciones que calculan la PaO<sub>2</sub> a una determinada altura a partir de la PaO<sub>2</sub> a nivel del mar o bien realizar una prueba de simulación de altitud. En general se recomienda oxígeno suplementario si se realiza un vuelo prolongado (> 2 horas).

También sería recomendable iniciar el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa en aquellos pacientes que no estuvieran anticoagulados de forma crónica.

### Otras recomendaciones<sup>(22)</sup>

Se aconseja la abstinencia tabáquica.

Ya que las infecciones respiratorias son particularmente complicadas en estos pacientes, se recomienda la vacunación contra el virus de la gripe y contra el neumococo.

Deben evitar el agua excesivamente caliente en las duchas y baños que sean prolongados y la utilización de saunas por el peligro de la vasodilatación.

Los descongestionantes nasales que contengan pseudoefedrina pueden empeorar la vasoconstricción.

Preparados que contengan *ginseng* pueden alterar la acción de los calcio-antagonistas, los niveles de digoxina y disminuir los efectos de la warfarina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica y la Sociedad Española de Cardiología. *Revista Esp Cardiol*. 2008; 61 (2): 170-84.
2. Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005; 26: 858-63.
3. Benza RL, Park MH, Keogh A, et al. Management of pulmonary arterial hypertension with a focus on combination therapies. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26 (5): 437-46.
4. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2006; 114:1417-31.
5. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (4): 780-8.
6. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82
7. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
8. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106: 319-24.
9. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 1034-41.
10. Tello Meneses R, Jiménez López-Guarch C, Chimento García J, et al. Echocardiographic determinants of functional capacity in pulmonary arterial hypertension. *Euro J Echocardiogr*. 2006; 7: S217.
11. Wang J, Prakasa K, Bomma C, et al. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20 (9): 1058-64.
12. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39: 1214-9.
13. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. *JACC*. 2002; 39: 1214-9.
14. Flattery MP, Pinson JM, Savage L, et al. Living with pulmonary artery hypertension: Patients' experiences. *Heart Lung*. 2005; 34: 99-107.
15. White J, Hopkins Ro, Glissmeyer EW, et al. Cognitive, emotional and quality of life outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2006; 7: 55.
16. Taichman D B, Shin J, Hud L, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2005; 6: 92.
17. Barberá JA, Valera JL. Técnicas y procedimientos en hipertensión pulmonar. *Manual SEPAR de Procedimientos* 2006; 10: 69-81.
18. Mereles D, Ehlken N, Kreuzscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006; 114 (14): 1482-9.
19. Barberá JA, et al. Documento de consenso. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44 (2): 87-99.
20. Casado Moreno I, González Gutiérrez MV. Recomendaciones generales para el paciente con hipertensión arterial pulmonar y sus familiares. En: Sueiro y Gaudó eds. *Tratado de hipertensión arterial pulmonar*. 1ª edición. Barcelona: Ars Medica; 2009. p. 306-8.
21. García Río F, et al. Normativa sobre patología respiratoria y vuelos en avión. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 (2): 101-25.
22. Yates G, et al. Pulmonary Hipertension: A Review for Nurses. *Can J Cardiovasc Nurs*. 2008; 18 (1): 7-14.



# HIPERTENSIÓN PULMONAR EN CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS DEL ADULTO

*Verónica Hernández Jiménez, M<sup>a</sup> Teresa Río Ramírez, M<sup>a</sup> Antonia Juretschke Moragues*

## RESUMEN

El pronóstico y la supervivencia de las cardiopatías congénitas han mejorado enormemente desde que la cirugía reparativa se ha extendido y, además, con escasa mortalidad, de forma que el 85 % de estos enfermos alcanzan la edad adulta. Esto ha hecho necesario el establecimiento de nuevas pautas de manejo de los problemas que van a encontrar en estos enfermos los especialistas no pediátricos, en especial el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HAP). Esta situación va a aparecer frecuentemente en aquellos enfermos con cortocircuito crónico izquierda-derecha y la probabilidad de que aparezca va a depender del tamaño y la localización del defecto. Con el aumento de las resistencias pulmonares, la dirección del flujo cambia, apareciendo el cuadro conocido como síndrome de Eisenmenger. Este síndrome tiene muchas características propias, entre otras su relativo buen pronóstico, por lo que merece ser tratado de forma específica.

## INTRODUCCIÓN

Hoy día, se estima que el 85 % de los niños nacidos con cardiopatías congénitas (CC) sobreviven hasta la edad adulta. El espectro de las CC del adulto se está modificando y casi todos los pacientes que llegan a la edad adulta presentan lesiones residuales, secuelas o complicaciones que pueden tener carácter evolutivo<sup>(1)</sup>. Las CC del adulto suponen un desafío para cardiólogos, neumólogos y para el resto del personal sanitario implicados en el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de dichos pacientes.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define como la elevación de la presión arterial

pulmonar media  $> 25$  mmHg en reposo, con resistencia vascular pulmonar (RVP)  $> 3$  unidades Wood y con presión capilar pulmonar  $< 15$  mmHg. La HAP es frecuente en los pacientes adultos con CC (aproximadamente el 10 %) y es un factor implicado en el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes. Se sabe que la HAP en las CC tiene diferentes mecanismos patogénicos, objetivos terapéuticos y pronóstico respecto a la HAP idiopática (HAPI). La HAP asociada a las CC está incluida en el grupo I de la clasificación actual de la DANA POINT de la HAP<sup>(2)</sup>.

Las CC que pueden dar lugar a HAP pueden ser simples o complejas (Tabla 1). Además, las CC asociadas a HAP se pueden agrupar en dos categorías: CC que afectan al corazón izquierdo y producen una elevación de la presión pulmonar postcapilar, y CC con cortocircuito izquierda-derecha intra o extracardíaco, que inducen elevación de la presión precapilar. En este capítulo nos vamos a centrar en esta última categoría.

La HAP en las CC suele ser debida a un flujo pulmonar excesivo en las primeras etapas de la vida a través de un cortocircuito sistémico-pulmonar preexistente de gran tamaño. Con el paso del tiempo, la presión pulmonar aumenta progresivamente por los cambios estructurales y funcionales en la vasculatura pulmonar y, cuando alcanza los valores de la presión arterial sistémica, tiene lugar la inversión de la dirección del cortocircuito (bidireccional o bien derecha-izquierda), con la aparición de hipoxemia y cianosis. Esta situación se denomina síndrome de Eisenmenger (SE) y se sitúa en el extremo del espectro de la HAP. El SE afecta a alrededor del 1-2 % de los pacien-

**TABLA 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas**

**Cardiopatías congénitas que afectan al corazón izquierdo:**

- Estenosis mitral
- Estenosis del tracto de salida del VI
- *Cor triatriatum*
- Estenosis de venas pulmonares

**Cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico pulmonar:**

- Cardiopatías simples
  - Comunicación interauricular
  - Comunicación interventricular
  - Ductus arterioso persistente
  - Drenaje venoso pulmonar anómalo sin obstrucción de venas pulmonares
- Cardiopatías complejas
  - Canal auriculoventricular completo
  - Ventriculo único
  - *Truncus arteriosus*
  - Transposiciones complejas
  - Ventriculo derecho de doble salida
  - Otras cardiopatías complejas

tes con CC<sup>5</sup>); aparece en casi todos los pacientes no intervenidos de *Truncus arteriosus*, en el 50 % de las comunicaciones interventriculares (CIV) de > 1,5 cm y en el 10 % de los pacientes con comunicación interauricular (CIA) (Tabla 2). En algunos casos, especialmente en las CIA y las CIV de pequeño tamaño, que nunca han presentado sobrecarga de volumen, aparecen una HAP severa. En estos pacientes, la HAP debe interpretarse y manejarse como una HAPI coincidente con un cortocircuito de bajo flujo.

El desarrollo de enfermedad vascular obstructiva pulmonar depende de múltiples factores: a) tamaño y localización del cortocircuito (pre o postricúspide); b) grado de sobrecarga de presión y volumen en el lecho vascular pulmonar; c) edad en el momento del diagnóstico; d) cirugía o intervención pre-

via; e) edad a la que se realizó la cirugía; f) anomalías intra y extracardiacas asociadas y g) susceptibilidad individual y factores genéticos. En pacientes con CC pueden existir otros factores favorecedores del desarrollo de HAP: la presencia de enfermedad pulmonar restrictiva, la hipoxemia, la policitemia, la hipoventilación, la exposición a grandes alturas, la predisposición genética, como la trisomía 21. La HAP en pacientes con CC tiene mejor pronóstico que la HAPI.

### FISIOPATOLOGÍA

El estado del lecho vascular pulmonar en pacientes con HAP asociada a CC es a menudo el principal determinante de las manifestaciones clínicas, la evolución y la posibilidad de tratamiento quirúrgico<sup>4</sup>). La enfermedad vascular pulmonar es una enfermedad de las pequeñas arteriolas pulmonares caracterizada por una obliteración progresiva de la luz vascular que implica una creciente elevación de las RVP, lo que produce un incremento de la postcarga del ventriculo derecho y, posteriormente, disfunción VD y la aparición de insuficiencia cardiaca.

Las RVP caen tras el nacimiento debido al inicio de la ventilación y la oxigenación. Durante los tres primeros meses de vida, la capa muscular de las arteriolas pulmonares se adelgaza progresivamente para adaptarse a las condiciones normales de la circulación pulmonar. En algunos niños con grandes comunicaciones sistémico-pulmonares, la presión sistémica es transmitida al lecho pulmonar y no se produce el adelgazamiento de la media de las arterias pulmonares, manteniéndose RVP elevadas después del nacimiento y, al llegar a la edad escolar o adulta, las RVP quedarán finalmente fijas por cambios obliterativos en el lecho vascular pulmonar<sup>6</sup>); este comportamiento es más frecuente en los niños que viven en grandes altitudes. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes, las RVP disminuyen inicialmente, produciendo un incremento del cortocircuito izquierda-derecha. El incremento del flujo pulmonar debido a un cortocircuito da lugar a un

**TABLA 2. Frecuencia del síndrome de Eisenmenger en las cardiopatías no corregidas**

Tipo de cardiopatía	Frecuencia al nacer (%)	Incidencia del S. Eisenmenger (%)
CIA	8	10-20
CIV	23-34	15
DAP	2,4-4,5	15
Transposición con CIV o DAP	5-6	75
Defecto septal AV	5-10	90
<i>Truncus arteriosus</i>	< 1	100

*CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; DAP: ductus arterioso persistente; AV: aurículoventricular.*

**TABLA 3. Fisiopatología de la HAP en las CC**

Cortocircuito izquierda-derecha
–
Hiperaflujo pulmonar
–
Disfunción endotelial y remodelado vascular
–
Aumento de las resistencias vasculares
–
Inversión del cortocircuito
–
Síndrome de Eisenmenger

aumento de presión cuando se supera la capacidad del lecho vascular pulmonar. La exposición crónica de la vasculatura pulmonar al incremento de presión y de flujo sanguíneo provoca un exceso del estrés tangencial o de cizallamiento sobre las paredes vasculares que desencadena la disfunción endotelial y liberación de sustancias vasoactivas, produciendo cambios funcionales y estructurales (Tabla 3). Estos cambios son conocidos como arteriopatía pulmonar plexiforme.

La arteriopatía plexiforme es una forma específica de arteriopatía pulmonar que ocurre más frecuentemente en pacientes con CC con un flujo pulmonar aumentado. Difiere de otras formas de arteriopatía pulmonar, como la arteriopatía hipóxica o la arteriopatía pul-

monar congestiva, no sólo por las lesiones vasculares específicas, sino también por el curso evolutivo de la enfermedad<sup>(6)</sup>. En las fases iniciales de la arteriopatía plexiforme, los cambios estructurales son reversibles y desaparecen una vez corregida la cardiopatía. Sin embargo, si no se corrige el cortocircuito y persiste el hiperaflujo pulmonar, la enfermedad progresará hasta un punto en el que los cambios se hagan irreversibles.

Llama la atención la variabilidad que presentan pacientes con CC similares tanto en el momento de aparición como en la velocidad de progresión de la enfermedad vascular pulmonar. Se han implicado factores genéticos que podrían explicar esta diferente evolución<sup>(7)</sup>; varios estudios se han centrado en el gen *BMPR2* y concluyen que la presencia de mutaciones de este gen puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de HAP. En un estudio realizado con pacientes con HAP de diferente etiología se detectó un 6% de mutaciones del gen *BMPR2* en pacientes con HAP asociada a CC<sup>(8)</sup>.

#### VALORACIÓN NO INVASIVA DE LA HAP EN LAS CC

La historia clínica y la exploración física son los pilares básicos en la valoración de un paciente con una CC. Si existe HAP asociada a un gran cortocircuito izquierda-derecha, los signos y síntomas que encontremos son

reflejo de la malformación cardiaca responsable.

En la exploración física, aparece una onda *a* prominente en el pulso venoso yugular por la contracción auricular derecha vigorosa debida a la distensibilidad reducida del ventrículo derecho; a veces existen grandes ondas *c-v* sistólicas, que sugieren insuficiencia tricúspide. En la auscultación, se oye un soplo sistólico eyectivo suave pulmonar, precedido de un clic de apertura seguido del refuerzo del componente pulmonar del segundo ruido; también puede oírse un soplo protodiastólico decreciente de insuficiencia pulmonar. Si existe dilatación y disfunción ventricular derecha se auscultará un soplo sistólico de insuficiencia tricúspide en el borde paraesternal izquierdo inferior y un 3<sup>er</sup> ruido del lado derecho.

Los síntomas están relacionados con la disminución del gasto cardiaco (fatiga e intolerancia al esfuerzo), con la insuficiencia cardiaca congestiva, con el desarrollo de arritmias e hipoxemia. Los pacientes suelen presentar una capacidad funcional adecuada hasta la segunda década de la vida; posteriormente presentan una reducción progresiva de la tolerancia al esfuerzo y cianosis.

En pacientes con un gran cortocircuito izquierda-derecha y RVP elevadas, el ECG suele mostrar ondas P picudas por sobrecarga auricular derecha, desviación a la derecha del eje del QRS y diferentes grados de hipertrofia ventricular derecha. Pueden registrarse también arritmias auriculares.

La *radiografía de tórax* refleja la magnitud de la derivación y el grado de hipertensión pulmonar. Si la derivación es moderada, aparece cardiomegalia con crecimiento ventricular izquierdo y plétora pulmonar. Los pacientes con un gran cortocircuito, y aquellos en situación de Eisenmenger, desarrollarán dilatación de arterias pulmonares centrales con «recorte» de la vasculatura pulmonar periférica. La presencia de calcificación de la arteria pulmonar es una señal inequívoca de HAP de larga evolución. Si la causa del Eisenmenger es una CIV o un DAP, el índice cardiotorácico será normal o

ligeramente aumentado; si la cardiopatía subyacente es una CIA, el índice cardiotorácico estará aumentado por dilatación auricular.

La *ecocardiografía* es una técnica imprescindible para el diagnóstico de las cardiopatías congénitas y para la evaluación de la HAP. Proporciona el diagnóstico de la cardiopatía subyacente en la mayoría de los pacientes (alta sensibilidad); es una técnica diagnóstica fiable, ampliamente disponible y de bajo coste. Ofrece información sobre la severidad y el pronóstico de la HAP en estos pacientes. Las variables habituales en el estudio ecocardiográfico de un paciente con HAP asociada a una cardiopatía son:

- Presión sistólica de la arteria pulmonar: la estimación de la presión por medio del Doppler se basa en el principio de conservación de la energía y requiere para su cálculo un chorro de regurgitación tricúspide. En general, la correlación con la presión pulmonar calculada por hemodinámica es alta aunque el ecocardiograma tiende a sobreestimar sus valores. Si existe flujo de insuficiencia pulmonar, también se pueden calcular la presión arterial pulmonar diastólica y la media.
- Estudio del flujo pulmonar que, en ausencia del flujo de regurgitación tricúspide, puede sugerir la presencia de HAP.
- Estudios morfológico y funcional del ventrículo derecho.
- Estudios morfológico y funcional del ventrículo izquierdo.
- Presencia de derrame pericárdico.

Las *pruebas de función respiratoria* en estos enfermos suelen demostrar una alteración restrictiva leve, con aumento del volumen residual; en ocasiones aparecen un defecto mixto y disminución de la difusión<sup>(9)</sup>. La afectación del intercambio gaseoso, fundamentalmente la hipoxemia, es en parte debida al cortocircuito y la consecuente mezcla de sangre no oxigenada, y en parte a las alteraciones de la ventilación/perfusión (V/Q) secundarias a la plétora pulmonar y a los cambios estructura-

les propios de la HAP. Esta hipoxemia empeora en el decúbito, probablemente por alteraciones  $V/Q^{(10)}$  y, fundamentalmente, con el ejercicio, por aumento del flujo a través del cortocircuito.

Las pruebas de esfuerzo incluyen el test de la marcha y la ergoespirometría. El test de la marcha es preferida por su fácil aplicabilidad y característicamente, en los enfermos con SE, una desaturación de más de 10 puntos no es un factor de mal pronóstico ya que en ellos es habitual la desaturación con el ejercicio.

En la ergoespirometría se demuestra, en enfermos con cortocircuito izquierda-derecha, que el consumo máximo de oxígeno y el umbral anaeróbico están reducidos<sup>(11)</sup>. La respuesta ventilatoria está marcadamente elevada al inicio del ejercicio para compensar la cuantía de sangre que pasa por el cortocircuito y es un factor predictivo de mortalidad, sobre todo en enfermos no cianóticos<sup>(12)</sup>. Esto produce un descenso de la presión de dióxido de carbono al final de la espiración, con un aumento de la presión de oxígeno y un aumento del equivalente respiratorio que suele mantenerse hasta iniciar la recuperación. La  $PaCO_2$  y el pH suelen permanecer inalterables, sugiriendo que los mecanismos de control respiratorio no se afectan por las altas presiones existentes en el lecho pulmonar.

Los adultos con SE consideran satisfactoria su capacidad para el ejercicio a pesar de presentar valores de consumo máximo de oxígeno significativamente más bajos<sup>(13)</sup> que otros enfermos portadores de CC. La capacidad de ejercicio se correlaciona estrechamente con los niveles de BNP y tiene valor pronóstico.

### VALORACIÓN HEMODINÁMICA DE LA HAP EN LAS CC

Los adultos con HAP asociada a CC se pueden agrupar en tres categorías:

- Pacientes en situación de Eisenmenger: la mayoría padecen defectos distales a la válvula tricúspide. No son susceptibles de ningún procedimiento de reparación.

- Pacientes con cortocircuito restrictivo, sin hiperflujo pulmonar pero que sin embargo han desarrollado HAP. Este grupo se maneja de forma similar a los pacientes con HAPI.

Pacientes con un cortocircuito no restrictivo, generalmente supratricuspidio que desarrollan HAP severa pero mantienen un flujo izquierda-derecha. Al llegar a la edad adulta, es frecuente que mantengan esta situación de HAP hiperkinética sin llegar a la fisiología de Eisenmenger. Este grupo es el más numeroso y su evolución natural es peor que la del SE. En estos pacientes, la reparación de la cardiopatía sería eficaz si disminuyesen las presiones pulmonares tras el cierre del cortocircuito. Si la presión pulmonar permaneciese elevada después de la reparación, la supervivencia disminuiría drásticamente y el pronóstico sería más sombrío que la HAP hiperkinética no reparada. En este último grupo es fundamental el estudio de reversibilidad previo a la reparación del cortocircuito sistémico-pulmonar<sup>(14)</sup>.

### Peculiaridades del cateterismo derecho en las CC

Los hallazgos clínicos y electrocardiográficos no distinguen entre elevaciones reversibles e irreversibles de las RVP. Por otra parte, la ecocardiografía permite diagnosticar la presencia de HAP pero no proporciona un cálculo del todo exacto de la presión pulmonar ni de las RVP. El cateterismo cardiaco es la prueba fundamental para confirmar el diagnóstico de HAP, determinar la severidad y el grado de reversibilidad<sup>(15)</sup>. Permite el cálculo preciso de: presiones pulmonares y presiones sistémicas, presión capilar pulmonar, resistencias pulmonares y sistémicas y el gasto cardiaco. En pacientes sin cortocircuitos, el flujo pulmonar ( $Q_p$ ) y el sistémico ( $Q_s$ ) son iguales y se pueden calcular por el método de termodilución o por el método de Fick. En el estudio hemodinámico de los pacientes con CC existen una serie de particularidades<sup>(16)</sup>:

1. Para estimar el gasto cardiaco en presencia de un cortocircuito sistémico-pulmonar es recomendable el método de Fick, que es el método más exacto en pacientes con bajo gasto cardiaco y con regurgitación tricúspide. Según el método de Fick, el gasto cardiaco es el resultado del cociente entre el consumo de oxígeno (ml/min) y la diferencia en el contenido de oxígeno de la sangre arterial y de la mezcla venosa. El inconveniente de este método es la dificultad para obtener una medición precisa del consumo de oxígeno. La imprecisión de las medidas del consumo de oxígeno supone hasta un 10% de variación en el gasto cardiaco calculado. El cálculo de la diferencia en el contenido de oxígeno entre la sangre arterial y la mezcla venosa implica también un grado de imprecisión; si el cortocircuito es infratricuspidé se extrae la sangre de la aurícula derecha, si el defecto es supratricuspidé hay que utilizar la mezcla de las cavas, algo problemático por el contenido variable de oxígeno de la cava inferior (la sangre venosa renal tiene un alto contenido en oxígeno y la hepática, muy bajo); para su cálculo se pueden utilizar varios métodos: la media aritmética de las dos cavas, la utilización de la cava superior o una fórmula matemática ( $3/4$  saturación de la cava superior +  $1/4$  saturación de la cava inferior).
2. Si existe estenosis de una rama de la arteria pulmonar o si el cortocircuito se dirige preferentemente a una de las ramas, las RVP no pueden ser calculadas con fiabilidad. También resultará complicado el cálculo de las resistencias vasculares sistémicas (RVS) en presencia de una coartación aórtica.

### Estudio hemodinámico de reversibilidad

El estudio de reversibilidad de la HAP en pacientes con cortocircuito sistémico-pulmonar con HAP hipercinética antes del cierre del defecto es fundamental. En general, se considera que, cuando la RVP es  $< 6$  U Wood, la

HAP es reversible y subsidiaria de corrección si el  $Q_p/Q_s$  es  $> 1,5$ . Si la RVP es mayor, hay que hacer un estudio más minucioso de reversibilidad<sup>(17)</sup>.

### Test vasodilatador

Una respuesta positiva a los diferentes fármacos vasodilatadores indica que los cambios estructurales en el lecho vascular están en fases iniciales y, por tanto, reversibles. Para el paciente con HAP, se considera una respuesta positiva al test vasodilatador si se obtiene una disminución de las RVP entre 20 y el 30%, una caída de la presión arterial pulmonar media de al menos 10 mmHg respecto al valor basal, con un gasto cardiaco mantenido o aumentado. En pacientes con HAP asociada a CC, se está utilizando también la relación RVP/RVS, si se obtiene una relación RVP/RVS  $< 0,33$  tras el test vasodilatador se puede proceder a la cirugía correctora<sup>(18)</sup>. Los fármacos utilizados en el test vasodilatador son fármacos de acción rápida: oxígeno al 100%, óxido nítrico, iloprost inhalado, epoprostenol intravenoso, tolazolina y sildenafil.

Además, la respuesta hemodinámica en el test vasodilatador puede ayudar a seleccionar el fármaco más efectivo para manejar la HAP en el postoperatorio inmediato.

### Oclusión temporal del defecto

El objetivo es valorar la respuesta hemodinámica tras la oclusión temporal del cortocircuito izquierda-derecha, habitualmente una CIA tipo *ostium secundum*. Se considera una respuesta positiva, si la presión pulmonar disminuye entre el 25-40%, sin disminución de la presión sistémica ni aumento de la presión capilar pulmonar ni datos de claudicación del VD.

Las recomendaciones generales en la evaluación del paciente con HAP asociada a CC se recogen en las guías del AHA/ACC sobre las CC del adulto<sup>(19)</sup>.

### SÍNDROME DE EISENMENGER

La tríada cortocircuito sistémico-pulmonar, enfermedad vascular pulmonar y cianosis se

denomina SE. El desarrollo de enfermedad vascular pulmonar en el Eisenmenger es consecuencia de un incremento del flujo pulmonar y para su diagnóstico se deben excluir otras causas de HAP.

La clínica suele comenzar a partir de la 3ª década de la vida; los síntomas de insuficiencia cardíaca aparecen más tardíamente que en la HAPI pero la cianosis lo hace más precozmente. La supervivencia de los pacientes con SE es mejor que la de los pacientes con HAPI. La supervivencia estimada a los 30 y los 50 años de edad en pacientes con SE es del 75 y del 55 %, respectivamente<sup>(20)</sup>.

La principal causa de muerte en estos enfermos es la muerte súbita de origen cardíaco. Otras causas de fallecimiento son la insuficiencia cardíaca congestiva y, en ocasiones, la hemoptisis masiva. El pronóstico depende tanto de la gravedad de la HAP como de la cardiopatía congénita subyacente. Son factores predictores de mal pronóstico el inicio precoz de los síntomas, una cardiopatía congénita compleja de base, la capacidad funcional reducida, clínica de síncope, el desarrollo de arritmias supraventriculares, la presión auricular derecha media elevada y el síndrome de Down<sup>(21)</sup>. El pronóstico también depende del grado de hipoxemia. La hipoxemia crónica provoca un aumento de la síntesis de eritropoyetina y, secundariamente, aumenta el número de eritrocitos. La hipoxemia crónica y la eritrocitosis secundaria dan lugar a una serie de complicaciones en diferentes órganos y sistemas:

- *Alteraciones hematológicas:* eritrocitosis secundaria; déficit de hierro (por sangrías de repetición y por desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha). Clínicamente el paciente puede presentar un síndrome de hiperviscosidad (somnolencia, cefalea, visión borrosa, amaurosis fugaz, parestesias, mialgias...). Entre las anomalías de la hemostasia más frecuentes se encuentran: fibrinolisis acelerada, trombocitopenia, retracción anormal del coágulo, hipofibri-

nogenemia, prolongación del tiempo de protrombina y prolongación del tiempo parcial de tromboplastina. El paciente puede sufrir tanto fenómenos hemorrágicos (hemorragias mayores y menores) como fenómenos trombóticos. Los trombos en las arterias pulmonares proximales aparecen en más del 50 % de los pacientes con SE<sup>(22)</sup>.

- *Trastornos neurológicos:* accidentes cerebrovasculares; se considera que la eritrocitosis secundaria, las flebotomías de repetición y la microcitosis podrían favorecer su aparición; abscesos cerebrales<sup>(17)</sup>: son más frecuentes en pacientes con cortocircuitos derecha-izquierda y posiblemente sean debidos al paso de la sangre venosa a la circulación sistémica sin pasar por el filtro pulmonar.
- *Alteraciones osteoarticulares:* acropaquias (común en pacientes con hipoxemia de otras etiologías); cifoescoliosis que puede agravar la función pulmonar de estos pacientes; osteoartropatía hipertrófica, que consiste en el engrosamiento del periostio con formación de tejido óseo a lo largo de la metáfisis y diáfisis de los huesos largos y que se manifiesta con artralgias.
- *Hiperuricemia y gota:* la hiperuricemia es debida a una disminución de la excreción de ácido úrico y puede provocar crisis gotosas, nefropatía litiásica por ácido úrico.
- *Alteraciones renales:* la hiperviscosidad sanguínea por la eritrocitosis y la vasoconstricción arteriolar producen glomeruloesclerosis, disminución del filtrado glomerular y aumento progresivo de las cifras de creatinina. El primer signo de disfunción renal es la albuminuria; si la enfermedad evoluciona puede acabar en una insuficiencia renal establecida. El grado de disfunción renal depende de la severidad de la eritrocitosis y del tiempo de evolución de la cianosis. Otra consecuencia de la cianosis crónica a nivel renal es la acidosis tubular renal, que suele aparecer en pacientes de mayor edad.

- *Alteraciones dermatológicas*: acné, lenta cicatrización de las heridas cutáneas.
- *Alteraciones en las vías biliares*: litiasis biliar por cálculos de bilirrubinato cálcico y episodios de colecistitis.

## MANEJO TERAPÉUTICO

### Medidas generales

Los enfermos con SE presentan un frágil equilibrio entre las presiones en el circuito pulmonar y circulación sistémica que condiciona la cuantía del cortocircuito y con ello la cantidad de sangre que se oxigena y el aporte de sangre oxigenada a órganos vitales<sup>(23)</sup>. Por tanto, una de las primeras medidas a tomar es evitar toda intervención que pueda desestabilizar este equilibrio. En principio, hay que evitar y tratar enérgicamente todas las situaciones que conlleven una disminución de la presión sistémica<sup>(18)</sup>, como son episodios de deshidratación, exposición al calor excesivo (saunas o duchas calientes), ejercicios moderado/severos y consumo importante de alcohol; se deben evitar las situaciones que puedan aumentar las presiones pulmonares y disminuir la presión inspiratoria de oxígeno como, por ejemplo, la exposición crónica a las alturas.

Parecen seguros los viajes en avión en enfermos no críticos y no se deben limitar<sup>(24)</sup>.

Tampoco se recomiendan los bloqueantes de canales del calcio<sup>(17)</sup>. Se deben tratar enérgicamente las arritmias y los procesos infecciosos.

Merecen una mención especial los siguientes apartados:

- *Insuficiencia respiratoria crónica*: siempre debe valorarse una desaturación que se corrige con oxígeno. En las demás situaciones, la oxigenoterapia no parece tener un papel significativo puesto que la fisiopatología se basa en el cortocircuito más que en las alteraciones V/Q. Además, varios estudios realizados con oxígeno domiciliario no han conseguido demostrar diferencias significativas en los parámetros

hemodinámicos, capacidad de ejercicio, ni calidad de vida<sup>(25)</sup>. Aun así, se suele indicar la oxigenoterapia cuando el enfermo cumple criterios de hipoxemia severa.

- *Poliglobulia y síndrome de hiperviscosidad*: su presencia determina un empeoramiento de la calidad de vida y la muerte temprana de muchos de los enfermos con SE. Si desarrollan síntomas severos, la hiperviscosidad sanguínea debe tratarse con flebotomías cuidadosas y con reposición simultánea de líquidos<sup>(26)</sup> y evitando el déficit de hierro y microcitosis<sup>(27)</sup>.
- *Embarazo*: debe desaconsejarse totalmente y, en caso de producirse, es indicación absoluta de aborto terapéutico debido al alto riesgo de muerte materna. La mortalidad materna es debida a la incapacidad de las resistencias pulmonares a acomodarse a los cambios hemodinámicos del embarazo, parto y postparto. Es en este período donde suelen acontecer la mayoría de las complicaciones. También el feto sufre un riesgo muy importante por el escaso aporte de oxígeno de la sangre materna, que disminuye aún más durante la gestación al caer las resistencias sistémicas. Sólo un 15-25 % de las gestaciones progresan<sup>(13,17,28)</sup>. Tampoco la contracepción es fácil de plantear: la terapia hormonal está contraindicada por aumento del riesgo de trombosis y la esterilización quirúrgica conlleva el riesgo de una intervención en estos enfermos. Lo más recomendable es la esterilización por histeroscopia<sup>(29)</sup>.
- *Cirugía no cardíaca*: el riesgo perioperatorio es elevado (19 %) y no es adscribible a la naturaleza de la anestesia sino a la envergadura de la cirugía<sup>(30)</sup> y la situación cardíaca del enfermo. En general deben evitarse y sólo deben realizarse en centros con experiencia en el manejo de estos pacientes.
- *Trombosis y anticoagulación*: la frecuente presencia de trombos en las arterias pulmonares, las alteraciones de la cascada de la coagulación y el riesgo de hemoptisis

masivas hacen muy difícil la clara indicación de anticoagulación. Esta contraindicación en casos con episodios de hemoptisis significativas<sup>(13,31)</sup>.

### **Tratamiento específico de la HAP en las CC**

La estrategia de tratamiento específico de los pacientes con HAP asociado a un cortocircuito sistémico-pulmonar y, en particular, los pacientes con SE, se basa principalmente en experiencia clínica, más que en estudios aleatorizados. De hecho, el único estudio controlado en pacientes con SE ha sido publicado recientemente<sup>(32)</sup>.

Como se ha descrito previamente, en los pacientes con HAP asociado a CC es necesario valorar la respuesta vasodilatadora positiva mediante el test agudo vasodilatador. Sin embargo, no hay evidencia de que el tratamiento crónico con calcioantagonistas tenga un papel destacado y favorable en estos pacientes. En particular, en los pacientes con SE, el efecto vasodilatador sistémico e inotrópico negativo puede dar lugar a un aumento del cortocircuito derecha-izquierda y a una situación de insuficiencia cardíaca por bajo gasto.

En los últimos años se han publicado múltiples estudios controlados que han incluido principalmente a pacientes con HAPI o asociada a conectivopatía. Sólo un escaso número de éstos han incluido a pacientes con CC. El uso de los diferentes fármacos específicos tiene su base racional en que comparten similitudes patogénicas, biopatológicas e histológicas con otras formas de HAP del grupo I de la clasificación de DANA POINT. Los fármacos disponibles en la actualidad para su uso se describen a continuación.

#### ***Fármacos inhibidores de los receptores de la endotelina***

La endotelina-1 (ET-1) juega un papel muy importante en la patogénesis de la HAP, habiéndose descrito una elevación significativa en plasma en pacientes con SE<sup>(33)</sup>.

El *bosentan* es un fármaco oral que bloquea los receptores ET-A y ET-B de la ET. Estudios preliminares no controlados, con reducido número de pacientes, mostraron un efecto beneficioso del *bosentan* en pacientes muy sintomáticos, mejorando la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico, con un perfil de seguridad bueno tanto a corto como a largo plazos<sup>(54-56)</sup>. Recientemente se ha publicado el estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo BREATHE-5<sup>(52)</sup>, en el que se evaluaron la eficacia y seguridad del *bosentan* en pacientes HP asociada a CC con fisiología de Eisenmenger. En dicho estudio, 54 pacientes en clase funcional III, fueron aleatorizados a *bosentan* (n = 37) y placebo (n = 17) durante 16 semanas. Los objetivos primarios fueron evaluar la seguridad del fármaco y los cambios en el perfil hemodinámico. Se observó que el grupo de pacientes asignados a *bosentan* no deterioraron significativamente la saturación sistémica de oxígeno, evidenciándose además una mejoría significativa del índice de RVP, de la clase funcional y de la capacidad de ejercicio (> 34 metros en el test de la marcha). El perfil de seguridad fue bueno, y sólo un paciente del brazo de *bosentan* presentó una elevación de las transaminasas 3 veces superior al valor normal. En el estudio abierto de seguimiento, se mantuvo la respuesta favorable a las 24 semanas<sup>(57)</sup>.

El *sitaxsentan* es un inhibidor selectivo de los receptores ET-A de la endotelina. En el estudio STRIDE-1<sup>(58)</sup>, de los 178 pacientes incluidos en CF II-IV, el 24% presentaban HP asociada a CC. Aunque no se han publicado los resultados del subgrupo de CC específicamente, tras las 12 semanas de seguimiento, globalmente se objetivó un efecto beneficioso en la clase funcional, la capacidad de ejercicio y el perfil hemodinámico.

#### ***Inhibidores de la PDE-5***

El *sildenafil* es un potente inhibidor selectivo de la fofodiesterasa tipo-5 ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar, que

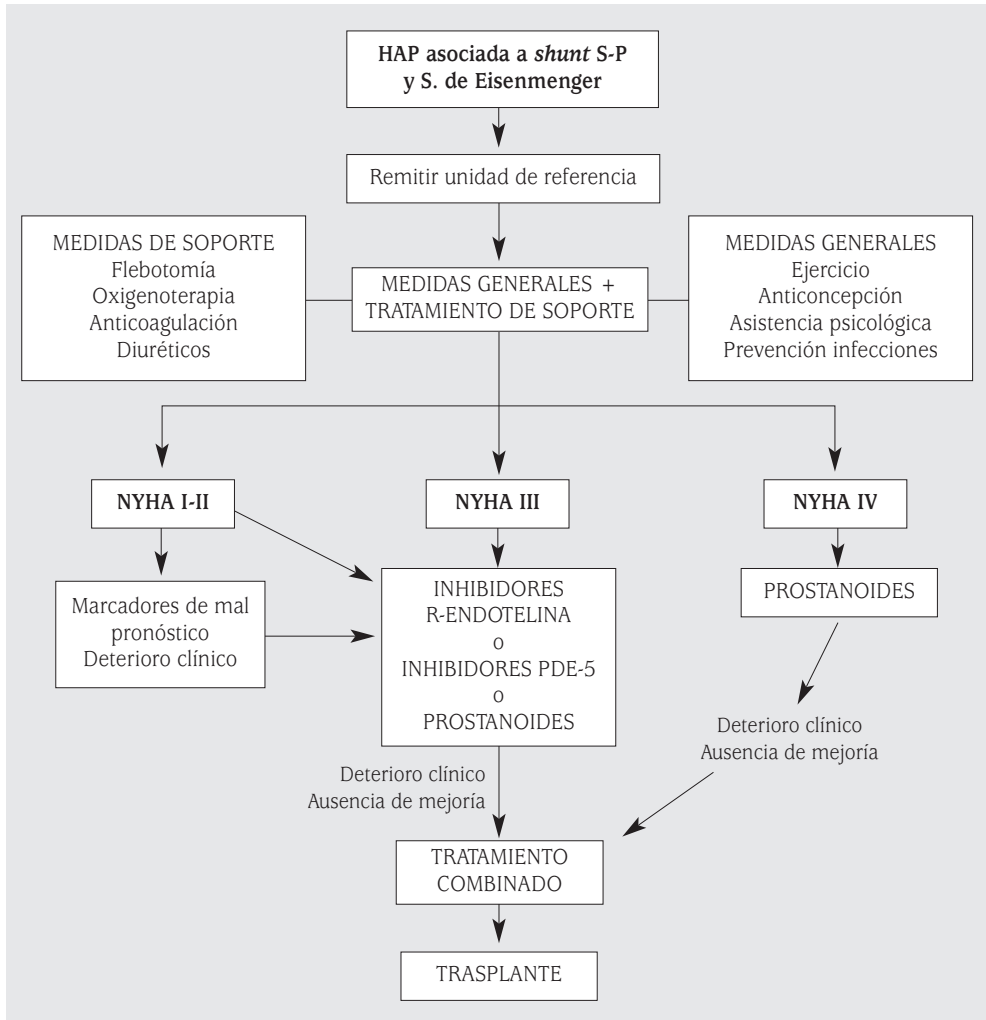


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico de la HAP asociada a CC (*Shunt* sistémico-pulmonar y SE).

incrementa los niveles de GMPc y ejerce un efecto beneficioso, produciendo vasodilatación selectiva en la circulación pulmonar. Se ha descrito también un efecto antiproliferativo a nivel de las células musculares lisas del lecho vascular pulmonar.

Se han descrito experiencias clínicas favorables, en grupos de pacientes con HP asociada a CC muy sintomáticos, aunque son muy limitadas<sup>(39)</sup>. El ensayo clínico SUPER-1<sup>(40)</sup>: 278 pacientes con HP idiopática, asociada a colagenosis o a CC corregidas quirúrgicamente en

clase II-IV de la NYHA, demostró el efecto beneficioso del sildenafil con dosis de 20 mg al día en la clase funcional, capacidad de esfuerzo y perfil hemodinámico. En el ensayo, un 6% de pacientes presentaban HP asociada a CC corregidas quirúrgicamente, describiéndose el efecto beneficioso en todos los subgrupos etiológicos.

En un estudio observacional reciente, el *tadalafil* también mostró beneficio en la clase funcional y en los parámetros hemodinámicos en un grupo pequeño de 16 pacientes con SE<sup>(41)</sup>.

### **Prostaciclina y análogos**

El *epoprostenol* se administra por vía intravenosa y ha demostrado su efecto beneficioso mejorando la clase funcional, capacidad de esfuerzo, los parámetros hemodinámicos y la supervivencia en pacientes con HPI<sup>(42)</sup>. Basados en la experiencia clínica favorable, Rosenzweig y cols.<sup>(43)</sup> describieron el efecto beneficioso del *epoprostenol* en 20 pacientes con HP asociada a CC, mejorando la clase funcional, la capacidad de esfuerzo y la severidad del perfil hemodinámico tras un año de seguimiento. Sin embargo, la administración de *epoprostenol* está limitada por las serias complicaciones que se derivan del sistema de administración del fármaco, como la infección, la trombosis o el desplazamiento del catéter, todas ellas potencialmente fatales.

La eficacia del *treprostinil* administrado por vía subcutánea fue evaluada en el estudio llevado a cabo por Simonneau y cols.<sup>(44)</sup>. En dicho estudio, el 25 % de los pacientes presentaron HP asociada a CC. Aunque no se han publicado los datos en este subgrupo de los pacientes, se describió un efecto beneficioso en la población global de estudio.

Existe una experiencia muy limitada con *iloprost* inhalado a largo plazo en los pacientes con CC, y su uso principal se ha dirigido al manejo postoperatorio de la HAP en la cirugía de las CC.

El *beraprost* es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía oral. En el estudio randomizado europeo<sup>(45)</sup> no se objetivó beneficio clínico ni hemodinámico en el subgrupo de pacientes con HP asociada a CC. Actualmente no está aprobado su uso por la Agencia Europea del Medicamento.

### **Tratamiento combinado**

La experiencia del tratamiento combinado en pacientes con HP asociada a CC es muy limitada. Dada la ausencia de datos publicados, el tratamiento combinado debe valorarse individualmente, en centros con experiencia.

### **Trasplante pulmonar/cardiopulmonar**

El trasplante pulmonar con reparación del defecto cardiaco o el cardiopulmonar se reser-

va como opción terapéutica para aquellos pacientes con indicadores de mal pronóstico (insuficiencia cardiaca derecha, clase funcional IV, hipoxemia severa, síncope), refractarios al tratamiento médico. El momento de inclusión en lista de espera es controvertido, y debe realizarse teniendo en cuenta los limitados resultados del trasplante en estos pacientes y la aceptable supervivencia a largo plazo.

El algoritmo terapéutico se muestra en la figura 1.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Oliver JM, Mateos M, Bret M. Evaluación de las cardiopatías congénitas en el adulto. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56 (6): 607-20.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated in clinical classification of pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S43-54.
3. Bouzas B y Gatzoulis MA. Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58 (5): 465-9.
4. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1958; 18: 533.
5. Burchenal JEB, Loscalzo J. Endothelial dysfunction and pulmonary hypertension. *Primary Cardiol*. 1994; 20: 28.
6. Berger RMF. Possibilities and impossibilities in the evaluation of pulmonary vascular disease in congenital heart defects. *Eur Heart J*. 2000; 21 (1): 17-27.
7. Beghetti M. Congenital heart disease and pulmonary hypertension. *Rev Por Cardiol*. 2004; 23: 273-81.
8. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir*. 2002; 24: 371-74.
9. MacArthur CG, Hunter D, Gibson GJ. Ventilatory function in the Eisenmenger syndrome. *Thorax*. 1979; 34 (3): 348-53.
10. Sandoval J, Alvarado P, Martínez-Guerra ML, et al. Effect of body position on pulmonary gas exchange in Eisenmenger's Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 159: 1070-3.
11. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, et al. Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

12. Dimopoulos K, Okonko DO, Diller GP, et al. Abnormal ventilatory response to exercise in adults with congenital heart disease relates to cyanosis and predicts survival. *Circulation*. 2006; 113 (24): 2796-802.
13. Trojnarzka O, Gwizdala A, Katarzynski S, et al. Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J*. 2009; 16 (2): 133-41.
14. Palenzuela H, Pérez H, Carballés F. Limitaciones del cateterismo cardiaco como predictor de reversibilidad en la hipertensión pulmonar severa asociada a comunicaciones interventriculares. *Rev Peru Pediatr*. 2008; 61(3): 151-56.
15. Escribano P, Jiménez C. Hipertensión Pulmonar. *Monocardio* n° 1. 2007; Vol IX: 34-42.
16. Steele PM, Fuster V, Cohen M, et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease-long term follow up and prediction outcome after surgical correction. *Circulation*. 1987; 76: 1037-42.
17. Haneda K, Sato N, Topo T, et al. Late results alter correction of ventricular septal defect with severe pulmonary hypertension. *Tohoku J Exp Med*. 1994; 174: 41-8.
18. Daliendo L, Somerville J, Presbitero P, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998; 19: 1845-55.
19. Warners, et al ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital Heart disease. *JACC*. 2008; 52 (23).
20. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg C. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006; 27 (14): 1737-42.
21. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadaji JS, et al. Determinants of survival and length in survival in adults in Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 1998; 84: 677-81.
22. Perloff JK, Hart EM, Greaves SM, et al. Proximal pulmonary arterial and intrapulmonary radiologic features of Eisenmenger syndrome and primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2003; 92: 182-7.
23. Vongpatanasian W, Brickner ME, Hillis LD, et al. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med*. 1998; 128: 745-55.
24. Broberg CS, Uebing A, Cuomo L, et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines. *Heart*. 2007; 93(12): 1599-603.
25. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 1682-87.
26. Perloff JK, Marelli AJ, Miner PD. Risk of stroke in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 1993; 87: 1954-59.
27. DeFilippis AP, Law K, Curtis S, et al. Blood is thicker than water: the management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev* 2007; 15 (1): 31-4.
28. Makaryus AN, Forouzes AS, Johnson M. Pregnancy in the patient with Eisenmenger's syndrome. *MT Sinai J Med*. 2006; 73: 1033-36.
29. Andersson S, Erikson S, Mints M. Hysteroscopic female sterilization with Essure in an outpatient setting. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009; 88: 743-6.
30. Martín JT, Tautz TJ, Antognini JF. Safety of regional anesthesia in Eisenmenger's syndrome. *Reg Anesth Pain Med*. 2002; 27: 509-13.
31. Broberg C, Ujita M, Babu-Narayan S, et al. Massive pulmonary artery thrombosis with haemoptysis in adults with Eisenmenger's syndrome: a clinical dilemma. *Heart*. 2004; 90: 1-4.
32. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al, for the Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's Syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled study. *Circulation*. 2006; 114; 48-54.
33. Giaid A, Yangisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1732-9.
34. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, et al. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and hemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart*. 2005; 91: 1447-52.
35. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J*. 2005; 150: 716.
36. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hyper-

- tension associated with congenital heart disease. *Heart*. 2007; 93: 974-6.
37. Gatzoulis MA, Begghetti M, Galie N, et al. Long-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger's Syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. 2008; 127: 27-32
  38. Langleben D, Hirsh, Shalit M, et al. Sustained Symptomatic, Functional, and Hemodynamic Benefit With the Selective endothelin-a receptor antagonist, sitaxsentan, in patients with pulmonaryarterial hypertension A 1-Year Follow-up Study. *Chest*. 2004; 126: 1377-81.
  39. Chau EMC, Fan KYY, Chow WH. Effects of chronic sildenafil in patients with Eisenmenger's syndrome *versus* idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2007; 120: 301-5.
  40. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, for the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2148-57.
  41. Mukhopadhyay S, Sharma M, Rmakrshnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger's syndrome: a preliminary observational study. *Circulation*. 2006; 114: 1807-10.
  42. Barst RJ, Rubin LJ, Lon WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Eng J Med*. 1996; 334: 296-302.
  43. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long Term Prostacyclin for Pulmonary Hypertension with associated Congenital Heart Defects. *Circulation*. 1999; 99: 1858-65.
  44. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, 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*. 2002; 165: 800-4.
  45. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, 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; 39: 1496-502.



# GENÉTICA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

*Adolfo Baloira Villar, Diana Valverde Pérez*

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una rara enfermedad que en algunos casos tiene un componente familiar. Tras cuatro décadas de búsqueda, en el año 2000 se pudo identificar el gen donde radicaba el origen de esta afección, y correspondía a un receptor de la familia del TGF- $\beta$ , BMPR2. Actualmente se han descrito más de 280 mutaciones en ese gen. En torno a un 80% de pacientes con HAP hereditaria son portadores de alguna de estas mutaciones que también se observan en un 20% de casos no hereditarios. Las mutaciones fundamentalmente producen una disminución de la cantidad final de proteína, es decir, actúan por haploinsuficiencia. Otra rara enfermedad, la telangiectasia hemorrágica hereditaria, cuando presenta una mutación en el gen ALK1, de la misma familia del TGF- $\beta$ , se asocia a HAP.

La vía intracelular de BMPR2 es muy compleja, precisando formar un dímero con BMPR1 y fosforilarse, estimulando unas pequeñas proteínas llamadas Smad que, unidas a cofactores o corepresores, regulan la expresión genética. Cuando esta vía se altera, es posible utilizar otras alternativas, pero su eficiencia en el control de la proliferación celular es claramente inferior. Recientemente se han podido establecer relaciones entre esta vía y citocinas proinflamatorias, lo que complica algo más el proceso pero abre nuevas expectativas. Se han estudiado otras vías en la patogenia de la HAP, sobre todo la serotonina, existiendo algunos polimorfismos con posible importancia en el desarrollo de la enfermedad.

## INTRODUCCIÓN

La HAP es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia estimada en torno a 2-3 casos por millón de habitantes año<sup>(1)</sup>. Ello dificulta notablemente hacer estudios para establecer tendencias familiares. En el año 1954, Dresdale fue el primero en reconocer que podría darse algún tipo de agrupamiento familiar en pacientes con HAP inicialmente etiquetada de primaria<sup>(2)</sup>, al observar que una madre, su hermana y su hijo presentaban hallazgos compatibles con la enfermedad. Entre los años 1957-1974 se siguieron buscando familias en las que más de un miembro padeciera la enfermedad, publicándose varios casos<sup>(3,4)</sup>. Con el fin de conocer más fondo, la incidencia y características de la HAP familiar, Jim Loyd y John Newman crearon una fundación para contactar con familiares de pacientes. Gracias a este esfuerzo se pudieron conocer más familias y, posteriormente, establecer el tipo de herencia. En 1984 publican los resultados de su trabajo donde demuestran que el patrón de transmisión es autosómico dominante<sup>(5)</sup>. Trece años después, Jane Morse y Bill Nichols localizaron un marcador de HAP familiar en el cromosoma 2q31-32<sup>(6)</sup>. Por último, en el año 2000 dos grupos independientes, uno estadounidense y otro internacional, fundamentalmente europeo, localizan las mutaciones en el gen de BMPR2<sup>(7,8)</sup>. Al año siguiente, otro grupo liderado por Richard Trembath demostró que la presencia de mutaciones en el gen que codifica ALK-1, otro receptor que pertenece a la familia del factor transformante del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), era responsable de la HAP asociada a la telangiectasia hemorrágica hereditaria<sup>(9)</sup>.

Aunque inicialmente se estimó una frecuencia de mutaciones en *BMP2* en HAP hereditaria en torno al 50-60% de los casos, actualmente, tras exhaustiva investigación y con nuevas técnicas de secuenciación de genes, esta cifra se aproxima al 80%. En torno a un 20% de pacientes etiquetados como HAP idiopática también tienen alguna mutación en este gen. La estimación de portadores de estas mutaciones en la población general oscila entre el 0,001 al 0,01%<sup>(10)</sup>, es decir, extremadamente infrecuentes.

### **HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR HEREDITARIA**

La hipertensión arterial pulmonar hereditaria (HAPH), anteriormente denominada familiar, muestra unas características histológicas, clínicas y pronósticas muy similares a las encontradas en las formas esporádicas. Es muy difícil dar cifras sobre su incidencia y posiblemente, a medida que se conozcan mejor las alteraciones genéticas de la enfermedad, el porcentaje de pacientes con HAPH se incrementará. En el primer registro realizado en Estados Unidos, un 6% del total de casos eran familiares<sup>(11)</sup> mientras que en el más reciente, realizado en Francia, donde se incluyeron más tipos de HAP, la cifra baja al 3,9%<sup>(12)</sup>. No es fácil obtener datos fiables acerca de la transmisión familiar de la HAP. Todavía es una entidad poco conocida y posiblemente existan casos sin diagnosticar. Un porcentaje muy pequeño de pacientes portadores de mutaciones en *BMP2* refieren antecedentes familiares, quizá por la baja penetrancia con expresión muy variable dentro de la misma familia o por la presencia de mutaciones espontáneas. Pueden existir individuos portadores de la mutación sin ninguna expresión clínica durante varias generaciones. La presencia de mutaciones en *BMP2* sólo supone en torno a un 20% de posibilidades de desarrollar HAP. El mayor registro de familias con al menos dos miembros afectados de HAP pertenece a la Universidad de Vanderbilt. Incluye a unas 100 familias con 3.750 individuos estudiados, existiendo

más de 350 con criterios de HAP. Las seis familias con mayor número de pacientes mostraron un 24,2% de posibilidades de padecer la enfermedad en caso de ser familiar en primer grado de alguien afecto<sup>(13)</sup>. El inicio de los síntomas sucede habitualmente en edades más tempranas que la HAP idiopática. Existe una relación 1,7:1 a favor de las mujeres en la HAPH. Se ha postulado que posiblemente exista una asociación ente el cromosoma X o factores hormonales y la expresión clínica. Otra hipótesis con base experimental es que los fetos varones que presentan la mutación podrían tener defectos en el desarrollo embrionario que darían lugar a mayor número de abortos precoces, de ahí las diferencias en la incidencia. Un estudio de Loyd y cols.<sup>(14)</sup> mostrando que nacen más niñas vivas portadoras obligadas de la mutación va a favor de la anterior hipótesis. Otro aspecto interesante es el de la anticipación genética, es decir, el comienzo más precoz de la enfermedad en las sucesivas generaciones. En el registro estadounidense, la edad media de fallecimiento en la primera generación fue de 45,6 años, en la siguiente 36,3 y, en la última, 24,2<sup>(5)</sup>. Ello implica que debe existir una base biológica para explicar este fenómeno. Existen otras enfermedades en las que también se ha constatado anticipación genética, como la corea de Huntington, síndrome del cromosoma X frágil o la distrofia miotónica. Una repetición expandida de trinucleótidos es la base tanto de la anticipación genética como de la penetrancia incompleta en las dos últimas enfermedades<sup>(15)</sup>. En los pacientes con HAPH no se ha encontrado, por el momento, esta alteración.

No hay diferencias tanto en la sintomatología como en el resto de hallazgos entre las formas hereditarias y esporádicas de HAP. Comparando, los 12 pacientes con HAPH con los otros 175 del estudio del NIH, se observó en los primeros un diagnóstico más precoz desde el inicio de los síntomas (0,68 años *versus* 2,56 años)<sup>(11)</sup> con una supervivencia media similar. Un estudio *postmortem* de los pulmones de 23 pacientes fallecidos por HAPH correspondien-

tes a 13 familias mostró lesiones similares a las descritas en la HAP esporádica<sup>(16)</sup>. En el registro francés se incluyeron 233 pacientes en los que se había estudiado la presencia de mutaciones en BMPR2. Un total de 68 presentaban alguna. Existieron diferencias en cuanto a la edad de presentación (36 años en portadores vs. 46 en los no portadores), los parámetros hemodinámicos eran más graves en los portadores de mutación y sólo un 1,5% de ellos respondieron al test vasodilatador comparado con el 10,3% en los no portadores<sup>(17)</sup>. Es decir, una enfermedad de aparición más temprana y con criterios de mayor gravedad. Es probable que patogénicamente sean dos enfermedades ligeramente diferentes.

### **TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA**

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una enfermedad autosómica dominante que se caracteriza por la aparición de múltiples telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas pulmonares, hepáticas y cerebrales. A lo largo de la vida del paciente se desarrollan de forma repetida hemorragias gastrointestinales, epistaxis y, en algunos casos, HAP. En 1994 se publicó el primer caso con una mutación en el gen que codifica la endoglina, otro miembro de la superfamilia del TGF- $\beta$ , situado en el cromosoma 9<sup>(18)</sup>. La endoglina facilita la unión del TGF- $\beta$  a sus receptores tipos I y II en la membrana celular. Posteriormente se describieron 3 mutaciones en cuatro familias con THH tipo II en otro gen de la familia del TGF- $\beta$ , el que codifica el receptor similar a la cinasa 1 para la activina (ALK1), localizado en el cromosoma 12<sup>(19)</sup>. Las mutaciones en ALK1 parecen ser la causa de la presencia de HAP en estos pacientes. Se ha publicado el caso de un niño que a los 3 meses fue diagnosticado de HAP y posteriormente, a los 8 años, de THH, que presentaba una mutación en el gen de la endoglina. Se comprobó que esta mutación daba lugar a una intensa disminución de la producción de esta sustancia<sup>(20)</sup>. Su padre, sin embargo, era por-

tador de la misma mutación pero no padecía la enfermedad.

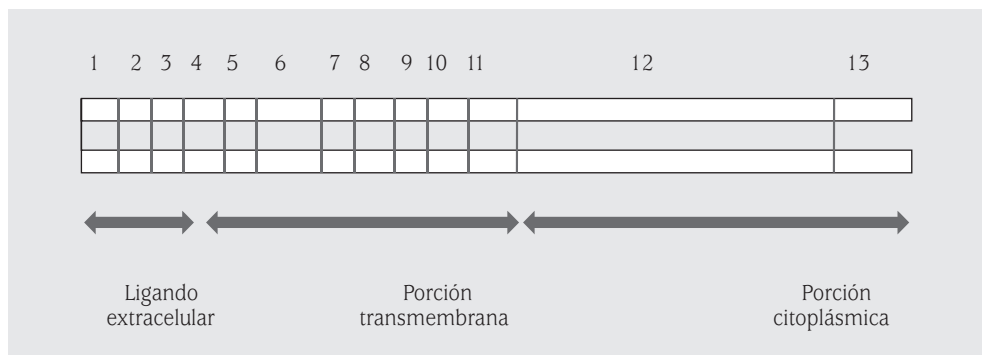
No se ha podido encontrar hasta el momento ninguna vía común entre BMPR2 y ALK1 o endoglina, aunque es posible que la señal intracelular que producen a través de la familia de coactivadores Smad pueda tener algún tipo de interacción<sup>(21)</sup>.

### **MUTACIONES EN BMPR2 EN HAP NO HEREDITARIA**

Desde el descubrimiento de las mutaciones en el gen de BMPR2 en los pacientes con HAPH, se ha intentado conocer si la importancia que podrían tener estas mutaciones en otros tipos de HAP. En el mismo año en que se conoció el gen responsable, se publicó un trabajo realizado en 50 pacientes con HAP esporádica no relacionados en donde se observó que 13 de ellos (26%) presentaban alguna mutación<sup>(22)</sup>. Uno de los estudios más amplios fue realizado en Alemania<sup>(23)</sup> incluyendo a 99 pacientes, de los cuales 11 presentaban mutaciones (11%). Otro estudio hecho en Japón mostró, sobre un total de 30 pacientes, 12 casos con mutaciones (40%)<sup>(24)</sup>. Un trabajo realizado en Finlandia, con una población genéticamente homogénea, encontró sólo 3 casos sobre un total de 26 pacientes analizados (12%)<sup>(25)</sup>. En nuestro país se ha publicado un trabajo con 8 pacientes no relacionados, de los cuales 3 tuvieron mutaciones<sup>(26)</sup>.

La HAP asociada a anorexígenos, sobre todo fenfluramina, es muy probable que precise factores individuales para su desarrollo dada la baja tasa de pacientes expuestos que presentan la enfermedad (un caso por 10 mil). En un estudio francés se observó la presencia de mutaciones en BMPR2 en un 9% de pacientes<sup>(10)</sup>. Un hecho destacable fue que el inicio de la enfermedad se produjo tras un período de exposición a la fenfluramina significativamente más corto que en aquellos que no presentaban mutaciones.

Apenas hay datos en cuanto a cardiopatías congénitas. Un estudio mostró sobre un total de 106 niños y adultos con HAP asociada a



**FIGURA 1.** Estructura del gen que codifica BMPR2.

este tipo de cardiopatías un 6 % de casos con mutaciones en BMPR2<sup>(27)</sup>. Tanto en HAP asociada a esclerodermia, enfermedad tromboembólica crónica como al virus de inmunodeficiencia, no se han detectado mutaciones. Se desconoce lo que sucede con la hipertensión porto-pulmonar.

### ESTRUCTURA DE BMPR2 Y SEÑAL DE TRANSDUCCIÓN

Los receptores tipo 2 de la familia TGF- $\beta$  tienen cuatro dominios funcionales, la parte N-terminal de unión al ligando, una región transmembrana, una región serina/treonina cinasa y el dominio citoplasmático. En el caso de BMPR2, la porción intracitoplásmica es excepcionalmente larga, codificada por el exón 12 del gen. Existe una segunda isoforma generada por una división de este exón 12 que se expresa de forma amplia a nivel del ARNm pero con una función, en lo que se refiere al producto peptídico final, desconocida<sup>(28)</sup>.

BMPR2 está codificado por un gen con 13 exones y aproximadamente 4.000 pares de bases que codifican 1.038 aminoácidos<sup>(29)</sup>. La parte extracelular, es decir, el ligando, está codificada por los exones 1-5 (Fig. 1). Se han encontrado un total de 298 mutaciones localizadas en todos los exones incluido recientemente el 13. De ellas, 122 son pequeñas deleciones o inserciones en lugares con secuencia de baja complejidad o como secundarias a una transición de citosina a timina (C > T) debido

probablemente a deaminación de citosina, algo que sucede de forma espontánea con cierta frecuencia<sup>(30)</sup>. Un total de 85 mutaciones (29%) fueron del tipo sin sentido; 73 (24%), del tipo cambio de sentido; 26 (9%), por ruptura prematura de la secuencia y 19 (6%), duplicaciones o deleciones. Aproximadamente la mitad de las mutaciones afectan a la porción quinasa del gen (exones 6-11). Esta región está compartimentada en 12 subdominios con importancia variable en la unión al trifosfato de adenosina y la transferencia del grupo fosfato. Un lugar frecuente de mutaciones es la posición 491, donde las mutaciones tipo pérdida de sentido dan lugar a la sustitución del residuo de arginina. La desaparición de la interacción entre este residuo y el de ácido glutámico en posición 386 convierte al receptor cinasa en inactivo, aboliendo prácticamente por completo la señal vía Smad<sup>(31)</sup>. Utilizando la técnica de ligazón múltiple se pudo demostrar la presencia de mutaciones en un 28 % de familias con HAPH en las que con las técnicas habituales no se habían detectado<sup>(32)</sup>. No todas las mutaciones tienen la misma importancia. Mutaciones del tipo sin sentido en el dominio citoplasmático no afectan a la activación de la vía Smad (Tabla 1). Como ya se comentó anteriormente, los pacientes con HAP en relación con administración de fenfluramina sólo tienen mutaciones tipo pérdida de sentido en comparación con poco más del 30 % en el caso de la HAPH. El gen de BMPR2 es muy largo,

TABLA 1. Algunas de las mutaciones en BMPR2<sup>(30)</sup>

Localización	Dominio	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido
Exón 1		71C > A	p. A24E
Exón 1		c28C > T	p. T10W
Exón 2-3	Extracelular	77-?_418 + ? del	
Exón 2	Extracelular	c124C > T	p. Q42X
Exón 2	Extracelular	c247G > A	p. G83R
Exón 3	Extracelular	c248G > A	p. G83E
Exón 3	Extracelular	c295T > C	p. C99R
Exón 6	Kinasa	c794A > G	p. E265G
Exón 8	Kinasa	c1019T > C	p. L340P
Exón 9	Kinasa	c1171G > A	p. A391T
Exón 12	Citoplásmico	c2695C > T	p. R899X

con muchos posibles loci potencialmente afectados por mutaciones, incluso en zonas del receptor sin funcionalidad conocida. De manera rutinaria no se estudian algunas de estas zonas que no participan en la traducción genética. El grupo de Machado ha encontrado en la región no traducida 5' una nueva mutación consistente en una doble sustitución que contiene un codón de finalización prematura<sup>(33)</sup>. Algunas mutaciones que aparecen en cardiopatías congénitas y asociadas a derivados de la fenfluramina han mostrado *in vitro* una capacidad de señalización prácticamente similar a la que tiene el receptor normal<sup>(34)</sup>. Esto indica la importancia de secuenciar las zonas no codificantes del gen en todos los casos de HAPF en los que no se haya encontrado ninguna mutación.

El mecanismo por el que las mutaciones en BMPR2 dan lugar a HAP es fundamentalmente haploinsuficiencia, es decir, síntesis disminuida de la proteína en cuestión, con lo que hay un déficit funcional. El grupo de Machado fue el que primero lo propuso, sugiriendo que un 60% de las mutaciones daban lugar a un cese prematuro de la traducción genética<sup>(35)</sup>, confirmándose posteriormente en otros trabajos<sup>(36)</sup>. La consecuencia de la mutación es una proteína alterada, sin función, con lo que el número de receptores eficientes en la superficie celular disminuye. Se ha comprobado que

estas mutaciones impiden en parte el desplazamiento del receptor hacia la superficie, acumulándose en el citoplasma sin posibilidad de unión a su ligando.

Un hecho importante es la baja penetrancia de las mutaciones en BMPR2. Ello implica que deben existir otros factores asociados a ellas, ya sean genéticos o ambientales, para que se desarrolle la enfermedad. Recientemente se ha observado que la penetrancia parece estar modulada por el grado de expresión de BMPR2 no mutado<sup>(37)</sup>. Se ha intentado comparar la HAP con una enfermedad tumoral. Las lesiones plexiformes tienen un desarrollo que no difiere mucho de las neoplasias, con proliferación de células musculares y endoteliales en las arterias pulmonares y disminución de la apoptosis. Algunos estudios han mostrado una proliferación anormal monoclonal de células endoteliales tanto en HAP idiopática como en la asociada a anorexigénos<sup>(38,39)</sup>. En 7 pacientes con HAPH se estudió la posibilidad de que los alelos "normales" de BMPR2 fueran inactivados por las formas mutadas y ello diera lugar a expresión de la enfermedad, siguiendo el modelo de la segunda supresión (*second hit*) de desarrollo tumoral<sup>(40)</sup>. Sin embargo, no se pudo confirmar que la inestabilidad genética con pérdida de funcionalidad en los alelos no mutados tuviera impacto en el desarrollo de las lesiones.

## ESTUDIOS GENÉTICOS EN HAP

Actualmente es posible realizar estudios genéticos en BMPR2, ALK1 y endogлина. Lo más habitual es iniciar el estudio con BMPR2 salvo que el paciente tenga datos de THH. La indicación sería cualquier individuo con antecedentes familiares de HAP o que padezca una HAPi. Deberá informarse siempre al paciente de que, en caso de ser portador de alguna mutación, la enfermedad podría aparecer en otros familiares. Es muy importante estudiar el gen completo. Una vez que está montada la técnica, el precio puede oscilar en torno a 300-500 euros. Es fundamental que se realice en centros con experiencia, dado que no es una práctica clínica habitual. La realización del test implica consejo genético posterior. Se ha discutido mucho sobre el impacto que puede tener en el individuo. Dada la baja penetrancia, es preciso valorar siempre los beneficios de tener una información que puede no llegar nunca a tener consecuencias patológicas y crear angustia innecesaria. Quizá es más importante el estudio genético para descartar posibles candidatos a padecer la enfermedad dentro de familias con HAPH. En niños debe tenerse todavía más cuidado dado que, por el momento, no existe ninguna estrategia que pueda prevenir la enfermedad, lo que haría poco útil conocer si son portadores de alguna mutación

## LA GRAN FAMILIA DEL TGF-β

BMPR2 pertenece a la superfamilia del TGF-β. Las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) son el grupo más numeroso dentro de esta superfamilia, recibiendo su nombre por implicarse inicialmente en el crecimiento y diferenciación de hueso y cartilago. Actualmente sabemos que intervienen en el crecimiento y apoptosis de múltiples tipos celulares tanto mesenquimales como epiteliales, en periodos embrionarios y en tejidos maduros<sup>(41)</sup>. BMPR2 es un receptor del tipo serina/treonina quinasa que precisa formar heterocomplejos con uno de los receptores tipo 1 (ALK-3/BMPR1A, ALK-6/BMPR1B) para iniciar la

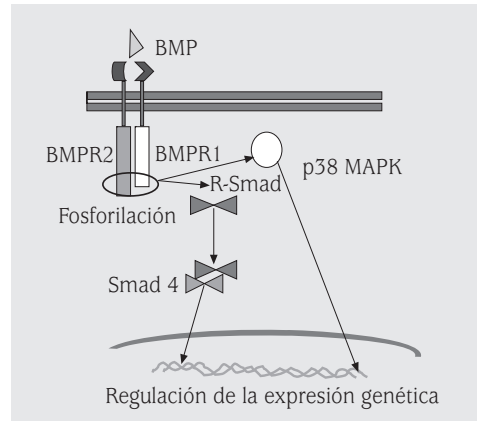


FIGURA 2. Vía de la BMPR2.

señal correspondiente una vez que se ha unido a sus ligandos específicos (BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7 y los factores de crecimiento y diferenciación 5 y 6)<sup>(42)</sup>. Esta unión activa el receptor tipo 1 mediante la fosforilación de una porción proximal intracitoplasmática. Una vez activado el receptor, se inicia la señal citoplásmica mediante la fosforilación del segundo mensajero, que son las proteínas denominadas Smad. Ellas son las responsables de la señal de transducción de la superfamilia del TGF-β (Fig. 2). Existen tres clases funcionales: Smad receptor (R-Smad), Smad comediador (Co-Smad) y Smad inhibidor. Las que resultan fosforiladas son las R-Smad (Smad 1,5 y 8), las cuales deben formar un complejo con Co-Smad y Smad 4 para traslocarse al núcleo e iniciar la transcripción genética<sup>(43)</sup>. La unión de las Smads al núcleo es débil, por lo que se requiere la presencia de co-activadores o co-represores, los cuales van a regular su función. La señal Smad puede reducirse mediante factores reguladores denominados Smurfs y por fosfatasa<sup>(44)</sup>. Las BMP pueden iniciar otras señales independientes de la vía Smad. Se ha demostrado que regulan también la activación de las protein-quinasas activadas por mitógeno (MAPK)<sup>(45)</sup>, entre ellas p38<sup>MAPK</sup>, que también parece tener un papel destacado en otras enfermedades. Existen muchas variables que participan en la regulación de las BMP y un gran número de co-activadores o co-represores,

entre ellos el tipo y densidad de los receptores 1 y 2 disponibles para formar dímeros. Posiblemente, este sea el motivo de la baja penetrancia de la enfermedad y de la especificidad tisular de las BMP. Sobre las células musculares lisas de las arterias pulmonares inducen apoptosis mientras que en las células endoteliales pulmonares favorecen la supervivencia inhibiendo la apoptosis<sup>(46)</sup>. Es posible que las mutaciones en BMPR2 produzcan un incremento de la apoptosis en las células endoteliales, lo cual favorecería la pérdida del lecho capilar pulmonar y obliteración de las áreas más distales, es decir, el inicio de las lesiones que dan lugar a HAP. Se ha descrito recientemente otro mecanismo postranscripcional de regulación de BMPR2 al comprobar que la interleucina-6, a través de la activación de STAT-3, disminuye intensamente la expresión del receptor<sup>(47)</sup>.

BMPR2 está ampliamente expresado. Las células endoteliales de las arterias pulmonares expresan de forma intensa receptores para los diversos miembros de la familia TGF- $\beta$  y proteínas Smad. En la capa media muscular la expresión es mucho menos intensa, independientemente de presentar o no HAP. Sin embargo, las células endoteliales del centro de las lesiones plexiformes apenas expresan receptores para TGF- $\beta$  o proteínas Smad<sup>(48)</sup>, existan o no mutaciones en BMPR2. Es decir, la pérdida de la señal de las citocinas que forman la superfamilia TGF- $\beta$  parece tener un papel muy importante en el desarrollo de HAP favoreciendo la proliferación de células endoteliales. Aunque la expresión de BMPR2 está disminuida en todos los pacientes con HAP, es más intensa en los que presentan mutaciones. Existen diferencias según el tipo de HAP, por ejemplo, es más marcada en los casos con HAP idiopática que asociada a enfermedades del tejido conectivo<sup>(49)</sup>.

Para conocer la importancia que tiene BMPR2 en la génesis de HAP, una posibilidad sería diseñar mediante ingeniería genética ratones *knockout* para este gen. Mediante una cepa transgénica se comprobó que tanto los homo-

cigotos como los heterocigotos presentaban cifras de presión arterial pulmonar significativamente mayores que los controles a los 2 y 7 meses de edad<sup>(50)</sup>. Más del 50% de los homocigotos mostraban cifras por encima de 30 mmHg.

Uno de los efectos de las mutaciones en BMPR2 es romper la vía BMP/Smad y potenciar la vía BMP/MAPK<sup>(51)</sup>. Las mutaciones tipo cambio de sentido pueden originar una sustitución de los residuos de cisteína, tanto en la zona de unión al ligando como en el dominio cinasa, disminuyendo el tráfico de la proteína mutante hacia la superficie celular algo que, a su vez, interfiere con la unión al receptor BMP tipo 1. Por el contrario, las mutaciones en el dominio cinasa que no afectan a residuos de cisteína no son capaces de fosforilar BMPR1, con lo que no se activa la vía Smad. Si las mutaciones afectan a la parte citoplasmática fuera del dominio cinasa se producen dificultades en la señal de transducción vía Smad. El modelo experimental más habitual para estudiar la HAP es mediante la inyección de monocrotalina. En este modelo se pudo comprobar una intensa reducción de la expresión de BMPR1b, BMPR2, y Smad 4, 5, 6 y 8 en los pulmones aunque no en los riñones de las ratas estudiadas a las 4 semanas de la administración de monocrotalina<sup>(52)</sup>. No se observó disminución en los niveles de fosforilación de p38<sup>MAPK</sup>. Cuando se induce HAP por exposición a hipoxia también se observa una disminución significativa de la expresión de BMPR2<sup>(53)</sup>. En este caso no se encontraron cambios en la fosforilación de Smads 1, 5 y 8 y; sin embargo, sí en p38<sup>MAPK</sup>. Esto implica que muy probablemente el mecanismo por el que la hipoxia y la monocrotalina inducen HAP sean diferentes, aunque en ambas están implicadas las BMP. Se ha encontrado otra proteína que interactúa con BMPR2, el receptor para la cinasa-C activada (RACK1)<sup>(54)</sup>. Se trata de una proteína de 31 kDa que se encuentra en el citoplasma celular y se expresa de forma ubicua. Su misión es facilitar interacciones entre proteínas para mejorar las señales intracelulares.

Fundamentalmente, disminuye la proliferación celular. En este estudio se indujeron mediante ingeniería genética cuatro mutaciones en BMPR2, observándose que, aunque no se impedía por completo la unión con RACK1, sí disminuía de forma significativa con lo cual se perdía en parte su capacidad anti-proliferativa. En HAP experimental inducida por monocrotalina, tanto el ARNm como la concentración de RACK1 en las células musculares lisas de las arterias pulmonares disminuyeron de forma significativa. Estos resultados apoyarían el posible papel de la interacción BMPR2-RACK1 en la génesis de la HAP. Otras proteínas importantes son las llamadas Id (inhibidores de la unión al ADN). Están distribuidas en múltiples células y tienen un importante papel en la transcripción genética, impidiendo la unión de factores nucleares a sus dianas. Los pacientes portadores de mutaciones en BMPR2 presentan una disregulación de los genes Id en las células musculares lisas de las arterias pulmonares. Se ha comprobado experimentalmente que esto significa una alteración de la supresión del crecimiento celular por parte de las BMP en las células mutantes<sup>(55)</sup>. Las BMP también pueden unirse a receptores activina tipo II (ActRIIa) cuando existe deficiencia de BMPR2, aunque la señal mediada por esta unión no es comparable a la producida cuando se unen al receptor específico. Transitoriamente se estimulan Smad 1/5/8 vía unión ActRIIa pero a largo plazo sólo persiste la señal vía BMPR2<sup>(56)</sup>. En resumen, la disfunción de la vía BMP/BMPR produce notables alteraciones en la regulación de la proliferación celular vascular pulmonar lo que, unido a factores apropiados, propiciaría la aparición de HAP.

### LA VÍA DE LA SEROTONINA

La serotonina es un jugador de primer orden en la regulación del tono vascular pulmonar. Tiene un efecto importante como estimulante de proliferación de las células musculares lisas de las arterias bronquiales en una vía en la que es crucial el transportador de la

serotonina (TRSE)<sup>(57)</sup>. La presencia de polimorfismos, es decir, variaciones genéticas relativamente frecuentes en la población general, tanto en el gen de la serotonina como en el del TRSE, podrían contribuir al desarrollo de HAP. En 1995 se describió el incremento de la concentración de serotonina plasmática en 16 pacientes con HAP idiopática y en un paciente con una enfermedad de depósito con acúmulo excesivo de serotonina en las plaquetas<sup>(58)</sup>. A nivel experimental se demostró que las células musculares de arteriolas pulmonares de pacientes con HAP en presencia de serotonina proliferaban de una forma significativamente más intensa que las de individuos normales. Si se sometían a hipoxia simultáneamente la proliferación era considerablemente mayor. Se atribuyó este hecho fundamentalmente al TRSE<sup>(59)</sup>.

El gen del TRSE está localizado en el cromosoma 17 locus q11.1-12. Tiene 31 kilobases y consta de 14 exones. La parte promotora del gen puede presentar una variante larga (L) o corta (S) con diferencias notables en cuanto a la eficiencia transcripcional. En un estudio que incluyó a 89 pacientes con HAP grave y 84 controles sanos se observó que en el primer grupo, un 65 % presentaban de forma homocigota la variante larga (LL) mientras que esto sólo sucedía en el 27 % de los controles<sup>(60)</sup>. El grupo de Machado ha estudiado el papel que los polimorfismos en el gen del TRSE tienen en la predisposición y desarrollo de HAP en 528 pacientes<sup>(61)</sup>. De ellos, 133 tenían HAP o mutaciones en BMPR2. No se observaron diferencias en los alelos del gen entre los diferentes grupos lo que hace pensar que este gen no tiene un papel importante en la expresión fenotípica de la enfermedad. Incluso en el sexo, la única variable clara en la incidencia de la enfermedad, tampoco hubo diferencias en relación con los polimorfismos. Dado que no existieron tampoco diferencias en relación con ser portador o no de una mutación en BMPR2, no parece que TRSE tenga algún papel en la penetrancia de la HAP. Otro estudio diseñado para investigar si el alelo L podría implicar un inicio

más precoz y una menor expectativa de vida comparado con el alelo S, sólo encontró lo primero en los pacientes con HAPf y alelo L. Esto no sucedió en los casos con HAP esporádica<sup>(62)</sup>. Quizá ello implique algún tipo de relación entre BMPR2 y serotonina todavía no elucidada. La serotonina entra en el citoplasma merced a la TRSE y allí activa la vía de las MAPK, la cual actúa como estimulante de la proliferación celular. En células musculares lisas de arterias pulmonares se ha observado un potente papel de la serotonina como activador de la vía rho-cinasa, vía que está adquiriendo una gran importancia tanto en la patogenia de la HAP como en posible diana terapéutica<sup>(63)</sup>. Este efecto es opuesto al que realizan las BMPs. Un desequilibrio hacia la vía serotonina-TRSE debido a polimorfismos en este último o bien a la disminución de la señal BMP como consecuencia de mutaciones en BMPR2 podría iniciar las lesiones que darán lugar a HAP.

#### **POLIMORFISMOS EN OTROS GENES**

Se han publicado algunos estudios aislados en general con escaso número de pacientes estudiando polimorfismos en otros genes. Por ejemplo, se comprobó que los pacientes con esclerodermia y HAP tenían de forma significativa diferencias en la presencia de dos polimorfismos de nucleótido único en posición 1.026 y 277 así como en la repetición de un pentanucleótido (CCTTT) en el gen de la sintasa del óxido nítrico (NOs) comparados con los pacientes con esclerodermia sin HAP o controles<sup>(64)</sup>. La actividad transcripcional de la NOs en los fibroblastos a los que se les introdujo este pentanucleótido fue claramente mayor. Nuestro grupo ha comprobado una diferencia significativa en el número de pentanucleótidos entre individuos sanos y pacientes con HAP (datos pendientes de publicación). Los canales del potasio también han suscitado interés. Un trabajo reciente ha mostrado cómo los polimorfismos en la región promotora o traslacional del gen que codifica el canal del potasio Kv1.5 son más frecuentes en las células musculares de las arterias pulmonares de los

pacientes con HAP<sup>(65)</sup>. Un polimorfismo de nucleótido único en una isoforma de los canales no voltaje dependientes del calcio, la TRPC6, está aumentado casi tres veces respecto a la población general en pacientes con HAP<sup>(66)</sup>. Este canal tiene una importante relación con el factor nuclear  $\kappa$ B, fundamental en la transcripción de citocinas proinflamatorias. Se han estudiado diversos polimorfismos en el gen de la endotelina-1, alguno de los cuales, como el G/T K198N, presenta asociación con hipertensión arterial sistémica, sobre todo en individuos obesos. Nuestro grupo ha encontrado en una serie pequeña un posible aumento de la presencia de este polimorfismo en los pacientes con HAP asociada a fibrosis pulmonar (datos no publicados).

#### **CONCLUSIONES**

Al igual que en otras enfermedades crónicas, la genética juega un papel fundamental en la aparición de HAP. Si bien es necesaria la presencia de otros factores exógenos, un terreno preparado por una o varias mutaciones en algunos de los genes que regulan la proliferación de las células musculares de las arterias pulmonares facilitan que se desarrolle la enfermedad y en muchos casos la hacen diferente. No hay duda de que la familia del TGF- $\beta$  y, más concretamente, las BMP son uno de los pilares sobre los que descansa buena parte de la patogenia de la HAP, pero también la vía de la serotonina y algunos de los canales del K<sup>+</sup> y del Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> tienen un papel importante que posiblemente se irá conociendo mejor en los próximos años. Dada la variabilidad en la expresión clínica de algunas de las mutaciones descritas, por el momento es difícil dar consejos genéticos o recomendaciones sobre la realización de estudios a familiares de pacientes con la enfermedad, debiendo ser muy cautos para no crear alarma innecesaria. Será preciso ir desgranando un poco más la intrincada vía de señales que implica TGF- $\beta$  para poder llegar a conocer mejor el riesgo potencial de desarrollo de HAP y, sobre todo, poder hacer algún tipo de prevención, algo que por ahora no es posible.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 1998; 352: 719-25.
2. Dresdale DT, Michtom RJ, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension, including pharmacodynamic observations on pulmonary vascular resistance. *Bull N Y Acad Med*. 1954; 30 (3): 195-207.
3. Melmon KL, Braunwald E. Familial pulmonary hypertension. *N Eng J Med*. 1963; 269: 770-5.
4. Tsagaris TJ, Tikoff G. Familial primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1968; 97: 127-30.
5. Loyd JE, Primm RK, Newman JH. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. *Am Rev Respir Dis*. 1984; 129 (1):194-7.
6. Nicholls WC, Koller DL, Slovis B, et al. Localisation of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet*. 1997; 15: 277-80.
7. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germ-line mutations in BMPR2, encoding a TGF- $\beta$  receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet*. 2000; 26: 81-4.
8. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 737-44.
9. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med*. 2001; 345 (5): 325-34.
10. Humbert M, Deng Z, Simonneau G, et al. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Respir J*. 2002; 20: 518-23.
11. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987; 107: 216-30.
12. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173 (9):1023-30.
13. Austin ED, Loyd JE. Genetics and mediators in pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2007; 28: 43-57.
14. Loyd JE, Butler MG, Foroud TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152 (1): 92-7.
15. Ashley CT Jr, Warren ST. Trinucleotide repeat expansion and human disease. *Annu Rev Genet*. 1995; 29: 703-28.
16. Loyd JE, Atkinson JB, Pietra GG, et al. Heterogeneity of pathologic lesions in familial primary pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1988; 138: 952-7.
17. Sztrymf B, Coulet F, Girerd B, et al. Clinical outcomes of pulmonary arterial hypertension in carriers of BMPR2 mutation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 1377-83.
18. McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, et al. Endoglin, a TGF- $\beta$  binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary hemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 1994; 8: 345-51.
19. Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, et al. Mutations in the activin receptor-like kinase in hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Gen*. 1996; 13: 189-95.
20. Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al. Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation*. 2005; 111(4): 435-41.
21. Fernández LA, Sanz-Rodríguez F, Blanco FJ, et al. Hereditary hemorrhagic telangiectasia, a vascular dysplasia affecting the TGF-beta signaling pathway. *Clin Med Res*. 2006; 4 (1):66-78.
22. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- $\alpha$  family. *J Med Genet*. 2000; 37: 741-5.
23. Koehler R, Grünig E, Pauciulo MW, et al. Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet*. 2004; 41: e127.
24. Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al. BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat*. 2004; 23: 632.
25. Sankelo M, Flanagan JA, Machado RD, et al. BMPR2 mutations have short lifetime expectancy in primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat*. 2005; 26:119-24.
26. Balóira A, Vilariño C, Leiro V, et al. Mutaciones en el gen que codifica BMPR2 en pacien-

- tes con hipertensión pulmonar arterial idiopática. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44 (1): 29-34.
27. Roberts KE, McElroy JJ, Wong WPK, et al. BMPR2 mutations in pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease. *Eur Respir J*. 2004; 24: 371-4.
  28. Liu F, Ventura F, Doody J, Massagué J. Human type II receptor for bone morphogenic proteins (BMPs): extension of the two-kinase receptor model to the BMPs. *Mol Cell Biol* 1995; 15: 3479-86.
  29. Elliot CG. Genetics of pulmonary arterial hypertension: current and future implications. *Sem Respir Crit Care Med*. 2005; 26(4): 365-71.
  30. Machado RD Eickelberg O, Elliot CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio*. 2009; 54: s32-42.
  31. Nishihara A, Watabe T, Imamura T, et al. Functional heterogeneity of bone morphogenetic protein receptor type-II mutants found in patients with primary pulmonary hypertension. *Mol Biol Cell*. 2002; 13: 3055-63.
  32. Aldred MA, Vijaykrishnan J, James V, et al. BMPR2 gene rearrangements account for a significant proportion of mutations in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat*. 2006; 27: 212-3.
  33. Aldred MA, Machado RD, James V, et al. Characterization of the BMPR2 5'-untranslated region and a novel mutation in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 819-24.
  34. Nasim MT, Ghouri A, Patel B, et al. Stoichiometric imbalance in the receptor complex contributes to dysfunctional BMPR-II mediated signalling in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 1683-94.
  35. Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet*. 2001; 68: 92-102.
  36. Cogan JD, Pauciulo MW, Batchman AP, et al. High frequency of BMPR2 exonic deletions/duplications in familial pulmonary arterial hypertension *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174: 590-8.
  37. Hamid R, Cogan JD, Hedges LK, et al. Penetrance of pulmonary arterial hypertension is modulated by the expression of normal BMPR2 allele. *Hum Mut*. 2009; 30: 649-54.
  38. Lee S-D, Shroyer KR, Markham NE, et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 1998; 101: 927-34.
  39. Tuder RM, Radisavljevic Z, Shroyer KR, et al. Monoclonal endothelial cells in appetite suppressant-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:1999-2001.
  40. Machado RD, James V, Southwood M, et al. Investigation of Second Genetic Hits at the BMPR2 Locus as a Modulator of Disease Progression in Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2005; 111: 607-13.
  41. Miyazono K, Maeda S, Imamura T. BMP receptor signaling: transcriptional targets, regulation of signals, and signaling cross-talk. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005; 16: 251-63.
  42. Rosenzweig BL, Imamura T, Okadome T, et al. Cloning and characterization of a human type II receptor for bone morphogenetic proteins. *Pro Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 7632-6.
  43. Shi Y, Massagué J. Mechanisms of TGF- $\beta$  signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell* 2003;113: 685-700.
  44. Chen HB, Shen J, Ip YT, et al. Identification of phosphatases for Smad in the BMP/DPP pathway. *Genes Dev*. 2006; 20: 648-53.
  45. Massagué J, Chen Y-G. Controlling TGF- $\beta$  signaling. *Genes Dev*. 2000; 14: 627-44.
  46. Teichert-Kuliszewska K, Kutryk M, Kuliszewski MA, et al. Bone morphogenetic protein receptor-2 signaling promotes pulmonary arterial endothelial cell survival. Implications for loss-of-function mutations in the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2006; 98: 209-17.
  47. Brock M, Trenkmann M, Gay RE, et al. Interleukin-6 modulates the expression of the bone morphogenetic protein receptor type II through a novel STAT3-microRNA cluster 17/92 pathway. *Cir Res*. 2009; 104: 1184-91.
  48. Richter AM, Yeager ME, Zaiman A, et al. Impaired transforming growth factor- $\beta$  signaling in idiopathic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 1340-8.
  49. Atkinson C, Stewart S, Upton PD, et al. Primary pulmonary hypertension is associated with reduced pulmonary vascular expression of type II bone morphogenetic protein receptor. *Circulation*. 2002; 105: 1672-8.
  50. Hong K, Lee YJ, Lee E, et al. Genetic ablation of the BMPR2 gene in pulmonary endothelium is sufficient to predispose to pulmonary hypertension. *Circulation*. 2008; 118: 722-30.

51. Nishihara A, Watabe T, Imamura T, Miyazono K. Functional heterogeneity of bone morphogenetic protein receptor-II mutants found in patients with primary pulmonary hypertension. *Mol Biol Cell* 2002; 13: 3055-63.
52. Morty RE, Nejman B, Kwapiszewska G, et al. Dysregulated bone morphogenetic protein signaling in monocrotaline-induced arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 1072-8.
53. Takahashi H, Goto N, Kojima Y, et al. Down-regulation of type II bone morphogenetic protein receptor in hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006; 290: L450-L458.
54. Zakrzewicz A, Hecker M, Marsh LM, et al. Receptor for activated C-Kinase 1, a novel interaction partner of type II bone morphogenetic protein receptor, regulates smooth muscle cell proliferation in pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2007; 115: 2957-68.
55. Yang J, Davies RJ, Southwood M, et al. Mutations in bone morphogenetic protein type II receptor cause dysregulation of Id gene expression in pulmonary artery smooth muscle cells. *Cir Res.* 2008; 102: 1212-21.
56. Yu PB, Deng DY, Beppu H, et al. Bone morphogenetic protein (BMP) type II receptor is required for BMP-mediated growth arrest and differentiation in pulmonary artery smooth muscle cells. *J Biol Chem.* 2008; 283: 3877-88.
57. Lee SL, Wang WW, Moore BJ, et al. Dual effect of serotonin on growth of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Cir Res.* 1991; 68 (5): 1362-8.
58. Herve P, Launay JM, Scrobobaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med.* 1995; 99: 249-54.
59. Eddahibi S, Raffestin B, Hamon M, et al. Is the serotonin transporter involved in the pathogenesis of pulmonary hypertension? *J Lab Clin Med.* 2002; 139: 194-201.
60. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 2001; 108: 1141-50.
61. Machado RD, Koehler R, Glissmeyer E, et al. Genetic association of the serotonin transporter in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (7): 793-7.
62. Willers ED, Newman JH, Loyd JE. Serotonin transporter polymorphisms in familial and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173 (7): 798-802.
63. Liu Y, Suzuki YJ, Day RM, et al. Rho kinase-induced nuclear translocation of ERK1/ERK2 in smooth muscle cell mitogenesis caused by serotonin. *Cir Res.* 2004; 95 (6): 579-86.
64. Kawaguchi Y, Tochimoto A, Hara M, et al. NOS2 polymorphisms associated with the susceptibility to pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis: contribution to the transcriptional activity. *Arthritis Res Ther.* 2006; 8 (4): 1-10.
65. Remillard CV, Tigno DD, Platoshyn O, et al. Function of Kv1.5 channels and genetic variations of KCNA5 in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 292: C1837-53.
66. Yu Y, Keller SH, Remillard CV, et al. A functional single-nucleotide polymorphism in the TRPC6 gene promoter associated with idiopathic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2009; 119: 2313-22.

# FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

*Carlos Almonacid Sánchez*

## RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología en la que están involucradas numerosas etiologías y en la que están implicados varios mecanismos. Durante los últimos años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad. En la actualidad el tratamiento se centra en el uso aislado o combinado de prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de la fosfodiesterasa, sin olvidar como última opción el trasplante pulmonar. La estrategia terapéutica actual sigue asociándose a una tasa elevada de mortalidad, así como a un deterioro progresivo hemodinámico y funcional en muchos de los pacientes con HAP. Los progresos obtenidos con las nuevas terapias dirigidas siguen siendo insuficientes, por lo que se requiere un mayor esfuerzo de cara a investigar nuevas estrategias y opciones terapéuticas que mejoren los resultados obtenidos hasta la fecha. En este capítulo vamos resumir las futuras líneas de investigación y posibles opciones terapéuticas.

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una patología en la que están involucradas numerosas etiologías y en la que están implicados varios mecanismos. Durante los últimos años se ha avanzado notablemente en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, siendo la vasoconstricción, la disfunción endotelial y la proliferación de las células musculares lisas de los vasos pulmonares (CMLV) los principales protagonistas de la HAP. Las células endoteliales (CE) juegan un papel fundamental en la etiopatogenia de esta enfermedad, participan

do en la regulación del tono vascular, la homeostasis, la respuesta inflamatoria y angiogénica, así como en los fenómenos de remodelado de la pared vascular. También se sabe que existe un desequilibrio entre los factores que predisponen o que protegen de la vasoconstricción, la división celular y la inflamación. Por otro lado, el descubrimiento de mutaciones genéticas específicas, el reconocimiento de nuevas sustancias vasoactivas y de factores del crecimiento ha abierto nuevas vías de investigación de cara al desarrollo de nuevas terapias<sup>(1)</sup>.

En la actualidad el tratamiento se centra en el uso aislado o combinado de prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina 1 (ARE) o inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IPDE-5), sin olvidar como última opción el trasplante pulmonar. Las nuevas terapias han demostrado una mejoría de los síntomas, de la calidad de vida, de los parámetros hemodinámicos y de la capacidad de ejercicio. Sin embargo, los logros obtenidos en relación al aumento de la supervivencia de los pacientes con HAP son más modestos. Un meta-análisis publicado recientemente pone de manifiesto, que sí que existe un beneficio en la supervivencia de aquellos pacientes que sí recibieron tratamiento con prostanoides, antagonistas de los receptores de la ET-1 o inhibidores de la PDE-5<sup>(2)</sup>. No obstante, estas conclusiones no están exentas de controversia, dado que dos años antes se publicó otro meta-análisis en el que no encontraron mejoría significativa en lo que se refiere a la supervivencia<sup>(3)</sup>.

La estrategia terapéutica actual sigue asociándose a una tasa elevada de mortalidad, así como a un deterioro progresivo hemodinámico y funcional en muchos de los pacientes con HAP.

TABLA 1. **Futuras líneas terapéuticas****Corto plazo**

- Nuevos prostaniodes orales:
  - NS-304
- Nuevos inhibidores de las fosfodiesterasas:
  - Tadalafilo
  - 8MM-IBMX
  - Pumafentrina
- Nuevos antagonistas de los receptores de la endotelina:
  - Macitentan

**Medio-largo plazo**

- Estimuladores de la guanilato ciclasa soluble:
  - Riociguat (BAY 63-2521)
- Activadores de la guanilato ciclasa soluble:
  - YC-1
  - BAY 41-2272
  - BAY 58-2667
  - CFM-1571
  - A-350619
  - HMR-1766
- Inhibidores de la tirosin cinasa:
  - Imatinib
  - Sorafenib
- Análogos de la tetrahidrobiopterina:
  - Sapropterina
- Potenciadores de la transcripción de la eNOS:
  - AVE-3085
  - AVE-9488
- Antagonistas de los receptores de serotonina:
  - Sarprogelato
- Estatinas:
  - Simvastatina
  - Atorvastatina
- Inhibidores de la Rho-cinasa:
  - Fasudil
- Inhibidores de las elastasas
- Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
- Adrenomedulina
- Otros

Los progresos obtenidos con las nuevas terapias dirigidas siguen siendo insuficientes, por lo que se requiere un mayor esfuerzo de cara a investigar nuevas estrategias y opciones terapéuticas

que mejoren los resultados obtenidos hasta la fecha. Los nuevos ensayos clínicos deben mejorar aspectos en su diseño; por un lado, conviene hacer seguimientos a más largo plazo que los actuales y por otro, deben incorporar como objetivo principal el análisis de la supervivencia y no sólo centrarse en las mejoras en la capacidad de ejercicio o de variables hemodinámicas<sup>(4)</sup>.

En este capítulo vamos resumir las futuras líneas de investigación y potenciales opciones terapéuticas en la HAP a corto y a más largo plazo (Tabla 1).

**NUEVOS PROSTANOIDES**

Los prostanoides siguen ocupando un papel muy importante en la terapia de los pacientes con HAP y es muy posible que su importancia no cambie a corto plazo. El gran inconveniente de este tipo de tratamiento suele ser la vía de administración y la vida media de este tipo de fármacos. Por estos motivos se ha trabajado mucho en desarrollar prostanoides que puedan ser administrados por vía oral y con un período más largo de vida media. Hoy en día disponemos de beraprost y treprostnil como prostanoides orales. Los beneficios obtenidos con beraprost no se mantuvieron a partir del noveno mes de tratamiento y, en el caso del treprostnil oral, todavía no disponemos de los resultados del estudio FREEDOM<sup>(5,6)</sup>. El principal problema de estos fármacos son los efectos secundarios que son dosis dependientes, en especial las cefaleas, dolor mandibular y alteraciones digestivas. El NS-304 es un nuevo prostanoide con una vida media de diez horas y se espera que tenga menos efectos secundarios a nivel sistémico que los prostanoides orales disponibles en la actualidad<sup>(7)</sup>.

**NUEVOS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA 1**

Como ya se ha mencionado con detalle en esta obra, la endotelina 1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor y mitógeno de las CMLV. Hasta la fecha se ha aprobado el uso de bosentan, sitaxentan y ambrisentan para el tratamiento de la HAP, siendo estos dos últimos antago-

nistas selectivos del receptor A de la ET-1. En la actualidad es difícil decidir si alguno de estos fármacos es más eficaz que el resto, pero lo que sí aportan los ARE más selectivos son una menor toxicidad y una menor interacción con otros fármacos. En la actualidad se está estudiando en fase III el efecto sobre la morbi-mortalidad, como objetivo principal, de un nuevo y potente ARE tisular –macitentan– (estudio SERAPHIN) en 700 pacientes<sup>(8,9)</sup>.

### NUEVOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Las fosfodiesterasas (PDE) son enzimas encargadas de inactivar el guanosín monofosfato cíclico (GMPc), que es una de las principales moléculas implicadas en la respuesta celular. Existen varios tipos de fosfodiesterasas implicadas en la HAP, la más conocida es la PDE-5, y actualmente está aprobado el uso de su inhibidor, el sildenafil, como terapia para los pacientes con HAP. En la actualidad está en estudio el tadalafil, que es otro inhibidor de la PDE de larga duración más potente. Recientemente se ha publicado con este fármaco un ensayo clínico controlado en 405 pacientes con HP, mostrando su eficacia y seguridad a la dosis de 40 mg/día (PHIRST-1)<sup>(10)</sup>.

Una nueva diana en estudio es la PDE-1, de la que existen tres isoformas que hidrolizan tanto el AMPc como el GMPc. Las isoformas A y B tienen una mayor afinidad por el GMPc. Estas enzimas, en especial las isoformas A y C, se han relacionado con el remodelado de la pared vascular. La utilización en ratas con HAP inducida por monocrotalina o por hipoxia de un inhibidor de la PDE-1C, el 8-metoximetil-isobutil-1-metilxantina (8MM-IBMX), ha demostrado que es capaz de disminuir la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la hipertrofia del ventrículo derecho (HVD). El sildenafil también actúa sobre la isoenzima de la PDE-1 pero no el tadalafil y se desconoce qué relevancia clínica puede tener esta peculiaridad<sup>(11)</sup>.

Pumafentrina es un inhibidor de la PDE 3 y 4. Se ha observado que es eficaz en modelos animales, disminuyendo HVD, el remo-

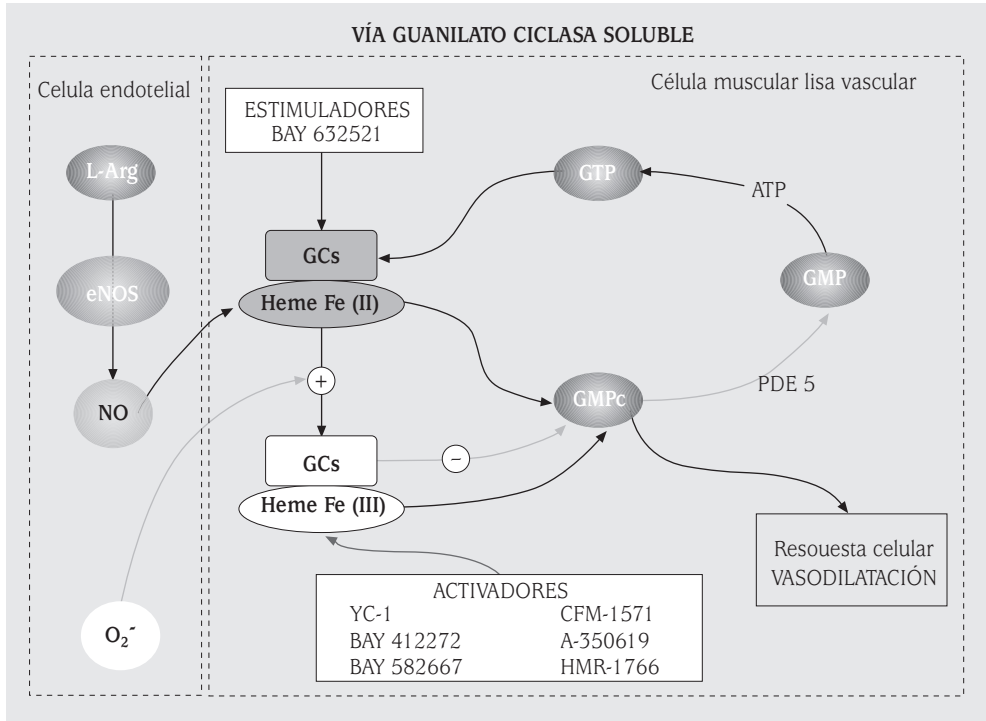
delado vascular y aumentando los niveles de AMPc. Sin embargo, los ensayos realizados con inhibidores de la PDE-3 en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aumenta de forma significativa la tasa de mortalidad, así que es poco probable que sean de utilidad en un futuro en la práctica clínica<sup>(12)</sup>.

### ESTIMULADORES O ACTIVADORES DE LA GUANILATO CICLASA SOLUBLE

La guanilato ciclasa soluble (GCs) es una diana terapéutica que ha suscitado un gran interés en estos últimos años. Para que el óxido nítrico (NO) ejerza su función vasodilatadora debe activar el GMPc mediante la GCs, que es una enzima formada por un grupo hemo-Fe(II). La oxidación del grupo hemo de Fe(II) a Fe(III) desactiva la GCs y, como resultado, el NO, al igual que ocurre con otros vasodilatadores, como el péptido natriurético, pierden su capacidad vasodilatadora<sup>(13)</sup>.

Las investigaciones se centran en dos grandes grupos, los estimuladores y los activadores de la GCs (Fig. 1). Como comentamos previamente, en condiciones normales el NO activa la GCs, uniéndose a su grupo hemo-Fe(II), pero bajo condiciones de estrés oxidativo, los radicales O<sub>2</sub> inactivan la GCs al reducir el grupo hemo de Fe(II) a Fe(III). Los estimuladores actúan preferentemente sobre el grupo hemo-Fe(II) no oxidado, mientras que los activadores aumentan la producción de GMPc actuando preferentemente sobre el grupo hemo-Fe(III). Sobre esta base los estimuladores requieren de la presencia de NO mientras que los activadores de la GCs actúan con independencia del NO. Tanto los activadores como los estimuladores de GCs han demostrado en modelos animales que son capaces de revertir, en mayor o menor grado, el remodelado vascular<sup>(14)</sup>.

Riociguat (BAY 63-2521) es un estimulador oral de la GCs que ha conseguido una reducción del 30% de la RVP, aunque no sólo disminuye la presión de las arterias pulmonares sino que también actúa sobre la circulación sistémica, mejorando el gasto cardíaco. No



**FIGURA 1.** Vía de la guanilato ciclasa soluble (GCs). En condiciones normales el NO activa el GMPc mediante la GCs. Cuando la GCs se oxida por acción de radicales libres pierde su función. Existen activadores de la GCs oxidada que activan el GMPc sin ayuda del NO. Los estimuladores sí necesitan del NO para que la GCs cumpla su función. La activación del GMPc conlleva una respuesta celular. Los PDE-5 degradan el GMPc a GMP, inactivándolo. Para que el GMP se convierta en GTP se requiere de energía en forma de ATP y así de nuevo comenzar el ciclo. eNOS: óxido nítrico sintetasa. NO: óxido nítrico. O<sub>2</sub><sup>-</sup> radicales super-óxido. GMPc: guanosín monofosfato cíclico. GMP: guanosín monofosfato. GTP: guanosín trifosfato. PDE 5: inhibidores de la fosfodiesterasa 5. ATP: adenosín trifosfato.

obstante, el efecto sistémico desaparece tras varios meses de tratamiento<sup>(15,16)</sup>.

Próximos estudios con riociguat controlados con placebo incluyen el estudio CHEST-1, en el que participarán 270 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC) durante 16 semanas evaluando la capacidad de ejercicio. Por otro lado, el estudio PATENT-1 incluirá a 460 pacientes con HAP, evaluando el mismo objetivo principal anteriormente mencionado tras 12 semanas de tratamiento con riociguat.

El primero de los activadores que se desarrolló fue el YC-1 y, basándose en su estructura, se han desarrollado nuevas moléculas

como el BAY 41-2272. Comparado con sildenafil BAY 41-2272 demostró que sus efectos eran más intensos y duraderos, disminuyendo la PAP y la RVP. BAY 41-2272 también tenía un efecto sinérgico combinado con NO, aumentando y prolongando la respuesta vasodilatadora en las arterias pulmonares. BAY 58-2667 es otro activador que no necesita de la presencia del grupo hemo reducido para activar la GCs y, además, produce un efecto sinérgico, más que aditivo, cuando se combina con NO. BAY 41-2272 y BAY 58-2667 han demostrado que pueden revertir la HAP inducida por monocrotalina en ratas, encontrando que reducía la PAP media, la HVD y el

remodelado vascular. Una ventaja de estos nuevos fármacos es que pueden ser administrados por vía oral y con un vida media de hasta 12 horas. Los datos de que disponemos de los ensayos realizados hasta el momento indican un adecuado perfil de seguridad y una buena tolerancia por parte del paciente. Otros activadores en estudio son el CFM-1571, el A-350619 y el HMR-1766<sup>(17)</sup>.

### INHIBIDORES DE LA TIROSÍN-CINASA

El remodelado vascular, como ya se ha mencionado, juega un papel muy importante en la fisiopatología de la HAP. Explicado de forma sencilla, el remodelado consiste en la proliferación incontrolada mediada por factores de crecimiento de las CMLV, miofibroblastos y CE. En la HAP, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se ha relacionado con la disfunción y proliferación de las CMLV y CE. Existen otras patologías en las que también se observa un crecimiento celular incontrolado, como es el caso de las neoplasias, en las que ya desde hace varios años se vienen utilizando terapias dirigidas contra los receptores transmembrana tirosín-cinasa (TK)<sup>(18)</sup>. El PDGF también ejerce su función a través de un receptor tipo TK y, tanto en modelos animales como en humanos con HAP, se ha visto una regulación al alza de estos receptores. Es por ello que los inhibidores de la tirosin-cinasa (TKI) se han posicionado como una de las más prometedoras opciones terapéuticas en el tratamiento de la HAP<sup>(18)</sup>.

El imatinib es uno de los primeros TKI que comenzó a utilizarse en los pacientes con leucemia mielógena crónica ya que actúa sobre el receptor TK BCR-ABL, que está involucrado en la patogenia de esta enfermedad. Imatinib también actúa sobre el receptor TK del PDGF, lo que le confiere un potencial efecto beneficioso sobre el remodelado vascular y justifica su uso en los pacientes con HAP. En modelos animales de HTA inducida por monocrotalina o hipoxia, imatinib demostró que era capaz de revertir completamente la prolifera-

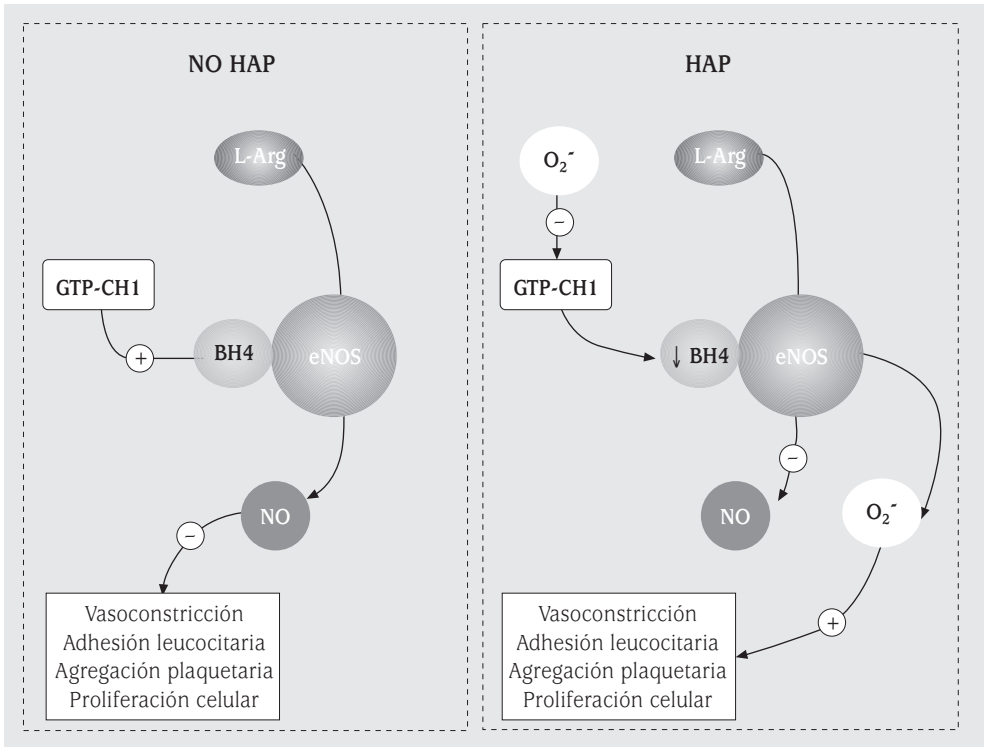
ción celular en los vasos pulmonares, reducir la HVD y la presión en el ventrículo derecho, aumentando el gasto cardiaco<sup>(19)</sup>.

Imatinib se ha probado en casos aislados de pacientes con HAP severa y ha demostrado beneficios en la clase funcional, la capacidad de ejercicio y parámetros hemodinámicos. No obstante, no todos los pacientes responden de una forma adecuada a este fármaco, habiéndose descrito casos de deterioro acelerado en pacientes con HAP refractaria a otros tratamientos y en los que se utilizó imatinib como uso compasivo<sup>(20,21)</sup>. Por lo tanto, es necesario seguir investigando para comprobar la eficacia de este tratamiento como terapia adyuvante y el perfil de seguridad en este tipo de pacientes, ya que el uso prolongado de imatinib se ha relacionado con disfunción ventricular y fallo cardiaco, lo que puede limitar su uso en la práctica clínica.

Se están estudiando nuevos TKI que sean menos cardiotoxicos. Sorafenib es un TKI múltiple que actúa sobre los receptores 1 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR), el receptor  $\beta$  del PDGF y la cinasa Raf-1. Sorafenib ha demostrado que es capaz de revertir la HAP inducida por hipoxia y/o la inhibición de VEGFR 1 y 2 en modelos animales de HAP. Estamos a la espera de los resultados de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos que se están llevando a cabo<sup>(22)</sup>.

### TETRAHIDROBIOPTERINA Y ÓXIDO NÍTRICO SINTETASA ENDOTELIAL

La tetrahidrobiopterina (BH4) es un cofactor de la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS) que precisa para su síntesis de la GTP-ciclohidrolasa-1 (GTP-CH1). En ratones con una actividad alterada de la GTP-CH1 se ha observado que presentan niveles bajos de BH4 y terminan desarrollando HAP. Esto puede deberse a que sin la BH4 la eNOS no sintetiza NO sino aniones superóxido y empeoran aún más la situación hemodinámica (Fig. 2). Por otro lado, la sobreexpresión de la GTP-CH1 en el endotelio vascular protege a los ratones de desarrollar HAP<sup>(11)</sup>.



**FIGURA 2.** La GTP-CH1 estimula la síntesis de BH4, que es un cofactor necesario para que la eNOS lleve a cabo su función y estimule la síntesis de NO. Los radicales libres (aniones superóxido) inhiben la actividad de la GTP-CH1 y, como consecuencia de ello, disminuye la síntesis de BH4, alterándose la función de la eNOS y favoreciendo que se sinteticen más aniones superóxido en vez de NO. Como consecuencia de estas alteraciones se favorecerían las alteraciones del tono vascular, proliferación celular e inflamación que se ven en los modelos animales de HAP. BH4: tetrahidrobiopterina. NO: óxido nítrico. eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial. GTP-CH1: guanosín trifosfato-ciclohidrolasa-1.

En el ser humano con HAP no se ha detectado una deficiencia o disfunción de la GTP-CH1, sin embargo, sí se ha visto que existen polimorfismos de la GTP-CH1 que se asocian con la disponibilidad de NO. Los pacientes con HAP muestran un aumento de los marcadores de estrés oxidativo y esto puede deberse a una reducción de la BH4 a dihidrobiopterina<sup>(18)</sup>.

La sapropterina es una forma sintética de BH4 que ya se ha utilizado en pacientes con fenilcetonuria. Los estudios demostraron una buena tolerancia de este fármaco por parte de los pacientes, lo que facilita que se comiencen ensayos clínicos con sapropterina en pacientes con HAP.

Los potenciadores de la transcripción de la eNOS, como AVE-3085 y AVE-9488, también están siendo estudiados. Este último ha demostrado que incrementa el contenido vascular de BH4 y revierte el desacoplamiento de la eNOS en modelos animales. Está también por ver si puede existir un sinergismo entre estos compuestos y los suplementos de BH4 o activadores de la GCs.<sup>(23)</sup>

### SEROTONINA

La serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es una monoamina neurotransmisora sintetizada en las neuronas serotoninérgicas en el sistema nervioso central (SNC) y en las célu-

las enterocromafines del tracto gastrointestinal de los animales y del ser humano. La hipótesis serotoninérgica surgió a partir de la aparición de casos de HAP en pacientes tratados con anorexígenos serotoninérgicos (aminox) <sup>(11,24)</sup>. La serotonina estimula la vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas de las arterias pulmonares. En modelos animales se observó que la inhibición del transportador de serotonina (5-HTT) y de los receptores de la serotonina podía inhibir la aparición de HAP. Durante los últimos años se publicaron diversos estudios que relacionaban el sistema serotoninérgico con la aparición de hipertensión pulmonar fundamentalmente a través de los receptores serotoninérgicos, la triptófano hidroxilasa-1 y el 5-HTT <sup>(25)</sup>.

Los receptores serotoninérgicos se encuentran divididos en 7 familias que presentan diferencias estructurales entre sí. Los tipos 5-HT 1A, 5-HT 2A y 5-HT 2B estarían involucrados en la biología de la hipertensión pulmonar. En modelos animales de HAP desencadenada por hipoxia la ausencia de receptores 5-HT 1B y 2B demostró una mejoría de la HVD y un menor grado de remodelado vascular. En ratas con HAP inducida por monocrotalina el bloqueo con sarprogelato del receptor 5-HT 2A inhibía el desarrollo de HAP.

Los estudios en humanos sugieren que el receptor relacionado con el desarrollo de HAP es fundamentalmente el 5-HT 1B. Esto justifica que la ketanserina, que es un antagonista fundamentalmente del receptor 5-HT 2A, haya tenido tan malos resultados en el tratamiento de la HAP <sup>(26)</sup>.

La expresión del gen de la triptófano hidroxilasa-1 (TH1) se encuentra aumentada en las células pulmonares y endoteliales de los pacientes con HAP. En ratones sin el gen de la TH1 y con niveles periféricos bajos de serotonina se observó una inhibición del remodelado vascular pulmonar y la desaparición de la hipoxia inducida por la hipertensión pulmonar. Tanto la hipoxia como el estiramiento mecánico de los vasos aumentan la expresión

de la TH1 y la liberación de serotonina, lo que sugiere que la hipoxia crónica induce la síntesis de la TH1 y la liberación de serotonina. Este neurotransmisor actúa como mitógeno en las arterias pulmonares, lo que contribuye a la aparición de remodelado vascular e hipertensión pulmonar <sup>(11)</sup>.

Los estudios que analizan los polimorfismos del gen promotor del 5-HTT han encontrado que la variante LL confiere susceptibilidad a desarrollar HAP. No obstante, los datos en humanos que analizan el efecto de inhibir el 5-HTT son limitados y, en algunas ocasiones, contradictorios, por lo que se debe seguir investigando <sup>(18)</sup>.

### ESTATINAS

La estatinas, además de bloquear la síntesis de colesterol al inhibir la 3-hidroxi-metilglutaril-CoA-reductasa (HMG-CoA), han demostrado tener propiedades anti-inflamatorias al inhibir las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM1 y ejercer una regulación al alza de la GTP-CH en las células endoteliales, aumentando los niveles de BH4. La simvastatina, además, ha demostrado que también es capaz de inhibir la actividad de las Rho-cinasas 1 y 2 (ROCK 1 y 2) <sup>(27)</sup>.

El uso de simvastatina en modelos animales de HAP desencadenada por hipoxia o monocrotalina se asoció a una reducción del remodelado vascular al disminuir la proliferación y favorecer la apoptosis de las CMLV. La mejoría del remodelado se acompañó de un descenso de la PAP media y del grado de HVD. También produce una regulación a la baja de varios genes inflamatorios y una regulación al alza de la eNOS, inhibidor del ciclo celular p 27 kip 1 y el receptor morfogenético óseo tipo 1a. Sin embargo no se han encontrado resultados positivos en todos los estudios que analizan el uso de estatinas en la HAP, como es el caso de los estudios que utilizaron atorvastatina. Esto sugiere que puedan existir diferencias entre las estatinas <sup>(28)</sup>.

Estudios observacionales abiertos que han utilizado simvastatina en pacientes con HAP

que ya estaban en tratamiento con prostanoideos han encontrado resultados positivos en parámetros hemodinámicos y en el test de la marcha. Los datos obtenidos, tanto *in vitro* como en animales y en humanos, apoyan que se siga investigando en esta línea pero con estudios aleatorizados y controlados con placebo para valorar el valor real que las estatinas puedan tener en el tratamiento de la HAP<sup>(18)</sup>.

### INHIBIDORES DE LA RHO-QUINASA

En el citoesqueleto los receptores Rho activan la proteína serina/treonina cinasa denominada Rho-cinasa. Se ha visto que la Rho y su blanco, la Rho-cinasa, desempeñan un papel importante en la regulación de la presión arterial y en la contracción de la musculatura lisa vascular. Diversos agonistas de los receptores acoplados a la proteína G de la membrana celular (angiotensina II, fenilefrina) activan la Rho (RhoA), que activa la Rho-cinasa. Al activarse la Rho-cinasa por la RhoA se fosforila la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina, favoreciendo la contracción de las células musculares lisas vasculares, la formación de fibras de estrés y la migración celular<sup>(29)</sup>.

La inhibición de la rho-cinasa disminuye la contracción de las CMLV, aumenta la expresión de la eNOS y disminuye la migración de las células inflamatorias. El fasudil es un inhibidor potente y selectivo de la rho-cinasa que en modelos animales demostró que era capaz de disminuir la RVP e incluso revertía el remodelado. En ratas, la combinación de la prostaciclina oral, beraprost y fasudil fue más efectiva que por separado en la reducción de los niveles de presión<sup>(30)</sup>.

En estudios abiertos de pacientes con HAP grave en los que se utilizó fasudil se observó un descenso significativo de la RVP y de la PAP media. También se vio que tenía efectos sobre la circulación sistémica que podrían evitarse mediante la administración inhalada del fármaco<sup>(31)</sup>.

La atorvastatina también es capaz de inhibir las rho-cinasas (ROCK) y el sildenafil tam-

bién puede jugar un papel en la fosforilación de la RhoA y la prevención de su translocación a la membrana plasmática.

### INHIBIDORES DE LA ELASTASA VASCULAR ENDÓGENA

En la HAP se ha observado una fragmentación de la lámina elástica interna de la pared de los vasos como consecuencia de la activación de las elastasa vascular endógena (EVE), quedando la barrera endotelial comprometida. Esta elastasa puede dirigir la degradación de la matriz en la enfermedad a través de la activación de las metaloproteinasas de matriz (MMP), que son una familia de enzimas proteolíticas que se encargan del remodelado de la matriz extracelular y cuya presencia se ha documentado en zonas en las que existe un remodelado vascular. Otros estudios han demostrado que, tanto la EVE como la elastasa leucocitaria, son capaces de liberar mitógenos, como el factor de crecimiento fibroblástico endógeno 2 (FGF-2) de las células musculares lisas y la tenascina C, favoreciendo el remodelado vascular<sup>(32)</sup>.

En modelos animales se ha visto que la inhibición directa de las MMP o de la EVE reduce los niveles de tenascina e induce la apoptosis celular, pérdida de matriz extracelular y la regresión de la hipertrofia de las arterias pulmonares<sup>(33)</sup>. Sin embargo, su uso en la práctica clínica se ha visto retrasado dado el grado de toxicidad asociado, por ello se están investigando otras vías, como aumentar la expresión de los inhibidores endógenos de las elastasas.

### PÉPTIDO INTESTINAL VASOACTIVO (VIP)

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es una hormona polipeptídica producida por muchas estructuras del cuerpo humano. Esta hormona, además de intervenir en el metabolismo del agua y electrolitos, tiene propiedades anti-proliferativas, antiagregantes y vasodilatadoras. Estos efectos son mediados a través de los receptores unidos a la proteína G, VPAC1 y VPAC2. La estimulación de estos receptores

activa las vías de la adenilato ciclasa y la guanilato ciclasa. VIP también induce la síntesis de BH4 que, como ya mencionamos previamente en este capítulo, juega un papel muy importante en el correcto funcionamiento de la eNOS<sup>(54)</sup>.

La ausencia de VIP en ratones se ha asociado a HAP grave, HVD y remodelado vascular que se logró atenuar tras administrar esta hormona durante 4 semanas de tratamiento. Otras investigaciones han puesto de manifiesto que el VIP es un regulador clave de los genes que controlan el remodelado vascular.

Los estudios realizados en pacientes con HAP confirman que la concentración plasmática del VIP está reducida y que la administración de 200 µg de VIP por vía inhalada se asocia con mejoría clínica y hemodinámica. No obstante, un problema que plantea el tratamiento con este péptido es que tiene una vida media muy corta debido a la rápida degradación por las proteasas endógenas. Actualmente se está trabajando en un nuevo método, basado en liposomas, que proporcionaría una liberación mantenida del VIP, facilitando su implantación en la práctica clínica. Estamos a la espera de los resultados de un ensayo clínico que se está llevando a cabo hoy en día y que estudia qué dosis es más efectiva, así como otros parámetros de seguridad y eficacia<sup>(55)</sup>.

## ADRENOMEDULINA

La adrenomedulina (AM) es un péptido hipotensor aislado del feocromocitoma. El gen de la AM es expresado en numerosos tejidos, existiendo altas tasas de transcripción del gen y síntesis del péptido en CMLV y CE<sup>(56)</sup>.

La acción de la AM sobre el tono vascular y la proliferación celular es dependiente del AMPc aunque también puede existir una vía mediada por el NO y el GMPC.

El efecto vasodilatador de la AM es mayor en los vasos pulmonares que en los sistémicos, por lo cual se piensa que tiene un papel en la regulación de la circulación pulmonar. En modelos animales de HAP por hipoxia se observó que el uso de AM reducía la PAP

media, la HVD y además tenía propiedades antiproliferativas<sup>(57)</sup>.

Los estudios realizados en humanos con AM intravenosa demostraron que tenía efectos sobre la RVP, la PAP y la presión arterial sistémica. Los efectos sistémicos no se observaron cuando se administró el fármaco por vía inhalada. Estos datos deben ser confirmados con nuevos estudios a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo<sup>(58)</sup>.

## INFLAMACIÓN E INMUNIDAD

Numerosas evidencias sugieren que existe una relación entre los mecanismos inflamatorios e inmunes en la etiopatogenia de la HAP. Esta hipótesis inflamatoria se apoya en la identificación de infiltrados inflamatorios perivasculares en las lesiones plexiformes compuestos por macrófagos, linfocitos T y B. Estas células inflamatorias pueden ser el origen de una fuente importante de citocinas, quimiocinas y factores del crecimiento que podrían hacer diana en las células endoteliales y contribuir al remodelado de la pared vascular<sup>(11)</sup>.

Las células dendríticas también están implicadas en los fenómenos de inmunidad y se ha encontrado un acúmulo de estas células en las lesiones vasculares de los pacientes con HAP. En los modelos animales de HAP en ratas inducida por monocrotalina se observa que la infiltración por estas células precede los fenómenos de remodelado vascular y las alteraciones hemodinámicas. Se piensa que los TKI, como imatinib, tiene un efecto modulador sobre estas células<sup>(18)</sup>.

Los linfocitos T parece que también pueden tener un papel en la patogenia de esta enfermedad y las investigaciones orientan a que es necesario que el sistema inmune esté intacto para un adecuado control de la proliferación vascular. En ratas sin linfocitos T tratadas con semaxinib (SU-5416), que es un antagonista del VEGF, se observó que desarrollaban HAP grave en condiciones normales de oxígeno, mientras que las que tenían linfocitos T precisaban de una situación de hipoxia para

desarrollar HAP. En pacientes con HAP se ha observado un aumento de los linfocitos T reguladores CD4 + /CD25 + aunque el significado en la patogenia de la HAP de estos hallazgos no está claro. Por otro lado, la estimulación constante con antígenos solubles inhalados induce, a través de los linfocitos Th2, un aumento de la capa muscular de las arterias pulmonares de pequeño y mediano tamaños<sup>(59)</sup>.

En la HAP, además de los infiltrados de las células inflamatorias, se ha descrito a nivel del pulmón la expresión de quimiocinas entre las que destacan la CCL2 (proteína quimioatrayente de monocitos MCP-1) que se ha relacionado con la migración de los monocitos/macrófagos y la proliferación de las CMLV. Los antagonistas de la CCL2 en modelos animales atenúan el remodelado cardiovascular y la infiltración por monocitos del pulmón, aminorando el desarrollo de HAP. Otras quimiocinas que se ha visto que están implicadas la HAP son el CCL5 (RANTES) y CX3CL1 (fractalina)<sup>(40)</sup>.

Varias líneas de investigación también implican como causa de los cambios vasculares a un proceso autoinmune. Se han descrito la existencia de autoanticuerpos dirigidos contra las células endoteliales, fibroblastos y contra el receptor del PDGF en los casos de HAP asociado a esclerodermia. Por otro lado, en la HAP asociada a ciertas enfermedades del tejido conectivo o lupus eritematoso sistémico se pueden beneficiar de un tratamiento inmunosupresor<sup>(11)</sup>.

Sin embargo, aunque la inflamación y los mecanismos autoinmunes juegan un papel en la patogenia de la HAP no queda claro hasta qué punto estos cambios son una consecuencia del desarrollo de la enfermedad.

### OTRAS POTENCIALES DIANAS

Otras vías en investigación sobre potenciales dianas terapéuticas se centran en la proteína morfogenética ósea (BMP) y su receptor (BMPR 2), en el receptor activado proliferador de peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ), en la apolipoproteína E (apoE), en el dicloroacetato, en los facto-

res nucleares de linfocitos T activados y en las células endoteliales progenitoras<sup>(41)</sup>.

### CONCLUSIONES

Es necesario conocer mejor los mecanismos implicados en la patogenia de la HAP para identificar mejor las potenciales dianas terapéuticas y facilitar de ese modo el desarrollo de nuevos fármacos. Las opciones terapéuticas de la HAP son cada día más numerosas, habiéndose identificado en un corto período de tiempo numerosos fármacos que pueden ser efectivos sobre las nuevas dianas identificadas. No obstante, es muy importante realizar un estudio detallado de estas nuevas moléculas y que los ensayos clínicos que se diseñen sean a largo plazo e incorporen los objetivos principales del estudio variables relacionadas con la supervivencia de estos pacientes. Estos datos cobran cada vez más importancia, en especial dado el elevado coste económico del tratamiento y que posiblemente el futuro implique el uso de terapias combinadas múltiples.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Cardiología [Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC)]. *Rev Esp Cardiol*. 2008; 61 (2): 170-84.
2. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30 (4): 394-403.
3. Macchia A, Marchioli R, Marfisi R, et al. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Heart J*. 2007; 153 (6): 1037-47.
4. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus

- document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53 (17): 1573-619.
5. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al; Arterial Pulmonary Hypertension and Beraprost European (ALPHABET) Study Group. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, inpatients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39 (9): 1496-502.
  6. Freedom M. Oral Treprostinil as Monotherapy for the Treatment of Pulmonary Arterial hypertension (PAH) Study NCT00325403.
  7. Kuwano K, Hashino A, Asaki T, et al. 2-[4-[(5,6-diphenylpyrazin-2-yl) (isopropyl)amino]butoxy]-N-(methylsulfonyl) acetamide (NS-304), an orally available and long-acting prostacyclin receptor agonist prodrug. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007; 322 (3): 1181-8. Epub 2007 Jun 1.
  8. Long-Term Extension Study of the SERAPHIN Study, to Assess the Safety and Tolerability of ACT 064992 in Patients With Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension (SERAPHIN OL). Study NCT00667823.
  9. Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macientan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008; 327 (3): 736-45. Epub 2008 Sep 9.
  10. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2009; 119 (22): 2894-903.
  11. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, et al. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther.* 2009; 121 (1): 69-88.
  12. Dony E, Lai YJ, Dumitrascu R, et al. Partial reversal of experimental pulmonary hypertension by phosphodiesterase-3/4 inhibition. *Eur Respir J.* 2008; 31 (3): 599-610.
  13. Schermuly RT, Stasch JP, Pullamsetti SS, et al. Expression and function of soluble guanylate cyclase in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2008; 32 (4): 881-91.
  14. Michelakis ED. Soluble guanylate cyclase stimulators as a potential therapy for PAH: enthusiasm, pragmatism and concern. *Eur Respir J.* 2009; 33 (4): 717-21.
  15. Grimminger F, Weimann G, Frey R, et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009; 33(4): 785-92.
  16. Mittendorf J, Weigand S, Alonso-Alija C, et al. Discovery of riociguat (BAY 63-2521): a potent, oral stimulator of soluble guanylate cyclase for the treatment of pulmonary hypertension. *ChemMedChem.* 2009; 4 (5): 853-65.
  17. Stasch JP, Hobbs AJ. NO-independent, haem-dependent soluble guanylate cyclase stimulators. *Handb Exp Pharmacol.* 2009; 191: 277-308.
  18. Olsson KM, Hoeper MM. Novel approaches to the pharmacotherapy of pulmonary arterial hypertension. *Drug Discov Today.* 2009; 14 (5-6): 284-90.
  19. Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2006; 61 (8): 736.
  20. Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, et al. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med.* 2006; 145 (2): 152-3.
  21. García Hernández FJ, Castillo Palma MJ, González León R, et al. [Experience with imatinib to treat pulmonary arterial hypertension]. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44 (12): 689-91.
  22. Klein M, Schermuly RT, Ellinghaus P, et al. Combined tyrosine and serine/threonine kinase inhibition by sorafenib prevents progression of experimental pulmonary hypertension and myocardial remodeling. *Circulation.* 2008; 118 (20): 2081-90.
  23. Katusic ZS, d'Uscio LV, Nath KA. Vascular protection by tetrahydrobiopterin: progress and therapeutic prospects. *Trends Pharmacol Sci.* 2009; 30 (1): 48-54.
  24. Fanburg BL, Lee SL. A role for the serotonin transporter in hypoxia-induced pulmonary hypertension. *J Clin Invest.* 2000; 105 (11): 1521-3.
  25. Weir EK, Hong Z, Varghese A. The serotonin transporter: a vehicle to elucidate pulmonary hypertension? *Circ Res.* 2004; 94 (9): 1152-4.
  26. MacLean MR. Pulmonary hypertension and the serotonin hypothesis: where are we now? *Int J Clin Pract Suppl.* 2007; 156: 27-31.

27. Xing XQ, Gan Y, Wu SJ, et al. Statins may ameliorate pulmonary hypertension via RhoA/Rho-kinase signaling pathway. *Med Hypotheses*. 2007; 68 (5): 1108-13.
28. Hsu HH, Ko WJ, Hsu JY, et al. Simvastatin ameliorates established pulmonary hypertension through a heme oxygenase-1 dependent pathway in rats. *Respir Res*. 2009; 10: 32.
29. Do E Z, Fukumoto Y, Takaki A, et al. Evidence for Rho-Kinase Activation in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2009.
30. Tawara S, Fukumoto Y, Shimokawa H. Effects of combined therapy with a Rho-kinase inhibitor and prostacyclin on monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 50 (2): 195-200.
31. Jalila J, Lavanderob S, Chiongb M, Ocaranza MP. La vía de señalización Rho/Rho-cinasa en la enfermedad y el remodelado cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 951-61.
32. Cowan KN, Jones PL, Ravinovitch M. Elastase and Matrix Metalloproteinase Inhibitors Induce Regression, and Tenascin-C Antisense Prevents Progression, of Vascular Disease. *J Clin Invest*. 2000; 105: 21-34.
33. Rabinovitch M. Elastase and the pathobiology of unexplained pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (3 suppl): 213s-224s.
34. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R, et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1339-46.
35. Hamidi SA, Prabhakar S, Said SI. Enhancement of pulmonary vascular remodeling and inflammatory genes with VIP gene deletion. *Eur Respir J*. 2008; 31(1): 135-9.
36. Troughton RW, Lewis LK, Yandle TG, et al. Hemodynamic, hormone, and urinary effects of adrenomedullin infusion in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 588-93.
37. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Haemodynamic and hormonal effects of adrenomedullin in patients with pulmonary hypertension. *Heart*. 2000; 84: 653-58.
38. Murakami S, Kimura H, Kangawa K, et al. Physiological significance and therapeutic potential of adrenomedullin in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2006; 6 (2): 125-32.
39. Hall SM, Brogan P, Haworth SG, et al. Contribution of inflammation to the pathology of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension in children. *Thorax*; 2009.
40. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (1 Suppl): S10-9.
41. Newman JH, Phillips JA, Loyd JE. Narrative review: the enigma of pulmonary arterial hypertension: new insights from genetic studies. *Ann Intern Med*. 2008; 148 (4): 278-83.

# RECURSOS EN INTERNET SOBRE HIPERTENSIÓN PULMONAR (HP)

*Francisco Javier García Pérez, Carlos Disdier Vicente, Claudia Valenzuela*

## RESUMEN

La poderosa irrupción, hace algunos años, de Internet ha supuesto una verdadera revolución en el mundo de las comunicaciones. Sus mayores logros han consistido en la difusión global de la información y la democratización del acceso a la misma, así como la posibilidad de interconexión entre individuos muy alejados geográficamente. La medicina, como otras disciplinas científicas, no ha permanecido ajena a este fenómeno y hoy se considera impensable un correcto ejercicio de la práctica médica sin la consulta a Internet.

La hipertensión arterial pulmonar es considerada actualmente como una de las enfermedades de moda, debido al gran volumen generado de publicaciones, protocolos, normativas y ensayos clínicos. Los recursos disponibles en Internet sobre esta patología son abundantes y crecen constantemente, y el propósito de este capítulo es revisarlos en sus aspectos más destacados. Así, nos detendremos, entre otras, en aquellas páginas *web* que nos informen sobre buscadores generales y especializados en bibliografía médica, sociedades y asociaciones médicas interesadas en esta patología, hospitales y centros de referencia en el manejo de los enfermos, y direcciones de entidades y fármacos específicos para su tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

Internet surgió de un proyecto desarrollado en Estados Unidos para apoyar a sus fuerzas militares; tras su creación, empezó a ser utilizado por el gobierno, universidades y otros centros académicos.

Internet ha supuesto una revolución sin precedentes en el mundo de la informática y

de las comunicaciones. Los inventos del telégrafo, teléfono, radio y ordenador sentaron las bases para esta integración de capacidades nunca antes vivida. Internet es, a la vez, una oportunidad de difusión global, un mecanismo de propagación de la información y un medio de colaboración e interacción entre los individuos y sus ordenadores independientemente de su localización geográfica. No obstante, la gran cantidad de información que suministra puede convertirse en un serio problema cuando no es analizada con espíritu crítico y clasificada con criterios rigurosos, por lo que, en ocasiones, la búsqueda de contenidos se convierte en un proceso largo, complejo y poco fiable.

La información necesaria para una correcta práctica médica crece progresivamente y el auge experimentado por Internet ha permitido el acceso a toda la documentación médica indispensable desde todos los rincones del mundo, especialmente aquéllos alejados de los grandes centros hospitalarios, universitarios y de investigación.

La patología que nos ocupa, la hipertensión pulmonar (HP), es una entidad poco frecuente que ha experimentado un vertiginoso desarrollo en los últimos años en sus niveles de conocimiento. Así, la navegación por la *web* permite al personal sanitario, a los pacientes y a sus cuidadores, obtener información actualizada sobre el desarrollo de la enfermedad, su diagnóstico, las posibilidades terapéuticas y las líneas de investigación.

Mediante Internet podemos obtener información sobre "hipertensión pulmonar" a partir de buscadores públicos generales y de portales específicos sobre la enfermedad. La

búsqueda en las bases de datos médicas, como *Medline* o similares, permite seleccionar y adquirir artículos de revistas científicas o libros. El uso del correo electrónico posibilita recibir periódicamente bibliografía actualizada, compartir información y realizar consultas entre médicos y pacientes. A través de *chats*, *blogs*, foros privados de discusión o del mismo correo electrónico personal se puede contactar con grupos de trabajo e investigación para intercambio de inquietudes.

También a través de Internet es factible recibir consejo y apoyo de asociaciones de pacientes, acceder a la información de los centros hospitalarios de referencia, concertar citas con médicos expertos e incluso recibir asesoría jurídica gratuita en caso de sufrir, por ejemplo, esta patología por la ingesta de anorexígenos.

Si introducimos actualmente en Google el término *pulmonary hypertension* nos encontramos con 7.290.000 páginas; una búsqueda similar con el epígrafe en castellano "hipertensión pulmonar" nos ofrece 211.000 páginas *web*.

## RECURSOS EN INTERNET SOBRE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los amplios recursos disponibles en Internet sobre la HP pueden ser clasificados en:

- Buscadores generales.
- Buscadores especializados en bibliografía médica.
- Actualización en la información bibliográfica.
- Asociaciones de pacientes con HP.
- Páginas específicas sobre HP.
- Sociedades médicas interesadas en esta enfermedad.
- Asociaciones de patologías relacionadas con la HP.
- Agencias farmacológicas y bases de fármacos.
- Direcciones de fabricantes y fármacos específicos para la HP.
- Hospitales y centros de referencia.

## Buscadores generales

Un motor de búsqueda es un sistema informático que indexa archivos almacenados en servidores *web* gracias a su *spider*. Un ejemplo son los buscadores de Internet (algunos buscan sólo en la *web* pero otros buscan, además, en noticias, servicios, etc.) cuando se pide información sobre algún tema. Las búsquedas se hacen con palabras clave o con árboles jerárquicos por temas; el resultado de la búsqueda es un listado de direcciones *web* en los que se mencionan temas relacionados con las palabras clave buscadas. Se pueden clasificar en dos tipos:

- a) **Índices temáticos:** son sistemas de búsqueda por temas o categorías jerarquizados (aunque también suelen incluir sistemas de búsqueda por palabras clave). Se trata de bases de datos de direcciones *web* elaboradas "manualmente", es decir, hay personas que se encargan de asignar cada página *web* a una categoría o tema determinado.
- b) **Motores de búsqueda:** son sistemas de búsqueda por palabras clave. Son bases de datos que incorporan automáticamente páginas *web* mediante "robots" de búsqueda en la red.

El mercado actual de los grandes buscadores está dominado por *Google*, *Yahoo* y *Microsoft*; el resto suelen ser portales que remiten a los resultados de otros buscadores, ofreciendo también otro tipo de contenidos. En la tabla 1 se presentan los buscadores más conocidos con sus correspondientes direcciones.

- **Google** ([www.google.es](http://www.google.es)) es el motor de búsqueda en Internet más grande, más famoso y más utilizado. Permite encontrar información en la red de forma rápida y sencilla, con acceso a un índice de más de 8.000 millones de páginas *web* y más de 880 millones de imágenes.
- **Yahoo search** ([www.yahoo.es](http://www.yahoo.es)) es una empresa global de medios radicada en EE.UU., que posee un portal de Internet, un directorio *web* y una serie de servicios, incluido su popular correo electrónico











TABLA 1. **Buscadores generales**

Portales, directorios y buscadores internacionales generales

Buscador	Alcance	Idioma(s)	Dirección
	Global	Inglés Español	Google Buscador que enfoca sus resultados para cada país y a nivel internacional tanto en castellano, catalán, gallego, euskara e inglés: <a href="http://www.google.com/">http://www.google.com/</a>
	Global	Inglés Español	Altavista es un buscador en inglés y español, de grandes características, de la empresa Overture Services, Inc. comprada, a su vez, por Yahoo!: <a href="http://www.altavista.com/">http://www.altavista.com/</a>
	Global	Inglés Español	Yahoo!: <a href="http://www.yahoo.com/">http://www.yahoo.com/</a>
	Global	Inglés Español	Excite: <a href="http://www.excite.com/">http://www.excite.com/</a>
	Global	Inglés	HotBot: <a href="http://www.hotbot.com/">http://www.hotbot.com/</a>
	Global	Inglés	Infoseek: <a href="http://www.infoseek.com/">http://www.infoseek.com/</a>
	Global	Inglés	WebCrawler: <a href="http://www.webcrawler.com/">http://www.webcrawler.com/</a>
	Global	Inglés Español	Lycos: <a href="http://www.lycos.com/">http://www.lycos.com/</a>
	Global	Inglés	Netscape: <a href="http://www.netscape.com/">http://www.netscape.com/</a>
	Global	Inglés	Aol: <a href="http://search.aol.com">http://search.aol.com</a>
	Global	Inglés Español	MSN: <a href="http://search.msn.com/">http://search.msn.com/</a>
	Global	Inglés	Dmoz: <a href="http://www.dmoz.org/">http://www.dmoz.org/</a>
	Global	Inglés	NBCi: <a href="http://www.nbc.com/">http://www.nbc.com/</a>
	Global	Inglés	All The Web: <a href="http://www.alltheweb.com/">http://www.alltheweb.com/</a>
	Global	Inglés	DogPile: <a href="http://thunderstone.go2net.com/texis/websearch/">http://thunderstone.go2net.com/texis/websearch/</a>
	Global	Inglés	Hooting Owl: <a href="http://www.hootingowl.com/index.cfm?u=253&amp;Dir=World/Espa%20/">http://www.hootingowl.com/index.cfm?u=253&amp;Dir=World/Espa%20/</a>

.../...

TABLA 1. **Buscadores generales** (continuación)

Portales, directorios y buscadores internacionales generales			
Buscador	Alcance	Idioma(s)	Dirección
	Global	Inglés	Go: <a href="http://www.go.com/">http://www.go.com/</a>
	Global	Inglés	Celestina: <a href="http://www.celestina.com/USA">http://www.celestina.com/USA</a>
	Global	Inglés	Looksmart: <a href="http://www.looksmart.com/">http://www.looksmart.com/</a> Índice Internacional
	Global	Inglés Español	Ask Jeeves: <a href="http://www.askjeeves.com/">http://www.askjeeves.com/</a> Índice Internacional
	Global	Inglés	Teoma: <a href="http://www.teoma.com/">http://www.teoma.com/</a> Índice Internacional
	Global	Inglés	Xupiter: <a href="http://www.xupiter.com/">http://www.xupiter.com/</a>
	Global	Inglés	Alexa: <a href="http://www.alexa.com/USA">http://www.alexa.com/USA</a>
	Global	Inglés	MyWay: <a href="http://www.myway.com/">http://www.myway.com/</a> Resultados de: Google, Alta Vista, Ask Jeeves, AlltheWeb, LookSmart.
	Global	Inglés	Search.com: <a href="http://www.search.com/">http://www.search.com/</a>
	Global	Inglés	Search the web: <a href="http://www.lop.com/">http://www.lop.com/</a>

Yahoo! En 2004 lanzó su propio buscador basado en una combinación de tecnologías de sus adquisiciones y proporcionando un servicio en el que ya prevalecía la búsqueda de webs sobre el directorio.

- **Live Search** ([www.live.com](http://www.live.com)) de Microsoft (antes MSN Search) ofrece características innovadoras, como la posibilidad de ver resultados de búsqueda adicionales en la misma página y la opción de ajustar de forma dinámica la cantidad de información mostrada para cada resultado obtenido en la búsqueda. También permite al usuario guardar las búsquedas y verlas actualizadas automáticamente en [live.com](http://live.com).

### Buscadores especializados en bibliografía médica

**PubMed Medline:** <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>

PubMed es uno de los servicios de *Medline* más completos y rápidos. Es muy fiable y fácil de usar, con actualizaciones casi permanentes. Está desarrollado por la *National Library of Medicine* de EE.UU. con la colaboración de editores médicos de todo el mundo, y permite el acceso a la indexación de *Medline* y de *Pre-Medline* que incluyen 15 millones de artículos que se publican en más de 4.800 revistas médicas. Se pueden realizar búsquedas de forma intuitiva y potente en un sistema de bús-

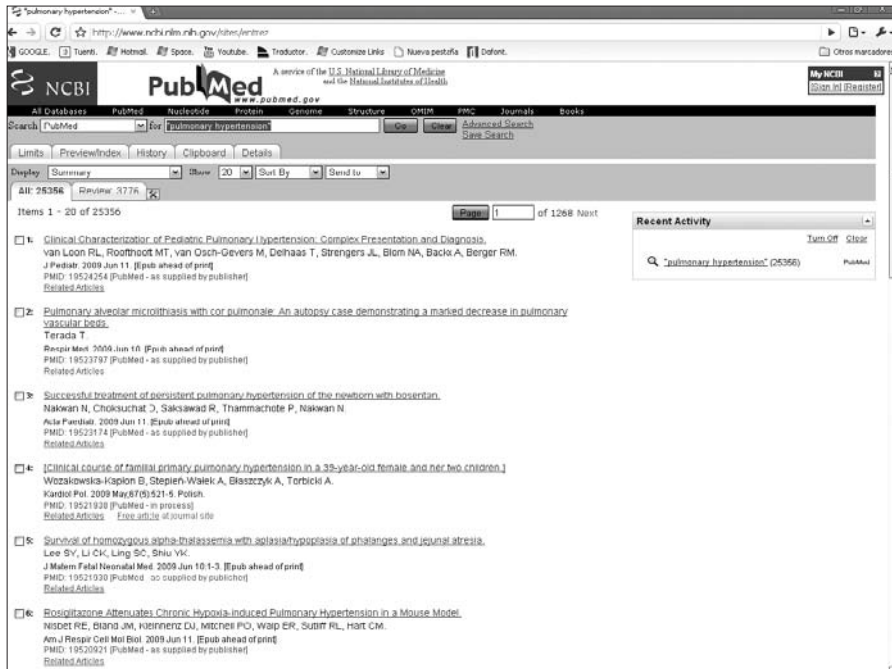


FIGURA 1. Ejemplo de búsqueda en PubMed.

queda avanzada o por palabras, nombres de autores, título de revistas, abreviaturas válidas para *Medline* o por el número de ISSN. Se puede acotar o ampliar la búsqueda mediante los términos AND, OR, NOT, \*. Los resultados de la búsqueda aparecerán en inglés (Fig. 1).

**Medscape:** <http://www.medscape.com/>

Surgió específicamente para Internet. Contiene información abundante y de calidad para médicos y pacientes, publicaciones y artículos en línea, noticias, etc. Para acceder de forma gratuita a todos los servicios de *Medscape* es necesario registrarse. El modo de búsqueda avanzada es también intuitivo y fácil de entender. Pueden encontrarse enlaces, bancos de imágenes y otros recursos con páginas específicas para hipertensión pulmonar: <http://www.medscape.com/resource/pulmonaryhypertension>, así como presentaciones de congresos: <http://www.medscape.com/viewprogram/3266?src=mp>.

**Centers for Disease Control and Prevention (CDC):** <http://www.cdc.gov/search.do>

Es la base de datos de la Agencia del Departamento de Prevención y Control de Enfermedades. Incluye información sobre enfermedades, factores de riesgo, directrices de prevención, estadísticas sobre salud, etc. Los resultados de la búsqueda aparecerán en inglés. Pueden introducirse palabras o frases, separadas por comas. Se pueden filtrar las búsquedas usando AND, OR, NOT o\*.

**Diseases Database:** <http://diseasesdatabase.com/>

Esta base de datos de enfermedades es un índice de referencias cruzadas de enfermedades humanas, signos, síntomas y medicaciones. Esta dirección funciona como el índice de un libro de texto y un portal de búsquedas que incluye enfermedades médicas, semiología, trastornos congénitos, microorganismos y fármacos.

**Embase:** <http://www.embase.com>

Producida por Elsevier, contiene siete millones de citas. Cubre unas 3.500 revistas biomédicas de 110 países, especialmente de Europa. Su actualización es semanal, y es muy potente en información sobre fármacos y toxicología.

**Cochrane Library:** <http://www.cochrane.org>

Revisiones sistemáticas basadas en ensayos controlados y randomizados con meta-análisis sobre intervenciones médicas. Mantenido por la *Cochrane Collaboration* y actualizado cuatro veces al año. Tiene un coste anual.

**Novo|seek:** <http://www.novoseek.com>

Desarrollada por la empresa española Bioalma y disponible de forma gratuita en Internet. Las búsquedas hay que hacerlas en inglés, igual que pasa en PubMed, pero es muy fácil de utilizar y por sus resultados merece la pena probarla.

**Actualización en la información bibliográfica****Amedeo:** <http://www.amedeo.com/medicine/phy.htm>

*Amedeo* es una guía de literatura médica que envía de forma gratuita a sus suscriptores la actualización bibliográfica semanal de las publicaciones seleccionadas por áreas temáticas a través del correo electrónico ([www.amedeo.com/email.php](http://www.amedeo.com/email.php)). A comienzos del 2007, *Amedeo* ya ofrecía información de más de 100 temas (incluida la hipertensión pulmonar). Cuenta con 130.000 suscriptores y es una de las *websites* médicas más populares. Está subvencionada por numerosas compañías farmacéuticas. Su autor, Bernd Sebastian Kamps, es de nacionalidad alemana.

**Asociaciones de pacientes con hipertensión arterial pulmonar**

Entidades sin ánimo de lucro, promueven la difusión y el conocimiento de la patología, promocionan la investigación, ofrecen educación sanitaria y apoyo social e informan de las

terapias disponibles. A continuación se exponen las principales asociaciones españolas, europeas y americanas.

**Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar:** <http://www.hipertensionpulmonar.es/>

Esta asociación española, creada en junio de 2005 y declarada de utilidad pública en noviembre de 2008, trabaja intensamente para difundir conocimientos sobre la enfermedad y sobre las mejores opciones terapéuticas. Realiza actividades periódicas, promueve la relación entre los afectados (mediante foros de opinión) y les suministra atención psicológica y asesoría jurídica (Fig. 2).

**PHA Europe:** [www.phaeurope.org](http://www.phaeurope.org)

Esta asociación, fundada en 2003, pretende aglutinar a todas las asociaciones nacionales europeas sobre hipertensión pulmonar para servir de apoyo a las ya constituidas, así como ayudar al desarrollo de las nuevas, con el fin de promover un estándar europeo de tratamiento y educación sanitaria en la enfermedad. La *PHA Europe* facilita la comunicación e información entre miembros y ofrece soporte social a enfermos y familiares. Otros objetivos que se plantean como asociación son conseguir que los fármacos específicos tan costosos para esta patología estén disponibles para todos los enfermos europeos y servir de mediador entre los organismos políticos, médicos e industria farmacéutica; así como favorecer la investigación para mejorar la calidad de vida de los pacientes con esta enfermedad.

**PHA Pulmonary Hypertension Association:** <http://www.phassociation.org>

Organización sin ánimo de lucro que ofrece apoyo y educación sanitaria a los pacientes con hipertensión pulmonar y promueve la investigación médica en ese ámbito. Fue fundada gracias al estímulo de tres pacientes norteamericanos que querían conocer la situación de otros enfermos con la misma patología en 1990, y cuenta en la actualidad con más de



FIGURA 2. Página web de la asociación española de hipertensión pulmonar.

6.000 miembros. Además de proporcionar información en forma de noticias de prensa (newsletters, <http://www.phassociation.org/Newsletters/index.asp>) y mensajes para todos los miembros, tiene secciones para profesionales médicos y sanitarios interesados en compartir información y avances en la enfermedad, como la PH Doctor (<http://www.phassociation.org/PHDoctor/index.asp>) y la PH Resource Network (<http://www.phassociation.org/PHRN/index.asp>). Ofrece herramientas en línea para la comunicación entre miembros (Messages boards, [http://www.phassociation.org/Message\\_Boards](http://www.phassociation.org/Message_Boards)), para ayudar en la información y educación de la enfermedad. La asociación ha constituido una red de más de cien grupos de apoyo (*Support group network*, [http://www.phassociation.org/Support\\_Groups/index.asp](http://www.phassociation.org/Support_Groups/index.asp)) y receptores voluntarios de llamadas en línea (Helpline, [http://www.phassociation.org/Contact\\_us/index.asp](http://www.phassociation.org/Contact_us/index.asp)) para casos nuevos o enfermos con problemas. Estos voluntarios suelen ser supervivientes a largo plazo de la enfermedad. La PHA tiene contactos con otras organizaciones (Allied organizations, <http://www.phassociation.org/intl/index.aspx>) y realiza actividades de difusión de la enfermedad (PH Awareness Month, [http://www.phassociation.org/Awareness/Awareness\\_Month.asp](http://www.phassociation.org/Awareness/Awareness_Month.asp)).

Finalmente, también colabora promoviendo la investigación (PH research, <http://www.phassociation.org/support/ResearchFunding.asp>). Esta asociación edita cada trimestre desde el año 2002 la revista *Advances in Pulmonary Hypertension* (revista oficial de la asociación de hipertensión pulmonar), de gran interés práctico: [http://www.phassociation.org/Medical/Advances%5Fin%5FPH/article\\_list.asp](http://www.phassociation.org/Medical/Advances%5Fin%5FPH/article_list.asp)

**Otras asociaciones.** En la tabla 2 se detalla información sobre otras asociaciones internacionales.

### Páginas específicas sobre hipertensión arterial pulmonar

**PH Central:** <http://www.Phcentral.org/>

Web dedicada a proporcionar información actualizada sobre hipertensión pulmonar e investigación farmacológica sobre la misma. No requiere suscripción ni ser asociado.

**Phneighborhood:** <http://www.phneighborhood.com/>

Página que ofrece información y apoyo general. Dispone de *chats* y ofrece información sobre aspectos médicos, ensayos clínicos, etc.

**TABLA 2. Nombres y direcciones de las asociaciones de hipertensión pulmonar nacionales y continentales**

Asociación	Idioma	Nombre	Dirección web	Correo
Alemania	Alemán	PHeV [Pulmonare Hypertonie e.V.] (German)	www.phev.de	info@phev.de
Argentina	Español	PHA Argentina		alabro@ffavaloro.org mdiez@ffavaloro.org
Australia	Inglés	PHA Australia	www.phaaustralia.com.au	carme@phaaustralia.com.au
Austria	Inglés	The Children PH (Pulmonary Hypertension) Research Foundation	www.phaaustria.org	office@phaaustria.org
Bélgica	Holandés	Belgium PH vzw [Pulmonale Hypertensie Patientenvereniging]	www.ph-vzw.be	hendrik.ramaker@telenet.be
Bélgica	Francés	HTAP Belgique	www.htap-belgique.be	htapbelgique@hotmail.com
Brasil	Portugués	ABRAF - Associação Brasileira de Amigos e Familiares de Portadores de Hipertensão Arterial Pulmonar	www.respirareviver.org.br/	paulafmenezes@yahoo.com.br
Canada - British Columbia	Inglés	BCPHS [British Columbia Pulmonary Hypertension Society]	www.bcphs.org	lgmccall@shaw.ca
Canada - Manitoba	Inglés	The Manitoba Pulmonary Hypertension Support Group	http://ca.geocities.com/mb_ph_group/	mb_ph_group@yahoo.ca
Canada - New Brunswick	Inglés	New Brunswick Pulmonary Hypertension Society	www.nbphs.org	jgendron@nb.sympatico.ca
Checa, República		Sdruzeni Pacientu s Plicni Hypertenzi		jansapavel@yahoo.com
China	Chino	PHA China	www.phachina.com	phachina@yahoo.com.cn
España	Español	Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar	www.hipertensionpulmonar.es	informacion@hipertensionpulmonar.es
Estados Unidos	Inglés	PHA Pulmonary Hypertension Association	www.phassociation.org	web@phassociation.org
Europa	Inglés	PHA Europe	www.phaeurope.org	info@phaeurope.org
Francia	Francés	HTAP France [Hypertension Arterielle Pulmonaire France]	www.htapfrance.com	secretariat@htapfrance.com
				.....

TABLA 2. Nombres y direcciones de las asociaciones de hipertensión pulmonar nacionales y continentales (continuación)

Asociación	Idioma	Nombre	Dirección web	Correo
Grecia	Griego	PHA-Greece		barlas_phagi@yahoo.gr giannoulis_phagi@yahoo.gr
Holanda	Holandés	PHA-Nederland	www.pha-nl.com	info@pha-nl.nl
Israel	Hebreo	PH Israel [Pulmonary Hypertension Israel]	http://www.phisrael.org.il/	ajberg@gmail.com, iris_tai@netvision.net.il
Italia	Italiano	AIPI [Associazione Iperensione Polmonare Italiana]	www.aipiiitalia.org	pisana.ferrari@aliceposta.it
Italia	Italiano	AMIP [Associazione Malati Iperensione Polmonare]	www.assoamip.net	mproria@tiscalinet.it
Irlanda	Inglés	PHA-Ireland	www.mater.ie/pha-ireland/html/intro.htm	sdoherly@mater.ie
Japón	Japonés	PHA-Japan [Pulmonary Hypertension Association of Japan]	www.pha-japan.ne.jp	m-yukiko@cf6.so-net.ne.jp
México	Español	Asociación Mexicana de Hipertension Arterial Pulmonar (AMHAP)	http://www.asociacionmxhap.org	veronica@asociacionmxhap.org, tomaspulido@asociacionmxhap.org
México	Español	Fundación de Apoyo para la Hipertensión Pulmonar del Sureste, AC (FAHIP)	www.hipertensionpulmonar.org.mx	hapmexico@hotmail.com
Portugal	Portugués	RESPIRAR- APHP	www.aphp.web.pt	maria.j.saraiva@clix.pt
Reino Unido	Inglés	PHA-UK [Pulmonary Hypertension Association (UK)]	www.pha-uk.com	enquiries@pha-uk.com
Sudáfrica	Inglés	South African PH Support Group		david@mweb.co.za
Sudeste asiático		PHA SEA		phasea_phasea@yahoo.com.sg
Suiza	Alemán	Selbsthilfegruppe Schweiz	www.lungenthochdruck.ch	bosshard@lungenthochdruck.ch
Suiza	Francés	HTAP Revivre		monika.sorgemaitre@hcuge.ch
Taiwan	Mandarín	TIPAH	www.tipah.idv.tw	
Turquía	Turco	PHA Turkey	www.PHA-Turkey.com	hamiduk@tinet.net.tr
Venezuela	Español	Fundación Venezolana de Hipertension Pulmonar (FUNDAIRE)	www.fundavhip.org	respiremos@gmail.com

**<http://www.pah-info.com>:** <http://www.pah-info.com/>

Página patrocinada por Actelion, que ofrece información para familiares y pacientes.

### **Sociedades médicas interesadas en esta enfermedad**

#### ***American Heart Association:***

<http://www.americanheart.org/>

Asociación americana de cardiología, fundada en 1924, que tiene por objetivo reducir la incidencia de cardiopatía coronaria, enfermedad cerebral vascular y los factores de riesgo relacionados con estas enfermedades. Realiza inversiones en los ámbitos de la investigación y la educación dirigida al público y profesionales sanitarios. Posee una sección en español. Cuenta con una página dedicada específicamente a la hipertensión pulmonar: [www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4.752](http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4.752)

***American Lung Association:*** <http://www.lungusa.org/>

Es la asociación de voluntariado sanitaria más antigua de Estados Unidos, fundada en 1904 para luchar inicialmente contra la tuberculosis. Su objetivo es la prevención de las enfermedades pulmonares y la promoción de la salud respiratoria. Recibe subvenciones públicas y privadas.

#### ***American College of Chest Physicians:***

<http://www.chestnet.org/>

Órgano de la Sociedad Americana de Cirujanos y Especialistas Médicos en neumología, cardiología, hipertensión, área cardiovascular, cirugía cardiotorácica y cuidados críticos.

#### ***National Heart, Lung, and Blood Institute:***

<http://www.nhlbi.nih.gov/>

El Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (*The National Heart, Lung, and Blood Institute* –NHLBI–) lidera un programa nacional americano sobre enfermedades cardíacas, vasculares, hematológicas, pulmonares y trastornos del sueño. Planifica, diseña y apoya pro-

gramas coordinados de investigación básica, investigación clínica y ensayos clínicos, así como estudios observacionales y proyectos de educación sanitaria.

#### ***National Institutes of Health:***

<http://www.nih.gov/>

Agencia norteamericana del Departamento de la Salud y Servicios Humanos que ofrece recursos de información para el cuidado de la salud e investigación médica. Oferta el servicio *MedlinePlus del National Institutes of Health y U.S. National Library of Medicine*. Trabaja sobre búsquedas en *Medline* y permite el acceso a artículos médicos. Brinda información sobre fármacos, enciclopedia médica ilustrada, tutoriales interactivos para pacientes y noticias sobre salud ([www.nlm.nih.gov/medlineplus/pulmonaryhypertension.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pulmonaryhypertension.html)). En la página <http://clinicaltrials.gov/> se pueden buscar los ensayos actuales registrados sobre hipertensión pulmonar.

#### ***Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR):*** <http://www.separ.es/>

*Web* de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Esta sociedad está compuesta por 10 áreas de trabajo. El área de circulación pulmonar de la SEPAR, junto con el área de circulación de la Sociedad Española de Cardiología tienen un registro en línea que requiere clave de acceso sobre hipertensión arterial pulmonar en España (<http://www.rehap.org/>) (Fig. 3). Ambas sociedades han promovido, elaborado y publicado un documento de consenso que establece en nuestro medio los estándares de calidad adecuados para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar en sus diversas formas de presentación. Además de abordar los aspectos más convencionales de esta patología, el documento introduce pautas de organización asistencial de las unidades de referencia para el abordaje de la HP, incluyendo requisitos mínimos de personal y equipamiento, volumen de actividad, sistemas de información, prestaciones y actividad investigadora. Todo



FIGURA 3. Registro español de hipertensión arterial pulmonar (REHAP).

ello con el fin prioritario de intentar crear circuitos asistenciales eficaces, rigurosos y precisos que ayuden a mejorar la respuesta sanitaria ante esta dramática enfermedad.

**World Health Organization:** <http://www.who.int/>

**Asociación de enfermedades raras:** <http://www.rarediseases.org/>

En su registro, entre más de 1.150 enfermedades raras, figuran la hipertensión pulmonar primaria y, secundaria, con bastante información y enlaces de interés.

#### Asociaciones de trasplantes

- **Organización Nacional de Trasplantes (ONT):** <http://www.ont.es/>  
Organismo coordinador de carácter técnico, perteneciente al Ministerio de Sanidad y Consumo, encargado de desarrollar las funciones relacionadas con la obtención y utilización clínica de órganos, tejidos y células. Su estructura se basa en una organización reticular a tres niveles: coordinación nacional, coordinación autonómica y coordinación hospitalaria. Su principal objetivo es la promoción de la donación altruista con el único fin de que el ciudadano español que necesite un trasplante tenga

las mayores y mejores posibilidades de conseguirlo.

- **American Society of Transplantation:** <http://www.a-s-t.org/>  
Fundada en 1982, engloba a más de 2.800 profesionales dedicados a la investigación, educación, defensa y cuidado de pacientes trasplantados.
- **Second Wind:** <http://www.2ndwind.org/>  
Foro para pacientes trasplantados o en lista de trasplante de pulmón u otros órganos.

#### Asociaciones de patologías relacionadas con la hipertensión pulmonar

**Adult Congenital Heart Association (ACHA):** <http://www.achaheart.org/>

Web dedicada a prestar educación, asistencia y apoyo a los enfermos y médicos que tratan la enfermedad congénita en el adulto.

**Children's Health Information Network: Congenital Heart Disease:** <http://www.tchin.org/>

El objetivo de esta organización es ofrecer información y recursos a los familiares de niños con enfermedades cardíacas congénitas y adquiridas, adultos con cardiopatías congénitas y a los profesionales que trabajan con ellos.

**Scleroderma Foundation:** <http://www.srfcure.org/>

Un espacio para pacientes con esclerodermia, cuidadores y familiares dedicados al apoyo, educación e investigación en la enfermedad. La dirección de la Fundación para la investigación en esclerodermia es <http://www.srfcure.org/srf/home.htm>

**American Academy of Sleep Medicine:** <http://www.aasmnet.org/>

**American Liver Foundation:** <http://www.liverfoundation.org/>

**American Society of Hematology:** <http://www.hematology.org/>

**Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT) Foundation:** <http://www.hht.org/>

**National Organization for Rare Disorders, Inc. NORD:** <http://www.rarediseases.org/>

**Genetics home reference:** <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=pulmonaryarterialhypertension>

#### Agencias farmacológicas y bases de fármacos

**EMA:** <http://www.emea.europa.eu/>

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) es un organismo de la Unión Europea con sede en Londres cuya mayor responsabilidad es la protección y promoción de la salud mediante la evaluación y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario.

**FDA:** <http://www.fda.gov/>

La Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos es la agencia responsable de la protección de la salud pública americana, encargada de certificar la eficacia y seguridad de los fármacos de uso humano y veterinario, productos biológicos, aparatos médicos, productos cosméticos y sustancias que emiten radiación.

**Health Touch: Drug Information:** [http://www.healthtouch.com/level1/p\\_dri.htm](http://www.healthtouch.com/level1/p_dri.htm)

Esta web ofrece información sobre más de 10.000 fármacos, con referencia a la prescrip-

ción, efectos adversos, vías de administración, etc. Debe introducirse el nombre genérico del fármaco de forma total o parcial en inglés.

**Center Watch:** <http://www.centerwatch.com/index.html>

Incluye un listado de ensayos clínicos y de fármacos aprobados por la FDA.

**ClinicalTrials.Gov:** <http://www.clinicaltrials.gov/ct/gui/c/b>

Oferta una base de datos de ensayos clínicos (más de 74.400) desarrollada por los National Institutes of Health, otras agencias federales e industrias privadas.

#### Direcciones de fabricantes y fármacos específicos para la hipertensión pulmonar

**Actelion:** <http://www.actelion.com/>

- Bosentan (Tracleer®): <http://www.tracleer.com/>

**Pfizer:** <http://www.pfizer.es/>

- Sildenafil (Revatio®): <http://www.revatio.com>

- Sitaxentan (Thelin®)

**GSK:** <http://www.gsk.es/>

- Ambrisentan (Volibris®): <http://www.volibris.eu/>
- Epoprostenol (Flolan®): <http://www.flolan-center.com/>, <http://www.flolanresource.com/>, <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=7173>, <http://home.earthlink.net/~dtpchick/flo-fashions/>

**United Therapeutics y Grupo Ferrer:**

<http://www.unither.com/>, <http://www.ferrergrupo.com/>

- Treprostinil (Remodulin®): <http://www.remodulin.com/>

**Bayer Schering Pharma:** <http://www.bayerscheringpharma.es>

- Iloprost (Ventavis™): <http://www.ventavis.com>

#### Bombas de infusión continua

- Bombas para infusión subcutánea mini-med (Treprostinil sc): [www.minimed.com/](http://www.minimed.com/)

- Bombas CADD-Legacy: <http://www.smiths-medical.com/catalog/ambulatory-pumps-sets/cadd-ambulatory-infusion-pumps/cadd-legacy/cadd-legacy-1-pump.html>

#### Hospitales y centros de referencia

- **University of California San Francisco (UCSF) Medical Center:** [http://www.ucsfhealth.org/adult/medical\\_services/heart\\_care/hypertension/index.html](http://www.ucsfhealth.org/adult/medical_services/heart_care/hypertension/index.html)

- **Mayo Clinic:** <http://www.mayoclinic.com/health/heart-disease/HB99999>
- **Cleveland Clinic:** <http://cms.clevelandclinic.org/ccfpulmonary>
- **Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital 12 de octubre:** <http://www.unidadhp12.es/principal/index.htm>  
Esta unidad de referencia nacional tiene su *web* ya operativas y un proyecto de conexión con centros asociados para consultas de pacientes por internet (iclinic).



# LISTA DE ABREVIATURAS

*Neumomadrid 2010*

- AAF:** anticuerpos antifosfolípido.  
**AD:** aurícula derecha.  
**ADN:** ácido desoxirribonucleico.  
**AI:** aurícula izquierda.  
**ALK-1:** pseudorreceptor de la activina-cinasa de tipo 1 (de *Activin receptor-like kinase*).  
**ANA:** anticuerpos antinucleares.  
**AP:** arterias pulmonares.  
**apoE:** apoproteína E.  
**AR:** artritis reumatoide.  
**ARE:** antagonistas de receptores de endotelina.  
**ARNM:** ácido ribonucleico mensajero.  
**BCC:** bloqueantes de los canales de calcio.  
**BMP:** proteína morfogenética ósea (de *bone morphogenetic protein*).  
**BMPR1:** receptor (de tipo) 1 de la proteína morfogenética ósea.  
**BMPR2:** receptor (de tipo) 2 de la proteína morfogenética ósea.  
**BNP:** péptido natriurético cerebral (de *brain natriuretic peptide*).  
**cAMP:** monofosfato cíclico de adenosina (de *cyclic adenosine monophosphate*).  
**CAV-1:** caveolina 1.  
**CCD:** cateterismo cardiaco derecho.  
**cCMP:** monofosfato cíclico de citidina (de *cyclic citidine monophosphate*).  
**CE:** células endoteliales.  
**CF:** clase funcional.  
**CIA:** comunicación interauricular.  
**CIV:** comunicación interventricular.  
**CMLV:** células del músculo liso vascular.  
**CO:** monóxido de carbono.  
**DLCO:** capacidad de difusión del monóxido de carbono (de *carbon monoxide diffusing capacity*).  
**EAV:** escala analógica visual.  
**ECA:** enzima de conversión de la angiotensina.  
**EGF:** factor de crecimiento epidérmico (de *epidermic growth factor*).  
**EMEA:** Agencia Europea de Medicamentos (de *European Medicines Evaluation Agency*).  
**EMTC:** enfermedad mixta del tejido conectivo.  
**eNOS:** óxido nítrico-sintetasa endotelial.  
**EPID:** enfermedad pulmonar intersticial difusa.  
**EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
**ES:** esclerosis sistémica.  
**EScd:** esclerosis sistémica cutánea difusa.  
**EScl:** esclerosis sistémica cutánea limitada.  
**ET-1:** endotelina 1.  
**ETA:** receptor (de tipo) A de la endotelina.  
**ETB:** receptor (de tipo) B de la endotelina.  
**ETC:** enfermedad del tejido conectivo.  
**ETE:** ecocardiografía transesofágica.  
**ETT:** ecocardiografía transtorácica.  
**EVO:** enfermedad venooclusiva.  
**EVOP:** enfermedad venooclusiva pulmonar.  
**FAP:** factor activador de plaquetas.  
**FDA:** *Food and Drug Administration*.  
**FDG:** fluorodesoxiglucosa (18F).  
**FEV<sub>1</sub>:** volumen espiratorio forzado en el primer segundo (de *forced expiratory volume in one [in the first] second*).  
**FEVD:** fracción de eyección del ventrículo derecho.  
**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.  
**FOP:** foramen oval permeable.  
**FPI:** fibrosis pulmonar idiopática.  
**FR:** factor reumatoide.  
**FRy:** fenómeno de Raynaud.

**FVC:** capacidad vital forzada (de *forced vital capacity*).

**GC:** gasto cardiaco.

**GMPc:** monofosfato cíclico de guanosina (de *cyclic guanosine monophosphate*).

**GRAD-T:** gradiente tricuspídeo.

**GTP:** gradiente transpulmonar.

**HAP:** hipertensión arterial pulmonar.

**HAPA:** hipertensión arterial pulmonar relacionada con factores de riesgo o enfermedades asociadas.

**HAPH:** hipertensión arterial pulmonar hereditaria.

**HAPI:** hipertensión arterial pulmonar idiopática.

**HCP:** hemangiomasosis capilar pulmonar.

**HIF-1:** factor inducible por hipoxia 1 (de *hypoxia inducible factor*).

**HO-1:** hemooxigenasa 1.

**HP:** hipertensión pulmonar.

**HPPRN:** hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

**HPTEC:** hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

**H2S:** sulfito de hidrógeno.

**5-HT2b-R:** receptor del transportador de la serotonina.

**HTO:** hematocrito.

**5-HTT:** gen transportador de la serotonina.

**IAo, IM, IP, IT:** insuficiencia aórtica, mitral, pulmonar o tricuspídea.

**IC:** índice cardiaco.

**ICC:** insuficiencia cardiaca congestiva.

**IL-2:** interleucina 2.

**INF- $\gamma$ :** interferón  $\gamma$ .

**IPDE-5:** inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5.

**IRVP:** índice de resistencia vascular pulmonar.

**ISHLT:** *International Society for Heart and Lung Transplantation*.

**iv:** intravenoso.

**Kv:** canales de K<sup>+</sup> regulados por cambios de voltaje.

**LES:** lupus eritematoso sistémico.

**5-LO:** 5-lipooxigenasa.

**MAPK:** proteína-cinasa activada por mitógeno (de *mitogen-activated protein kinase*).

**MMP:** metaloproteasa de matriz (de matrix metalloproteinases).

**NADPO:** dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina oxidasa (de nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase).

**NIH:** *National Institutes of Health*.

**NO:** óxido nítrico.

**NOS:** óxido nítrico-sintetasa.

**NT-proBNP:** parte inactiva N terminal del péptido natriurético cerebral.

**NYHA:** *New York Heart Association*.

**OCD:** oxigenoterapia crónica domiciliaria.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ONT:** Organización Nacional de Trasplantes.

**PaCO<sub>2</sub>:** presión parcial arterial de dióxido de carbono.

**PAD:** presión auricular derecha.

**PAI:** presión auricular izquierda.

**PAI-1:** inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1 (de *plasminogen activator inhibitor-1*).

**PaO<sub>2</sub>:** presión parcial arterial de oxígeno.

**PAP:** presión arterial pulmonar.

**PAPm:** presión arterial pulmonar media.

**PAPd:** presión arterial pulmonar diastólica.

**PAPs:** presión arterial pulmonar sistólica.

**PAS:** presión arterial sistémica.

**PAWP:** presión arterial pulmonar en cuña (de *pulmonary arterial wedge pressure*).

**PCP:** presión capilar pulmonar.

**PDE-5:** fosfodiesterasa de tipo 5 (de phosphodiesterase 5).

**PDGF:** factor de crecimiento derivado de las plaquetas (de *platelet-derived growth factor*).

**PDGF-R:** receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

**PECP:** prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

**PFR:** pruebas de la función respiratoria.

**PGI<sub>2</sub>:** prostaciclina.

**PPAR $\gamma$ :** receptor gamma activado del peroxisoma (de *peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$* ).

**PSP:** presión sistólica pulmonar.

**PSVD:** presión sistólica del ventrículo derecho.

**PT:** potencia transmembrana.

- PVC:** presión venosa central.  
**PVD:** presión ventricular derecha.  
**PVP:** presión venosa pulmonar.  
**Q:** gasto cardiaco.  
**QP:** flujo pulmonar.  
**RACK1:** receptor de la cinasa-C activada (de *receptor for activated C-kinase*).  
**RM:** resonancia magnética.  
**RN:** recién nacido.  
**RPT:** resistencia pulmonar total.  
**RVP:** resistencia vascular pulmonar.  
**RVS:** resistencia vascular sistémica.  
**SAHS:** síndrome de apnea/hipoapnea del sueño.  
**SaO<sub>2</sub>:** saturación arterial de oxígeno.  
**SAT:** síndrome del aceite tóxico.  
**SEC:** Sociedad Española de Cardiología  
**SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.  
**T6M:** prueba de 6 minutos de marcha.  
**TC:** tomografía axial computarizada.  
**TCAR:** tomografía computarizada de alta resolución.  
**TGA:** transposición de grandes arterias.  
**TGF:** factor de crecimiento transformador, d. t., factor de transformación del crecimiento (de *transforming growth factor*).  
**TGF-RII:** receptor 2 del factor de crecimiento transformador.  
**TGFβ<sub>2</sub>:** factor de crecimiento transformador β<sub>2</sub>.  
**THH:** telangiectasia hemorrágica hereditaria.  
**TIMP:** inhibidor tisular de la metaloproteasa de matriz.  
**TLC:** capacidad pulmonar total.  
**TNF-α:** factor de necrosis tumoral α (de tumor necrosis factor-alpha).  
**TxA<sub>2</sub>:** tromboxano A<sub>2</sub>.  
**TxCP:** trasplante cardiopulmonar.  
**TxP:** trasplante pulmonar.  
**UW:** Unidades Word.  
**VC:** capacidad vital (de *vital capacity*)  
**VD:** ventrículo derecho.  
**VEGF:** factor de crecimiento del endotelio vascular (de *vascular endothelial growth factor*).  
**VHB/C:** virus de la hepatitis B/C.  
**VI:** ventrículo izquierdo.  
**VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.  
**VIP:** péptido vasointestinal (de *vasoactive intestinal peptide*).  
**VM:** volumen minuto.  
**VO<sub>2</sub>:** consumo máximo de oxígeno.  
**VP:** volúmenes pulmonares.  
**VPH:** vasoconstricción pulmonar hipóxica.  
**V/Q:** ventilación/perfusión.  
**VTD:** volumen telediastólico.  
**VTS:** volumen telesistólico.



# Índice de autores

---

**Alba García-Baquero, Pilar**

Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa.  
Leganés, Madrid

**Alcolea Batres, Sergio**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.  
Hospital General. Madrid

**Almonacid Sánchez, Carlos**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de  
Guadalajara

**Álvarez-Sala Walther, José Luis**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.  
Madrid

**Baloira Villar, Adolfo**

Coordinador del Servicio de Neumología. Complejo  
Hospitalario de Pontevedra

**de Granda Orive, José Ignacio**

Servicio de Neumología. Hospital Central de Defensa,  
Gómez Ulla. Madrid

**de Miguel Díez, Javier**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid

**de Riva Silva, Marta**

Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia  
Cardiaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital  
Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Díez Piña, Juan Manuel**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de  
Móstoles

**Disdier Vicente, Carlos**

Sección de Neumología. Hospital San Pedro de  
Alcántara. Cáceres

**Fernández Rozas, Inmaculada**

Servicio de Cardiología. Hospital Severo Ochoa.  
Leganés, Madrid

**Flores Segovia, Julio**

Sección de Neumología. Hospital Príncipe de Asturias.  
Madrid

**García Pérez, Francisco Javier**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de la  
Princesa. Madrid

**García-Salmones Martín, Mercedes**

Unidad de Neumología. Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón. Madrid

**Gaudó Navarro, Javier**

Servicio de Neumología. Unidad de Hipertensión  
Pulmonar. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Gómez Sánchez, Miguel Ángel**

Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia  
Cardiaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital  
Universitario 12 de Octubre. Madrid

**González Garrido, Fulgencio**

Servicio de Neumología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

**Hernández Jiménez, Verónica**

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Getafe.  
Madrid

**Jareño Esteban, José Javier**

Servicio de Neumología. Hospital Central de Defensa,  
Gómez Ulla. Madrid

**Jiménez Castro, David**

Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal.  
Madrid

**Juretschke Moragues, María Antonia**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de  
Getafe. Madrid

**Laporta Hernández, Rosalía**

Servicio Neumología. Hospital Universitario  
Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

**Linares Asensio, María Jesús**

Unidad de Neumología. Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón. Madrid

**López García-Gallo, Cristina**

Servicio Neumología. Hospital Universitario  
Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

**Morales Chacón, Beatriz**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.  
Madrid

**Navarrete Isidoro, Olga**

Sección de Neumología. Hospital Príncipe de Asturias.  
Madrid

**Nieto Barbero, María Asunción**

Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.  
Madrid

**Pedraza Serrano, Fernando**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid

**Perpiñá Ferri, Asunción**

Sección de Neumología. Hospital Severo Ochoa.  
Leganés, Madrid

**Pindado Rodríguez, Carlos**

Servicio de Cardiología. Unidad de Insuficiencia  
Cardiaca e Hipertensión Pulmonar. Hospital  
Universitario 12 de Octubre. Madrid

**Ramos Pinedo, Ángela**

Unidad de Neumología. Hospital Universitario  
Fundación Alcorcón. Madrid

**Río Ramírez, María Teresa**

Servicio de Neumología. Hospital Infanta Cristina.  
Parla, Madrid

**Ríos Blanco, Juan José**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz.  
Hospital General. Madrid

**Rodríguez Nieto, María Jesús**

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz-  
Capio. CIBERes

**Sánchez González, Silvia**

Sección de Neumología. Hospital Príncipe de Asturias.  
Madrid

**Sánchez Muñoz, Gema**

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón. Madrid

**Sueiro Bendito, Antonio**

Servicio de Neumología. Unidad de Hipertensión  
Pulmonar. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

**Ussetti Gil, Piedad**

Servicio Neumología. Hospital Universitario  
Puerta de Hierro. Majadahonda, Madrid

**Valenzuela, Claudia**

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de  
La Princesa. Madrid

**Valverde Pérez, Diana**

Departamento de Genética. Facultad de Biología.  
Universidad de Vigo

**Villar Álvarez, Felipe**

Servicio de Neumología. Fundación Jiménez Díaz-  
Capio. CIBERes

**Villegas Fernández, José Francisco**

Servicio de Neumología. Hospital Central de Defensa,  
Gómez Ulla. Madrid

# Índice de materias

---

- A**ctividad física 61, 143
- Adrenomedulina 174, 181
- Altitud 12, 28, 29, 72, 81, 144
- Anomalías protrombóticas 22
- Antagonistas
  - del calcio 50, 56, 57, 62, 123
  - del receptor de la endotelina 64
- Anticoagulación 47, 50, 51, 62, 85, 103, 107, 108, 154-156
- Arteriopatía
  - plexogénica pulmonar 13
  - pulmonar posttrombótica-tromboembólica 15
- Asociaciones de pacientes 143, 186, 190
  
- B**iopsia pulmonar 44, 68, 114
  
- C**alcioantagonistas 47, 51, 56, 61, 85, 155
- Calidad de vida 34, 37, 47, 49, 60, 67, 92, 103, 122, 142, 143, 154, 173, 190
- Canales de potasio 11, 13, 18, 19
- Cardiopatías,
  - congénitas 6, 14, 31-34, 39, 49, 57, 62, 64, 139, 147-151, 153, 155, 157, 159, 163, 165, 195
  - izquierdas 72, 73, 74, 78
- Cateterismo,
  - cardíaco 38, 42, 43, 48, 71, 74, 75, 84, 85, 87, 90, 91, 93, 103, 124, 126, 130, 151, 158, 199
  - derecho 56, 58, 60, 113, 151
- Células inflamatorias 22, 88, 180-182
- Circulación pulmonar 9-11, 19, 21, 27, 63, 73, 89, 91, 100, 117, 144, 148, 156, 181, 194
- Cirugía 3, 61, 63, 87, 91, 92, 103, 105, 108, 109, 121-123, 125, 139, 144, 145, 147, 148, 152, 154, 157, 182, 194, 201
  
- Clasificación,
  - anatómica 28
  - diagnóstica 29
  - fisiopatológica 28
  
- D**igoxina 47, 50, 61, 145
- Disfunción endotelial 9, 12, 13, 15, 16, 20, 21, 22, 88, 100, 149, 173
- Diuréticos 47, 49, 50, 59, 60-62, 156
  
- E**cocardiografía transtorácica (ETT) 103
- Ecocardiograma transtorácico 39, 40, 84, 141
- Electrocardiograma 38, 39, 48, 58, 86, 90, 130, 137, 141
- Embarazo 52, 61, 143-154
- Enfermedad de depósito de glucógeno tipo Ia 115
- Enfermedad,
  - de Gaucher 14, 32, 111, 116
  - de Pompe 115
  - de von Recklinghausen 111, 115
  - pulmonar obstructiva crónica (EPOC) 15, 30, 32, 47, 48, 62, 72, 81, 82, 86-93, 112, 126, 199
  - renal terminal 116
  - veno-oclusiva 65, 67
    - pulmonar 14, 30, 32, 41, 199
- Enfermedades,
  - hematológicas 111, 112
  - metabólicas 115
  - pulmonares intersticiales difusas (EPID) 30, 81-86, 92, 112, 199
  - sistémicas 82, 111, 112, 113
  - tiroides 14, 32, 112, 116
- Enfisema 82, 87-89, 90, 93, 123, 125

Estatinas 66, 174, 179, 180

Estudio/s,

hemodinámico 29, 33, 34, 39, 42, 43,  
138, 141, 142, 151, 152

de reversibilidad 152

genéticos 166

**Fármacos,**

inhalados 135

inhibidores de los receptores de la endote-  
lina 155

subcutáneos 134

Fibrosis 13-15, 27, 41, 72, 82-84, 93-97,  
100, 111, 113-116, 122-124, 169, 199

mediastínica 72, 111, 116

Flujo sanguíneo pulmonar 10, 11, 21

Futuras líneas terapéuticas 174

**Gammagrafía de ventilación/perfusión pul-  
monar (V/Q) 102**

Guanilato ciclasa soluble 174-176

**Hemangiomas capilar pulmonar 14, 31,  
32, 38, 41, 44, 65, 67, 72, 200**

Hipertensión,

arterial pulmonar hereditaria 162, 200

pulmonar hiperkinética 28

pulmonar obstructiva-obliterativa 29

pulmonar pasiva 28, 29, 74, 75

pulmonar primaria o idiopática 29

pulmonar persistente del recién nacido  
14, 32, 200

pulmonar tromboembólica crónica  
(HPTEC) 5, 99, 101, 103, 105, 107, 109

pulmonar reactiva 29, 73, 74

pulmonar vasoconstrictiva 29

Hipoxia alveolar 11, 21, 81, 82, 87, 89, 91, 93

Histiocitosis pulmonar 114

**Infecciones pulmonares 125**

Inhibidores,

de la Elastasa Vasculare Endógena 180

de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) 77

de la fosfodiesterasa tipo 5 47, 64

de la PDE-5 77, 155, 173

de la Rho-quinasa 180

de la tirosín-cinasa 65, 177

Internet 6, 142, 185-187, 189-191, 193,  
195, 197

**Linfangiomiomatosis 30, 111, 112, 114, 115**

**Mutaciones**

en BMPR2 162-165, 167-169

genéticas 20, 21, 23, 100, 173

**Neoplasias 100, 102, 115, 116, 165, 177**

Neurofibromatosis tipo I 115

Nuevos,

antagonistas de los receptores de la endo-  
telina 1 174

inhibidores de la fosfodiesterasa 175

prostanoides 174

Nutrición 9, 143

**Oclusión temporal del defecto 152**

Óxido nítrico sintetasa endotelial 177, 178

Oxigenoterapia 47-49, 61, 62, 83, 85, 89,  
91, 115, 144, 154, 156, 200

**Péptido intestinal vasoactivo (VIP) 174, 180**

Perfusión intravenosa

de corta duración 133

de larga duración 133

Programas de educación al paciente y  
familiares 6, 139, 143

Prostaciclina 9, 11, 13, 18, 19, 51, 55, 63,  
65, 74, 76, 88, 89, 131, 134, 135, 138, 157,  
180, 200

parenteral 131

Prostanoides 47, 61, 63, 65, 76, 92, 105,  
156, 173, 174, 180

Pruebas de tolerancia al ejercicio 41

**Radiografía de tórax 37-39, 84, 90, 141,  
150**

Rechazo agudo 125

Recursos en internet 6, 185-187, 189, 191, 193, 195, 197

Remodelado vascular 11-14, 19-21, 74, 87-89, 93, 99, 100, 106, 107, 140, 149, 175, 177, 179-181

**Sarcoidosis** 14, 15, 30, 32, 72, 82, 83, 85, 86, 95, 96, 111-114, 116, 118, 119

Septostomía auricular 67, 68

Serotonina 11, 13, 18, 19, 22, 23, 88, 161, 168, 169, 174, 178-200

Síndrome

de bronquiolitis obliterante 125, 126

de Eisenmenger 49, 64, 65, 123, 125, 147, 149, 152

Sustancias,

vasoconstrictoras 19, 74

vasodilatadoras 18, 88

**Técnicas quirúrgicas** 104, 121

Telangiectasia hemorrágica hereditaria 12, 23, 161, 163, 201

Test,

de la marcha 38, 41, 49, 57, 124, 130, 142, 151, 155, 180

vasodilatador 38, 43, 44, 152, 163

agudo 43, 44

Tetrahidrobiopterina 174, 177, 178

TGF- $\beta$  23, 161, 163, 166, 167, 169, 170, 171

Tomografía computarizada helicoidal/angio 102

Tono vascular 10, 11, 74, 89, 168, 173, 178, 181

Trasplante 6, 55, 57, 60, 61, 65, 67, 68, 71, 75-77, 83, 84, 87, 89, 91, 92, 105, 113, 114, 117, 118, 121-127, 139, 156, 157, 173, 195, 201

pulmonar 6, 60, 65, 83, 87, 89, 91, 92, 105, 113, 114, 118, 121-127, 157, 173, 201

cardiopulmonar 6, 41, 42, 59, 60, 67, 104, 121-127, 139, 141, 157, 200, 201

Tratamiento,

ambulatorio 136

combinado 55, 61, 65, 157

**Valoración,**

de la severidad 57

hemodinámica 151

no invasiva 149

Vasculopatía,

congestiva pulmonar 15

hipóxica pulmonar 15

Vasoconstricción 9, 11-13, 15, 17-21, 28, 29, 74, 81, 84, 89, 92, 93, 117, 145, 153, 173, 179, 201