



45. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. *Pediatrics*. 2006;117:1077-83.
46. Noori S, Friedlich P, Wong P, Garingo A, Seri I. Cardiovascular effects of sildenafil in neonates and infants with congenital diaphragmatic hernia and pulmonary hypertension. *Neonatology* 2007;91:92-100.
47. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med* 2008;23:329-34.
48. Micheletti A, Hislop AA, Lammers A, Bonhoeffer P, Derrick G, Rees P, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92:969-72.
49. Radley-Smith R, Aurora P. Transplantation as a treatment for end-stage pulmonary hypertension in childhood. *Paediatr Respir Rev* 2006;7:117-22.
50. Aurora P, Edwards LB, Christie J, Dobbels F, Kirk R, Kucheryavaya AY, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: eleventh official pediatric lung and heart/lung transplantation report--2008. *J Heart Lung Transplant* 2008;27:978-83.



Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias

ISABEL BLANCO, JOAN ALBERT BARBERÀ

Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) es una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas; especialmente en la historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Es bien conocido que su presencia se asocia a una supervivencia menor^{1,2} y a una mayor utilización de recursos sanitarios³. La prevalencia de HP en las enfermedades respiratorias no es insignificante, se estima entorno el 50% o incluso en un porcentaje mayor en los pacientes con enfermedad avanzada. Suele ser de intensidad leve-moderada y avanza lentamente, sin alterar la función ventricular derecha hasta fases bien avanzadas. Sin embargo, un reducido subgrupo de pacientes puede presentar HP desproporcionada, con presión arterial pulmonar (PAP) elevada, superior a la severidad de la alteración del flujo aéreo. A pesar de que desde hace mucho tiempo las enfermedades respiratorias están consideradas como una de las causas más frecuentes de HP, hasta fechas relativamente recientes

no se han comenzado a identificar los mecanismos patogénéticos que la producen. Estudios realizados en la última década han identificado al endotelio pulmonar y a su alteración funcional como el elemento central de la patogénesis de la HP en las enfermedades respiratorias crónicas, sobretodo en la EPOC^{4,5}. El potencial uso de agentes que modulan la función endotelial podría ser útil para el tratamiento de la HP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas. En el presente capítulo revisamos la importancia clínica de la HP, patogénesis, diagnóstico y manejo terapéutico en las dos enfermedades respiratorias que más frecuentemente desarrollan esta complicación, la EPOC y la EPID.

Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC

2.1 PREVALENCIA

La incidencia real de HP en la EPOC es desconocida, dado que no se ha analizado de forma prospectiva uti-



lizando métodos diagnósticos fiables. Datos indirectos sugieren que la incidencia es elevada. En estudios necrópsicos, los hallazgos histológicos compatibles con *cor pulmonale* están presentes entre el 10 y el 40% de los pacientes. La incidencia de signos clínicos compatibles con *cor pulmonale* aumenta con la gravedad de la EPOC: se observan en el 40% de los pacientes con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior a 1 L, y en el 70% de los pacientes con un FEV₁ inferior a 0.6 L. Sin embargo, estas cifras se refieren sólo a datos indirectos de las consecuencias que la HP tiene en la estructura y la función del ventrículo derecho, lo cual es una aproximación muy grosera al diagnóstico de HP, que debería establecerse a partir de mediciones directas de PAP.

La información disponible de estudios hemodinámicos es limitada (Tabla 1). Si bien en algunos trabajos se ha evaluado a un número considerable de pacientes, las mediciones no se han efectuado de forma generalizada a todos los pacientes con EPOC, dado que no iban dirigidas a determinar la incidencia real de HP en esta enfermedad. En una serie de 175 pacientes con EPOC grave e hipoxemia moderada, en la que se efectuaron mediciones de la hemodinámica pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho, el número de pacientes con HP fue de 62 (35% del total)². Una proporción similar fue obtenida por el mismo grupo de investigadores en un estudio posterior efectuado en 93 pacientes. En el mismo se comprobó la presencia de HP en 32 casos, lo que representa un 34% del total⁶.

Sin embargo, estas cifras infraestiman la incidencia real de los trastornos de la circulación pulmonar, dado que en la EPOC éstos se inician mucho antes de que sea manifiesto un incremento anómalo de la PAP. En un estudio efectuado en 131 pacientes que en reposo no presentaban HP, se comprobó que durante el esfuerzo 76 de ellos (58% del total) desarrollaban HP⁷. Lo más interesante de este estudio es que en un se-

gundo cateterismo cardiaco derecho, efectuado unos 7 años más tarde, se comprobó que 24 de los 76 pacientes (32%) con HP durante el esfuerzo en el estudio inicial presentaban HP en reposo. Por el contrario, sólo 9 de los 55 (16%) que no presentaron hipertensión durante el esfuerzo en el primer estudio, tenían HP en reposo en el segundo⁷. Estos resultados indican que los pacientes con EPOC que desarrollan HP presentan, varios años antes de que se manifieste, trastornos de la circulación pulmonar que sólo son detectables durante la realización de esfuerzo.

Del mismo modo, estudios más recientes han aportado datos en series relativamente grandes de pacientes con EPOC, aunque la mayoría de ellos en estadios avanzados de la enfermedad (estadio GOLD IV)^{8,9}.

Thabut y cols⁹ han comunicado hasta un 50% de prevalencia de HP (PAP >25 mmHg) en 215 pacientes candidatos a cirugía de reducción de volumen o trasplante pulmonar. En la mayoría de los casos la HP fue ligera (26-35 mmHg), aunque en el 3,7% fue severa (>45 mmHg). Un análisis de "clusters" identificó un subgrupo de pacientes con alteración ventilatoria moderada y niveles elevados de PAP, junto con hipoxemia arterial grave. Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC e HP desproporcionada al grado de obstrucción de la vía aérea. Este subgrupo de pacientes, comparte algunas características clínicas con la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática⁹.

En un análisis retrospectivo de 998 estudios hemodinámicos pulmonares realizados en pacientes con EPOC, Chaouat y cols⁸ identificaron 11 pacientes (1,1% de todo el grupo) con HP grave (PAP >40 mmHg), sin ninguna otra enfermedad asociada. Este subgrupo de pacientes presentaba obstrucción al flujo aéreo de moderada intensidad (FEV₁ 50% ref.), hipoxemia grave, hipocapnia y disminución severa de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL-

Tabla I.- Características hemodinámicas y prevalencia de hipertensión pulmonar en la EPOC

Autor	N	Diseño del estudio	FEV ₁	PaO ₂ (mmHg)	DLCO (%ref)	PAPm (mmHg)	IC (L/min/m ²)	RVP (dyn·s·cm ⁻⁵)	Definición/criterio HP ^a (PAPm)	Prevalencia HP ^b (%)
Burrows (48)	50	Prospectivo	37% FVC	NR	81	26	2.5	468	>25 mmHg	20
Weitzenblum (2)	175	Prospectivo	40% FVC	63	NR	20	3.2	NR	>20 mmHg	35
Weitzenblum (7)	93	Prospectivo	41% FVC	66	NR	19	3.6	NR	>20 mmHg	34
Oswald-Mammosser (50)	84	Prospectivo. Pacientes con OCD	36% FVC	52	NR	27	NR	NR	>20 mmHg	77
Scharf (15)	120	Retrospectivo. Pacientes incluidos en el estudio NETT	27% ref	66	27	26	2.9	193	>20 mmHg	91
Thabut (10)	215	Retrospectivo. Candidatos a CRVP o TPL	24% ref	62	NR	27	3.0	376c	>25 mmHg	50

^a Valor de presión de arteria pulmonar media (PAPm) usado para definir hipertensión pulmonar (HP). ^b De acuerdo con el criterio que define HP. c Índice de resistencia vascular pulmonar (RVP).

Definición de abreviaciones: FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; IC: índice cardíaco; NR: no reportado; FVC: capacidad vital forzada; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria; NETT: national emphysema treatment trial; TPL: trasplante pulmonar; CRVP: cirugía de reducción de volumen pulmonar.



CO). La supervivencia en este subgrupo fue más corta. Estos resultados respaldan la idea de la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC que presentan HP desproporcionada.

En los pacientes con EPOC moderada la prevalencia de HP se considera baja. Sin embargo, en estos pacientes la HP podría no estar presente en reposo sino desarrollarse durante el esfuerzo. De hecho, los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más propensos a presentar HP en reposo a largo plazo⁷. La prevalencia exacta de HP inducida por el esfuerzo en pacientes con EPOC moderada se desconoce, pero podría ser elevada, hasta el 58%, como se pone de manifiesto en el trabajo de Kessler y cols.⁷.

Estos hallazgos son consistentes con observaciones efectuadas por nuestro grupo que demuestran la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en las arterias pulmonares de pacientes con EPOC de grado leve sin hipoxemia arterial^{10,12}.

De todo ello pueden extraerse dos conclusiones. La primera es que las anomalías de la circulación pulmonar en la EPOC se inician en las fases tempranas de la enfermedad, mucho antes de que sean clínicamente manifiestos los signos de HP. Por consiguiente, esta complicación no constituye un trastorno específicamente asociado a las fases avanzadas de la enfermedad, con lo que su incidencia presumiblemente es superior a lo que se considera habitualmente. La segunda es la utilidad de la prueba de esfuerzo como instrumento para poner de manifiesto las alteraciones de la circulación pulmonar, incluso en casos con enfermedad de grado moderado. Es evidente que la realización de un cateterismo cardiaco derecho con medición de la hemodinámica pulmonar durante el esfuerzo es una exploración de gran complejidad, indicada sólo en circunstancias muy especiales y, por consiguiente, no apta para estudios de cribaje.

Sin embargo, es razonable pensar en la posible utilidad de técnicas no invasivas como la ecocardiografía que, realizadas durante el esfuerzo, permitan detectar trastornos no evidentes en reposo. En este sentido merece señalarse que utilizando la ecocardiografía de esfuerzo ha sido posible comprobar que portadores asintomáticos de la mutación genética responsable de la HAP hereditaria (BMPR2) presentan HP durante el esfuerzo; lo cual tiene indudables repercusiones para planificar intervenciones terapéuticas en las fases más tempranas de la enfermedad, cuando el potencial de reversibilidad es mayor.

En resumen, la HP en la EPOC progresa con el tiempo y su gravedad se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo y de alteración del intercambio de gases^{6,13}. Sin embargo, la velocidad de progresión de la HP en la EPOC es lenta y la PAP suele estar sólo moderadamente elevada. Estudios recientes sugieren que existe un subgrupo reducido de pacientes con EPOC que presentan HP desproporcionada al grado de obstrucción del flujo aéreo, los cuales comparten algunas características clínicas con la HAP.

2.2 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA CIRCULACIÓN PULMONAR

En la EPOC se producen cambios estructurales en la pared de las arterias pulmonares que afectan principalmente a las arterias musculares y a las arteriolas. Estas alteraciones están presentes en pacientes con distinto grado de severidad de la enfermedad. En pacientes en estadio terminal, Wilkinson y cols¹⁴ demostraron engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares por el depósito de músculo longitudinal, así como fenómenos de elastosis y fibrosis. En los vasos precapilares puede observarse la formación de una capa circular de músculo rodeada de una nueva lámina elástica interna. En algunos casos, la luz se subdivide en tubos paralelos¹⁴. El conjunto de estos cambios estructurales se conoce como remodelado vascular pulmonar.

Estudios morfométricos practicados en pacientes con EPOC leve y moderada, realizados en muestras de tejido pulmonar obtenidas mediante resección quirúrgica, han puesto de manifiesto que en estos casos también se producen notables cambios estructurales en las arterias musculares pulmonares¹⁰⁻¹². El hallazgo más consistente en este grupo de pacientes es el engrosamiento de la capa íntima (Figura 1). Con menor frecuencia algunos autores han descrito un cierto grado de hipertrofia muscular¹². Este engrosamiento intimal está producido por la proliferación de células musculares lisas, asociada a fenómenos de fibrosis y de elastosis¹⁵. Es de destacar que el aumento del grosor de la capa íntima también es perceptible en pulmones de fumadores que no presentan obstrucción al flujo aéreo, lo que sugiere que productos derivados del humo del tabaco pueden tener la capacidad de alterar directamente la estructura vascular pulmonar.

En la EPOC estas alteraciones estructurales se asocian a cambios en la función vascular pulmonar. Una de las consecuencias más importantes de los cam-

bios estructurales que se producen en las arterias pulmonares es que favorecen el desarrollo de HP. Magee y cols¹⁶ introdujeron el concepto de que el engrosamiento intimal que se produce en las arterias pulmonares de los pacientes con EPOC leve y moderada provoca una mayor rigidez de estos vasos, lo que ocasiona un incremento de la presión arterial pulmonar, que se manifiesta principalmente durante la realización de esfuerzos. En las fases más avanzadas de la enfermedad, en las que ya existe HP en reposo, las arterias pulmonares muestran engrosamiento de la capa muscular que, añadido al engrosamiento intimal previamente existente, da lugar a un mayor estrechamiento de la luz vascular responsable del incremento de la resistencia vascular¹⁶.

Las alteraciones estructurales de los vasos pulmonares también se asocian a trastornos en el intercambio gaseoso pulmonar. Es bien conocido que el principal mecanismo de hipoxemia en la EPOC es el desequilibrio en las relaciones ventilación-perfusión (V_A/Q) pulmonar. Uno de los principales mecanismos de

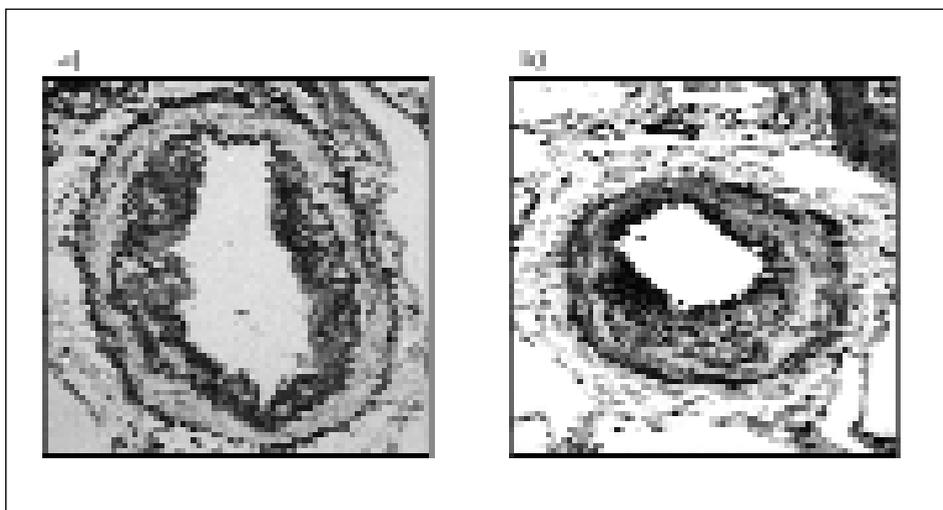


Figura 1.- Microfotografía de la arteria pulmonar de un paciente con EPOC. Se observa engrosamiento de la capa íntima e hipertrofia de la capa muscular como se muestra en la tinción con orceína (a) y en la inmunohistoquímica de las fibras de α -actina del músculo liso (b).



regulación de las relaciones V/Q es la vasoconstricción pulmonar hipóxica, mediante la cual se reduce la perfusión de las unidades alveolares poco ventiladas, minimizándose así el efecto de estas unidades sobre la oxigenación arterial. El fenómeno de vasoconstricción hipóxica es particularmente importante en la EPOC, enfermedad en la que se ha demostrado consistentemente que contribuye a evitar un mayor deterioro del intercambio gaseoso. Existe un subgrupo de pacientes con EPOC en los que el fenómeno de vasoconstricción hipóxica es menos activo y por consiguiente más susceptible de presentar hipoxemia más grave. Estudios de nuestro grupo han demostrado que en estos pacientes existe un mayor engrosamiento intimal en las arterias musculares de pequeño calibre¹⁰. Ello sugiere que los cambios estructurales confieren mayor rigidez a los vasos arteriales, con lo que condicionan una menor reactividad frente a la hipoxia, o bien que existe una vía común en los mecanismos fisiopatológicos que regulan el remodelado vascular y los que regulan la vasoconstricción hipóxica. Estudios recientes de Peinado y cols¹¹ demuestran que existe una relación entre la alteración de la función endotelial y el engrosamiento intimal de las arterias musculares pulmonares en pacientes con EPOC de grado moderado, lo que sugiere la existencia de esta vía fisiopatológica común.

2.3 ETIOPATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Desde un punto de vista conceptual podemos considerar que existen cuatro causas potenciales de HP en la EPOC: 1) remodelado de las arterias pulmonares, 2) vasoconstricción pulmonar hipóxica, 3) poliglobulia, y 4) destrucción enfisematosa del lecho capilar pulmonar.

Dado el importante papel fisiológico que tiene la vasoconstricción pulmonar hipóxica en la regulación del tono vascular, clásicamente se ha considerado que la

persistencia de esta vasoconstricción era el factor determinante de la HP en la EPOC. De hecho, existe una relación inversa entre el valor de la PAP y la presión arterial de O_2 (PaO_2)⁶, siendo los pacientes más hipoxémicos los que presentan mayor grado de HP. Además, en estudios realizados a mediados de los 80, se demostraron importantes cambios en la estructura de las arterias pulmonares en los pacientes con enfisema severo que presentaban hipoxemia. Asimismo, los cambios estructurales que se producen en los vasos pulmonares en la EPOC guardan similitud con los que se producen en los nativos que viven en grandes alturas y en los animales de experimentación sometidos a un ambiente hipóxico^{17,18}.

Sin embargo, también existen evidencias que cuestionan el papel de la vasoconstricción hipóxica como el único factor causante de HP en la EPOC. Seguramente, la más importante es que en distintos estudios se ha demostrado la presencia de alteraciones vasculares pulmonares en pacientes con EPOC que no presentan hipoxemia^{11,16}, con lo que no puede atribuirse a ésta la causa de los cambios estructurales en la circulación pulmonar. Asimismo, las características del remodelado vascular pulmonar que se observa en los pacientes con EPOC difieren en algunos aspectos de las que presentan los residentes a grandes alturas. Mientras que en la EPOC la hipertrofia de la capa muscular es nula o muy escasa y los cambios más destacados tienen lugar en la capa íntima (Figura 1), en los residentes a grandes alturas hay una marcada muscularización de las pequeñas arteriolas y apenas se producen cambios en la capa íntima. Es más, no todos los sujetos que habitan en grandes alturas, y por consiguiente están sometidos a un ambiente hipóxico, presentan alteraciones estructurales de la circulación pulmonar.

El papel de la poliglobulia en la patogénesis de la HP es escaso ya que ésta también se presenta en pacientes con cifras de hematocrito normales. Por otra



parte, la destrucción enfisematosa del lecho vascular pulmonar como mecanismo de HP también puede descartarse por el hecho de que muchos pacientes con enfisema grave no presentan HP, y por el resultado de estudios experimentales en los que se ha comprobado que la reducción del lecho capilar pulmonar por enfisema no explica el incremento de presión en la arteria pulmonar que tiene lugar en animales de experimentación expuestos al humo del tabaco.

Por todo ello, la visión que tenemos hoy en día de la etiopatogenia de la HP en la EPOC es más compleja. Presumiblemente, de los distintos factores citados anteriormente, podemos considerar que el remodelado vascular pulmonar es el principal determinante de la HP en la EPOC, sea cual sea el origen de este remodelado vascular. De hecho, la HP guarda relación con la severidad de los cambios estructurales en la pared de las arterias pulmonares, y suele persistir tras la corrección de la hipoxemia mediante la administración aguda¹⁶ o crónica² de oxígeno. Ello no descarta que en situaciones en las que se agrava la hipoxemia, como son los cuadros de agudización o los episodios de desaturación que presentan algunos pacientes durante el sueño, la vasoconstricción pulmonar hipóxica contribuya a incrementar aún más la HP¹⁹.

2.4 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL PULMONAR EN LA EPOC

Los estudios de Furchgott y Zawadzki²⁰ a principios de los 80 demostraron que la célula endotelial ejerce un papel fundamental en la regulación de la función vascular. El endotelio pulmonar contribuye al bajo tono de la circulación pulmonar, regula la adaptación de los vasos pulmonares a los aumentos de flujo, modula la vasoconstricción pulmonar hipóxica y participa en el remodelado vascular pulmonar. Dadas estas importantes acciones, la disfunción endotelial está considerada como uno de los cambios más relevantes en la patogénesis de la HP y sistémica.

Las acciones vasculares del endotelio están mediadas por la síntesis de potentes mediadores vasoactivos, como son el óxido nítrico (NO), la prostaciclina, la endotelina-1 y la angiotensina. Uno de los agentes vasoactivos producidos por el endotelio con mayor potencia vasodilatadora es el NO, que se sintetiza a partir de L arginina mediante la acción del enzima óxido nítrico sintasa (NOS). En el endotelio, el NO se sintetiza por la NOS endotelial (eNOS), que se expresa constitutivamente en los vasos pulmonares. El NO derivado del endotelio es un potente vasodilatador que contribuye al bajo tono de la circulación pulmonar⁴ y modula la vasoconstricción pulmonar hipóxica^{21, 22}. Además, el NO tiene acción antiproliferativa sobre las células musculares lisas^{23, 24}.

Dinh-Xuan y cols²⁵ fueron los primeros en demostrar que existía disfunción del endotelio pulmonar en los pacientes con EPOC. Estos autores estudiaron la respuesta de segmentos de arteria pulmonar, obtenidos de pulmones de pacientes con enfisema que habían recibido un trasplante pulmonar, a dosis crecientes de acetilcolina, un vasodilatador que actúa induciendo la síntesis endotelial de NO. Se observó que el grado de vasorelajación endotelio-dependiente era inferior en las arterias pulmonares de los pacientes con enfisema que en las de sujetos control²⁵. Asimismo, se comprobó que el grado de disfunción endotelial guardaba relación con la severidad del remodelado vascular pulmonar y la PaO₂²⁵. Estudios más recientes de nuestro grupo, en los que se ha empleado una metodología similar, han demostrado que también se produce disfunción endotelial pulmonar en pacientes con EPOC moderada que no están hipoxémicos¹¹. Este hallazgo pone de manifiesto que la disfunción endotelial es un trastorno que está presente en el amplio espectro de gravedad de la EPOC y que no está vinculado necesariamente a la presencia de hipoxemia.

Giaid y Saleh²⁶ han demostrado que la expresión de eNOS está significativamente reducida en las arterias



pulmonares de pacientes con formas graves de HAP idiopática y asociada, en comparación con sujetos control. Este hallazgo sugiere que la inhibición de la síntesis de NO puede contribuir al desarrollo de HP. En esta línea, en estudios recientes llevados a cabo en fumadores con función pulmonar normal hemos podido demostrar que en estos casos también existe una menor expresión de eNOS en las arterias pulmonares²⁷. Dado que el NO es uno de los elementos principales en la función endotelial puede formularse la hipótesis de que la menor síntesis de NO en el endotelio pulmonar, secundaria a la acción de productos derivados del tabaco, podría explicar la disfunción endotelial que se observa en los estadios iniciales de la EPOC¹¹.

Endotelina-1 es otro potente agente vasoactivo sintetizado por las células endoteliales con acciones opuestas a las de NO, dado que es vasoconstrictora y posee propiedades mitogénicas sobre las células musculares lisas. Giaid y cols²⁸ han demostrado una mayor expresión de endotelina-1 en las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión HAP idiopática y asociada, lo que también sugiere el posible papel de esta molécula en la patogénesis de la enfermedad. El aumento de expresión de endotelina-1 parece estar circunscrito a las formas graves de la enfermedad, ya que en pacientes con EPOC de grado moderado no se han observado cambios en la expresión de la misma²⁷.

El conjunto de estos hallazgos indica que en la EPOC se producen alteraciones de la función endotelial lo que conlleva a cambios en la expresión de potentes mediadores vasoactivos que contribuyen a regular la proliferación celular en la pared de los vasos pulmonares. Así, cuando existe disfunción endotelial se produce un desequilibrio entre los factores que producen vasodilatación e inhiben la proliferación celular (óxido nítrico) y los que tienen acción vasoconstrictora y actividad mitogénica (endotelina-1). Con ello se sientan las bases para el desarrollo de HP.

La observación de que la disfunción del endotelio pulmonar ya está presente en pacientes con EPOC moderada indica que este trastorno es un fenómeno preliminar en la historia natural de la enfermedad, que puede servir de base para que otros factores puedan actuar de forma añadida e inducir mayores cambios en la estructura y en la función vascular.

2.5 MECANISMOS DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Existen varios mecanismos que pueden inducir disfunción endotelial y, por consiguiente, contribuir al desarrollo de HP en la EPOC (Figura 2). La hipoxemia, el estrés mecánico, el consumo de tabaco y la inflamación se encuentran entre los factores potencialmente capaces de inducir cambios en el fenotipo de la célula endotelial.

HIPOXEMIA

Como se ha señalado anteriormente, la hipoxemia ha sido considerada durante mucho tiempo el principal mecanismo fisiopatológico de hipertensión y remodelado vascular pulmonar en la EPOC. La hipoxia induce cambios en la síntesis y en la liberación de las sustancias vasoactivas derivadas del endotelio, a la vez que promueve la proliferación celular en la pared vascular, así como la síntesis de proteínas de la matriz extracelular²⁴. Dinh-Xuan y cols²⁵ observaron que existía una relación inversa entre la función endotelial y el valor de PaO₂, siendo ésta menor en los pacientes con peor función endotelial. Sin embargo, las relaciones entre PaO₂ y función endotelial son complejas. Estudios recientes de nuestro grupo demuestran que el valor reducido de PaO₂ puede no ser la causa, sino la consecuencia de la disfunción endotelial, dado que las arterias pulmonares con mayor grado de disfunción tienen una menor respuesta vasoconstrictora frente al estímulo hipóxico²². Por consiguiente, cuando existe disfunción endotelial la eficiencia de la vasoconstricción hipóxica es menor, por lo que disminuye la capa-

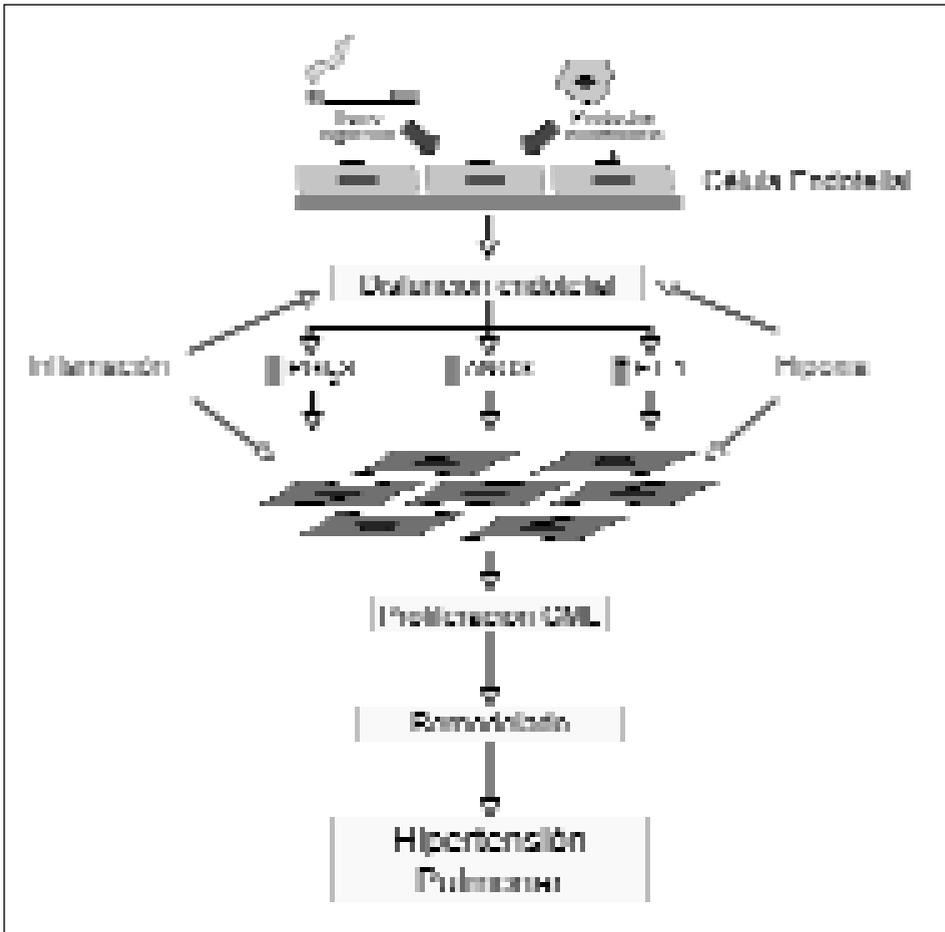


Figura 2.- Biopatología de la hipertensión pulmonar en la EPOC. El humo de cigarrillo u otros productos inflamatorios podrían iniciar la secuencia de cambios que caracteriza la disfunción endotelial. El desequilibrio entre los agentes vasoactivos derivados del endotelio promueve la proliferación de las células musculares lisas (CML), el remodelado vascular pulmonar, y la consiguiente disminución del calibre de la luz vascular produciendo hipertensión pulmonar. Definición de las abreviaciones: PGI₂S: prostaciclina sintasa; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET-1: endotelina-1.

idad para regular el equilibrio V_a/Q, con el consiguiente empeoramiento de la hipoxemia arterial²². Estos hallazgos abundan en el concepto de que si bien existen razones fundadas para considerar a la hipoxemia como un importante factor causante de HP en la EPOC, también existen evidencias que sugieren que otros factores pueden tener un papel relevante en la patogénesis de la misma.

ESTRÉS MECÁNICO

El estrés mecánico puede alterar la función endotelial. Las células endoteliales están localizadas en la interfase entre la sangre circulante y la pared vascular, como consecuencia de ello están sujetas a fuerzas friccionales elevadas (shear stress). Los cambios en la magnitud y el carácter de estas fuerzas friccionales o de otros estímulos físicos, como el estiramiento o la



presión hidrostática, tienen importantes efectos en la función de las células endoteliales. El estrés friccional, así como el aumento de la presión hidrostática, causan un aumento de la síntesis y liberación de agentes vasoactivos derivados del endotelio e inducen la transcripción génica de factores de crecimiento. Por consiguiente, en la circulación pulmonar los cambios en el flujo o en la presión, secundarios a la vasoconstricción hipóxica, o la presencia de HP por sí misma, pueden activar a las células endoteliales de tal manera que se promueva la progresión de la HP y el remodelado vascular pulmonar. Sin embargo, la importancia del estrés mecánico como mecanismo de disfunción endotelial parece circunscrito a las formas más avanzadas de la enfermedad y no parece explicar las alteraciones que se observan en las fases iniciales de la enfermedad.

INFLAMACIÓN

Un mecanismo potencial que puede ser importante en las fases iniciales de la enfermedad es la inflamación. Es conocido que el humo del tabaco causa una reacción inflamatoria en las vías aéreas de los pacientes con EPOC. En distintos estudios se ha demostrado que la intensidad del infiltrado inflamatorio en las vías aéreas se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales de los vasos pulmonares¹⁰, lo que sugiere un posible origen inflamatorio de los cambios vasculares que ocurren en la EPOC. Peinado y cols¹² evaluaron la naturaleza y las características del infiltrado inflamatorio en las arterias musculares pulmonares de pacientes con EPOC. Se observó que en la adventicia de estas arterias existía un incremento del infiltrado inflamatorio, constituido principalmente por linfocitos T activados, con un predominio de la subpoblación CD8⁺¹². Este hallazgo es consistente con el importante papel que tienen los linfocitos T CD8⁺ en la patogénesis de la EPOC. Merece destacarse que en el estudio de Peinado y cols¹² la intensidad del infiltrado inflamatorio vascular estaba inversamente relaciona-

da con la función endotelial, y directamente correlacionada con el grado de engrosamiento de la capa íntima. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que las alteraciones funcionales y estructurales de la circulación pulmonar en los pacientes con EPOC puedan tener un origen inflamatorio. Los mecanismos mediante los cuales las células inflamatorias pueden inducir disfunción endotelial y remodelado vascular son todavía desconocidos. Sin embargo, las células inflamatorias constituyen una fuente importante de citocinas y de factores de crecimiento que pueden actuar sobre las células endoteliales y contribuir al desarrollo de las alteraciones estructurales y funcionales de la pared vascular²⁹. Otra observación interesante del estudio de Peinado y cols¹² es que en fumadores con función pulmonar normal también existía un incremento en el número de linfocitos T CD8⁺ con un descenso de la relación CD8⁺/CD4⁺, cuando se comparaba con no fumadores. Esta observación sugiere que el humo del tabaco puede inducir cambios inflamatorios en los vasos pulmonares cuando no existen alteraciones detectables en el examen funcional respiratorio.

CONSUMO DE TABACO

El consumo de tabaco es un factor de riesgo bien conocido para padecer enfermedades vasculares. Se ha demostrado que la exposición activa o pasiva al humo del tabaco produce disfunción endotelial, tanto en las arterias coronarias como en las sistémicas. Estudios de los años 90 demostraron que en cobayas expuestos al humo de tabaco durante un mes se produce HP y cambios estructurales en las arterias pulmonares. Estas alteraciones eran manifiestas cuando todavía no existía evidencia de enfisema, lo que sugiere que las alteraciones vasculares producidas por el tabaco anteceden al desarrollo de enfisema pulmonar. Estudios de Su y cols³⁰ demostraron que la exposición de células endoteliales al extracto de humo de tabaco causa una inhibición irreversible de la actividad de la eNOS,



debido a la reducción en el contenido proteico y del mRNA de eNOS. Esta inhibición de la actividad de eNOS por el humo del tabaco puede explicar la disminución de la expresión de eNOS observada en fumadores con función pulmonar normal²⁷.

2.6 IMPLICACIONES CLÍNICAS

La HP es una complicación importante en la EPOC, no sólo porque es altamente prevalente, sino también porque tiene implicación pronóstica. Estudios clásicos han establecido que la presencia de HP o la existencia de características clínicas de cor pulmonale son fuertes predictores de mortalidad en los pacientes con EPOC^{2,31,32}. Este argumento ha sido corroborado en pacientes tratados a largo plazo con oxigenoterapia (OCD), en los cuales, la PAP es el mejor predictor de mortalidad, por encima del grado de obstrucción al flujo aéreo o la presión parcial de oxígeno³³.

Además de la importancia pronóstica en relación con la supervivencia, la presencia de HP en la EPOC se asocia también con una peor evolución clínica y un mayor consumo de recursos sanitarios³. Hecho atribuible a que, los pacientes con afectación del lecho vascular pulmonar pueden tener menor reserva funcional para superar las posibles complicaciones que se producen durante las exacerbaciones de su neumopatía de base, y consecuentemente requerir ingresos en el hospital con mayor frecuencia.

2.7 HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de HP asociada a la EPOC es una tarea difícil, especialmente en su forma más leve. Los síntomas debidos a HP, tales como disnea o fatiga, son difíciles de diferenciar del propio cuadro clínico de la EPOC. Por otra parte, la identificación de algunos signos clínicos puede verse enmascarada por la existencia de hiperinsuflación o bien por las grandes oscilaciones en la presión intratorácica. Por lo general,

la principal sospecha de HP se basa en la presencia de edema periférico, pero en la EPOC puede que éste no sea un signo de insuficiencia ventricular derecha, sino el resultado del efecto de la hipoxemia y la hiper-capnia sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La identificación de los hallazgos típicos en la auscultación cardiaca puede verse alterada por la presencia de hiperinsuflación pulmonar o bien por la existencia de ruidos respiratorios sobreañadidos (roncus y/o estertores). De este modo, los hallazgos típicos tales como el click de eyección o el aumento del componente pulmonar del segundo tono, y/o el soplo pansistólico de regurgitación tricúspidea no son comunes en los pacientes con EPOC.

Las exploraciones complementarias tales como la radiografía de tórax o el ECG tienen baja sensibilidad en la detección de HP en la EPOC³⁴. Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico de EPOC, pero no hay patrones específicos de deterioro de la función pulmonar asociado al desarrollo de HP. En situaciones donde el parénquima pulmonar está conservado, la existencia de HP puede asociarse a una reducción de la DLCO, aunque en la EPOC la disminución de la DLCO puede explicarse por el enfisema pulmonar. Sin embargo, en pacientes con obstrucción al flujo aéreo y reducción notable de la DLCO, la HP debería descartarse.

La ecocardiografía es un elemento clave en el diagnóstico de cualquier paciente con sospecha de HP, pues se trata de una exploración no invasiva y de fácil acceso. La ecocardiografía permite la evaluación de la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho, y permite la estimación de la presión sistólica de arterial pulmonar. Sin embargo, la ecocardiografía presenta dificultades técnicas en pacientes con EPOC debido a la hiperinsuflación del tórax. La dilatación de ambas cavidades derechas, ventrículo y aurícula, así como una reducida cavidad ventricular izquierda, y eventualmente la inversión de la curvatura normal del



septo, son signos típicos de HP. La regurgitación tricuspídea puede no estar presente en un número considerable de pacientes con EPOC³⁵, lo que limita la posibilidad de estimar dicha PAP. Por otra parte, al comparar los valores de PAP estimados por ecocardiografía con los obtenidos por cateterismo cardíaco derecho, se constató que el 52% de las estimaciones de PAP eran inexactas y hasta el 48% de los pacientes fueron incorrectamente diagnosticados de HP por ecocardiografía. En general, los valores predictivos positivo y negativo de PAP sistólica estimados por ecocardiografía en el diagnóstico de HP asociada a la EPOC fueron 52% y 87%, respectivamente³⁶.

Por otra parte, la ecocardiografía de esfuerzo permite la identificación del movimiento anormal del septo ventricular y la consecuente distorsión del ventrículo izquierdo en la EPOC, hechos que pueden ayudar en la detección oculta de la disfunción ventricular derecha.

La ecocardiografía debe realizarse cuando se considere que la HP puede tener una contribución significativa a la clínica del paciente, como es el caso de la existencia de: 1) disociación entre la intensidad de los síntomas y el grado de obstrucción al flujo aéreo; 2) disparidad entre la reducción de la DLCO y la obstrucción al flujo aéreo; y 3) la sospecha de HP desproporcionada en base a la exploración física y los exámenes complementarios (Rx de tórax, ECG).

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es el examen que confirma el diagnóstico de HP. Dicho procedimiento permite medir directamente la PAP, el gasto cardíaco, y la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, debido a su carácter invasivo, a pesar de ser un procedimiento seguro en manos expertas, no se recomienda de rutina en la evaluación de pacientes con EPOC. No obstante, en determinadas circunstancias, el cateterismo cardíaco derecho puede estar indicado: 1) pacientes con HP grave por ecocardiografía (PAP sistólica >50 mmHg);

2) pacientes con frecuentes episodios de insuficiencia ventricular derecha; y 3) en la evaluación preoperatoria de los candidatos a trasplante de pulmón o a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

2.8 IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

De lo dicho anteriormente podemos concluir que los mecanismos patogénicos de la HP en la EPOC son complejos y que todavía no están claramente establecidos. Por lo que conocemos hoy día, la HP no debe contemplarse como una simple complicación de la hipoxemia que ocurre en los estadios más avanzados de la enfermedad, sino que debe tenerse en cuenta que los trastornos de la circulación pulmonar también pueden observarse en pacientes con enfermedad leve sin hipoxemia, e incluso en fumadores sin obstrucción al flujo aéreo. Estas consideraciones tienen interés a fin de determinar cuándo empezar a tratar los trastornos de la circulación pulmonar en la EPOC. Sin embargo, es preciso que antes sepamos cómo tratarlas, ya que los medios terapéuticos de que disponemos tienen una eficacia limitada.

OXIGENOTERAPIA

En los pacientes con EPOC la presencia de hipoxemia contribuye enormemente al desarrollo de HP. Por lo tanto, la corrección de la hipoxia alveolar aparece como la intervención más lógica para reducir la HP. De hecho, la administración de oxígeno (oxigenoterapia continua domiciliaria, OCD) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con EPOC e hipoxemia crónica. En los dos estudios clásicos que demostraron el efecto beneficioso de la OCD sobre la supervivencia de los pacientes con EPOC, el auspiciado por el *Medical Research Council* (MRC) Británico³⁷ y el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT)³⁸, se efectuaron estudios hemodinámicos antes de iniciar la OCD y tras un periodo largo de tratamiento. En el estudio del MRC la PAP no se modificó en los pacientes



que recibieron OCD (más de 15 h/día), mientras que aumentó un promedio de 2.7 mmHg por año en el grupo control³⁷. En el estudio NOTT, en el grupo de pacientes que recibió oxigenoterapia continua (más de 18 h/día) la presión de arteria pulmonar disminuyó un promedio de unos 3 mmHg, mientras que no se modificó en el grupo que recibió sólo oxigenoterapia nocturna (10-12 h/día)³⁸. Es de destacar que a pesar de la mejoría hemodinámica observada en algunos pacientes, la presión de la arteria pulmonar no se normalizó en la mayoría de ellos. Estos datos indican que la OCD frena la progresión de la HP, pudiendo llegar a invertir la tendencia cuando se administra de forma continuada. Estos hallazgos fueron confirmados con posterioridad por Weitzenblum y cols.¹⁹, quienes demostraron que la OCD invertía la progresión de la HP, pero no llegaba a normalizar la presión de arteria pulmonar en la mayoría de los pacientes. Es más, en estudios necrópsicos de pacientes tratados con OCD durante tiempo prolongado, las alteraciones anatomopatológicas de los vasos pulmonares eran indistinguibles de las de los pacientes que no habían recibido dicho tratamiento¹⁴.

Por todo ello, podemos considerar que la OCD es, hoy por hoy, el tratamiento más adecuado de la HP asociada a la EPOC, aunque debemos tener en cuenta que tiene escasa repercusión sobre la hemodinámica pulmonar y no revierte las lesiones anatomopatológicas de la circulación pulmonar.

VASODILADORES

El empleo de fármacos vasodilatadores resulta eficaz en el tratamiento de la HAP dado que mejora los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia^{39,40}. En la EPOC la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores podría estar indicada puesto que también reduce la presión arterial pulmonar tanto en reposo como en esfuerzo. Sin embargo, los distintos estudios en que se han administrado va-

sodilatadores a pacientes con EPOC han demostrado que la efectividad de estos agentes es escasa, tanto cuando se administran de forma aguda como cuando se administran crónicamente porque empeoran la oxigenación arterial al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica^{4,41} (Figura 3). Por otra parte, en la EPOC la reducción del tono vascular en respuesta a la administración de fármacos vasodilatadores suele ser escasa, debido a que el principal componente de la HP es de carácter fijo, secundario al remodelado vascular pulmonar. Como consecuencia de ello, el incremento del gasto cardiaco asociado a la reducción del tono vascular pulmonar también es escaso y no compensa la reducción en la oxigenación arterial, por lo que tampoco se consigue una mejoría en el aporte de oxígeno a los tejidos⁴¹.

En estudios en los que se han administrado vasodilatadores orales (antagonistas del calcio) por periodos de tiempo prolongado no se ha podido objetivar ninguna mejoría significativa ni en los síntomas ni en la hemodinámica pulmonar⁴².

Por todo ello no se considera justificado el empleo de vasodilatadores sistémicos con el objeto de tratar la HP en la EPOC.

TERAPIA ESPECÍFICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

La experiencia adquirida en el tratamiento de la HAP idiopática y en algunas formas asociadas sugiere que los tratamientos dirigidos a corregir la alteración fundamental, es decir, la disfunción endotelial, podrían revertir los trastornos vasculares. Las tres vías principales que participan en la biopatología de la HAP a nivel endotelial (prostaciclina-AMPC, endotelina-1 y óxido nítrico-GMPC) representan importantes dianas terapéuticas en esta enfermedad. Actualmente, se dispone de tres clases de fármacos que ejercen efecto en estas tres vías: los prostanoides, los antagonis-

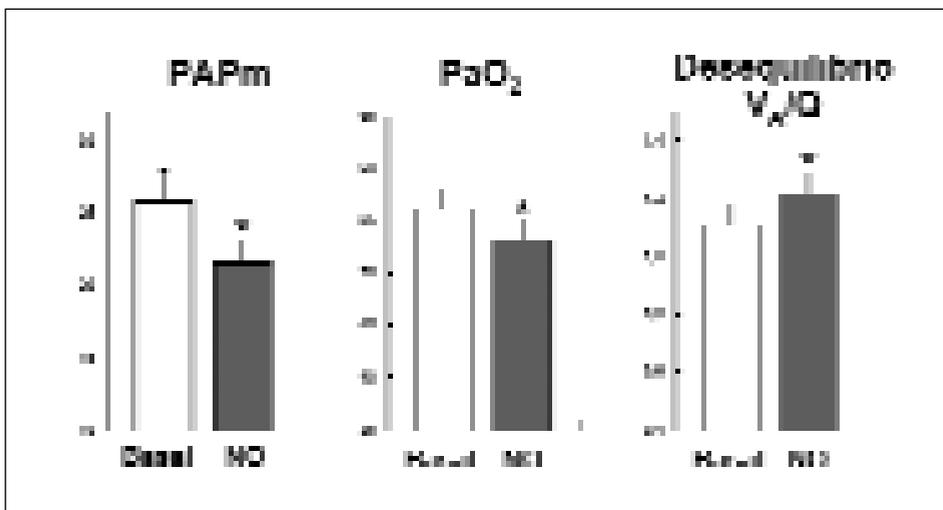


Figura 3.- Vasoconstricción pulmonar hipóxica en la EPOC. La administración de óxido nítrico (NO) a 13 pacientes con EPOC produjo una disminución significativa de la presión arterial pulmonar media (PAPm), pero al mismo tiempo empeoró la oxigenación arterial (PaO₂) al aumentar el desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión (V/Q), debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica inducida por el NO (Adaptado de Barberà y cols⁴¹).

tas de los receptores de endotelina-1 y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE-5). Estos fármacos (terapia específica) han demostrado producir efectos beneficiosos en pacientes con HAP en términos de supervivencia, síntomas, tolerancia al ejercicio y hemodinámica pulmonar.

Como se ha señalado anteriormente, algunas de estas vías que regulan la síntesis y liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio están alteradas en los pacientes con EPOC e HP. Asimismo, el concepto de que la HP en la EPOC podría originarse a partir del daño endotelial producido por productos contenidos en el humo del tabaco o por mediadores inflamatorios, en lugar de hacerlo por la vasoconstricción inducida por la hipoxia, abre un nuevo enfoque para su tratamiento. Por lo tanto, es concebible que medicamentos capaces de corregir el desequilibrio endotelial entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores podría ser beneficioso para el tratamiento de la HP asociada a la EPOC.

La información científica disponible sobre el uso de fármacos específicos para la HAP en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es escasa. En tres estudios, con un número reducido de pacientes, se ha evaluado el empleo de inhibidores de la PDE-5. En dos de ellos se demuestra mejoría en la tolerancia al ejercicio tras varios meses de tratamiento^{43,44}. Sin embargo, en el tercer estudio no se demostró ninguna mejoría⁴⁵.

Del mismo modo, en un estudio publicado recientemente en el que se ha evaluado el efecto de bosentan en 30 pacientes con EPOC grave, no se observó mejoría de la tolerancia al esfuerzo tras 12 meses de tratamiento⁴⁶. Sí que se observó, sin embargo, empeoramiento de la oxigenación arterial⁴⁶. Este último aspecto es relevante ya que fármacos que actúan por vías distintas a bosentan, como son los inhibidores de fosfodiesterasa-5 o los prostanoides también pueden empeorar la oxigenación arterial en la EPOC al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica^{47,48}. Por consiguiente, antes de considerar la realización de estudios



controlados de eficacia de la terapia específica de la HAP para el tratamiento de la HP asociada a la EPOC es preciso realizar estudios de seguridad en los que se evalúe con detalle el efecto de estos fármacos sobre el intercambio gaseoso en la EPOC (Tabla 2).

A la vista de la información disponible actualmente, podemos concluir que el tratamiento de elección para los pacientes con EPOC e HP con hipoxemia asociada es la oxigenoterapia continua. En el reducido subgrupo de pacientes con HP desproporcionada al grado de obstrucción al flujo aéreo, tratamientos específicos como los empleados en la HAP (prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina-1 o inhibidores de PDE-5) podrían ser de utilidad. Sin embargo, esta posibilidad debería explorarse en el contexto de ensayos clínicos controlados a fin de poder adquirir evidencia firme, en unidades expertas en el manejo de pacientes con HP.

Por último, en los pacientes con EPOC e HP moderada, los nuevos tratamientos específicos de la HP podrían tener un efecto beneficioso al actuar sobre la disfunción endotelial. Sin embargo, existen evidencias que indican que estos fármacos pueden empeorar el intercambio de gases al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica⁴⁹. Por consiguiente, hasta que no exista información suficiente sobre la seguridad y eficacia de estos fármacos en la EPOC no es aconsejable emplearlos en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades intersticiales pulmonares difusas

Las EPID son un grupo de enfermedades difusas del parénquima pulmonar que comparten similares características clínicas, radiológicas y funcionales, como

consecuencia de los daños del parénquima pulmonar por diferentes patrones de inflamación y fibrosis⁵⁰. Las enfermedades intersticiales pulmonares consisten en trastornos de causas conocidas (enfermedad del colágeno vascular, ambientales o relacionados con las drogas) y trastornos de etiología desconocida. Este último grupo incluye la neumonía intersticial idiopática (NII), granulomatosis pulmonares (por ejemplo, la sarcoidosis) y otras formas de EIPD (linfangioleiomiomatosis (LAM), histiocitosis de células de Langerhans y neumonía eosinófila). La distinción más importante entre las NII está entre la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y las demás neumonías intersticiales (neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial desca- mativa, enfermedad pulmonar intersticial asociada a bronquiolitis respiratoria, neumonía intersticial aguda, neumonía organizada criptogénica y neumonía intersticial linfocítica)⁵⁰. La mayoría de estas EPID se han asociado a HP, aunque su prevalencia varía mucho en función de la enfermedad subyacente.

3.1 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de HP, evaluada por cateterismo cardíaco derecho, en pacientes con FPI oscila entre el 32% y el 46%^{1, 51-53} (Tabla 3). La HP es más frecuente en los pacientes con peor función pulmonar, aunque otros factores como la edad, la duración de la enfermedad, la necesidad de oxigenoterapia y la disminución de la tolerancia al esfuerzo también se asocian con la presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia con una mayor prevalencia de HP⁵⁴.

En la sarcoidosis, la presencia de HP a menudo se asocia con enfermedad fibrótica avanzada y el desarrollo de hipoxemia. Un estudio informó de una prevalencia del 28% de HP en los pacientes con sarcoidosis¹. La prevalencia de HP en otras EPID es desconocida. Raramente también se ha descrito HP asociada a LAM y a histiocitosis de células de Langerhans.

Tabla II.
Terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC

Autor	Fármaco estudio	Diseño del estudio	N	Dosis (mg)	Tiempo (meses)	PM6M (m)		PAP (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)	
						Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Alp (62)	Sildenafil	No controlado	6	50/12h	3	351±49	433±52*	30±6	25±4*	NR	NR
Maddena (63)	Sildenafil	No controlado	7	50/8h	2	107±76	145±96*	39±10	35±9	NR	NR
Rietema (64)	Sildenafil	No controlado	14	20/8h	3	385±135	394±116	20±9	NR	NR	NR
Stolz (65)	Bosentan	Doble ciego, controlado con placebo	30	125/12h	3	331±123	329±94	32 (29-38) b	30 (26-34) b	65±11	61±8*

^a Cuatro pacientes estaban diagnosticados de EPOC y 3 de fibrosis pulmonar idiopática. b Medida mediante ecografía Doppler; los valores se expresan como mediana (rango intercuartil).

* p<0.05 comparado con valores previos al tratamiento.

Definición de abreviaciones: PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; PAP: presión arterial pulmonar; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; NR: no reportado.

Tabla III.- Prevalencia de hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática

Autor	N	Diseño estudio	FVC (%ref)	DLCO (%ref)	PaO ₂ (mmHg)	PAPm (mmHg)	IC (L·min·m ⁻²)	Definición / criterio de HP ^a	Prevalencia HP ^b (%)
Lettieri (1)	79	Retrospectivo. Pacientes candidatos a TPL	49	31	NR	30	3.2	CCD PAPm >25mmHg	32
Shorr (70)	2525	Retrospectivo. Registro TPL	48	NR	41	NR	2.8	CCD PAPm >25mmHg	46
Zisman (71)	61	Retrospectivo	54	30	58	34	NR	CCD PAPm >25mmHg	39
Nadrour c (73)	88	Retrospectivo	64	54	74	43 d	2.7	ED PAPs >35mmHg	84
Nathan (69)	60	Retrospectivo	51	30	NR	25	NR	CCD PAPm >25mmHg	35

^a Valor de presión arterial pulmonar media (PAP) usada para definir hipertensión pulmonar (HP). ^b De acuerdo con el criterio que define HP. ^c Pacientes estudiados con ecocardiografía Doppler en la evaluación inicial. ^d Estimada mediante ecocardiografía Doppler.

Definición de abreviaciones: capacidad vital forzada; % ref: porcentaje respecto a los valores de referencia; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial; PAPm: presión arterial pulmonar media; IC: índice cardíaco; CCD: cateterismo cardíaco derecho; TPL: trasplante pulmonar; NR: no reportado; ED: ecocardiografía Doppler; PAPs: PAP sistólica estimada.

La presencia de HP tiene importancia pronóstica en la FPI. Nadrous y cols⁵⁵ comunicaron una supervivencia menor en los pacientes con FPI y PAP sistólica >50 mmHg, evaluada por ecocardiografía. Por otra parte, Lettieri y cols¹ también demostraron una mayor mortalidad en pacientes con FPI e HP asociada incluidos en lista de espera para trasplante pulmonar (Figura 4). Considerando que la supervivencia media tras el diagnóstico de FPI es sólo 2.5-3.5 años, la existencia de PH asociada representa un signo de muy mal pronóstico en esta enfermedad.

3.2 PATOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Probablemente, no existe un único mecanismo patológico que justifique la HP en las EPID. En la FPI se produce un aumento de las capas media e íntima de las arterias pulmonares y además, las lesiones inti-

males puede progresar en forma de fibrosis con la consiguiente obliteración de la luz vascular. Presumiblemente, el mecanismo más importante involucrado en la patogénesis de la HP en la FPI es la destrucción del tejido pulmonar, con la consiguiente pérdida de los vasos y fibrosis de los mismos en las regiones afectadas. Las áreas fibróticas reducen considerablemente la densidad de los vasos, como se demuestra por la ausencia de marcadores de células endoteliales en focos de fibrosis.

Una débil correlación entre la PAP y la PaO₂ sugiere un posible papel de la hipoxemia en el desarrollo de la HP en la FPI (56). Sin embargo, las características del remodelado vascular, la falta de reversibilidad con el oxígeno y la presencia de HP en los pacientes con hipoxemia leve sugiere que la hipoxemia per se no es la única causa de esta complicación.

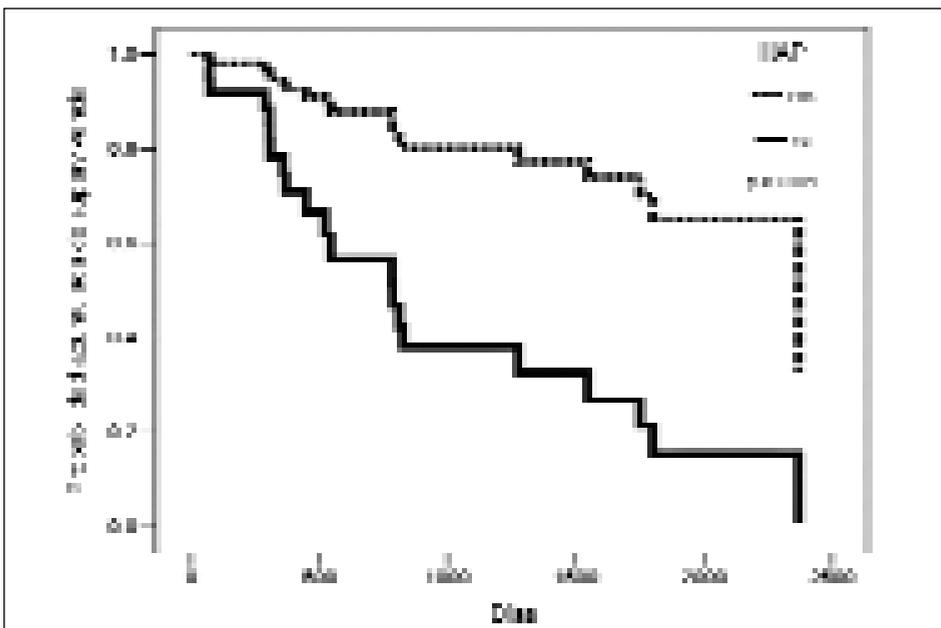


Figura 4.- Pronóstico de la hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Curva de supervivencia Kaplan-Meier de 79 pacientes con FPI agrupados en función de la presencia de hipertensión pulmonar (presión arterial pulmonar media >25 mmHg). La supervivencia fue francamente menor en los pacientes que tenían HP asociada (Adaptado de Lettieri y cols¹).



Las alteraciones en la síntesis y liberación de determinados mediadores vasoactivos derivados del endotelio pueden estar involucradas en la patogénesis de la HP asociada a la FPI. Entre estos mediadores, la ET-1 parece desempeñar un papel destacado. La ET-1 se expresa predominantemente en el tejido pulmonar de los pacientes con FPI, especialmente en el epitelio de las vías respiratorias y en los neumocitos tipo II, en particular en las zonas limítrofes del tejido de granulación⁵⁷. Curiosamente, la inmunoreactividad y el RNAm de la ET-1 están presentes en las células del endotelio vascular pulmonar en pacientes con HP asociada⁵⁷. Además, los pacientes con FPI tienen aumentados los niveles plasmáticos de ET-1 y su concentración se correlaciona con la progresión de la enfermedad y la presencia de HP asociada.

3.3 FISIOPATOLOGÍA

En general, en la FPI, la HP es de leve a moderada severidad, y son muy pocos los pacientes que desarrollan HP grave; por lo general, eso ocurre en la fase terminal de la enfermedad.

La afectación vascular pulmonar en la FPI condiciona la eficiencia del intercambio de gases. Agustí y cols⁵⁸ demostraron que el aumento de la PAP media, junto con la disminución de la PaO₂ y el empeoramiento de las distribuciones V_a/Q durante el ejercicio se relacionan con la gravedad de los cambios estructurales vasculares.

3.4 EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO

De manera similar a lo que ocurre en la EPOC, en la FPI los síntomas y signos de PH aparecen de forma tardía en el curso de la enfermedad y pueden estar enmascarados por la patología pulmonar subyacente. La presencia de HP asociada debe sospecharse ante exploraciones complementarias convencionales, tales como el ECG, que por lo general muestra signos de hi-

pertrorfia ventricular derecha y dilatación auricular derecha o la radiografía de tórax que suele mostrar aumento de los hilios y un mayor índice cardio-torácico. En pacientes con EPID, la DLCO está disminuida debido al aumento del espacio intersticial y a la enfermedad vascular. En estos pacientes, la disminución desproporcionada de la DLCO en relación con la reducción de los volúmenes pulmonares puede sugerir la existencia de enfermedad vascular subyacente. De hecho, la prevalencia de HP en la EPID es mayor en sujetos con valores de DLCO por debajo del 40% del valor de referencia⁵⁰.

Al igual que en otras condiciones, la ecocardiografía con Doppler es la herramienta esencial para la detección de HP; sin embargo, su precisión en la EPID es baja. Nathan y cols⁵¹ han demostrado que en pacientes con FPI sólo el 40% de las mediciones ecocardiográficas refleja con exactitud el valor de la PAP sistólica, en comparación con las mediciones realizadas mediante cateterismo cardíaco derecho. En general, la ecocardiografía tiende a sobreestimar el valor verdadero de la PAP sistólica. La sensibilidad de la ecocardiografía en la detección de HP demostrada por cateterismo cardíaco fue del 73% y la especificidad del 45%, considerando un valor de corte de PAP sistólica >40 mmHg⁵¹. El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía mejora ligeramente cuando se examina conjuntamente con los resultados de la prueba de marcha de 6 minutos y las pruebas de función pulmonar⁵¹.

En consecuencia, el cateterismo cardíaco derecho es obligatorio para confirmar el diagnóstico de HP en las EPID. El procedimiento debe reservarse para aquellos pacientes en los que el resultado de la evaluación hemodinámica puede determinar las opciones de tratamiento del sujeto como por ejemplo, la priorización para ser listado para trasplante pulmonar o aquellos casos susceptibles de tratamiento específico.



3.5 TRATAMIENTO

No hay información específica sobre los efectos hemodinámicos de la OCD en pacientes con EPID e HP asociada. Probablemente, la OCD podría ser beneficiosa desde el punto de vista clínico, especialmente en pacientes con desaturación durante el esfuerzo o en pacientes con hipoxemia nocturna.

Varios ensayos han evaluado los efectos de los vasodilatadores (hidralazina, bloqueantes de los canales de calcio) para el tratamiento de PH en las EPID, todos ellos con resultados negativos. Además, el uso de estos fármacos vasodilatadores comporta cierto riesgo en los pacientes con EPID puesto que inhiben la VPH y podrían contribuir a empeorar el intercambio de gases⁵⁸.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de fármacos específicos de HAP en pacientes con EPID e HP asociada. Ghofrani y cols⁵⁹ evaluaron los efectos agudos de NO inhalado, epoprostenol por vía endovenosa y sildenafil por vía oral en 16 pacientes con EPID e HP. Los 3 agentes disminuyeron la RVP, sin embargo, los pacientes que recibieron prostaciclina intravenosa experimentaron una mayor disminución de la PaO₂, en gran parte debido a un aumento del desequilibrio en las relaciones VA/Q. Por el contrario, la administración de iloprost, análogo de la prostaciclina, administrado de forma inhalada también produjo una disminución significativa de la RVP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases⁶⁰.

En un estudio abierto sobre los efectos de 3 meses de tratamiento con sildenafil en pacientes con el FPI e HP asociada se demostró que dicho fármaco mejora la capacidad de ejercicio, medida a través de la prueba de marcha de seis minutos⁶¹. Sin embargo, en

dicho estudio no se evaluaron los efectos de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases.

Los efectos de bosentan también se han evaluado en pacientes con FPI. De forma aguda bosentan disminuye ligeramente la PAP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases⁶². Sin embargo, la administración crónica del fármaco durante 3 meses en pacientes con FPI e HP limitrofe (PAP media de 22 mmHg) no mejoró la tolerancia al esfuerzo⁶². Basados en el potencial papel que la ET-1 puede tener en la patogénesis de la FPI, la eficacia de bosentan para el tratamiento de esta enfermedad fue evaluada en un estudio controlado con placebo en 158 pacientes con FPI⁶³. Sin embargo, en este estudio la presencia de HP, evaluada por ecocardiografía Doppler, se consideró un criterio de exclusión. Después de 12 meses, los pacientes tratados con bosentan no mostraron mayor capacidad de ejercicio, en comparación con el grupo de pacientes que recibieron placebo, aunque hubo una tendencia en el retraso en la progresión de la enfermedad y una mejora en la calidad de vida⁶³.

En base al papel patogénico que algunos mediadores pueden tener en el desarrollo de la HP y en la progresión de la fibrosis pulmonar, se están realizando ensayos clínicos dirigidos a evaluar los efectos de determinados fármacos específicos de HAP en el tratamiento de la HP asociada a las EPID. Los resultados de estos ensayos clínicos aportarán evidencia sobre la posible utilidad de estos fármacos en el tratamiento de las EPID. Por el momento, parece razonable considerar el uso de determinados fármacos específicos de HAP en los casos con HP desproporcionadamente elevada en el contexto de ensayos clínicos aleatorizados o registros y siempre en unidades de referencia en HP.



Bibliografía

1. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752.
2. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-758.
3. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.
4. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
5. Barberà JA. Hipertensión pulmonar. En: Martin P, Ramos G, Sanchis J (eds). *Medicina Respiratoria*. Madrid, Aula Médica. Ediciones, 2006; 1029-1044.
6. Weitzenblum E, SautegEAU A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:993-998.
7. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-224.
8. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194.
9. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-1536.
10. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, Wiggs BR, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:423-429.
11. Peinado VI, Barberà JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodriguez-Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-L913.



12. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1605-1611.
13. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-322.
14. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988;66:65-85.
15. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002;19:632-638.
16. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988;43:183-189.
17. Hislop A, Reid L. New findings in pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Br J Exp Pathol* 1976;57:542-554.
18. Meyrick B, Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 1978;38:188-200.
19. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498.
20. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
21. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-440.
22. Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur Respir J* 2002;20:332-338.
23. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-1777.
24. Stenmark KR, Durmowicz AG, Dempsey EC. Modulation of vascular wall cell phenotype in pulmonary hypertension. En: Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ (eds). *Pulmonary vascular remodelling*. London, Portland Press, 1995; 171-212.
25. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, Large SR, Wells FC, Wallwork J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539-1547.
26. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.



27. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:709-713.
28. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
29. Voelkel NF, Tudor RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995;8:2129-2138.
30. Su Y, Han W, Giraldo C, De LY, Block ER. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:819-825.
31. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-918.
32. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:895-902.
33. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-1198.
34. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:419-429.
35. Torbicki A, Skwarski K, Hawrykiewicz I, Pasierski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989;2:856-860.
36. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-740.
37. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;681-685.
38. Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
39. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:81S-88S.
40. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
41. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodriguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-275.



42. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716-720.
43. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD--an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:386-390.
44. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006;44:372-376.
45. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31:759-764.
46. Stolz D, Rasch H, Linka A, Valentino MD, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-628.
47. Archer SL, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996;109:750-755.
48. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, Mirrakhimov MM, Aldashev A, Wilkins MR. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-428.
49. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barbera JA. Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with COPD and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; DOI 19875684
50. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
51. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggarr R, Libre E, Lynch JP, III, Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305-1310.
52. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-721.
53. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggarr R, Lynch JP, III, Ardehali A, Karlamangla AS. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2153-2159.
54. Cottin V, Le PJ, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier JF. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2009; DOI 19643948



55. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-2399.
56. Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J, Hirth C. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983;44:118-127.
57. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993;19;341:1550-1554.
58. Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:219-225.
59. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
60. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.
61. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;131:897-899.
62. Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, et al. Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 2007;29:713-719.
63. King TE, Jr., Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:75-81.