

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⁽¹⁾.

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]⁽²⁾.

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⁽³⁾.

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⁽⁴⁾.

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

- Obstrucción de las arterias pulmonares por megacariocitos circulantes⁽⁵⁾.
- Asociación con tromboembolismo pulmonar crónico⁽⁶⁾.
- 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⁽⁷⁾.

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^(8,9).

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⁽¹⁰⁾. 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⁽¹¹⁾.

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⁽¹²⁾.

Sulica y cols.⁽¹²⁾ 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^(14,15).

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⁽¹⁶⁾.

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⁽¹⁷⁾, 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⁽¹⁸⁾.

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⁽¹⁹⁾.

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-

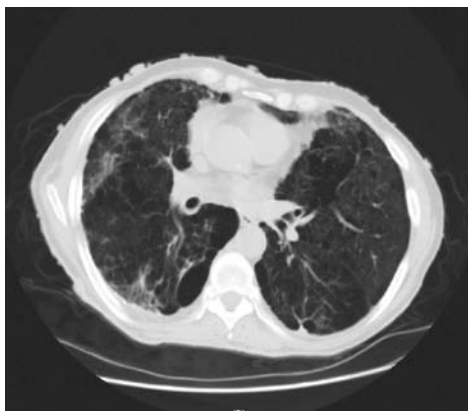


FIGURA 1. Neurofibromatosis con extensa afectación pulmonar.

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

Se han descrito unos pocos casos de hipertensión pulmonar de mecanismo no aclarado^(21,22). 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)⁽²³⁾.

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^(24,25). 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⁽²⁶⁾. 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⁽²⁷⁾.

Enfermedades tiroideas

Se ha encontrado hipertensión pulmonar mediante ecocardiograma en más de un 40 % de pacientes con enfermedad tiroidea (hipo o hipertiroidismo)⁽²⁸⁾. 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⁽²⁹⁾. Asimismo, se ha descrito un caso de enfermedad pulmonar venooclusiva confirmada histológicamente en un paciente con tiroiditis de Hashimoto⁽³⁰⁾. 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⁽³¹⁾. 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^(32,33).

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^(34,35).

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^(36,37).

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⁽⁵⁸⁾. 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⁽⁵⁹⁾. 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.