

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 pulmonar. Se hace hincapié en que, hasta el momento actual, no hay evidencia suficiente como para indicar el llamado tratamiento vasodilatador “específico” en estos casos.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar se caracteriza 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 considerado como un factor de riesgo importante en la patogenia de la hipertensión pulmonar, por ejemplo en las neumo-patías obstructivas y en las restrictivas y en los trastornos asociados con la altitud. La hipoxia alveolar aguda causa una vasoconstricción selectiva en las arteriolas pulmonares y un aumento de la presión vascular pulmonar. Sin embargo, la hipoxia alveolar crónica induce cambios estructurales y funcionales en el sistema vascular^(1,2), 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 “4th 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 trabajo específico para estudiar las formas de hipertensión pulmonar denominadas como “no arteriales”⁽³⁾. Se han incluido aquí, entre otras formas, a la hipertensión pulmonar secundaria a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (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 pulmonar que, a pesar de ser más frecuentes que las arteriales, se han estudiado mucho menos. Además, esa circunstancia no ha sido inconveniente para que en ellas, pese a la ausencia de ensayos clínicos que lo avalen, haya aumentado el uso de fármacos específicos para las formas arteriales.

TABLA 1. Grupo 3 de la clasificación clínica de la hipertensión pulmonar (actualización del “4th 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 4th 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⁽⁴⁾. 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⁽⁵⁾. 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^(6,7). 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^(6,8,9).

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^(10,11). 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⁽¹²⁾.

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- β 1 o *transforming growth factor* β 1)^(13,14). 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^(15,16). 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⁽¹⁷⁾. 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^(18,19), 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^(19,20). En realidad, la prevalencia de la hipertensión pulmonar en la FPI no se conoce con exactitud⁽⁹⁾.

Según los resultados de dos trabajos recientes^(21,22) 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⁽²³⁾, 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 %⁽²⁴⁾ y un 74 % (en los enfermos en una lista de espera de trasplante)^(25,26). 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⁽¹⁷⁾. De hecho, no hay correlación alguna entre la presión arterial pulmonar media (PAPm) y la gravedad de las alteraciones espirométricas^(17,27,28).

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⁽²⁹⁾. 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⁽³⁰⁾.

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⁽³¹⁾. 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⁽³²⁾. 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^(3,33). 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⁽³³⁾. 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 *4th 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⁽³⁾.

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^(3,33). 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⁽³⁴⁾.

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⁽⁵⁾. En muchas EPID se ha utilizado como tratamiento fundamental una combinación de esteroides sistémicos y de fármacos inmunosupresores, como la azatioprina o la ciclofosfamida⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. Sin embargo, hay muy pocos datos, en ocasiones incluso contradictorios, sobre la acción terapéutica de los inmunosupresores en la hipertensión pulmonar de las EPID^(38,39).

En realidad, a diferencia de lo que ocurre en la hipertensión arterial pulmonar del grupo 1 de la clasificación clínica⁽³⁾, 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-

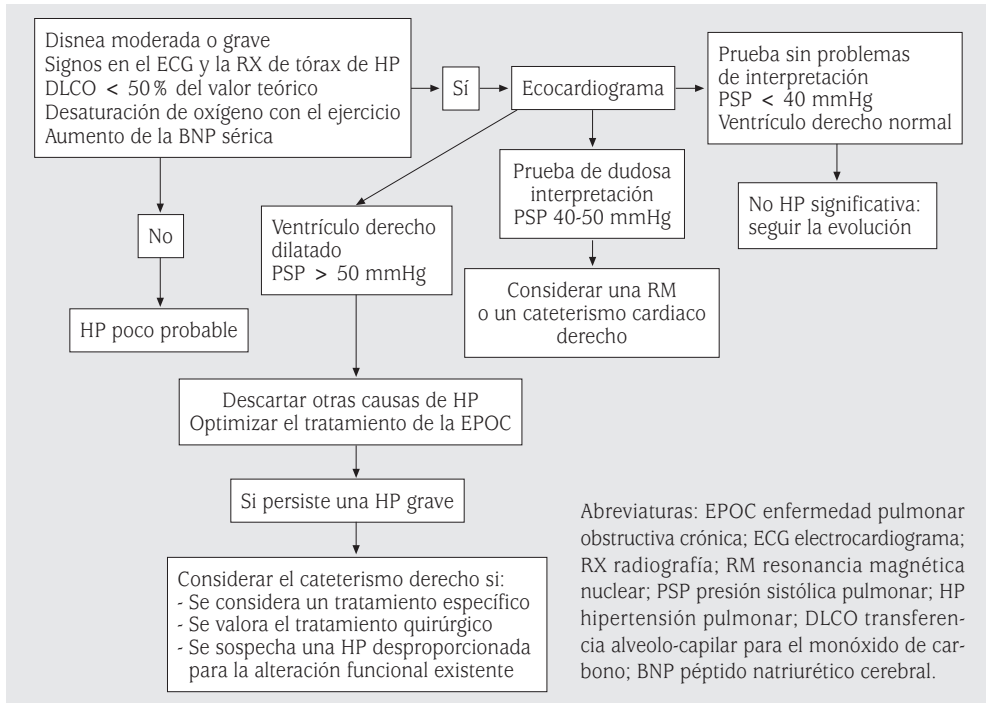


FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar en las enfermedades pulmonares.

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⁽⁴⁰⁾. 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^a⁽⁴¹⁾. 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⁽⁴²⁾. 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^(3,43,44). 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-β₁.

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⁽⁴⁵⁾. 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⁽⁴⁶⁾. 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⁽⁴⁷⁾. Vizza y cols.⁽⁴⁸⁾, 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.⁽⁴⁹⁾, 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.⁽⁵⁰⁾ 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.⁽⁴⁹⁾ 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⁽⁵¹⁾ 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.⁽⁵⁰⁾, 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⁽⁵²⁾. Habitualmente se aprecia también la mencionada hipertrofia de la túnica media⁽⁵³⁾. 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⁽⁵⁴⁾. 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⁽⁵⁵⁾. 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⁽⁵⁶⁾. En los enfermos con un enfisema grave se ha hallado, asimismo, una disminución en la expresión de la prostaciclina-sintasa en las arterias pulmonares⁽⁵⁷⁾. 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⁽⁵⁸⁾.

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⁽⁵⁹⁾. 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⁽⁶⁰⁾. 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⁽⁶¹⁾. En algunos trabajos se ha observado que los niveles séricos de la proteína C reactiva y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) 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⁽⁶²⁾.

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⁽⁶³⁾. 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⁽⁶⁴⁾.

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⁽⁴¹⁾. Este reflejo afecta fundamentalmente a las arterias pulmonares que tienen un calibre menor de 500 μ 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*⁽⁴⁴⁾, 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⁽⁶⁵⁾.

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,

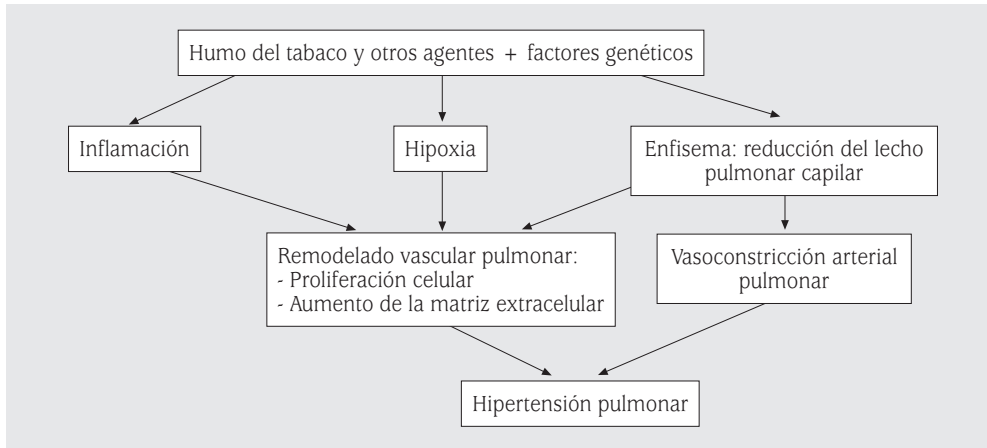


FIGURA 2. Mecanismo patogénico de la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

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⁽⁶⁶⁾. 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 (FEV₁) y la relación FEV₁/VC, no son útiles para predecir el valor de la PAPm. La presión arterial de oxígeno (PaO₂) y la saturación transcutánea de oxígeno (StcO₂) sólo podrían explicar un 25 % de la modificación de la PAPm, según las ecuaciones de predicción propuestas recientemente⁽⁶⁷⁾. 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 PaO₂, un aumento importante del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y una cierta tendencia a la hipocapnia^(49,50). 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⁽⁴⁶⁾. 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% (46). 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(68).

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(69), 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% (52). 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(70). 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)⁽⁷¹⁾ y del *Medical Research Council* (MRC)⁽⁷²⁾ 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⁽⁷³⁾. 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⁽⁷⁴⁾.

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 SaO₂, 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⁽⁷⁵⁾. 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⁽⁷⁰⁾, 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 prostanoideos, 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^(3,43,44).

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⁽⁷⁶⁾.

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⁽⁷⁷⁾. 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 *4th 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⁽⁷⁸⁾, 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⁽⁷⁹⁾. El estímulo hipóxico secundario a las apneas produciría una vasoconstricción pulmonar y, posteriormente, un remodelado vascular⁽⁸⁰⁾. 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⁽⁸¹⁾, los mediadores inflamatorios⁽⁸²⁾ y las especies reactivas de oxígeno resultantes del proceso de oxidación⁽⁸³⁾. 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)⁽⁸⁴⁾. 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*⁽⁸⁵⁾ 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⁽⁸⁶⁾. 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^(87,88). 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 FEV₁, a la PaO₂ y a la PaCO₂⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾. 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)⁽⁸⁶⁾.

Otra comorbilidad que probablemente contribuye al desarrollo de la hipertensión pulmonar del SAHS es la enfermedad del ventrículo izquierdo⁽⁹¹⁾. Por un lado, el SAHS es un factor de riesgo conocido para la hipertensión arterial sistémica⁽⁹²⁾ 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⁽⁹³⁾. En efecto, los resultados del trabajo de Arias y cols.⁽⁹⁴⁾ 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⁽⁸⁶⁾. 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⁽⁹⁵⁻⁹⁷⁾.

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- β_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, Beiglmann 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.