



Monografías en Neumología HIPERTENSIÓN PULMONAR

Director: JOAN ALBERT BARBERÀ

Monografías en Neumología

# Hipertensión Pulmonar



Director:  
**JOAN ALBERT BARBERÀ**

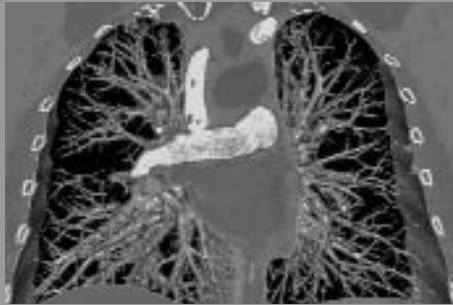






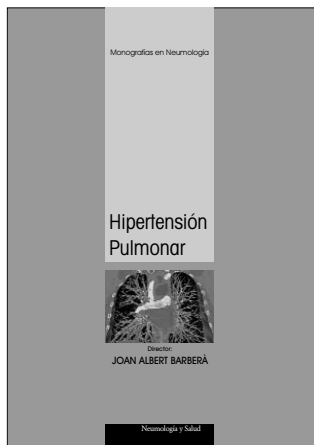
Monografías en Neumología

# Hipertensión Pulmonar



Director:

**JOAN ALBERT BARBERÀ**



## **MONOGRAFÍAS EN NEUMOLOGÍA**

Editado por: NEUMOLOGÍA Y SALUD SL

Consejo Editorial: N. COBOS BARROSO. Barcelona

F. DUCE GRACIA. Zaragoza

J. MARTÍNEZ GONZÁLEZ-RÍO. Oviedo

C. PICADO VALLÉS. Barcelona

M. PERPIÑA TORDERÁ. Valencia

L. SANCHEZ AGUDO. Madrid

J. SANCHIS ALDÁS. Barcelona

V. SOBRADILLO PEÑA. Bilbao

Coordinador General: J. L. VIEJO BAÑUELOS. Burgos

---

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción o transmisión por procedimientos electrónicos o mecánicos sin el permiso del editor.

©NEUMOLOGÍA Y SALUD, SL.  
Condes de Aragón, 14, 10º B. 50009 Zaragoza

ISBN: 978-84-692-9977-7  
Depósito Legal: Imp. Santos S.L. BU-110/2008

# Índice

de  
capítulos y autores

1	<b>Aportaciones del 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension</b> <i>Javier Gaudó, Miguel Ángel Gómez</i>	15
2	<b>Tratamiento por objetivos terapéuticos</b> <i>Pilar Escribano, Ángela Flox</i>	41
3	<b>Futuro del tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar a través del análisis de las nuevas vías patogenéticas</b> <i>Manuel López, Antonio Roman</i>	61
4	<b>Función y disfunción del corazón derecho</b> <i>Carmen Jiménez, Rocío Tello de Meneses</i>	71
5	<b>Hipertensión pulmonar en pediatría</b> <i>Antonio Moreno, María Jesús del Cerro</i>	89
6	<b>Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias</b> <i>Isabel Blanco, Joan Albert Barberá</i>	107
7	<b>Hipertensión portopulmonar</b> <i>Giovanni L. Ricci, Sandra Pizarro</i>	133
8	<b>Septostomía interauricular</b> <i>Tomás Pulido, Julio Sandoval</i>	147





# Autores

por  
orden alfabético

**Joan Albert Barberà Mir**

Consultor Senior.  
Servicio Neumología y Alergia Respiratoria.  
Hospital Clínic de Barcelona.

**Isabel Blanco Vich**

Médico especialista.  
Servicio Neumología y Alergia Respiratoria.  
Hospital Clínic de Barcelona.

**María Jesús del Cerro Marín**

Servicio de Cardiología Pediátrica.  
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

**Pilar Escribano Subias**

Unidad de Hipertensión Pulmonar e Insuficiencia Cardíaca.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Ángela Flox Camacho**

Unidad de Hipertensión Pulmonar e Insuficiencia Cardíaca.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

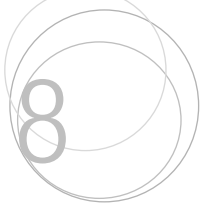
**Javier Gaudó Navarro**

Servicio de Neumología.  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Miguel Ángel Gómez Sánchez**

Unidad Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar.  
Hospital 12 de Octubre, Madrid.





**Carmen Jiménez López-Guarch**

Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Manuel López Meseguer**

Servicio de Neumología.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Antonio Moreno Galdó**

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Sandra Pizarro Serra**

Servicio de Neumología.  
Hospital Clínic, Barcelona.

**Tomás Pulido Zamudio**

Jefe del Departamento de Cardioneumología.  
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México.

**Giovanni L. Ricci**

Dipartimento Scienze Cliniche.  
Sapienza Università di Roma, Italia.

**Antonio Román Broto**

Servicio de Neumología.  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

**Julio Sandoval Zárate**

Co-Director para América del Instituto de Investigación Vascular Pulmonar (PVRI). México

**Rocío Tello de Meneses Becerra**

Unidad de Imagen Cardíaca. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.



# Prólogo

*La hipertensión pulmonar es un trastorno hemodinámico que puede estar causado por numerosas enfermedades. En los últimos años se han producido cambios notables en las posibilidades terapéuticas de las formas más agresivas de hipertensión pulmonar, aquellas que están producidas por un proceso angioproliferativo en los vasos precapilares pulmonares, agrupadas en la entidad clínica que conocemos como hipertensión arterial pulmonar (HAP). Ello ha dado lugar a un interés creciente por la enfermedad, tanto por parte de especialistas como por no especialistas, dado que pacientes anteriormente considerados como incurables han visto cambiar radicalmente sus perspectivas de supervivencia y calidad de vida.*

*Estos avances terapéuticos no son fruto del azar, sino que obedecen al conocimiento cada vez más profundo de los mecanismos que intervienen en la patogénesis de la enfermedad. Realmente, la investigación en el campo de la hipertensión pulmonar constituye un paradigma de investigación traslacional, en la que los hallazgos obtenidos en la investigación básica han tenido una rápida traducción (traslación) en el desarrollo de nuevos medicamentos. Sirva a modo de ejemplo el caso de la prostaciclina, descrita originalmente por S. Moncada y J. Vane el año 1976, y cuya forma sintética (epoprostenol) fue aprobada por la Food and Drug Administration de los EE.UU. para el tratamiento de la HAP idiopática en 1996. Más rápido ha sido el desarrollo clínico de los fármacos antagonistas de los receptores de endotelina-1, cuya acción in vitro fue descrita por primera vez en 1993 por M. Clozel y sólo 8 años más tarde, en 2001, se publicó el primer ensayo clínico controlado con el antagonista dual bosentan, aprobándose su uso terapéutico en HAP a finales de ese mismo año.*

*Los avances terapéuticos, estudiados inicialmente en los pacientes en los estadios más graves de HAP idiopática, se han extendido con éxito a los estadios menos graves y a las formas no idiopáticas. Actualmente también están en desarrollo estudios dirigidos a evaluar las posibilidades terapéuticas en las formas secundarias de hipertensión pulmonar.*

*Al ser la HAP una enfermedad poco prevalente y de manejo clínico complejo, los pacientes son atendidos habitualmente por un reducido número de especialistas. En 1973 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunió a expertos de distintos países para hacer frente a la epidemia de hipertensión pulmonar que se produjo en Europa a raíz del consumo del anorexígeno Aminorex, iniciando así una tradición de intercambio de información y trabajo cooperativo. Este grupo de expertos se volvió a reunir en Evian el año 1998, sentando las bases de una nueva clasificación de la hipertensión pulmonar y aunando esfuerzos para la realización de ensayos clínicos multicéntricos, así como para la investigación de las bases genéticas de la enfermedad. Los resultados de estas iniciativas son palpables hoy día, en que se han efectuado más de 25 ensayos clínicos multicéntricos en pacientes con HAP, que han logrado incluir a más de 3000 pacientes. La última reunión de estas características, el 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, tuvo lugar en febrero de 2008 en Dana Point, California, EE.UU. Los proceedings del simposio han sido publicados muy recientemente, julio de 2009, y la guía de práctica clínica resultante de los criterios establecidos en dicha reunión, elaborada por primera vez conjuntamente por la European Society of Cardiology y la European Respiratory Society ha visto la luz este mismo mes.*

*Al hilo del simposio de Dana Point ha surgido la iniciativa de editar la presente monografía dedicada a la hipertensión pulmonar, dentro de la serie Neumología y Salud. El objetivo de la monografía es revisar aspectos relacionados con la hipertensión pulmonar que no están suficientemente*

*desarrollados en las guías de práctica clínica, tratando de abordar aspectos de futuro y temáticas específicos en ls que existe escasa información. En primer lugar se analiza críticamente cuáles han sido las principales novedades que ha aportado el 4th World Symposium. Otros capítulos abordan aspectos “estrenados” en el simposio, pero que todavía no están implantados en las guías clínicas, debido a su novedad y corto recorrido, como son el enfoque terapéutico basado en objetivos, las nuevas terapias farmacológicas y la focalización en el corazón derecho, verdadera víctima de la hipertensión pulmonar y principal causa de muerte. Por último, hay capítulos dedicados a aspectos clínicos específicos, que constituyen un reto clínico debido a la falta de evidencia y a que sólo son tratados marginalmente en las guías clínicas, como son la hipertensión pulmonar en pediatría, la hipertensión portopulmonar, la asociada a las enfermedades respiratorias y la septostomía interauricular, técnica todavía no implantada en nuestro país.*

*Para la preparación de los capítulos se ha solicitado la colaboración de expertos en cada uno de los campos. Esperamos que la monografía sea de interés no sólo al especialista que trata pacientes con hipertensión pulmonar, sino también para aquellas personas que tengan interés en conocer con mayor profundidad distintos aspectos relacionados con esta patología en constante evolución.*





MICHAELEM SERVETO  
(Villanueva de Sijena, 1511 – Ginebra, 1553)

*"El espíritu vital se genera en los pulmones al combinarse el aire aspirado con la sangre sutil elaborada que el ventrículo derecho del corazón transmite al izquierdo. Pero este trasvase no se realiza a través del tabique medio del corazón, como corrientemente se cree, sino que, por un procedimiento muy ingenioso, la sangre sutil es impulsada desde el ventrículo derecho del corazón por un largo circuito a través de los pulmones. En los pulmones es elaborada y se torna rojiza, y es trasvasada desde la vena arteriosa a la arteria venosa."*





## Aportaciones del “4th World Symposium on Pulmonary Hypertension”

JAVIER GAUDÓ NAVARRO, MIGUEL ANGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

### Introducción

El 4º Simposio Mundial sobre Hipertensión pulmonar (HP) tuvo lugar en Dana Point, California, en febrero de 2008. Durante 4 días, expertos internacionales en HP constituyeron 11 grupos de trabajo, con la finalidad de revisar las lecciones ya aprendidas, y también la de afrontar las bases de futuro de esta enfermedad de pronóstico infausto.

La última cita mundial -3º Simposio celebrado en Venecia en el año 2003- se centró especialmente en los cambios patológicos observados en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y en las incipientes efectivas terapias. Con posterioridad a la celebración del mismo, el arsenal terapéutico se ha ido ampliando notablemente, como se constata en los más de 15 grandes ensayos clínicos randomizados realizados hasta la actualidad, que abren nuevas y esperanzadoras perspectivas. Este hecho, junto a la necesidad de redefinir algunos conceptos, de reclasificar la enfermedad, y de ahondar en las investigaciones en curso

para mejor orientar el futuro, han constituido los ejes vertebradores del último Simposio.

Dana Point comenzó con una actualización fisiopatológica extensa de la historia natural de la HAP. Se planteó que el remodelado vascular -característico de la HAP-, podría tener su origen en alteraciones de la circulación pulmonar, ya presente en el período embrionario y posterior desarrollo fetal, y por lo tanto podría también desempeñar un papel fundamental en la enfermedad pulmonar pediátrica. Estas primeras alteraciones fisiológicas en el desarrollo podrían además condicionar la posibilidad de desarrollar HAP en la vida adulta.

Por otra parte también se planteó el papel contribuyente de la inflamación en la HAP, especialmente en los casos de la misma asociados a procesos como las enfermedades del tejido conectivo y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), además de constatar también su presencia en todos los mecanismos de remodelado vascular.



Resulta conocido cómo la hipertensión arterial pulmonar presenta alteraciones celulares en las paredes de las arterias pulmonares. Basándose en la discusión previa sobre la disfunción endotelial —ya abordada en la anterior reunión de Venecia—, se profundizó asimismo en el papel clave del endotelio en la HAP, como también en la asociación entre las nuevas y las mutaciones ya conocidas, —como la del gen codificador del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea, presente en hasta el 80% de las familias con HAP y el 25% de las familias con HAP idiopática—.

El desarrollo mencionado de las nuevas opciones terapéuticas hace cobrar importancia la necesidad de un diagnóstico precoz de la HAP y fiable. Por ello, otro grupo de trabajo se centró en aspectos diagnósticos y pronósticos de la enfermedad, incluyendo la valoración de parámetros ecocardiográficos, hemodinámicos y marcadores biológicos.

Por otra parte se valoraron las distintas alternativas terapéuticas, proponiendo un nuevo algoritmo que reflejara la mejor evidencia actualmente disponible para los nuevos tratamientos médicos —prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de fosfodiesterasa-5—, y también quirúrgicos— tromboendarterectomía pulmonar, septostomía auricular y trasplante pulmonar/cardiopulmonar. La amplia oferta disponible centró también otra línea de trabajo, en la que además de constatar la necesidad de nuevos ensayos clínicos, también estableció las premisas de futuros ensayos bien diseñados, incluyendo los mejores y más relevantes “endpoints” posibles.

Finalmente, otros grupos de trabajo se centraron en la disfunción ventricular derecha —principal responsable de la mortalidad en la HAP—, y en nuevas estrategias antiremodelado y antiproliferativas —dados los elementos presentes de disfunción endotelial y de proliferación de las células del músculo liso, junto al

aumento de expresión de los factores de crecimiento— en pacientes con HAP.

Todos los aspectos enumerados en el Simposium de Dana Point, abren un panorama esperanzador, en una enfermedad en la que se puede mejorar la supervivencia, la clase funcional y la calidad de vida en muchos pacientes con HAP. Además, se constató la necesidad de un mayor grado de colaboración interdisciplinario y multicéntrico, que permitirá la creación por ejemplo de nuevos registros de pacientes y también de bancos de tejidos, y que a su vez permitirá la atracción de la necesaria financiación para ello.

A continuación describiremos los aspectos, que a nuestro juicio, han resultado más relevantes durante nuestra asistencia a este 4º Symposium —refrendados por su reciente publicación JACC Vol. 54, No. 1, Suppl S, 2009:S1–117.—, y que dividiremos en los siguientes apartados:

## Desarrollo y patología de la hipertensión arterial pulmonar

Trabajos recientes han demostrado que en el pulmón normal, las arterias preacinares y las venas postacinares proceden mediante vasculogénesis del mesodermo esplacnopleural de la yema pulmonar, y que dicho proceso parece predominar en las 15 a 17 semanas de gestación.<sup>1</sup> Aunque se han estudiado in vitro, y en modelos transgénicos numerosas moléculas implicadas en este desarrollo —como óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), factor transformante del crecimiento (TGF), etc—, todavía quedan por dilucidar numerosas cuestiones como: 1) el esclarecimiento de las señales responsables de la formación de las redes capilares pulmonares alrededor de cada yema epitelial; 2) el papel preciso de las moléculas de señalización embrionarias y fetales, y cómo se interrelacionan

entre sí; 3) el papel de los mecanismos oxígeno-sensibilidad a la hipoxia; 4) la comprensión de las interrelaciones entre las células vasculares y las epiteliales; 5) la interacción entre las arterias pulmonares centrales y las proximales intrapulmonares; 6) la determinación de la extensión de las células extrapulmonares en el desarrollo de la vasculatura pulmonar; 7) el establecimiento de las bases dentro de la heterogeneidad de todos los componentes estructurales de la pared vascular; 8) la determinación del potencial de las células vasculares para mantener la memoria genética, que podrá influir fenotípicamente; y 9) determinar si inicialmente el pulmón posee una circulación funcional, al igual que sucede en modelos animales como en el embrión del pollo. Por otra parte, también se enumeraron allí otra serie de interrogantes, pendientes de dilucidar:

- 1) ¿Cuáles son los determinantes moleculares de las células progenitoras endoteliales?; ¿cuál es la biología celular de las células progenitoras endoteliales?; 3) ¿existe una mayor propensión de las células progenitoras endoteliales a causar lesión endotelial?; 4) ¿las células endoteliales hiperproliferativas pueden surgir por mutaciones somáticas, modificaciones epigenéticas, o bien por selección de células progenitoras (por ejemplo, la resistencia a la apoptosis)?; 5) ¿dónde se sitúan in vivo, y qué señales activan su crecimiento?.

#### **a) Función de las células de la médula ósea en la estructura y remodelado vascular pulmonar.**

No se encuentra suficientemente aclarado todavía si: 1) las células mononucleares y de la médula ósea podrían presentar un potencial beneficio terapéutico en relación a su implicación en los mecanismos patogénicos observados en la HAP; 2) la aproximación terapéutica dirigida a terapias celulares serán beneficiosas; 3) la contribución de las células progenitoras endoteliales derivadas de la

médula ósea desempeñaría un papel real en la patogénesis de la HAP.

#### **b) Bases celulares y moleculares de las grandes arterias pulmonares, y el papel de la microcirculación en la enfermedad tromboembólica.**

Dentro del análisis que se llevó a cabo en este ámbito, se concluyó que las directrices debieran centrarse en aclarar: 1) por qué la mayoría de los pacientes que sufren una embolia pulmonar no desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC)<sup>2</sup>; 2) por qué algunas obstrucciones del árbol vascular pulmonar por un TEP agudo no acaban resolviéndose; 3) por qué algunos pacientes intervenidos quirúrgicamente presentan HPTEC residual postoperatoria; y 4) si los pacientes con un postoperatorio insatisfactorio comparan similitudes patogénicas con pacientes diagnosticados de hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Para todo lo expuesto, se deberá investigar, en el desarrollo de modelos animales:

- posibles defectos en las vías de la coagulación/fibrinólisis
- el papel del endotelio arterial pulmonar y su contribución a cambios en la íntima.
- tipos celulares que proliferan procedentes de la tromboembolia
- células progenitoras de la médula ósea; el receptor de la proteína morfogenética ósea (BMPR)-1A y de angiotensina-1 (Ang-1) / tirosinquinasa (TIE2) en la HPTEC.

#### **c) Patología de la HAP**

Como ya se ha comentado, la reunión de Venecia dio una visión eminentemente descriptiva de los principales cambios vasculares, y de las alteraciones patológicas acaecidas en la HAP<sup>3</sup>. En Dana Point el debate mantuvo esta misma visión del pa-

pel fundamental que deberá desempeñar la patología en la clasificación de la HAP, correlacionada también con los hallazgos clínicos y los resultados terapéuticos obtenidos. Asimismo, se hizo especial alusión en la recomendación de analizar la posibilidad de afectación venopática pulmonar en la HAP, tratando de descartar en el diagnóstico diferencial la presencia de enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y de hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP); también se abordó el interés en la creación de bancos de tejidos para investigar la HAPI, como el americano *Pulmonary Hypertension Breakthrough Initiative*<sup>4</sup>.

## Inflamación, factores de crecimiento y remodelado vascular pulmonar.

Los procesos inflamatorios juegan un protagonismo en pacientes y modelos experimentales de HAP y remodelado vascular pulmonar, como los observados en la HAPI, asociada a conectivopatías y VIH, y en modelos de HAP inducida por monocrotalinas.

Se han identificado células como macrófagos -y algunos de sus productos como las interleuquinas IL-1, IL-6 y P-selectina-, linfocitos T y B y células dendríticas alrededor de las lesiones plexiformes de la HAP<sup>5</sup>. También se ha constatado la presencia de algunas quimiocinas (CX3CL1; CCL2 y CCL5)<sup>6</sup> y citoquinas, de componentes de las proteínas virales (por ejemplo, el VIH-1 Nef), y el aumento de expresión de factores de crecimiento -como factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF); factor derivado de las plaquetas (PDGF-A, PDGF-B, PDGF-R)<sup>7</sup>, y de transcripción (p.e. el factor nuclear de células T activadas (NFAT), factores que contribuyen todos ellos directamente a la cascada inflamatoria y a la proliferación del músculo liso y de las células endoteliales.

Otros procesos, como las alteraciones mitocondriales y la desregulación de los canales iónicos parecen transmitir un estado de resistencia a la apoptosis celular, lo que se ha sugerido recientemente como un evento necesario en la patogénesis del remodelado vascular pulmonar. Así pues, el reconocimiento de las complejas alteraciones inflamatorias en el proceso de remodelado vascular ofrece potenciales objetivos terapéuticos, como los que ejercen los inhibidores de la tirosinquinasa.

## Bases celulares y moleculares de la HAP

El proceso de remodelado vascular pulmonar se acompaña de disfunción endotelial, de activación de fibroblastos y células del músculo liso, y de reclutamiento de células progenitoras circulantes. Hallazgos recientes otorgan un papel a la vasoconstricción crónica en el proceso de dicha remodelación. En particular, la familia de las Rhoguanosina trifosfatasa (Rho GTPasas) -proteínas que regulan numerosos procesos celulares-, estarían involucradas en dicha vasoconstricción mediante mecanismos de proliferación, apoptosis y trombosis, entre otras<sup>8</sup>.

Otras alteraciones identificadas serían la angiotensina-1 (Ang-1) /tirosinquinasa (TIE2)<sup>9</sup>; la vía de la serotonina y los canales de voltaje dependientes de potasio [K], y su papel en la regulación del calcio [Ca<sup>2+</sup>] y potasio [K] citosólicos, implicados en la vasoconstricción, proliferación y supervivencia celular. También se ha resaltado la importancia de la matriz extracelular como un regulador del comportamiento celular<sup>10</sup>, y el protagonismo de una glicoproteína -tenascina-c-, mediador responsable del crecimiento de las células musculares<sup>11</sup>.

## Genética y Genómica de la HAP

Se han descrito casos familiares de HAP, generalmente debidos a mutaciones en el los genes del receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMPR2), y menos frecuentemente en la activin-like-kinasa de tipo 1 (ALK1) y endoglin (ENG), que se asocian con la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Además, aproximadamente el 20% de los pacientes con HAPI asocian mutaciones en BMPR2<sup>12,13,14</sup>.

Se revisaron durante el Symposium las mutaciones BMPR2 asociadas con HAP hereditaria (HAPH), siendo la mayoría únicas a cada familia, presumiblemente como consecuencia de la pérdida de su correcta función. Por otra parte se notificaron diversos ensayos clínicos disponibles para analizar mutaciones BMPR2

en pacientes con HAPH e HAPI, una vez realizado el consejo genético, ya que la penetrancia como es conocido resulta baja (10% al 20%), y se concluyó que en la actualidad no se conocen medidas preventivas eficaces en la aplicación de dicho test<sup>15,16</sup>.

Por otra parte se consideró el valor que puede proporcionar la identificación de una mutación familiar, en la identificación de los miembros que no son portadores de mutaciones -y que por lo tanto, no requieren de seguimiento prolongado-, y se recaló asimismo la necesidad de la realización de estudios genómicos multicéntricos -ya que requieren de un gran número de pacientes-, que permitirán definir mejor el grado de penetrancia y riesgo/susceptibilidad de los mismos<sup>17</sup>. También se abordó la asociación de modificadores genéticos de riesgo y el desarrollo de HAP (Ver tabla 1).

**Tabla 1. Estudios genéticos y asociación a tipos HAP**

The content of this table is missing from the provided image
--

ECA: enzima convertidora de angiotensina; HAPA: hipertension arterial pulmonar asociada; HPTec: hipertension pulmonar tromboembolica cronica; D: deleccion; HPAH: Hipertension arterial pulmonar heredable; HTT: transportador hidroxitriptamina de la serotonina; I: Inserción; Kv1.5: Subtipo 1.5 del canal de potasio; PGIS: gen de la sintasa de prostaciclina.

## Actualización clínica: Nueva clasificación de la hipertensión pulmonar

En Venecia 2003, la clasificación clínica de la HP modificó ligeramente la inicialmente aprobada en 1998 en Evian -durante el 2º Simposio Mundial-<sup>18</sup>, y que incluía las categorías de HAP que comparten características clínicas, patológicas y de aproximaciones terapéuticas similares. De esta manera, se abrió la posibilidad a realizar ensayos clínicos en una población homogénea y bien definida -al compartir una patogenia similar-, que posteriormente ha dado lugar a la aprobación de los 8 diferentes medicamentos disponibles para el tratamiento de la HAP.

En Dana Point 2008, se decidió mantener la estructura clínica general y la filosofía de las anteriores clasificaciones<sup>19</sup>. No obstante, hasta un 63% de los expertos encuestados respondieron a la necesidad de modificarla de forma significativa, de acuerdo a los numerosos avances acaecidos, para hacerla más completa y comprensible. Las modificaciones aprobadas durante la sesión se refirieron principalmente al Grupo 1 de HAP. En la nueva clasificación, la esquistosomiasis y la anemia hemolítica crónica aparecen como entidades separadas en el subgrupo de HAP asociada a enfermedades identificadas. Además también se decidió incluir la enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) en un grupo aparte diferenciado, pero próximo al mismo tiempo al del Grupo 1 (siendo ahora denominado Grupo 1). (Ver tabla 2). Nos referiremos muy brevemente a algunos aspectos de mayor interés en cada grupo:

### Grupo 1 HAP

**1.1./1.2. HAP idiopática y hereditaria.** La HAP idiopática corresponde a la enfermedad esporádica, en la que no se identifica historia familiar ni un factor de riesgo conocido. Recientemente se ha sugerido

que los pacientes con HAP asociada a mutaciones BMPR2 pueden representar un subgrupo de pacientes con enfermedad más grave, y son menos propensos a demostrar vasorreactividad en el test durante el cateterismo, en comparación a los que presentan HAPI sin BMPR2. Por otra parte, se han detectado también mutaciones BMPR2 entre el 11% y el 40% de los casos aparentemente idiopáticos sin historia familiar, por lo que la distinción entre idiopática y las mutaciones familiares BMPR2 resultaría artificial<sup>20</sup>. El hecho de que en hasta el 30% de los casos de HAP familiar no se detecte la mutación BMPR2, inclinó a abandonar el término "HAP familiar" en la nueva clasificación, y a sustituirla por el término "HAP hereditaria" (HAPH).

**1.3. Drogas y toxinas inductoras de HAP.** En la actual clasificación, la categorización de los factores de riesgo y la probabilidad de desarrollo de HAP han sido también modificadas (Ver tabla 3).

Aminorex, fenfluramina y sus derivados, y el síndrome tóxico por aceite de colza, representan la única calificación de "definitiva" entre todos los factores de riesgo conocidos para HAP. Un análisis retrospectivo reciente de más de 100 casos de HAP asociada con la exposición a fenfluramina, mostró unos aspectos clínicos, funcionales, hemodinámicos, y genéticos similares a la HAPI<sup>21</sup>.

El estudio más reciente de vigilancia de HP en los Estados Unidos (SOPHIA), con 1.335 pacientes enrolados entre 1998 y 2001, confirmó la asociación de ingesta de fenfluramina y dexfenfluramina con el desarrollo de HAP<sup>22</sup>. Otra conclusión novedosa fue que la utilización de Hierba de San Juan (odds ratio [OR]: 3,6, frente a HPTEC) y de otros agentes antiobesidad como la fenilpropanolamina ([OR]:5,2, frente a HPTEC) también aumentaban el riesgo de desarrollar HAPI.

Finalmente, el estudio SOPHIA también evaluó la ingesta de una variedad de inhibidores de la monoaminooxidasa, e inhibidores de selectivos de la

**Tabla 2. Clasificación Clínica de la HP (Dana Point, 2008)**

**1. HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR (HAP)**

- HAP idiopática
- Hereditaria (BMPR2, ALK1, endoglin con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria, desconocida)
- Inducida por fármacos o toxinas
- Asociada con: Conectivopatías, infección VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica.
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

**1' ENFERMEDAD PULMONAR VENO OCLUSIVA (EPVO) Y/O HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR HCP)**

**2. HIPERTENSION PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD CARDIACA IZQUIERDA**

- Disfunción sistólica
- Disfunción diastólica
- Enfermedad valvular cardíaca

**3 HIPERTENSION PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD PULMONAR Y/O HIPOXIA**

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedad intersticial pulmonar
- Otras enfermedades pulmonares con patrón obstructivo o restrictivo
- Trastornos respiratorios del sueño
- Exposición crónica a gran altitud
- Anormalías del desarrollo

**4. HIPERTENSION PULMONAR TROMBOEMBOLICA CRÓNICA (HPTEC)**

**5. HP CON MECANISMOS NO CLAROS Y/O MULTIFACTORIALES**

- Trastornos hematológicos: Trastornos mieloproliferativos, esplenectomía.
- Trastornos sistémicos: Sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis.
- Trastornos metabólicos: enfermedad por trastorno de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
- Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis.

ALK-1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor de proteínas morfogenéticas óseas tipo 2; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

**Tabla 3.**  
**Fármacos y toxinas que pueden producir hipertensión arterial pulmonar**

<b>Definitivo</b>	<b>Posible</b>
Aminorex	Cocaína
Fenfluramina	Fenilpropranolamina
Dexfenfluramina	Hierba de San Juan
Aceite de colza adulterado	Agentes quimioterápicos Inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina
<b>Probable</b>	<b>Improbable</b>
Anfetaminas	Contraceptivos orales
L-triptofano	Estrógenos
Metanfetaminas	Tabaco

recaptación de la serotonina, no encontrando un aumento del riesgo para el desarrollo de HAP (22). Sin embargo, un estudio reciente de casos y controles utilizando estos inhibidores selectivos de serotonina en mujeres embarazadas, después de 20 semanas de gestación, mostró un aumento del riesgo ([OR]:6,1) de aparición de HP persistente del recién nacido<sup>23</sup>.

**1.4.1. HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo.** La prevalencia de la HAP está bien establecida únicamente para la esclerosis sistémica. Dos estudios recientes prospectivos, mediante ecocardiografía inicial y cateterismo cardíaco derecho confirmatorio, encontró una prevalencia de HAP de entre el 7% y el 12%<sup>24</sup>.

Varios estudios a largo plazo también sugieren que los resultados de pacientes con HAP asociada a esclerosis sistémica, son notablemente peores que los de los pacientes con HAPI, a pesar de la utilización de las

modernas terapias. Es importante destacar que la HAP no representa la única causa de HP en la esclerosis sistémica, ya que la HP debida a fibrosis pulmonar o a disfunción diastólica izquierda, pueden estar también presentes con relativa frecuencia en este tipo de pacientes. En otras conectivopatías, como el lupus eritematoso sistémico y en enfermedad mixta del tejido conectivo<sup>25</sup>, la prevalencia de HAP sigue siendo desconocida, pero inferior a la de la esclerosis sistémica.

**1.4.2. Infección por VIH.** La hipertensión arterial pulmonar es una complicación rara, pero bien conocida de la infección por VIH. Datos epidemiológicos recientes establecen una prevalencia del 0,46% (intervalo de confianza 95%: 0,32% a 0,64%)<sup>26</sup>, con grandes similitudes a las observadas en la HAPI, y con un mecanismo de desarrollo de HAP que sigue siendo poco conocido, ya que ni el ADN viral ni el virus se han encontrado en las células del endotelio pulmonar, por lo

que se postula una acción indirecta del virus a través de mediadores. Por otra parte, y de forma llamativa, se puede alcanzar la normalización de la hemodinámica pulmonar en un número importante de casos, cuando se utilizan antagonistas de los receptores de endotelina o prostaglandinas, a diferencia de lo que raramente se observa en la HAPI<sup>27</sup>.

**1.4.3. Hipertensión Portopulmonar (HPPP).** La hipertensión portal, en lugar de la presencia de la enfermedad hepática subyacente, es el principal factor de riesgo determinante para el desarrollo de HPPP. Estudios hemodinámicos han demostrado que entre el 2% y el 6% de los pacientes con hipertensión portal presentan HAP. El cateterismo cardíaco derecho es siempre preceptivo para valorar enfermedad hepática avanzada (p.e. alto flujo asociado con el estado circulatorio hiperdinámico pulmonar, y el aumento de presión de oclusión debido a la sobrecarga de líquidos y / o disfunción diastólica). Por otra parte, la resistencia vascular pulmonar (RVP) suele ser normal en estos casos.

Un reciente estudio multicéntrico de casos-contrroles sobre los factores de riesgo identificados para el desarrollo de HPPP mostró solo dos significativos: el sexo femenino y las hepatitis autoinmunes. Curiosamente, la infección por hepatitis C se asoció con una disminución en el riesgo. Además otro estudio reciente, evaluando una gran cohorte de pacientes con HPP, mostró que el pronóstico a largo plazo se relacionaba con la presencia y la gravedad de la cirrosis y el grado de afectación cardíaca<sup>28</sup>.

**1.4.4. Cardiopatías congénitas.** Una proporción significativa de pacientes con cardiopatía congénita (CC), en particular aquellos con shunts relevantes sistémicos-pulmonares, acabarán desarrollando HAP si no se tratan. El síndrome de Eisenmenger representa la forma más avanzada de la HAP asociada a enfermedades cardíacas. Los cambios histopatológicos y patobiológicos observados en los pacientes con HAP

asociada con shunts congénitos sistémico-pulmonares, también son similares a los observados en la HAPI, o en otras formas de HAP asociadas.

Se ha notificado asimismo que una gran proporción de pacientes con cardiopatía coronaria podrían desarrollar cierto grado de HAP. La prevalencia de la HAP asociada con shunts congénitos sistémico-pulmonares en Europa y Norteamérica se calcula entre el 1,6 y 12,5 casos por millón de adultos, con un 25% a 50% de esta población afectada por Síndrome de Eisenmenger. En Dana Point, otra de las novedades fue la nueva clasificación actualizada de dichos shunts congénitos asociados a HAP<sup>29</sup>. (Ver tablas 4 y 5).

**1.4.5. Esquistosomiasis.** Otra modificación aparecida en la nueva clasificación es la inclusión de los pacientes con HP y esquistosomiasis asociada en el Grupo 1, -que en la anterior clasificación de Venecia se encuadraba en el grupo 4 (HP trombótica y/o debida a enfermedad embólica). El mecanismo de HAP en pacientes con esquistosomiasis es probablemente multifactorial. La obstrucción embólica de las arterias pulmonares por huevos de *Schistosoma*, no parece ser el mecanismo responsable del desarrollo de HAP, y sí la inflamación vascular local que resulta de la impactación de los mismos, creando una histología indistinguible de la HAPI. Se estima que en el mundo más de 200 millones de personas están infectadas con cualquiera de las 3 especies de *Schistosoma*, y que del 4% al 8% de los pacientes desarrollará enfermedad hepatoesplénica. Los datos de un reciente estudio basado en la hemodinámica mostraron que la prevalencia de HAP en pacientes con afectación hepatoesplénica fue del 4,6%, y de 3,0% de HP postcápsular<sup>30</sup>.

**1.4.6. Anemia hemolítica crónica.** El término de anemias hemolíticas crónicas representa una nueva subcategoría dentro de la HAP, ya que anteriormente se habían clasificado en "otros" -en condiciones asociadas



**Tabla 4.**  
**Clasificación clínica de cortocircuitos sistémicos-pulmonares congénitos asociados a la hipertensión arterial pulmonar**

**A. Síndrome de Eisenmenger**

El síndrome de Eisenmenger incluye todos los cortocircuitos sistémicos-pulmonares causados por defectos grandes que llevan a un aumento severo en la RVP y que resultan en un cortocircuito inverso (pulmonar-sistémico) o bidireccional. La cianosis y la eritrocitosis pueden estar presentes y varios órganos pueden verse afectados.

**B. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémicos-pulmonares**

En estos pacientes, con defectos entre moderados y grandes, el aumento en la RVP es de ligero a moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar todavía está presente en gran medida y la cianosis está presente en reposo.

**C. Hipertensión arterial pulmonar con defectos pequeños**

En casos con defectos pequeños (normalmente defectos septales ventriculares <1 cm y defectos septales atriales <2 cm de diámetro efectivo calculado por la ecocardiografía) el cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática.

**D. Hipertensión arterial pulmonar después de la cirugía cardíaca correctiva**

En estos casos se ha corregido la enfermedad cardíaca congénita pero la HAP o bien continúa presente tras la cirugía o bien vuelve a presentarse varios meses o años después en ausencia de lesiones postoperatorias congénitas permanentes importantes o de defectos que se originan como una continuación de la cirugía anterior.

con el desarrollo de HAP-. Incluyen la enfermedad de células falciformes (ECF), la talasemia, la esferocitosis hereditaria, la estomatocitosis, y la anemia hemolítica microangiopática. La hipertensión pulmonar se ha descrito con mayor frecuencia en pacientes con ECF, presentando lesiones histológicas similares a las que se encuentran en la HAPI. La prevalencia de HAP en la ECF no está claramente establecida. El estudio ecocardiográfico más amplio de pacientes con ECF, encontró que un 32% de los pacientes tenían HP, utilizando una velocidad de regurgitación tricuspídea  $\geq 2.5$  m / s, si bien posteriores estudios -que demuestran su posible asociación hipertensión venosa

pulmonar-, disminuyen considerablemente esta elevada prevalencia<sup>31</sup>.

**Grupo 1. Enfermedad pulmonar venooclusiva (EP-VO) y/o hemangiomas capilar pulmonar (HCP).**

Ambas entidades son poco frecuentes, pero se reconocen cada vez más como posibles causas de HP. En la Clasificación de Evian, estas 2 entidades fueron asignadas en 2 grupos diferentes, si bien al comparar similitudes clínicas y patológicas, -sugiriendo que estos trastornos podrían superponerse-, hizo que en Venecia se clasificaran conjuntamente en el grupo 1.

**Tabla 5.**  
**Clasificación anatómo-patológica de los shunts sistémico pulmonares asociados con HAP (Modificada de Venecia 2003)**

**1 TIPO**

**1.1. Cortocircuitos pre tricuspídeos simples**

- 1.1.1 Defecto septal atrial (DSA)
  - 1.1.1.1 Ostium secundum
  - 1.1.1.2 Seno venoso
  - 1.1.1.3 Ostium primum
- 1.1.2 Drenaje venoso pulmonar anómalo no obstruido total o parcial

**1.2. Cortocircuitos posttricuspídeos simples**

- 1.2.1 Defecto septal ventricular (DSV)
- 1.2.2 Conducto arterioso persistente

**1.3. Cortocircuitos mixtos**

Describir la combinación y definir el defecto predominante

**1.4. Enfermedad cardíaca congénita compleja**

- 1.4.1 Defecto septal atrioventricular completo
- 1.4.2 Tronco arterioso
- 1.4.3 Fisiología de ventrículo único con flujo sanguíneo pulmonar no obstruido
- 1.4.4 Transposición de las grandes arterias con DSV (sin estenosis pulmonar) y/o conducto arterioso persistente
- 1.4.5 Otros

**2 DIMENSIÓN (ESPECIFICAR EN CADA DEFECTO SI EXISTE MÁS DE UNA ENFERMEDAD CARDÍACA CONGÉNICA)**

**2.1. Hemodinámica (especificar Qp/Qs)<sup>a</sup>**

- 2.1.1 Restrictiva
- 2.1.2 No restrictiva

**2.2. Anatómica**

- 2.2.1 De pequeña a moderada (DSA  $\leq$ 2.0 cm y DSV  $\leq$ 1.0 cm)
- 2.2.2 Grande (DSA >2.0 cm y DSV >1.0 cm)

**3 DIRECCIÓN DEL CORTOCIRCUITO**

- 3.1. Predominantemente sistémico-pulmonar**
- 3.2. Predominantemente pulmonar-sistémico**
- 3.3. Bidireccional**

**4 ANOMALÍAS CARDÍACAS Y EXTRACARDÍACAS ASOCIADAS**

**5 GRADO DE REPARACIÓN**

- 5.1. No operado**
- 5.2. Paliado [especificar tipo(s) de operación(es); edad en el momento de la cirugía]**
- 5.3. Reparado [especificar tipo(s) de operación(es); edad en el momento de la cirugía]**

Dana Point las encuadró en el Grupo 1, respaldada por una reciente revisión<sup>32</sup> de 35 pacientes (30 EPVO y 5 HCP). Se identificó HCP en 24 (73%) de los pacientes diagnosticados de EPVO, y de los 5 pacientes con diagnóstico de HCP, 4 mostraron los hallazgos característicos de la EPVO. Estos hallazgos sugieren que la HCP podría ser un proceso angioproliferativo frecuentemente asociado con la EPVO.

La EPVO / HCP comparten pues similitudes con la HAPI, pero hay en las primeras una serie de diferencias, entre las que figuran: presencia de crepitantes y acropaquias en la exploración física; radiológicamente, opacidades en vidrio esmerilado, engrosamientos septales y adenopatías mediastínicas; macrófagos cargados de hemosiderina en el lavado broncoalveolar; y una menor capacidad de difusión de monóxido de carbono y PaO<sub>2</sub> en las pruebas de función respiratoria, así como un menor grado de respuesta al tratamiento. Un estudio reciente comparó 24 pacientes con evidencia histológica de EPVO, -con o sin HCP-, y otros 24 pacientes seleccionados al azar con HAP idiopática, familiar o asociada a anorexígenos. Entre los 16 pacientes con EPVO que recibieron tratamientos vasodilatadores específicos, 7 (43,8%) desarrollaron edema pulmonar, y obtuvieron también peores resultados clínicos, hecho que motivó la decisión de encuadrarlos como un grupo "1".

### **Grupo 2: HP debida a las Enfermedades del Corazón Izquierdo.**

Representan el grupo más frecuente causante de HP. La nueva clasificación incluye 3 diferentes etiologías: disfunción sistólica del corazón izquierdo, disfunción diastólica del corazón izquierdo, y la enfermedad valvular. Es importante destacar que en algunos pacientes con enfermedades del corazón izquierdo, la elevación de la PAP está "fuera de proporción" a la esperable de la elevación de la presión auricular izquierda (gradiente transpulmonar  $\geq 12$  mmHg), y la RVP se incrementa a más de

3 unidades Wood. En una serie de pacientes referidos a unidades de trasplante cardíaco, la presencia de HP con RVP  $> 3$  U Wood estaba presente entre el 19% y el 35% de los pacientes remitidos<sup>33</sup>.

Por otra parte, algunos pacientes con valvulopatía izquierda, o incluso disfunción cardíaca izquierda, pueden desarrollar HP severa, de la misma magnitud que la observada en HAP. No existen en el momento actual fármacos aprobados para la HAP, que demuestren su eficacia y seguridad en este tipo concreto de población.

### **Grupo 3: Debido a HP Enfermedades pulmonares y/o hipoxia**

En esta categoría, la principal causa de HP es la hipoxia alveolar, como consecuencia de la enfermedad pulmonar, alteraciones en los centros respiratorios, o bien de residencias a grandes alturas. La prevalencia de HP en todas estas condiciones sigue siendo en gran parte desconocida. La principal modificación introducida en este grupo fue la de incluir el subgrupo de bronquiectasias crónicas, fibrosis quística y el síndrome que asocia enfisema con fibrosis pulmonar, en el que la prevalencia de HP es de casi el 50%. En los pacientes con enfermedad del parénquima pulmonar, la HP es generalmente moderada (PAP media de 25 a 35 mm Hg). Sin embargo, en algunos pacientes, las elevaciones de la PAP puede ser más importantes (PAP media de 35 a 50 mm Hg), y se considera entonces una HP "fuera de proporción". En un reciente estudio retrospectivo de 998 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que se sometieron a cateterización derecha, sólo el 1% tenían hipertensión pulmonar severa (PAP media  $> 40$  mm Hg)<sup>34</sup>. Como factores adyuvantes de estas elevadas cifras de presión, los autores describen una hipoxemia e hipocapnia severas, y una capacidad de difusión de monóxido de carbono muy disminuída. Al igual que se ha comentado con la HP "fuera de proporción" debi-

da a las enfermedades del corazón izquierdo, no se disponen de suficientes estudios aleatorizados y controlados, usando medicamentos aprobados para HAP, que demuestren su beneficio en este grupo de pacientes

#### **Grupo 4: HP tromboembólica crónica**

La clasificación de Venecia para el Grupo 4 fue inicialmente muy heterogénea, e incluyó la obstrucción de los vasos sanguíneos pulmonares por enfermedad tromboembólica (proximal o accesible a tromboendarterectomía pulmonar versus lo contrario), tumores o cuerpos extraños, con alternativas terapéuticas y posteriores resultados bien diferentes. La HPTec representa una causa frecuente de HP, con una incidencia del 4% tras una embolia pulmonar aguda. Otras etiologías obstructivas en este contexto son muy raras. Actualmente no existe un consenso claro entre los expertos acerca de la definiciones de HPTec proximal y distal<sup>35</sup>, por lo que Dana Point las unificó en una única categoría, y al mismo tiempo recomendó que todos los casos de sospecha o confirmación fueran referidos a un centro con experiencia en el manejo de esta patología. Los pacientes que no son candidatos a cirugía podrían beneficiarse de tratamientos médicos específicos para la HAP, si bien se requieren nuevos ensayos aleatorizados controlados específicos en este campo.

#### **Grupo 5: HP con etiología multifactorial o no aclarada**

El grupo 5 se compone de varias formas de HP, para las que la etiología de la misma no está clara, o bien resulta multifactorial.

5.1. El primer subgrupo se compone de varios trastornos hematológicos. La HP se ha descrito asociada a trastornos mieloproliferativos crónicos, incluyendo entre otros la policitemia vera, la trombocitemia esencial y la leucemia mieloide crónica. Los trastornos mieloproliferativos cróni-

cos pueden causar potencialmente HP por diversos mecanismos: gasto cardíaco elevado, esplenectomía quirúrgica o funcional, obstrucción pulmonar directa de los megacariocitos que circulan por las arterias, HPTec, HPP e insuficiencia cardíaca congestiva, pueden desempeñar todos ellos un papel en la misma.

5.2. El segundo subgrupo incluye enfermedades sistémicas que se asocian con un mayor riesgo de desarrollar HP. La sarcoidosis es una enfermedad sistémica granulomatosa de origen desconocido, y la HP es una posible complicación de misma, con una prevalencia del 1% al 28%. La HP suele deberse a la destrucción del lecho capilar por el proceso de fibrosis y/o resultante de hipoxemia crónica. Sin embargo, la gravedad de la HP no siempre se correlaciona con el grado de afectación parenquimatosa, lo que sugiere la contribución de otros mecanismos, como la compresión extrínseca de las grandes arterias pulmonares por las adenopatías hiliares y mediastínicas, la infiltración directa granulomatosa de la vasculatura pulmonar, especialmente de las venas pulmonares, etc. La histiocitosis pulmonar de células de Langerhans es otra entidad infrecuente, causante de enfermedad pulmonar destructiva, y ocasionalmente HP grave en las fases terminales de la enfermedad, aunque tampoco existe una buena correlación entre el grado de afectación de ambas. El examen histopatológico ha demostrado una vasculopatía pulmonar difusa, predominantemente en las venas pulmonares intralobulares y, en menor medida, en la muscular de las arterias pulmonares. La Linfangioleiomiomatosis, Enfermedad de Von Recklinghausen y vasculitis con anticuerpos antineutrófilo son otras entidades en las que la HP puede aparecer, si bien es relativamente poco frecuente.

5.3. El tercer subgrupo comprende la HP asociada a trastornos metabólicos.

Se han descrito algunos casos de enfermedad por depósito de glucógeno tipo I, un raro trastorno autosómico recesivo causado por un déficit de glucosa-6-fosfatasa. El mecanismo de la HP es incierto, pero se ha asociado con shunts portocava, defectos del septo auricular y alteraciones restrictivas severas de la función pulmonar, así como su asociación a trombosis. Un estudio ecocardiográfico de 134 pacientes con enfermedad de Gaucher, mostró también que la HP no era un hallazgo infrecuente. Por otra parte se ha descrito la asociación entre enfermedades tiroideas (hipotiroidismo e hipertiroidismo) y la HP. En un reciente estudio prospectivo ecocardiográfico, más del 40% de los pacientes con enfermedades tiroideas presentaban HP.

- 5.4. El último subgrupo de la categoría 5 incluye una serie de condiciones variadas. En las obstrucciones tumorales, fundamentalmente por sarcomas, éstos crecen en las arterias pulmonares centrales, provocando una trombosis adicional -conduciendo a una progresiva obstrucción de las arterias pulmonares proximales-, y causando HP. El diagnóstico diferencial con la HPTEC puede resultar entonces difícil de realizar. La oclusión de la microvasculatura por émbolos procedentes de un tumor metastásico representa otra causa rara de HP rápidamente progresiva. La mayoría de los casos ocurren en asociación con cánceres de mama, pulmón o gástricos. Los pacientes con fibrosis mediastínica -fundamentalmente por histoplasmosis, tuberculosis y sarcoidosis- pueden presentar asimismo HP grave debido a la compresión de ambas arterias y venas pulmonares. Finalmente se han descrito casos de pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) e HP durante la hemodiálisis. Basándose en estudios ecocardiográficos, la prevalencia de HP en esta población se calcula en hasta un 40% de los mismos.

## Diagnóstico y Evaluación de la hipertensión arterial pulmonar

### Definición de la hipertensión pulmonar (HP)

La HP se ha definido tradicionalmente como una presión arterial pulmonar media en reposo (PAPm)  $> 25$  mm Hg, o con el ejercicio superior a 30 mm Hg. El subgrupo de HP pulmonar conocido como hipertensión arterial (HAP) añade el criterio de que la presión arterial pulmonar de enclavamiento debe ser  $\leq 15$  mm Hg. Por otra parte, algunas definiciones también han incluido que la resistencia vascular pulmonar (RVP), debe ser  $> 2$  ó 3 unidades Wood.

Existen posibles carencias en tal definición, incluyendo por ejemplo el hecho de que el nivel, el tipo, y la postura del ejercicio no han sido especificados. Además, resulta conocido cómo la presión arterial pulmonar al ejercicio (PAP) varía con la edad<sup>36</sup>. Por todo ello, el Grupo de Trabajo sobre Diagnóstico y Evaluación de HAP revisó la literatura, e identificó 47 estudios que describen 72 poblaciones de voluntarios sanos, cuya PAP fue examinada en reposo y durante el ejercicio físico. La PAPm normal en reposo fue de aproximadamente  $14 \pm 3,3$  mm Hg, y el límite superior de la normalidad fue de aproximadamente 20,6 mm Hg. Durante el ejercicio ligero la PAPm fue 32 (supino) y 30 mm Hg (vertical); y durante el ejercicio máximo fue 37 (supino) y 35 mm Hg (vertical). Si sólo se consideraban los estudios que excluían estrictamente la hipertensión inducida por el ejercicio, los datos no resultaban significativamente diferentes<sup>36</sup>. ( Ver tabla 6 y 7).

Sobre la base de la revisión de la literatura que se llevó a cabo, se recomienda desde entonces la simplificación de la definición de HP, de la siguiente manera:

- El ejercicio y los criterios de RVP deben eliminarse.
- Una PAPm en reposo de 8 a 20 mm Hg debe ser considerada normal, de acuerdo a la evidencia disponible.

**Tabla 6. Hemodinámica en reposo (supino)**  
**n=882 voluntarios sanos**

PAPm, mmHg	14.0 ± 3.3
PAPs, mmHg	20.8 ± 4.4
PAPd, mmHg	8.8 ± 3.0
PCP, mmHg	8.0 ± 2.9
FC, min <sup>-1</sup>	76 ± 14
GC, L/min	7.3 ± 2.3
IC, L/min/m <sup>2</sup>	4.1 ± 1.3
RVP, din·s·cm <sup>5</sup>	74 ± 30

PAPm: presión media en la arteria pulmonar; PAPs: presión sistólica en arteria pulmonar; PAPd: presión diastólica en arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar media; FC: frecuencia cardiaca; GC: gasto cardiaco; IC: índice cardiaco; RVP: resistencia vascular pulmonar

**Kovacs et al. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.**

**Tabla 7. Hemodinámica durante el ejercicio**  
**n=193 voluntarios sanos**

	Reposo	Ligero	Máximo
PAPm, mmHg	13.8 ± 3.1	20.8 ± 4.0	25.6 ± 5.6
PCP, mmHg	5.9 ± 2.8	9.1 ± 4.2	14.9 ± 7.9
FC, min <sup>-1</sup>	82 ± 16	103 ± 14	170 ± 14
GC, L/min	7.4 ± 2.2	14.9 ± 3.9	20.0 ± 3.8

PAPm: presión media en la arteria pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar media; FC: frecuencia cardiaca; GC: gasto cardiaco

**Kovacs et al. Eur Respir J 2009; 34: 888–894.**

- La nueva definición propuesta de HP es una PAPm  $\geq 25$  mm Hg en reposo.
- Se necesitan más estudios para determinar mejor la historia natural de los pacientes con PAPm de 21 a 24 mm Hg.

La publicación reciente de las guías europeas para el diagnóstico y tratamiento de la HP ofrece un algoritmo bien detallado que resulta de gran utilidad en el proceso diagnóstico de la causa de HP (ver Fig 1)<sup>37</sup>.

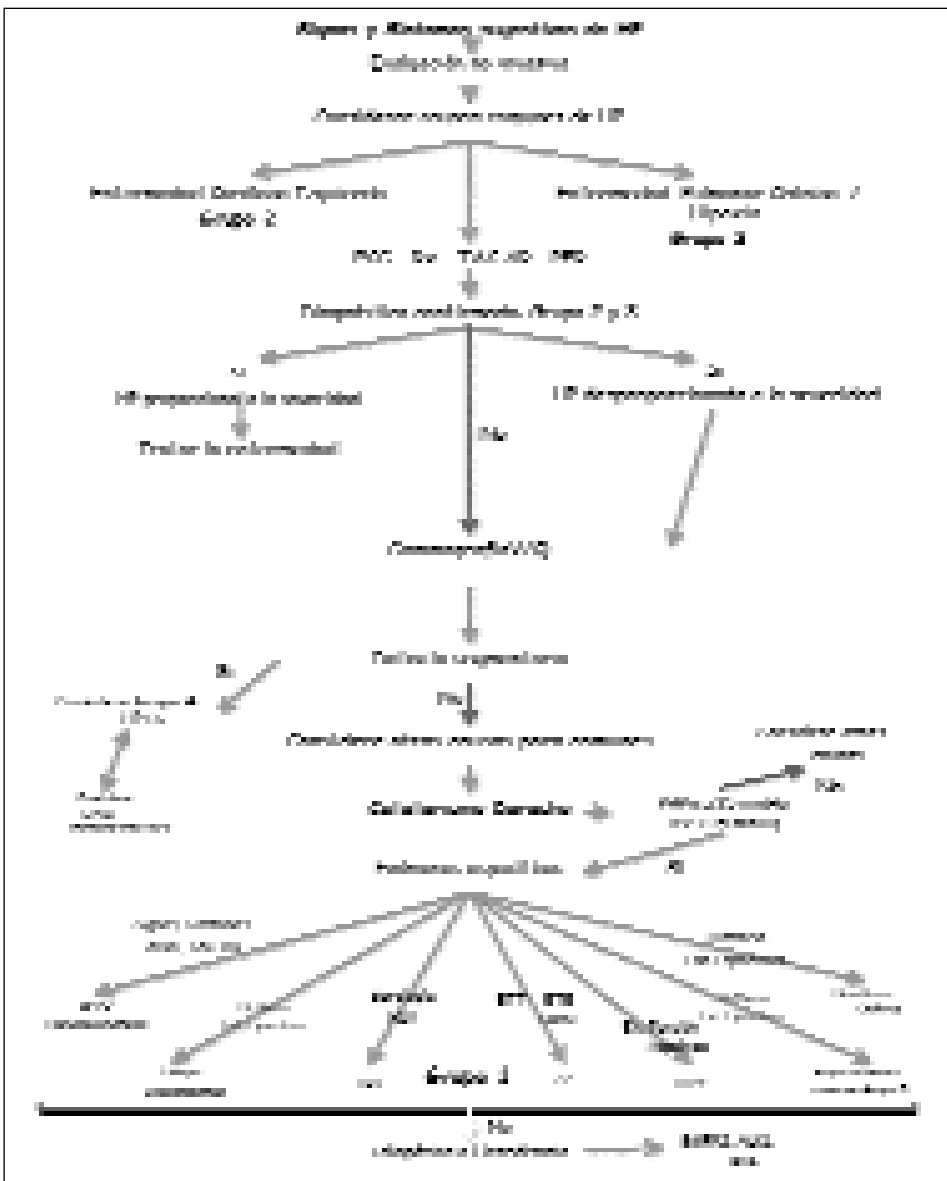


Figura 1. Algoritmo Diagnóstico de la HP

## Direcciones futuras relativas al cribaje y diagnóstico de la HP

Con el advenimiento de las nuevas terapias para la HAP, también han sido desarrollados métodos de cribaje y diagnóstico precoz, que permiten una evaluación precisa de la gravedad de la enfermedad.

Nos ceñiremos exclusivamente a algunos aspectos que centraron el mayor interés:

**Prueba de marcha de 6 minutos (PM6M).**- Esta prueba ha servido como objetivo primario en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de nuevas terapias en HAP<sup>38</sup>, y es uno de los mejores factores pronósticos de la clase funcional y la supervivencia en estos pacientes.

No obstante, permanecen algunas cuestiones sin resolver respecto al mismo:

- 1) ¿Cuál es el mínimo cambio en la PM6M percibido por el paciente como la mejora efectiva o deterioro? (p.e. en los pacientes con EPOC era de 54 m)
- 2) ¿Cuál es la contribución de las variables respiratorias, músculo-esqueléticas, neurológicas y psicológicas en la capacidad aeróbica de ejercicio y en la PM6M en la HAP?

**Resonancia magnética.**- Resulta útil en la evaluación no invasiva de la HP valorando volúmenes (sobre todo el volumen/latido), masa ventricular y función, con una variabilidad interobservador baja. Existe un interés creciente en determinar el efecto de los nuevos fármacos en la función ventricular derecha en humanos, pues varios estudios en modelos animales han demostrado mejorar la función sistólica y diastólica del mismo en respuesta a la administración aguda y crónica de tratamientos con análogos de prostaciclina análogos, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, y antagonistas de los receptores endotelina<sup>39</sup>.

## Modalidades terapéuticas intervecionistas y quirúrgicas en la HP

Transcribiendo algunos aspectos de los distintos Documentos de Consenso, se estableció lo siguiente:

### a) Consenso de Tratamiento Quirúrgico mediante tromboendarterectomía

- La HPTEC se define como una HAP sintomática (PAPm >25 mm Hg) con defectos de perfusión pulmonares persistentes.
- La HPTEC presenta un componente mecánico abordable a la cirugía, así como puede presentar un grado variable de afectación de enfermedad de pequeños vasos.
- La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección para la HPTEC.
- Una vez diagnosticada, los pacientes deben ser referidos a cirugía para la evaluación por un equipo multidisciplinar experimentado
- En los candidatos admitidos cirugía:
  - la endarterectomía pulmonar es eficaz y tiene un claro beneficio en la supervivencia
  - no hay suficiente evidencia de que la actual terapia médica específica sea una alternativa a la cirugía.
  - la cirugía no debe retrasarse en favor de la terapia médica.
  - las mejores prácticas actuales obtiene unas tasas mortalidad del 4% al 7%.
- La estratificación del riesgo pre-operatorio requiere una mejor definición.
- Los mejores resultados en la actualidad están relacionados con:
  - el cirujano y la experiencia del centro
  - la concordancia entre RVP anatómica y enfermedad.



- RVP pre-operatoria  $<1000-1200 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$
- ausencia de comorbilidades (por ejemplo, esplenectomía, derivaciones ventriculoauriculares, etc).
- PVR post-operatoria  $<500 \text{ din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ .
- Los beneficios de la cirugía pueden no ser inmediatos: los beneficios completos puede precisar un mínimo de 6 meses.
- Los pacientes deben ser seguidos sistemáticamente con una reevaluación hemodinámica entre los 6-12 meses después de la cirugía, ya que la respuesta puede ser parcial, o la enfermedad puede reaparecer.
- Se desconoce si los actuales tratamientos específicos son eficaces en la HP persistente post-operatoria.
- En los pacientes considerados inoperables, un estudio con bosentan aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, mostró una ligera mejora en la hemodinámica, pero ningún cambio en la PMGM en el corto seguimiento realizado<sup>40</sup>.
- No se pudo obtener un consenso respecto de la función de los filtros de cava en los HPTEC candidatos a cirugía.

#### **b) Consenso de Tratamiento con septostomía interauricular**

- Se acepta el concepto de que la septostomía interauricular (SIA) descomprime el ventrículo derecho.
- Los pacientes que se benefician de SIA tienen HAPI con síncope, o fracaso ventricular derecho persistente, o no han recibido tratamiento médico.
- La SIA tiene un papel en los sistemas de salud sin acceso a los nuevos fármacos.

- La SIA podría utilizarse como un puente al trasplante, y prolongar la supervivencia de los pacientes en lista de espera.
- La dilatación gradual con balón es el procedimiento de elección.
- Son escasos los datos con dispositivos Amplatzer, hojas de septostomía, y stents de mariposa.
- La selección de las directrices permanecen inalterables desde 2003
- No debe realizarse esta técnica si la saturación de  $\text{O}_2$  es  $<90\%$  o la presión telediastólica de ventrículo izquierdo es  $>18 \text{ mm Hg}$ .

La mortalidad es mayor si la presión auricular derecha esta por encima de  $20 \text{ mm Hg}$ .

- La mortalidad del procedimiento es de aproximadamente 5%
- Su uso pediátrico podría aumentar, y el cierre espontáneo del defecto podrá exigir que se repita el procedimiento.

#### **c) Consenso de Tratamiento Quirúrgico con trasplante pulmonar/cardiopulmonar**

- El trasplante de pulmón es el último tratamiento eficaz para pacientes seleccionados con HAPI.
- El procedimiento de elección es el pulmonar bilateral o el cardiopulmonar
- Aunque la terapia médica puede retrasar el trasplante, una clase funcional IV exige ser remitida para evaluación de trasplante.
- Los pacientes con enfermedad venooclusiva deben ser referidos para evaluación de trasplante en el momento del diagnóstico.
- El listado de los algoritmos para el trasplante en la HAP debe incorporar la evaluación hemodinámica

mica -principal determinante de la supervivencia (PAD >15 mm Hg, IC<2.0 L / min/m<sup>2</sup>)-, además de la clase funcional, la capacidad de ejercicio, y la falta de respuesta a otros tratamientos.

#### **d) Respecto al Consenso sobre Soporte extracorpóreo y Dispositivos de Asistencia Ventricular:**

- El soporte extracorpóreo puede ser de utilidad, pero no se dispone de datos procedentes de ensayos controlados aleatorizados
- Existe escasa literatura sobre los dispositivos de ayuda ventricular derecha
- Los dispositivos de asistencia ventricular derecha son eficaces en el fracaso de ventrículo derecho secundario al fracaso ventricular izquierdo
- Además del beneficio en la supervivencia a corto plazo, a largo plazo podría permitir el remodelado vascular
- Existe una sólida justificación para el desarrollo de tales dispositivos
- La terapia de resincronización ventricular derecha tiene un potencial beneficioso, y es probable que sea lo suficientemente segura como para realizar un estudio piloto en humanos con HAPI.

## Algoritmo actualizado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar basado en la evidencia

Se utilizó un sistema de clasificación para asignar un nivel de evidencia a los distintos tratamientos, basados en los datos obtenidos de los ensayos clínicos controlados realizados con cada fármaco (A=máximo nivel de evidencia; E=opinión de expertos).

Es importante reseñar que los diferentes tratamientos se han evaluado mayoritariamente en la HAPI, HPAH, asociada a esclerodermia y al uso con anorexígenos. La extrapolación pues de estas recomendaciones a otros subgrupos HAP debe hacerse con precaución. Por otra parte se recalcó la importancia de considerar la definición de “respuesta inadecuada al tratamiento” de acuerdo a criterios hemodinámicas.

## Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de las formas HP no-HAP (grupos de 2 a 5 Dana Point)

El 4º Simposio Mundial sobre Hipertensión pulmonar fue la primera reunión internacional en centrarse no sólo en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), sino también en el denominado formas no-HAP de hipertensión pulmonar (HP). es decir, las formas asociadas a las enfermedades del corazón izquierdo, enfermedad pulmonar crónica, tromboembolismo venoso recurrente, y otras enfermedades, en las que es preciso realizar más estudios para establecer el papel de la nuevas terapias médicas.

Se revisó por tanto la literatura médica con respecto al papel de HP en estas enfermedades, y se estableció una serie de recomendaciones con niveles de evidencia, resumiendo las más significativas a continuación:

#### **a) Diagnóstico y evaluación de HP en la enfermedad pulmonar crónica**

- En pacientes con enfermedad pulmonar crónica, la presencia de HP se debe sospechar cuando los síntomas son más graves de lo esperado sobre la base de los datos de la función pulmonar, o cuando los signos de la disfunción del corazón derecho están presentes. Hipoxemia severa, hiperventilación o valores bajos de DLCO pueden ser indicadores de HP (E / A).

- La ecocardiografía Doppler sigue siendo la prueba no invasiva más útil para evaluar la presencia de HP en los pacientes con EPOC, pero los falsos positivos y negativos son frecuentes (E / B)
- Respecto a biomarcadores como BNP o NT-proBNP, es preciso seguir evaluando su papel. Parecen ser útiles en el cribaje, pero con una baja sensibilidad y especificidad (E / B)
- Si la presencia de HP va a modificar la actitud de un paciente con enfermedad pulmonar crónica, se recomienda su confirmación por cateterismo derecho (E / A).
- Los pacientes con enfermedad pulmonar crónica y HP grave (es decir, PAPm > 35 mm Hg y / o signos de insuficiencia cardíaca derecha) deben ser referidos a un centro con experiencia en HP (E / A).
- La enfermedad pulmonar subyacente debe ser tratada óptimamente de acuerdo con las directrices más actuales, incluida la utilización a largo plazo de oxígeno en pacientes con enfermedad crónica hipoxémica (E / A).
- No hay suficientes pruebas de que los fármacos actualmente utilizados para la HAP sean seguros y eficaces en pacientes con HP asociados con la enfermedad pulmonar crónica (E / A).
- Los pacientes con HP y la enfermedad pulmonar crónica deben ser tratados en el marco de ensayos clínicos cuando sea posible (E / A).
- La angiografía pulmonar para evaluar la operabilidad debe ser realizada en el centro donde se realiza la cirugía, o en centros cooperantes con un centro quirúrgico (E / A).
- La tromboendarterectomía quirúrgica es el tratamiento de la HPTEC porque es potencialmente curativa (E / A).
- Pacientes con trombos predominantemente periféricos (es decir, inoperables) pueden ser candidatos para terapia médica y ser considerados para su inclusión en ensayos clínicos cuando sea posible (E / A).
- Los datos preliminares sugieren que los fármacos actualmente aprobados para la HAP pueden tener efectos beneficiosos en pacientes con HPTEC, pero a falta de datos convincentes de los ECA, la decisión de tratar o no debe limitarse a los centros con experiencia en el manejo de esta enfermedad (E / B).

### c) Diagnóstico y evaluación de HP Asociada a Enfermedad Cardíaca

A veces es difícil distinguir la HP causada por disfunción diastólica del VI de la HAP. Se requiere la presencia de presión capilar pulmonar media (PCPm) o telediastólica de VI elevadas, para efectuar este diagnóstico. A veces la PCPm es normal en pacientes tratados con diuréticos. El algoritmo propuesto en Dana Point, es útil para desenmascarar esta situación. No obstante, es necesario estandarizar aún estos procedimientos. (ver Figura 2).

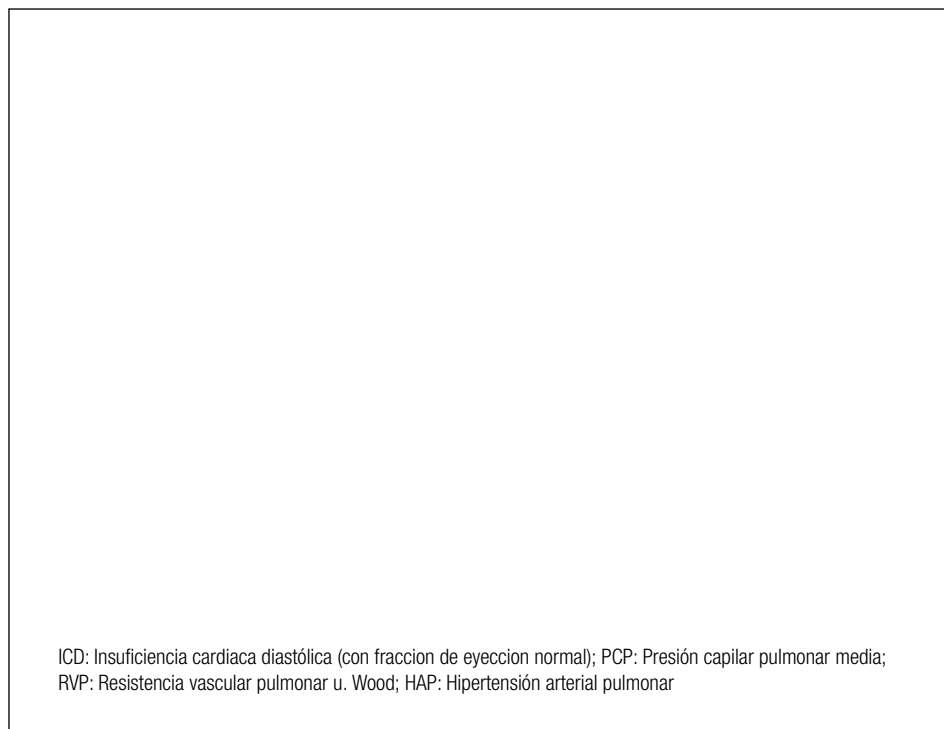
### b) Diagnóstico y evaluación de la HPTEC

Además de lo ya expuesto con anterioridad:

- Se debe realizar una gammagrafía de perfusión en todos los pacientes con sospecha de HP, porque un patrón de perfusión normal prácticamente excluye la HPTEC (E / A).

## Perspectivas de futuro en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Para concluir el Simposio, se plantearon varias perspectivas de futuro en los siguientes ámbitos:



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico para distinguir la HAP de la HP causada por disfunción diastólica

**a) Variaciones genéticas en la hipertensión arterial pulmonar.-**

La comprensión de la regulación genética de las proteínas implicadas en la HAP, -incluidas las funciones de los polimorfismos genéticos-, podrían proporcionar información útil en la patogénesis, pronóstico y grado de respuesta al tratamiento de la HAP. Por ejemplo, se han identificado varias mutaciones en la codificación de las secuencias (13 exones) en los genes *BMPR2*, y respecto a la endotelina (ET), se han identificado hasta seis polimorfismos en el gen del receptor de ETA y 3 en el del receptor ETB, lo que podría explicar algunas de las diferencias a los resultados de las terapias.

**b) Agentes antiproliferativos y Angiogénesis en HAP.**

El papel de la angiogénesis en la HAP sigue

siendo controvertido. Apoyando la alteración de la angiogénesis presente en la HAP, se encuentran la presencia de plaquetas circulantes y los niveles elevados de factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF), que se incrementan aún más tras el tratamiento con prostanoideos. Por otra parte existe la hipótesis contraria de que la angiogénesis conferiría protección en la HP. Esta hipótesis se apoya en el hecho de que los factores inhibidores de la angiogénesis (receptor 2 VEGF), promueven HP inducida por hipoxia, mientras que la sobreexpresión de factores proangiogénicos (VEGF, angiopoeitina-1) reduciría y / o invertiría la HP inducida en modelos monocrotalinos e hipóxicos. Además, en ratas con HAP grave, la talidomida -agente antiangiogénico- no parece mejorar HP, mientras que un estudio clínico usando estatinas -inhibidores de la

angiogénesis- en HAP, condujeron a una aparente mejoría. Con estos controvertidos hallazgos, existen pues numerosas cuestiones sin resolver:

1. En la HAP, la angiogénesis confiere protección, es nociva, o ambas?
2. ¿Qué dianas terapéuticas angiogénicas deberían perseguirse?
3. ¿Deberían abandonarse las estrategias antiangiogénicas en la HAP por su posible desarrollo de toxicidad cardíaca?

Otros agentes de creciente interés son los inhibidores del factor de crecimiento, y sobre todo el papel del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El antagonista del receptor PDGF STI571 (imatinib mesilato) revierte el remodelado vascular pulmonar en 2 modelos animales diferentes de HP, y además existen publicaciones en las que su adición en casos de HAP refractaria, ha demostrado mejorar la hemodinámica pulmonar y la clase funcional. No obstante, también persiste un buen número de cuestiones sin resolverse, como la importancia que presentan otros factores de crecimiento implicados en la HAP -además del PDGF-, tales como el factor de crecimiento fibroblástico, el factor de crecimiento insulínico 1 y el factor de crecimiento epidérmico; y si la intervención temprana con inhibidores de factores de crecimiento podría detener las lesiones vasculares, lo que permitiría hipotéticamente restaurar la función endotelial.

**c) Papel de las células madre.**- Recientemente se ha demostrado que las células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea desempeñan un papel importante en la reparación de daño endotelial, y podrían participar directamente en la vasculogénesis postnatal y en la angiogénesis vascular sistémica. Se ha evaluado por tanto la administración de células progenitoras endoteliales en modelos de ratas con HAP, y parece que prevendrían incrementos de presión sistólica en el ventrículo derecho<sup>41</sup>. En contraste con estos resultados prometedores, otras publicaciones con células madre podrían contribuir paradójicamente también a la patogénesis de la HAP, como de hecho ocurre en el trasplante de células madre para la osteopetrosis maligna infantil, donde puede acabar desarrollándose una HAP severa.

**d) Ventrículo derecho como un objetivo terapéutico.**- Existen relativamente pocos estudios que se centren en la función del ventrículo derecho en la HP, que permitirán desarrollar futuras estrategias antirremodelado. No obstante comienzan a publicarse algunos trabajos en esta línea, que demuestran que la utilización de análogos de prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), y antagonistas de los receptores de ET muestran mejorías de la función sistólica y diastólica del ventrículo derecho, evaluadas bien por hemodinamia o bien por resonancia magnética.

## Bibliografía

1. Hall SM, Hislop AA, Pierce CM, et al. Prenatal origins of human intrapulmonary arteries. Formation and smooth muscle maturation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;23:194–203.
2. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257–64.
3. Pietra GG, Capron F, Stewart S, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:25S–32S.
4. McLaughlin V, Eu J, Everett A, et al. Systematic collection of human pulmonary arterial hypertension lung tissue: methods of the Pulmonary Hypertension Breakthrough Initiative (PHBI). *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A3362.
5. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, et al. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005;26:1110–8.
6. Balabanian K, Foussat A, Dorfmueller P, et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1419–25.
7. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, et al. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005;115:2811–21.
8. Jaffe AB, Hall A. Rho GTPases: biochemistry and biology. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:247–69.
9. Kim KT, Choi HH, Steinmetz MO, et al. Oligomerization and multimerization are critical for angiotensin-1 to bind and phosphorylate Tie2. *J Biol Chem* 2005;280:20126–31.
10. Boudreau NJ, Jones PL. Extracellular matrix and integrin signalling: the shape of things to come. *Biochem J* 1999;339:481–8.
11. Jones PL, Rabinovitch M. Tenascin-C is induced with progressive pulmonary vascular disease in rats and is functionally related to increased smooth muscle cell proliferation. *Circ Res* 1996;79:1131–42.
12. Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737–44.
13. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMP2, encoding a TGF-receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000;26:81–4.

14. Newman JH, Wheeler L, Lane KB, et al. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001;345:319–24.
15. Fujiwara M, Yagi H, Matsuoka R, et al. Implications of mutations of activin receptor-like kinase 1 gene (ALK1) in addition to bone morphogenetic protein receptor II gene (BMPR2) in children with pulmonary arterial hypertension. *Circ J* 2008;72:127–33.
16. Fu LJ, Zhou AQ, Huang MR, et al. A novel mutation in the BMPR2 gene in familial pulmonary arterial hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2008;121:399–404.
17. Sztrymf B, Yäici A, Girerd B, Humbert M. Genes and pulmonary arterial hypertension. *Respiration* 2007;74:123–32.
18. Fishman AP. Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:385–91.
19. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S–12S.
20. Machado RD, Aldred MA, James V, et al. Mutations of the TGF-type II receptor BMPR2 in pulmonary arterial hypertension. *Hum Mutat* 2006;27:121–32.
21. Souza R, Humbert M, Sztrymf B, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with fenfluramine exposure: report of 109 cases. *Eur Respir J* 2008;31:343–8.
22. Walker AM, Langleben D, Korelitz JJ, et al. Temporal trends and drug exposures in pulmonary hypertension: an American experience. *Am Heart J* 2006;152:521–6.
23. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579–87.
24. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52:3792–800.
25. Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008;58:521–31.
26. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–13.
27. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2008;33:92–8.
28. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:637–43.
29. Galiè N, Manes A, Palazzini M, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-topulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs* 2008;68: 1049–66.

30. Lapa M, Dias B, Jardim C, et al. Cardio-pulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518–23.
31. Anthi A, Machado RF, Jison ML, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1272–9.
32. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, et al. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:850–7.
33. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011–6.
34. 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.
35. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:637–48.
36. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy control subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34: 888–894.
37. Galié N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–537
38. Galié N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:2243–78.
39. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238–48.
40. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al., for the BENEFIT Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFIT (Bosentan Effects in iNopEerable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127–34.
41. Zhao YD, Courtman DW, Deng Y, et al. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res* 2005;96:442–50.







## Tratamiento por objetivos terapéuticos

PILAR ESCRIBANO SUBIAS, ANGELA FLOX CAMACHO

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define clínicamente como un grupo de enfermedades caracterizadas por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar que conduce a la insuficiencia ventricular derecha y muerte precoz; y hemodinámicamente como una elevación de la presión de arteria pulmonar media  $>25$  mmHg en reposo, presión capilar pulmonar  $<15$  mm Hg y resistencia vascular pulmonar  $>3$  unidades Wood (UW).

En la última década, se han producido importantes avances en el conocimiento de la biopatología de la HAP que ha cambiado la perspectiva de la enfermedad. La disfunción del endotelio vascular induce un predominio del tono vasoconstrictor, de la hipercoagulabilidad y, fundamentalmente, incrementa la proliferación celular, produciendo remodelado vascular con obliteración progresiva de la luz vascular e incremento de la resistencia vascular pulmonar. Los nuevos tratamientos médicos van a actuar sobre el remodelado vascular y la disfunción endotelial fundamentalmente en 3 vías: prostaciclina (prostanoides),

óxido nítrico (inhibidores de la fosfodiestera tipo 5) y endotelina-1 (antagonistas de los receptores de la endotelina). En la tabla 1 se incluyen los principales fármacos empleados en el tratamiento de la HAP.

En 1980, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos promovieron un registro (NIH registry)<sup>1</sup> sobre HAP idiopática (HAPI) (también llamada primaria) con 194 pacientes seguidos durante 5 años. La media de supervivencia fue de 2,8 años tras el diagnóstico de la enfermedad. Recientemente, en China<sup>2</sup> se ha realizado un registro de HAPI (hipertensión arterial pulmonar idiopática), los pacientes incluidos no recibían tratamiento con los nuevos fármacos y la supervivencia descrita es superponible a la del registro NIH. En el registro francés<sup>3</sup> de HAP realizado en 2002-2003 en que los pacientes recibían los nuevos fármacos la supervivencia descrita en el 1º año fue del 89%. Actualmente, aunque se han producido importantes progresos, todavía no se ha conseguido la curación de la enfermedad.

**Tabla 1: Principales fármacos utilizados en la hipertensión arterial pulmonar**



En iloprost/Treprostinil, las dosis que figuran son para la administración inhalada y subcutánea por ser las más frecuentes; ERA dual: Antagonistas dual receptores endotelina-1( receptores A yB); ERA selectivo: antagonista receptor endotelina tipo A- \*Sitaxsentan requiere ajuste de dosis con anticoagulantes orales.

Los análisis de supervivencia de las distintas formas asociadas a la HAP demuestran que la HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo tiene peor pronóstico que la HAP, mientras que la HAP asociada al VIH tiene un pronóstico similar. La HAP asociada a cardiopatías congénitas tiene mejor pronóstico probablemente por mecanismos fisiopatológicos diferenciados (ventrículo derecho mejor adaptado, velocidad de progresión de la enfermedad...).

En este capítulo vamos a revisar brevemente el impacto de los nuevos tratamientos en la evolución / supervivencia de los pacientes con HAP y los principales factores pronósticos que nos permiten monitorizar la progresión de la enfermedad, con el objetivo de proponer una pauta de seguimiento y una estrategia terapéutica basada en objetivos previamente establecidos.

## Ensayos clínicos aleatorizados

### CAPACIDAD DE EJERCICIO

El primer ensayo clínico que se realizó fue con Epoprostenol<sup>4</sup>, y aunque era controlado con placebo, no fue doble ciego por motivos éticos (evitar las complicaciones relacionadas con la implantación de una vía central permanente en el grupo placebo). Tuvo una duración de 12 semanas y describió un incremento de 47 m en la distancia recorrida en la prueba de 6 min (PM6M) en el grupo con tratamiento activo respecto al placebo. Aunque no estaba diseñado para analizar diferencias en mortalidad se observó un efecto beneficioso en la supervivencia en los pacientes con epoprostenol. En este estudio, la distancia recorrida en la PM6M se correlacionó con la supervivencia, hallazgo que ha sido descrito posteriormente en múltiples tra-

bajos<sup>5-7</sup>. Además, las autoridades de las principales agencias reguladoras de los medicamentos europeas y americanas, han aceptado el incremento en la distancia recorrida en la PM6M como objetivo principal, en los ensayos clínicos realizados con nuevos fármacos, diseñados para demostrar su eficacia y conseguir la aprobación oficial para su utilización en el tratamiento de los pacientes con HAP. Los recientes estudios<sup>6</sup> con prostacilinas y análogos, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5 han demostrado un incremento significativo de la distancia recorrida en la PM6M, con un rango de 16 a 76 m, (media de 35.6 m). La importancia de este beneficio en la PM6M no puede ser despreciada dada su relación con la mortalidad. Sin embargo, la distancia final obtenida en todos los ensayos clínicos fue aproximadamente entre 300-400 m tras 3 meses de tratamiento, lo que denota una seria limitación funcional si lo comparamos con la distancia recorrida normal estimada para una persona sana (aproximadamente 600 m en la mujer y 650 m en el hombre de 50 años).

### CLASE FUNCIONAL

La estimación de la clase funcional tiene un marcado componente subjetivo y una amplia variabilidad en su determinación, dependiente del médico que la estima, sin embargo es una herramienta clásica<sup>5</sup> utilizada para evaluar la mejoría o el deterioro de los pacientes con HAP. En "The Bosentan randomized trial of endothelin antagonist therapy "(BREATHE-1) se observó que el 42% de los pacientes mejoraban al menos 1 clase funcional a las 16 semanas de bosentan al igual que el 30% de los que recibían placebo. En "The Sitaxsentan to relived impaired exercise-2" (STRIDE-2) se observó que la diferencia puede ser todavía menor, 13% de los tratados con sitaxsentan y 10% con placebo mejoraron 1 clase funcional al final de 18 semanas. Similares situaciones han sido descritas en otros ensayos clínicos. Aunque estos resultados no son muy

convincentes de forma individualizada, si consideramos todos los ensayos clínicos en monoterapia de forma conjunta, observamos que entre el 7-30% de los pacientes tratados con placebo y el 15-40% de los que reciben tratamiento activo mejoran al menos 1 clase funcional al final de los 3-4 meses.

### DETERIORO CLÍNICO

El objetivo combinado de "tiempo a deterioro clínico" es generalmente definido como el tiempo transcurrido entre la inclusión en el ensayo y la aparición de: 1) hospitalización motivada por complicaciones de la HAP; 2) necesidad de intensificar el tratamiento (típicamente prostacilina y análogos o trasplante); 3) exitus. El "BREATHE-1" observó que el 6% de los pacientes con Bosentan y el 20% de los tratados con placebo se habían deteriorado en la semana 28; esta evolución era estadísticamente significativa en la semana 16 pero no en la 12. El STRIDE-1 no demostró diferencias estadísticamente significativas entre placebo y pacientes tratados con sitaxsentan. El "tiempo a deterioro clínico" alcanzó significación estadística en el ARIES-2 y no en el ARIES-1, ambos realizados con Ambrisentan. La diferencia en los resultados obtenidos puede explicarse por diferentes motivos, distinto grado de eficacia entre los fármacos, reducido número de pacientes incluidos en el ensayo, las características basales de los pacientes que forman parte de los ensayos, la definición de deterioro clínico y la duración del ensayo. Además, "el tiempo a deterioro clínico" es considerado siempre un objetivo secundario y sus resultados sólo pueden apoyar o no al objetivo primario.

### HEMODINÁMICA

Las consecuencias hemodinámicas de la HAP están bien documentadas, datos del registro NIH<sup>1</sup> sugieren que la supervivencia está estrechamente relacionada con la presión de aurícula derecha (PAD), la presión arterial pulmonar media (PAPm) y el índice cardiaco (IC). Los cambios en estos parámetros con los trata-

mientos específicos para la HAP en breves periodos de tiempo (3-4 meses) han sido pequeños y de difícil interpretación<sup>7</sup>. Así, con Epoprostenol IV la PAPm disminuyó 2.4 mm Hg, pero una reducción de 1.4 mm Hg también fue observada en el grupo placebo, no alcanzando la diferencia entre ambos significación estadística. Cambios de pequeña magnitud en PAPm, PAD, RVP e IC también se han observado en los ensayos clínicos de 3-4 meses de duración con bosentan, sitaxsentan, iloprost, treprostinil, sildenafil y taladafilo<sup>9</sup>, aunque en ellos la diferencia alcanzada entre el grupo tratado y el control alcanzó significación estadística. En general los cambios del IC son mayores, incrementos del 10-20% comparados con las reducciones de la PAPm en torno al 2-6%, sugiriendo que la mejoría clínica responde a mecanismos fisiopatológicos más complejos que únicamente a la severidad de las cifras de PAPm.

### **SUPERVIVENCIA**

Recientemente se ha realizado un metanálisis con 21 ensayos clínicos<sup>6</sup> controlados con placebo realizados en pacientes con HAP entre 1990-2008. Se han analizado 3140 pacientes con una duración media de 14.3 semanas. La mortalidad por cualquier causa en el grupo control fue de 3.8%. El tratamiento con los nuevos fármacos se asoció con una reducción de la mortalidad del 43% (RR 0.57; 95% intervalo de confianza 0.35-0.92;  $p=0.023$ ), por tanto es necesario tratar 61.6 pacientes para prevenir una muerte.

Los resultados del metanálisis sugieren un efecto positivo sobre la supervivencia de los fármacos recientemente aprobados para la HAP y evaluados en ensayos clínicos.

## **Estudios de larga duración**

Los estudios de larga duración (Tabla 2) están continuamente apareciendo en la literatura y nos describen

la evolución de la enfermedad durante 1 a 5 años con los fármacos recientemente aprobados por las autoridades sanitarias<sup>10-24</sup>. Sin embargo, estos estudios no son ensayos clínicos y por tanto tienen una serie de limitaciones: no tienen grupo placebo de control y la estrategia terapéutica se modifica en el tiempo de seguimiento<sup>8</sup>.

### **CAPACIDAD DE EJERCICIO**

Los estudios realizados con poprostenol refieren un claro incremento de la distancia recorrida en la PM6M que generalmente se produce en los 3-4 primeros meses del tratamiento (50-150 m) y después se mantiene estable en el tiempo sin cambios significativos. En un estudio multicéntrico europeo que describe la experiencia a largo plazo con treprostinil<sup>17</sup>, el incremento en la distancia recorrida en la PM6M (+73 m) a los 12 meses fue mayor que en el ensayo clínico, evidenciando la estrecha relación entre la dosis del fármaco y la respuesta. Los estudios a largo plazo con iloprost refieren resultados discordantes, con un incremento muy marcado en las experiencias iniciales que no se ha visto refrendado en estudios más recientes con tiempos de seguimiento mayores<sup>12,16</sup>. En los estudios realizados con los antagonistas de los receptores de la endotelina, bosentan<sup>20-22</sup> es el mejor documentado con varias experiencias clínicas que demuestran el efecto favorable sostenido en el la PM6M. También con sitaxsentan<sup>19</sup> y ambrisentan<sup>23</sup> se ha observado efecto favorable pero con tiempos de seguimiento más cortos y con un menor número de pacientes. Con sildenafil<sup>24</sup> también se ha objetivado un incremento sostenido en la PM6M.

Si consideramos todos los estudios de forma conjunta vemos como el incremento en la PM6M que se produce en los 3-4 meses iniciales y se mantiene en el tiempo, aunque la mayor parte de los pacientes tratados mantienen una distancia recorrida inferior al 60% de los valores de referencia de la PM6M en la población sana.

## Tabla 2: Principales estudios de larga duración en hipertensión arterial pulmonar idiopática

ERA: antagonistas receptores de la endotelina; PDE-I: inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, CCB: respondedores al tratamiento con calcioantagónicos;  
Δ PM6M: incremento en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min con periodo de seguimiento mayor que 1 año.  
<sup>a</sup> Incluye pacientes con formas asociada de HAP  
<sup>c</sup> Incluye pacientes con HP tromboembólica crónica  
<sup>d</sup> Las tasas de supervivencia incluyen un significativo número de pacientes que recibieron tratamiento combinado

### CLASE FUNCIONAL

En general, el impacto de los nuevos tratamientos en la clase funcional de los pacientes es favorable y sostenida en el tiempo, aunque aproximadamente el 40-50% de los pacientes persisten en clase funcional III-IV a pesar del tratamiento.

### HEMODINÁMICA

Los efectos beneficiosos en el perfil hemodinámico han sido demostrados en 2 series largas de pacientes tratados con epoprostenol y seguidos al menos 2 años. Los resultados prometedores obtenidos con iloprost inhalado en las series iniciales no han sido confirmados en otras series con tiempos de seguimiento más prolongados<sup>16</sup>.

Recientemente, Provencher et al<sup>22</sup>, describen el efecto beneficioso sostenido del Bosentan sobre el perfil hemodinámico en una serie de 48 pacientes seguidos al menos 1 año.

Si consideramos la información disponible de forma conjunta, el beneficio hemodinámico obtenido en los primeros meses se mantiene con los tratamientos a largo plazo, pero la magnitud del cambio es pequeña.

### SUPERVIVENCIA

Los estudios realizados con tratamientos de larga evolución analizan el impacto sobre la supervivencia comparando la cohorte de pacientes que han recibido el fármaco con una serie histórica o con la supervivencia teórica extrapolada de la fórmula del registro NIH. Evidentemente, ambas metodologías no son muy precisas y tienen múltiples limitaciones, pero nos permiten obtener información fiable sobre la evolución de la supervivencia con el fármaco analizado.

En 1992, los calcio-antagonistas fueron los primeros fármacos en demostrar un efecto beneficioso sobre la supervivencia<sup>18</sup>, que ha sido refrendada posteriormente en una serie larga de pacientes por Sitbon et al<sup>11</sup>.

Sin embargo, el efecto beneficioso y sostenido en la supervivencia sólo se produce en el pequeño subgrupo de pacientes respondedores en el test agudo. Así, en 557 pacientes con HAPI, 13% se consideraron respondedores en el test agudo pero sólo el 7% tuvieron una respuesta favorable a largo plazo, con una práctica normalización de las presiones pulmonares (PAPm <35 mmHg) y con 1 exitus en los 7 años de seguimiento medio. Sin embargo, en los pacientes respondedores en el test agudo pero sin respuesta clínica sostenida, la evolución es peor con una supervivencia del 71%, 62% y 48% al 1º, 3º y 5º años respectivamente.

En los estudios realizados con epoprostenol, McLaughlin et al<sup>13</sup> y Khun et al<sup>14</sup>, compararon los pacientes tratados con la supervivencia estimada según la fórmula del registro NIH, mientras que Sitbon et al<sup>15</sup> los compararon con la serie histórica de pacientes del mismo hospital. Los 3 estudios observan una clara mejoría de la supervivencia al 3º año, desde un 30-33% estimada hasta un 63-65% alcanzada por los pacientes con epoprostenol. En la misma línea, dos publicaciones recientes con treprostinil<sup>17</sup> sugieren un incremento en la supervivencia al 4º año de tratamiento (66-72% con treprostinil, vs 38% estimada según la fórmula del registro NIH). En la serie de Opitz et al<sup>16</sup>, en la que se analiza el tratamiento con iloprost a largo plazo, se produce un incremento de la supervivencia a los 5 años (49% iloprost vs 32% estimada según la fórmula del registro NIH), aunque sólo una pequeña proporción de pacientes ha permanecido en monoterapia con iloprost durante el seguimiento.

Con Bosentan se han obtenido experiencias superponibles con claros incrementos de la supervivencia. Provencher et al<sup>20</sup> describen una supervivencia media de 103 pacientes HAPI a los 3 años de 79% vs 51% estimada según la fórmula del registro NIH). En la misma línea, McLaughlin et al<sup>20</sup> describen una supervivencia media a los 3 años de los pacientes tratados con bosentan del 86%. Similares resultados se obtie-

nen en las series publicadas con sitaxsentan, ambri-sentan y sildenafilo (tabla 2).

## Tratamiento combinado

En algunos pacientes se consigue el control de la progresión de la enfermedad y la estabilización clínica con la utilización de un fármaco en monoterapia<sup>25</sup>. Sin embargo, hay un amplio número de pacientes en que la evolución no es favorable.

El tratamiento combinado se utiliza ampliamente en la práctica clínica. En los estudios realizados con Bosentan a largo plazo el 85% se mantenía en monoterapia al año y el 57% a los 3 años. En las series publicadas con sildenafilo, treprostinil y epoprostenol el 85% se mantenían con monoterapia al año. Sin embargo, con iloprost inhalado el porcentaje es menor y solo el 42-47% se mantienen en monoterapia al año de evolución. Los efectos beneficiosos de los fármacos en los pacientes con HAPI y especialmente en la HAP asociada a conectivopatías parecen disminuir con el tiempo, por lo que añadir un 2º o 3º fármaco puede ser necesario para recuperar el control de la enfermedad.

El tratamiento combinado consiste en la utilización simultánea de 2 ó 3 grupos de fármacos<sup>26</sup>: inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y antagonistas de los receptores de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa-5 y prostacilinas, antagonistas de los receptores de la endotelina y prostacilina o los 3 tipos de fármacos.

El objetivo del tratamiento combinado es obtener un efecto sinérgico que potencie la acción aislada de los fármacos. Así, la utilización de sildenafilo y prostacilina de forma combinada se basa en actuar sobre la disfunción endotelial en 2 vías diferentes, el déficit de prostacilina y de óxido nítrico (NO) presente en los pacientes con HAP. El sildenafilo incrementa los niveles de GMPc al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5. Los

niveles elevados de GMPc inhiben parcialmente a la fosfodiesterasa tipo 3 que inactiva al AMPc que es el 2º mensajero de la prostacilina. Por tanto, el tratamiento con sildenafilo potencia la acción de los prostanoïdes. Además, la endotelina-1 suprime la producción de NO, acción mediada por el receptor ET<sub>A</sub>, los antagonistas de los receptores de la endotelina incrementan la producción de NO y con ello los niveles de GMPc. Por tanto, aunque aparentemente las 3 clases de fármacos tienen mecanismos de acción independientes, descubrimos como todos están relacionados entre sí y probablemente se pueda obtener una mayor potencia farmacológica al utilizarlos simultáneamente.

### ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS<sup>25-26</sup> (Tabla 3)

- **Ensayos clínicos con tratamiento combinado de inicio simultáneo**

El ensayo BREATHE-2 estudió la asociación epoprostenol y bosentan en 33 pacientes con HAPI o HAP asociada a conectivopatías, en CF III-IV. Tras 48 horas recibiendo epoprostenol, los pacientes fueron randomizados a recibir bosentan a dosis habituales o placebo. Durante las 16 semanas del estudio, las dosis de epoprostenol se incrementaron progresivamente hasta una dosis final 12-16 ng/kg/min. Pese a que la asociación demostró ser segura y se observó una mejoría en la resistencia pulmonar total en los pacientes con bosentan, la diferencia con placebo no alcanzó significación estadística. No hubo cambios relevantes en clase funcional y test de 6 minutos en ambos grupos.

- **Ensayos clínicos con tratamiento combinado de inicio secuencial**

El estudio STEP-1 valoró la eficacia de añadir iloprost inhalado (5 mcg/4 h) o placebo a la monoterapia con bosentan, mantenida previamente durante 4 meses, en pacientes con HAPI u otras



**Tabla 3: Principales ensayos clínicos aleatorizados con tratamiento combinado**

	Número pacientes Etiología	Capacidad funcional	Protocolo del estudio	Resultados
<b>BREATHE -2</b> (Epoprostenol + Bosentán)	33 HAPI, 27 ETC, 5	CF III: 25 CF IV: 8	Epo(48 h) + Bos o placebo (16 semanas)	↓RVP: Bos -36,3±4,3 vs placebo -22,6±6,2 ↑PM6M: Bos +68 m vs placebo +74 m * ↓CF : Bos 59% vs placebo 45%*
<b>STEP - 1</b> (Iloprost + Bosentán)	67 HAPI, 55% Otras 45%	CF III: 63 CF IV: 4	Bos (4 meses) + Ilo o placebo (12 semanas)	↑PM6M postinh: Ilo vs placebo + 26 m ↓CF (1 clase) Ilo 34% vs placebo 6% Ilo retrasó el tiempo hasta empeoramiento ↓PPm postinh Ilo: -8 mm Hg ↓RVP -254 dyn·s·cm <sup>-5</sup>
<b>COMBI</b> (Iloprost + Bosentán)	40, HAPI	CF III	Bos ó Bos + Ilo (12 semanas)	↑PM6M: -10 m a favor del grupo sin Ilo CF: control +0,1±0,3 vs Ilo -0,1±0,2 VO <sub>2</sub> : control 0±2 vs Ilo -1±2
<b>PACES</b> (Epoprostenol + Sildenafil)	267 HAPI, 212 ETC, 45 CC : 10	CF I: 3 CF II: 68 CF III: 175 CF IV: 10	Epo + Sil (hasta dosis de 80 mg / 8 h) o placebo (16 semanas)	↑PM6M 28,8 m a favor de sil ↓PAPm -3,8 mmHg y ↑GC 0,9 l/min 7 muertes en placebo
<b>TRIUMPH-1</b> Treprostiniil inhalado + Sildenafil o bosentán)	235 HAPI, 56% ETC, 33% Otras, 11%	CF III: 98% CF II: 2%	Sil o Bos (3 meses) + Tp inhalado (45 mcg/6h) o placebo (12 semanas)	↑media PM6M + 20m (10-60 min postinh Tp) + 14 m (4 horas postinh) Mejoría significativa de test de calidad de vida ↓NTproBNP -57 pg/ml Tp vs +40 pg/ml placebo. Ausencia de diferencias significativas en la CF ni en tasa de muerte, necesidad de trasplante o ingreso.

PM6M: Prueba de marcha de 6 min; ↑ incremento, ↓ reducción, CF: clase funcional, RVP: Resistencia vascular pulmonar; \* Diferencia no significativa estadísticamente; Epo: epoprostenol; Ilo: ioprost; silde: Sildenafil; Tp: treprostiniil, Bos: bosentán, HAPI: hipertensión pulmonar idiopática; ETC: enfermedad del tejido conectivo, CC: cardiopatía congénita; inh: inhalación

formas de HAP asociada. La distancia caminada en el la PM6M y los parámetros hemodinámicos post-inhalación de iloprost mejoraron, no así cuando se midieron preinhalación. También lo hicieron la clase funcional y el tiempo hasta empeoramiento. Sin embargo, un estudio con un diseño similar (COM-BI) fue interrumpido prematuramente al no encontrarse mejoría en la PM6M, CF, parámetros ergoespirométricos ni calidad de vida en los análisis preliminares.

Analizados de forma conjunta ambos ensayos, podemos concluir que el beneficio de añadir iloprost inhalado a bosentan no ha sido suficientemente demostrado y que requiere más estudios.

El PACES-1 ha estudiado la asociación de sildenafil (80 mg/8 h) o placebo en 267 pacientes con HAPI, asociada a ETC o CC corregidas, con PM6M entre 100 y 450 m, bajo tratamiento durante al menos 3 meses con epoprostenol intravenoso sin cambio de dosis en las últimas 4 semanas. Se demostró un aumento de 28,8 metros ( $p < 0,0002$ ) en el grupo tratado con sildenafil a las 16 semanas así como una mejoría del perfil hemodinámico, calidad de vida y del tiempo hasta empeoramiento.

El ensayo TRIUMPH-1<sup>27</sup> valoró la eficacia y seguridad del treprostín inhalado (45 mcg/6 h) durante 12 semanas en pacientes con HAP tratados previamente con sildenafil o bosentan en CF III o IV. Treprostín, tras 12 semanas, aumentó la distancia recorrida de la PM6M tras 10-60 min de la inhalación 20 m ( $p < 0,0005$ ) y 14 m tras más de 4 horas de la misma ( $p < 0,007$ ) con respecto al placebo. Produjo también un descenso significativo de los niveles de NTproBNP y una mejoría de la puntuación obtenida en los test de calidad de vida. Sin embargo, no hubo cambios significativos en la CF ni en la mortalidad, necesidad de trasplante o ingreso. La asociación de treprostín inhalado con bosentan y sildenafil demostró ser segura con un perfil de efectos secundarios superponible al del resto de derivados de la prostaciclina.

El ensayo PHIRST<sup>9</sup> valoró la eficacia y seguridad del tadalafilo durante 16 semanas en 405 pacientes con HAP del grupo I, sin tratamiento específico o con bosentan, comparado con placebo. El grupo con tratamiento activo incrementó la distancia recorrida en 33 m a la dosis de 40 mg/24h (+ 44 m en el subgrupo de pacientes sin tratamiento específico y +23 m en el subgrupo tratado con bosentan), mejoró el tiempo y la incidencia de deterioro clínico y la calidad de vida de forma significativa. Los cambios en la clase funcional no alcanzaron significación estadística. La asociación de bosentan y tadalafilo demostró ser segura y eficaz.

## ESTUDIOS CLÍNICOS ABIERTOS SECUENCIALES

### • Bosentan y sildenafil

Hoeper et al, describen la evolución de 9 pacientes con HAPI en la que se añadió Sildenafil (150 mg/24h) como terapia de rescate al tratamiento crónico con bosentan (duración media de 11 meses  $\pm$  5 meses). Se produjo un incremento significativo (+ 115 m en el T6M y un incremento del consumo pico de oxígeno de 33%) y sostenido de la capacidad de ejercicio durante 12 meses. El tratamiento combinado fue bien tolerado sin efectos adversos graves.

### • Treprostín y bosentan

En un estudio de la Universidad de Alabama, se añadió bosentan en 19 pacientes con HAP tratados con Treprostín que persistían en clase funcional III y/o presentaban dolor incapacitante en el punto de punción del fármaco. El tiempo medio en monoterapia con treprostín fue de  $770 \pm 307$  días y la dosis de  $38 \pm 18$  ng/kg/min. A los 18 meses de combinación se había producido un incremento significativo en la capacidad de ejercicio y una reducción del 6% en la PAPm.

- **Iloprost inhalado y sildenafil**

La asociación de sildenafil más iloprost también es frecuentemente utilizada. Ambos fármacos han demostrado su efecto sinérgico como vasodilatadores pulmonares tanto en la HAPI, HAP asociada a ETC o HAP tromboembólica no candidata a cirugía<sup>10</sup>. Además, la asociación de sildenafil en 14 pacientes con HAP bajo tratamiento con iloprost inhalado y datos de deterioro clínico produjo una mejoría de la PM6M (de  $256 \pm 30$  m a  $346 \pm 26$  m;  $p < 0,002$ ) que se mantuvo durante al menos 12 meses asociada a un descenso de la RVP (de  $2494 \pm 256$  a  $1950 \pm 128$   $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ;  $p < 0,036$ )<sup>11</sup>.

- **Prostanoides y sildenafil**

En el estudio realizado en el hospital 12 de Octubre<sup>28</sup>, se describe la evolución de 20 pacientes con HAP (13 HAPI, 6 asociados a síndrome de aceite de colza y 1 asociada a VIH) en tratamiento con prostanoides (7 epoprostenol,  $22 \pm 6$   $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ ; 8 treprostinil,  $32 \pm 6$   $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  y 5 iloprost inhalado,  $140 \pm 22$   $\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$ ) durante un tiempo medio de 19 meses. Todos estaban en clase funcional III-IV o tenían insuficiencia cardíaca. A los 12 y 24 meses de tratamiento combinado (tabla 4), se observó una mejoría en la clase funcional, en la PM6M y un remodelado favorable del ventrículo derecho.

- **Experiencia australiana**

En Australia<sup>29</sup> se ha realizado un estudio retrospectivo con 107 pacientes con HAP (51% HAPI, 35%, 35% HAP asociada a conectivopatía, 6% HP tromboembólica crónica, 7% otros) que habían recibido monoterapia durante una media de 18 meses  $\pm$  12 meses y presentaban deterioro clínico o HAP severa no controlada. Se habían utilizado diferentes combinaciones, por orden de frecuencia, como primer fármaco bosentan en el 66%, sildenafil en el 22%, ambrisentan 6% y sitaxsentan 6%. El segundo fármaco añadido fue sildenafil en el 66%, iloprost inhalado 17%, bosentan 12% y ambrisentan 3%. Los fármacos se combinaron para su análisis.

En la figura 1 se observa la evolución en el tiempo de la distancia recorrida en la PM6M, la clase funcional mejoró de  $3.1 \pm 0.7$  a  $2.4 \pm 0.7$  y la presión sistólica de ventrículo derecho se redujo de  $84 \pm 18$  mm Hg a  $74 \pm 14$  mm Hg a los 3 meses del tratamiento combinado ( $P < 0.05$ ). Todos los tratamientos combinados fueron bien tolerados. La supervivencia a los 18 meses de haber iniciado el tratamiento combinado fue de 93% en los pacientes HAPI y de 79% para la HAP asociada a esclerodermia.

**Tabla 4. Tratamiento combinado prostanoides más sildenafil: 2 años de seguimiento**

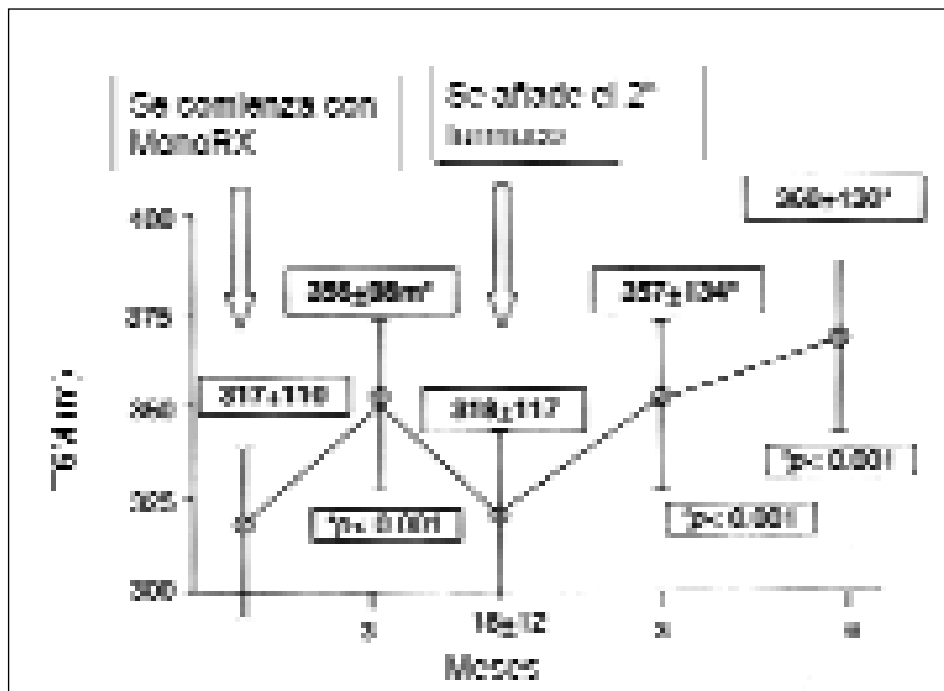


Figura 1.- Tratamiento combinado secuencial: monoterapia, se añade 2º fármaco. Australian collaborative experience. Kotlyar et al. Modificado de Heart and Lung circulation 2006.

### FARMACOCINÉTICA

Las interacciones farmacológicas requieren un estudio cuidadoso<sup>25</sup>. Sildenafil y bosentan son metabolizados por el citocromo CYP3A4. Sildenafil a dosis de 80 mg/8h produce un incremento del 50% de la exposición sistémica (AUC) de bosentan y un 42% de incremento de las concentraciones máximas (C<sub>max</sub>) de bosentan a dosis de 125 mg/12h. Además, bosentan produce inducción enzimática del citocromo CYP3A4, reduciendo los niveles plasmáticos de sildenafil un 60%. La relevancia clínica de esta interacción es desconocida y en la práctica no requiere ajuste de las dosis.

La interacción farmacológica es claramente menor cuando sildenafil se administra junto con sitaxsentan (sustrato del citocromo CYP2C9 e inhibidor débil del CYP 3A4/5), así sildenafil no modifica los niveles plasmáticos del sitaxsentan. Además, sitaxsentan tiene una interacción leve con sildenafil (incremento del 18% C<sub>max</sub> y del 28% en el AUC). Ambrisentan no tiene interacción farmacológica con sildenafil ni con las isoenzimas del citocromo P450.

Las proteclinas no interaccionan con los antagonistas de los receptores de la endotelina ni con inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

## Tratamiento por objetivos

El tratamiento por objetivos previamente establecidos se ha perfilado como una estrategia para conseguir mayor eficacia terapéutica y optimizar los resultados. Se basa en la idea de considerar simultáneamente los principales parámetros que determinan el pronóstico de la enfermedad e intensificar el tratamiento hasta que se alcancen unos valores que se consideren seguros. Para ello es necesario: 1) identificar los parámetros a evaluar, 2) establecer los niveles óptimos de cada parámetro, 3) establecer los intervalos de medición de los parámetros.

Hoeper et al<sup>29</sup>, describen su experiencia de tratamiento por objetivos: clase funcional II, distancia recorrida en la PM6M >380 m, consumo pico de oxígeno >10,4 ml/kg/min, presión arterial sistólica >120 mm Hg durante el ejercicio, con empleo sucesivo y aditivo de bosentan, sildenafil e iloprost inhalado y paso a iloprost intravenoso si no se logran los objetivos en cada estadio. Se estudian 123 pacientes con HAP con un largo tiempo de seguimiento y reevaluaciones de los parámetros establecidos cada 3-6 meses. El 43% de los pacientes precisó 2 fármacos, el 16% necesitó 3 y se utilizó la vía intravenosa en el 4%. Con esta estrategia, la supervivencia observada al cabo de 1, 2 y 3 años fue del 93, 83 y 80% respectivamente, claramente mejor que la supervivencia estimada según la fórmula del registro NIH, así como con una serie histórica de pacientes con HAP del mismo hospital.

En la universidad de Bolonia<sup>30</sup> se establecieron diferentes objetivos: clase funcional I-II, PM6M >500 m en pacientes menores y >380 m en mayores de 50 años respectivamente, PAD <10 mm Hg e IC  $\geq 2.5$  l/min/m<sup>2</sup>. Se evaluaba a los pacientes a los 3-4 meses de iniciar el tratamiento. Si los objetivos eran alcanzados, los pacientes eran seguidos sin repetir el cateterismo cada 3-4 meses. Si el paciente presentaba deterioro clínico se realizaba cateterismo para reevaluar todos los objetivos establecidos. Si con monoterapia no se conseguía

el objetivo establecido se añadía un segundo fármaco y se reevaluaba a los 3-4 meses. En los pacientes con mala evolución se consideraba la utilización simultánea de 3 fármacos y la derivación para trasplante pulmonar simultáneamente.

### DEFINICIÓN Y EVALUACIÓN DE LOS OBJETIVOS

No existe evidencia científica suficiente para poder establecer los niveles óptimos a alcanzar de los diferentes parámetros que determinan el pronóstico de los pacientes con HAP<sup>31-32</sup>, ni tampoco de la relevancia relativa de cada uno de ellos. En la tabla 5 se resumen los factores pronósticos más utilizados y se propone un nivel óptimo de cada parámetro como esquema inicial de trabajo que cada unidad de Hipertensión Pulmonar tendrá que adaptar según su propia experiencia y la disponibilidad de realización de las diferentes exploraciones propuestas.

**Perfil clínico:** La edad, co-morbilidad y etiología de la HAP junto a la presencia de insuficiencia cardiaca y la velocidad de progresión definen el perfil de agresividad de la enfermedad

La capacidad de ejercicio es uno de los parámetros clásicos y más robustos para estimar el pronóstico de los pacientes con HAP tal y como se ha expuesto a lo largo de esta revisión. La PM6M constituye la piedra angular de esta valoración pero conforme el número de pacientes en clase funcional II y con PM6M >400 m se incrementa, es necesaria la incorporación de herramientas más finas para valorar los cambios en la capacidad de ejercicio siendo la ergoespirometría la de elección. La información sobre el valor pronóstico de la ergoespirometría<sup>33-34</sup> es escasa en el momento actual, pero se perfila como un campo con importante desarrollo en un futuro inmediato.

**Biomarcadores.** El NTproBNP y BNP son los más ampliamente utilizados, se consideran excelentes marcadores de la severidad de la disfunción del ventrículo derecho<sup>35</sup>. Sus niveles se incrementan con el deterioro

**Tabla 5: Principales factores pronósticos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar**

\* en edad inferior a 50 años, AD: aurícula derecha; IC: índice cardíaco.

**Tabla 6: Periodicidad de evaluación de los determinantes pronósticos.**

\* se realizará una de las 2 pruebas para determinar la capacidad de ejercicio

progresivo de la capacidad de ejercicio o de la Clase funcional WHO y disminuyen si se produce una respuesta positiva al tratamiento<sup>36</sup>.

**Función de ventrículo derecho.** La función del ventrículo derecho es el principal determinante del pronóstico

en los pacientes con HAP y se desarrolla con detalle en otro capítulo de esta monografía. El ecocardiograma<sup>36-37</sup> es una herramienta sencilla y asequible: la dilatación de las cavidades derechas, el índice de excentricidad diastólico del ventrículo izquierdo, el índice TAPSE (desplazamiento sistólico del anillo tricúspide hacia

el ápex), el índice de TEI (índice de performance miocárdico) y la presencia de derrame pericárdico, nos permiten valorar la adaptación del ventrículo derecho a la hipertensión pulmonar, es de destacar la nula información pronóstica que aporta la estimación de la presión sistólica pulmonar en el seguimiento de estos pacientes. La resonancia magnética<sup>38</sup> es la técnica de imagen que mejor evalúa la función del ventrículo derecho: volumen, grado de hipertrofia y fracción de eyección. El trabajo de estratificación pronóstica de los pacientes con HAP con esta técnica, está en sus primeras fases pero con una indudable capacidad de desarrollo. Finalmente, los parámetros hemodinámicos de función del ventrículo derecho han sido ampliamente utilizados y tiene un claro papel en la valoración de la severidad y pronóstico de la HAP.

En la tabla 6 se propone una estrategia de seguimiento<sup>31-32</sup> de los pacientes con unas recomendaciones concretas en la periodicidad de evaluación de los diferentes parámetros.

### STATUS DEL PACIENTE

Considerando de forma conjunta los parámetros<sup>39</sup> comentados podemos dividir a los pacientes en 3 grupos:

**Estables y con evolución satisfactoria**, los valores de los factores pronósticos corresponden mayoritariamente a la columna de “buen pronóstico” (tabla 5).

**Estables y con evolución no satisfactoria**, el paciente no presenta datos de progresión de la enfermedad, pero no ha alcanzado el status que se considera deseable. Al analizar el valor de los diferentes parámetros varios no están incluidos en el intervalo de “buen pronóstico” (tabla 5). Requieren una modificación en el tratamiento (cambio de fármaco o inicio de tratamiento combinado).

**Inestables y con deterioro progresivo**, la mayor parte de los factores pronósticos están incluidos en

los límites de “mal pronóstico” (tabla 5). Requieren un cambio terapéutico inmediato y vigilancia estrecha. En estos pacientes es frecuente la insuficiencia cardiaca derecha, el angor y el síncope de esfuerzo. Además, las arritmias auriculares también son frecuentes y contribuyen al deterioro y requieren un manejo específico.

### ALGORITMO TERAPÉUTICO

En líneas generales, el tratamiento de la HAP<sup>31-32,39</sup> (Figura 2) se inicia con la anticoagulación oral (si no existe contraindicación), diuréticos y oxígeno (mantener saturación de oxígeno >90%). En este momento, es recomendable referir al paciente a una Unidad de referencia en HAP para realizar el test vasodilatador agudo. Los pacientes respondedores serán tratados con antagonistas del calcio, reevaluándose su eficacia a los 3-6 meses de tratamiento (definida por clase funcional I-II de la NYHA modificada y practica normalización de las presiones pulmonares).

Los no respondedores y los respondedores con falta de eficacia a los 3-6 meses en clase II-IV de la NYHA, se dividen en 2 grupos: 1- Respuesta clínica adecuada que presentan una evolución estable y satisfactoria; 2- Respuesta clínica inadecuada, que incluye a los pacientes inestables con deterioro progresivo y a los pacientes estables con evolución no satisfactoria, que requieren un manejo terapéutico más agresivo.

Se inicia el tratamiento y se reevalúa la situación cada 3-6 meses estableciendo como objetivo conseguir una respuesta clínica adecuada. Si el paciente persiste en una situación de respuesta clínica inadecuada se harán la modificaciones terapéuticas necesarias para modificar su perfil de riesgo (tratamiento combinado secuencial, atrio-septostomía o trasplante).

En la tabla 6 se especifica el grado de evidencia de las recomendaciones y el beneficio clínico de los fármacos que aparecen en el algoritmo terapéutico.

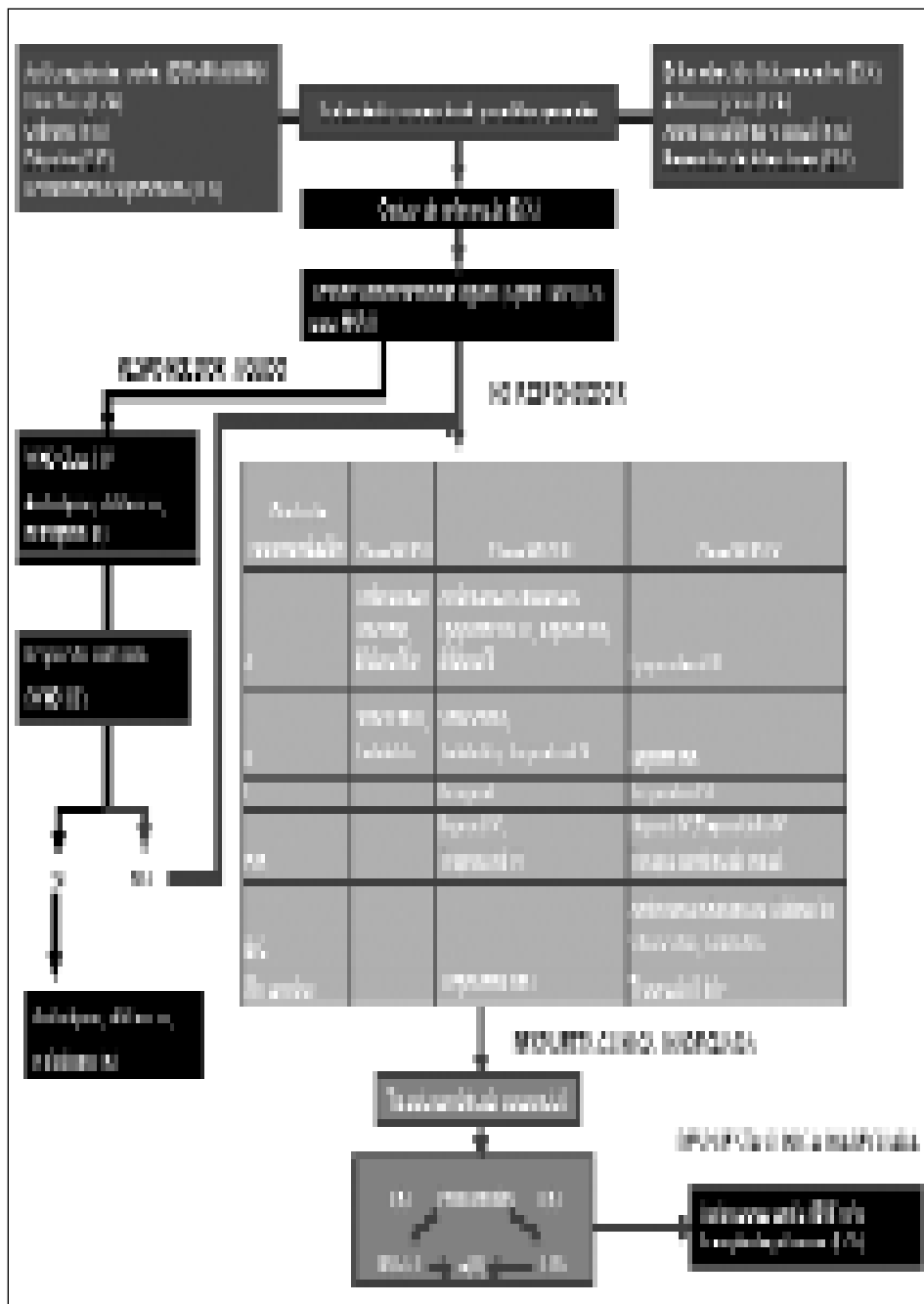


Figura 2: Algoritmo terapéutico propuesto por "4th World Symposium on Pulmonary Hypertension". Modificado de JACC 2009; 54:S78-84.



## Conclusiones

En la última década se han producido importantes avances en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar que han modificado sustancialmente su historia natural. Sin embargo, una amplia proporción

de pacientes todavía persisten con importante limitación funcional y reducida supervivencia. El tratamiento por objetivos, se perfila como una herramienta útil y ágil para optimizar el rendimiento terapéutico de los nuevos fármacos y adaptarlo a las características individuales de cada paciente.

**Tabla 7: Grado de evidencia científica de las recomendaciones y el beneficio clínico de los fármacos en el algoritmo terapéutico del 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension**

Modificado de JACC 2009; 54:s78-84.

## Bibliografía

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
2. Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, Wang ZW, Cheng XS, Xu B, Hu SS, Hui RT, Yang YJ Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;132:373-9
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, et al . Pulmonary Arterial Hypertension in France: Results from a National Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
4. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-302.
5. Galiè N., Manes A., Hirani N., Naeije R. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm for pulmonary arterial hypertension. Barst RJ editor. Wiley, 2008 p203-221.
6. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009; 30:394-403.
7. Galie N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidenced based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension, *J Am Coll Cardiol* 2004;43:s81-s88.
8. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al . Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
9. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al; Pulmonary Arterial Hypertension and Response to Tadalafil (PHIRST) Study Group. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
10. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension . *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81.
11. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long- Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005; 111(23):3105-3111.
12. Hoepfer MM, Schwarze M, Ehlerting S et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *New Engl J Med* 2000; 342(25):1866-1870.

13. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106:1477-1482.
14. Kuhn KP, Byrne DW, Arbogast PG et al. Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:580-586.
15. Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardio* 2002; 40:780-788.
16. Opitz CF, Wensel R, Winkler J et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-1902
17. Lang I, Gomez-Sanchez M, Kneussl M et al. Efficacy of Long-term Subcutaneous Treprostinil Sodium Therapy in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006; 129:1636-1643.
18. Barst RJ, Langleben D, Badesch D et al. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension With the Selective Endothelin-A Receptor Antagonist Sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2049-2056.
19. Benza R, Frost A, Girgis R et al. on behalf of the STRIDE-2X Study Group. Chronic Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) with Sitaxsentan and Bosentan. *Proc Am ThorSoc* 2006; 3:A729.
20. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244-249.
21. Sitbon O, McLaughlin VV, Badesch DB et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax* 2005; 60: 1025-1030.
22. Provencher S, Sitbon O, Humbert M et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27:589-595.
23. Oudiz RJ, Badesch DB, Rubin LJ et al. ARIES-E: Long-term safety and efficacy of ambrisentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:A300
24. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. (2005a) Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2005; 353:2148-2157.
25. Keogh A., Hoeper M. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension. Barst RJ editor. Wiley, 2008 p127-145
26. O'Callaghan D, Gaine SP. Combination therapy and new types of agents for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 169-85.
27. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. TRIUMPH I: Efficacy and safety of inhaled treprostinil sodium in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179 (A1041).

28. Ruiz MJ, Escribano P, Delgado JF, et al. Efficacy of sildenafil as a rescue therapy for patients with severe pulmonary arterial hypertension and given long-term treatment with prostanoids: 2-year experiencia. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1353-7.
29. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
30. Grossi M, Palazzini M, Manes A et al. Results of aggressive follow-up in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart Journal* 2007;28:308
31. McLaughlin V, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2009; 119: 2250-94.
32. Estándares asistenciales en Hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Barberà JA, Escribano P, Morales P et al ; Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica; Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2008 ;61:170-84.
33. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-34.
34. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
35. Blyth kG, Groenning BA, Mark PB, et al. NTproBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hyperension. *Eur Respir J* 2007; 29: 737-744.
36. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219
37. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al . Tricuspid Annular Displacement Predicts Survival in Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1034-1041.
38. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 30;54(1 Suppl):S55-66.
39. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al . Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*.30;54:S78-84.





## Futuro del tratamiento en la hipertensión arterial pulmonar a través del análisis de las nuevas vías patogenéticas

MANUEL LÓPEZ MESEGUER, ANTONIO ROMAN BROTO.

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha experimentado avances significativos en la última década con la aparición de fármacos específicos cuyo empleo ha supuesto una mejoría de la esperanza de vida de estos pacientes<sup>1</sup>. Los avances terapéuticos obtenidos en la HAP siempre han surgido a partir del descubrimiento de nuevas vías patogenéticas, y los fármacos comercializados actualmente actúan sobre las tres mejor conocidas: la vía del óxido nítrico, la de la endotelina y la de las prostaglandinas. En los últimos años, la investigación en este campo está posibilitando el conocimiento de nuevas vías y múltiples mecanismos que afectan al comportamiento de la vasculatura pulmonar e influyen en el desarrollo de la HAP<sup>2</sup> y abren un nuevo campo de posibilidades terapéuticas que analizaremos en este capítulo.

### Antiangiogénesis

El fenómeno de angiogénesis descontrolada presente en la HAP comparte mecanismos con los procesos tu-

morales como son los fenómenos de expansión monoclonal producidos en las lesiones plexiformes de la HAP idiopática, no obstante, el papel de la angiogénesis en el desarrollo de la HAP se encuentra en estudio y aún existen dudas sobre si sus efectos son beneficiosos o perjudiciales en este proceso<sup>3</sup>. La tendencia predominante es a pensar que se debe inhibir la angiogénesis y la mayoría de estudios en marcha están evaluando moléculas antiangiogénicas pero se ha demostrado que la inhibición de factores angiogénicos, en especial el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR-2), favorece el desarrollo de HP inducida por hipoxia<sup>4</sup>.

El VEGF es el factor angiogénico mejor estudiado y está claramente descrito un aumento de su expresión en enfermedades vasculares y cardíacas. La inhibición del VEGF se ha planteado como una diana terapéutica en HAP, y ya existen fármacos que actúan inhibiendo la molécula de forma directa como el bevacizumab, un anticuerpo anti-VEGF; así como el sunitinib y el sorafenib, que actúan bloqueando su re-

ceptor, con resultados favorables en el campo de la oncología. La principal limitación que presenta este grupo de fármacos es que ambos han sido asociados con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares cuyos mecanismos causales aún se desconocen; esto obliga a profundizar en la investigación de estos fármacos antes de que se pueda plantear su comercialización.

Otra molécula estudiada en oncología es el factor de crecimiento endotelial (EGF) sobre el que cetuximab y panitumumab, anticuerpos monoclonales contra su receptor, han sido probados.

El imatinib, actúa inhibiendo la vía de la tirosín kinasa a través del bloqueo del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). El bloqueo de la vía de la tirosín kinasa parece un objetivo interesante al ser ésta una molécula que promueve el remodelado vascular pulmonar y está implicada en los procesos de proliferación celular así como en los de reclutamiento de células de músculo liso vascular. Imatinib ha mostrado efectos beneficiosos tanto en modelos animales como en series de casos de HAP refractaria<sup>5</sup> y ya se encuentra en fase de ensayo clínico. Una de las principales limitaciones para su desarrollo clínico es que se ha asociado a fenómenos de cardiotoxicidad, efecto que parece ausente en otras moléculas de su mismo grupo como el sorafenib.

La adrenomedulina es un péptido que se estimula en situaciones de estrés cardiovascular como son el esfuerzo físico intenso, la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca, el infarto de miocardio y la HAP, cuyos niveles aumentan en paralelo con los de Pro-BNP estando correlacionados con la intensidad de la enfermedad de base<sup>6</sup>. Actualmente está siendo testada administrada tanto por vía endovenosa como por vía inhalada con efectos vasodilatadores e inhibidores de la proliferación y ha demostrado corregir la resistencia vascular pulmonar en pacientes afectos de HAP idiopática<sup>7</sup>.

También la rapamicina, un inhibidor del ciclo celular, ha presentado resultados favorecedores al ser aplicada sobre ratas con HAP inducida por hipoxia, demostrando inhibir tanto el engrosamiento y la proliferación vasculares como la hipertrofia de ventrículo derecho<sup>8,9</sup>.

Son numerosos y prometedores los fármacos en estudio que actúan sobre las múltiples vías participantes en la angiogénesis, pero aún es pronto para saber qué papel acabarán desempeñando dentro la terapéutica de la enfermedad que nos ocupa ya que hasta ahora, los trabajos presentados pertenecen mayoritariamente al campo de la oncología y, como se ha comentado, todavía está por determinar qué papel juega la angiogénesis en la HAP.

## Inhibidores del receptor de la serotonina (5-HT)

La 5-HT es una molécula con una potente acción vasoconstrictora y mitogénica cuyos niveles plasmáticos en la HAP se encuentran aumentados<sup>10</sup>. Distintos estudios han objetivado que tanto el receptor 5-HT<sub>1B</sub> como su transportador transmembrana están sobreactivados en la HAP, y se sabe que la fenfluramina, un anorexígeno relacionado con el desarrollo de HAP, tiene un efecto activador del transportador de la 5-HT, lo que indica que la inhibición de la vía metabólica de esta molécula puede ser un objetivo terapéutico interesante en esta enfermedad<sup>11</sup>. Actualmente se está estudiando el papel que pueden jugar los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) sobre el comportamiento de la vasculatura pulmonar ya que, aunque parece razonable atribuirles un efecto beneficioso al provocar una disminución de la concentración de serotonina intracelular y no se han descrito casos de HAP asociada a la toma de ISRS, se desconocen las consecuencias que puede tener el dar un tratamiento que provoca una elevación mantenida en plasma de los niveles de serotonina en pacientes afectos de HAP<sup>12</sup>.

## Péptido intestinal vasoactivo (VIP)

El VIP es un neuropéptido secretado por distintos tipos celulares que presenta una importante actividad antiproliferativa y vasodilatadora, cuyo déficit está descrito en pacientes afectados de HAP idiopática<sup>13</sup>; y que ejerce efectos de modulación genética sobre distintas vías participantes en el desarrollo de la HAP al estimular la expresión de genes proinflamatorios e inhibir la de antiproliferativos como óxido nítrico sintasa (NOS), prostaciclina sintasa, GTP ciclohidrolasa-1 y tetrahidrobiopterina (BH<sub>4</sub>)<sup>14</sup>. Diversos trabajos han constatado mejorías tanto clínicas como hemodinámicas en pacientes afectados de HAP de distintas etiologías a los que se trataba con VIP administrado por vía inhalada<sup>13, 15</sup>, en los que la mayor limitación era la corta vida media de la molécula. Posteriormente se han desarrollado formulaciones liposomales de la misma que alargan sus efectos y facilitarán el empleo de este fármaco en un futuro si los ensayos actuales, actualmente en fase III, demuestran un beneficio derivado de su empleo.

## Inhibición de la Rho kinasa

La Rho kinasa forma parte de una familia de enzimas participantes tanto en el proceso de crecimiento celular como en el de estimulación del tono del músculo liso. En modelos animales de HAP, tanto el de monocrotalina como por hipoxia mantenida, se ha observado una sobreexpresión de esta vía que afecta de forma global a la función y estructura vasculares al inducir una respuesta proliferativa e hipertensión vascular mantenida con una limitación de la capacidad vasodilatadora y desarrollo ulterior de remodelado vascular. El fasudil, un inhibidor selectivo de la Rho-kinasa, ha demostrado efectos beneficiosos en modelos animales al normalizar por completo la resistencia vascular pulmonar al mismo tiempo que contribuye a la repa-

ración del daño vascular pulmonar sin afectar a la hemodinámica sistémica<sup>16</sup>.

## Inhibidores del tromboxano A2

La producción de tromboxano A2 se halla elevada en adultos con HAP de distintas etiologías<sup>17</sup>. El terbogrel, un inhibidor de la síntesis del tromboxano A2 que actúa también como antagonista de su receptor ha sido evaluado en modelos animales de hipoxia donde parece inhibir el establecimiento y el desarrollo posterior de HAP inducida por hipoxia crónica. Este hallazgo podría tener su más interesante aplicación práctica complementando a las prostaglandinas en neonatos con patología cardiorrespiratoria<sup>18</sup>.

## Intervención sobre la vía de la guanilato ciclasa

Hoy en día contamos con distintas terapias que elevan los niveles plasmáticos de guanilato ciclasa, una enzima clave en la vasorregulación pulmonar, que induce vasodilatación a través de la producción de GMPc. Estas terapias son el NO de administración inhalada que estimula directamente a la guanilato ciclasa promoviendo la producción de GMPc, y de los inhibidores de la fosfodiesterasa-5, cuya función es hidrolizar el GMPc.

La investigación actual sobre esta vía va orientada a desarrollar moléculas activadoras de la guanilato ciclasa que actúen por mecanismos independientes del NO. Son varios los fármacos que se encuentran ya en fase de ensayo clínico; de éstos, el BAY 41-2272 ha mostrado marcados efectos vasodilatadores en modelos animales, y sus resultados preliminares muestran un efecto más intenso y duradero que los obtenidos por el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5<sup>19</sup>. También ha demostrado potenciar y alargar los efectos del NO si se administra simultáneamente. Riociguat (BAY 63-2521), con un perfil de seguridad y tolerancia favorables y efectos demostrados



similares a los de BAY 41-2272, es la molécula que se halla en una fase más avanzada de desarrollo clínico y actualmente está en situación de ensayo clínico en fase III<sup>20, 21</sup>.

Actualmente se investigan, pero aún lejos de obtener aplicaciones clínicas, nuevas vías de actuación sobre la guanilato ciclasa, como es la de la BH4, un cofactor de la NOS sin cuya intervención no es posible la creación de NO o los estimuladores de la transcripción de la NOS<sup>22</sup>.

## Estatinas

Las estatinas han demostrado extensos beneficios sobre el sistema cardiovascular, y estudios recientes les atribuyen efectos beneficiosos en el tratamiento de la HAP, ya que tienen la propiedad de intervenir en la vía de la RhoA/Rho-kinasa inhibiendo su producción y controlando su influencia en la proliferación vascular y de células de músculo liso<sup>23</sup>. A su vez, se ha comprobado que estimulan la expresión de NOS, que presentan propiedades antiinflamatorias e incrementan los niveles de BH<sub>4</sub> en la vasculatura pulmonar. Tanto la simvastatina como la fluvastatina han demostrado en modelos animales propiedades que van desde la inhibición del remodelado vascular y la angiogénesis y la reversión completa de la formación de neoíntima<sup>24</sup> a la inhibición de la proliferación de fibroblastos en la vasculatura pulmonar<sup>25</sup>. No obstante, los resultados obtenidos indican que no todas las estatinas ofrecen efectos beneficiosos en este campo, y así la atorvastatina, incapaz de regular la actividad de la Rho-kinasa, no ha demostrado ninguno de los efectos antes enumerados en los pocos estudios practicados hasta el momento. Son necesarios estudios randomizados y controlados con placebo en humanos para confirmar la utilidad de estos hallazgos en modelo animal y lo observado en series de casos<sup>26</sup>.

## Dicloroacetato

Los tejidos de crecimiento rápido patológico como son los tumorales y el vascular pulmonar en la HAP, presentan un metabolismo celular alterado a distintos niveles. Una de las vías afectadas es la del consumo de glucosa, que en la HAP deja de hacerse por oxidación glucídica en la mitocondria para pasar a hacerlo por fenómenos de glicolisis aeróbica citoplasmática. Dicho proceso, menos eficiente que el mitocondrial para extraer energía pero que promueve la proliferación celular, puede ser modificado con el empleo de dicloroacetato (DCA), un tratamiento ya ensayado en el campo de la oncología y que a través de la inhibición de la piruvato deshidrogenasa mitocondrial promueve la entrada de glucosa en la mitocondria favoreciendo la vía metabólica correcta. Este tratamiento presenta una ventaja añadida y es que sólo actúa sobre las células patológicas, no interviniendo sobre las que realizan un metabolismo fisiológico. Con esta acción, provoca un efecto antiproliferativo y proapoptótico que en modelos animales ha demostrado revertir la HAP ya establecida y prolongar la supervivencia<sup>27, 28</sup>.

## Elastasa

La elastasa ejerce su actividad patológica a través de la liberación de factores de crecimiento desde la matriz extracelular que estimulan la mitogenicidad de las células de músculo liso. El empleo de inhibidores exógenos de la elastasa en el modelo animal de HAP por hipoxia mantenida ha conseguido revertir la enfermedad<sup>29</sup> pero éstos presentan efectos tóxicos que hacen imposible su aplicación en humanos. Los grupos que centran su investigación en este campo sugieren que puede ser más rentable, a día de hoy, aplicar este conocimiento para desarrollar fármacos que provoquen una estimulación de los inhibidores endógenos de la elastasa.

## Inhibición de los factores de crecimiento

La fisiopatología de la HAP se fundamenta en un crecimiento descontrolado de la arteriola pulmonar caracterizado por un engrosamiento de todas sus capas a través de fenómenos de proliferación, fibrosis y obstrucción vascular denominado en su conjunto remodelado vascular<sup>30</sup>. La capa íntima sufrirá la aparición de lesiones angioma-toides, plexiformes y cicatrizantes, la media fenómenos de hipertrofia e hiperplasia muscular y depósito mesenquimal, y la adventicia se engrosará debido a un depósito de colágeno y contendrá fibroblastos especialmente sensibles a la hipoxia o la hiperpresión vascular que se diferenciarán en células de músculo liso para migrar a la capa media y secretarán factores de crecimiento que estimularán a su vez a las células de músculo liso ya existentes<sup>31</sup>.

En este conjunto de procesos influyen, tanto las vías patogénicas ya comentadas como fenómenos de disregulación de factores de crecimiento tanto estimuladores como supresores que empiezan a ser identificados actualmente. Ya se han reportado anomalías en genes supresores del crecimiento como el TGFBR2 que está ausente en las lesiones plexiformes típicas de esta enfermedad, así como en apoptóticos como el BAX<sup>32</sup>. El único fármaco que de momento presenta resultados esperanzadores es el imatinib, un antagonista del receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), molécula con una potente actividad mitógena sobre el músculo liso sobreexpresada en la HAP, que en modelos animales ha demostrado revertir el remodelado vascular<sup>6,33</sup> y en este momento se encuentra en fase de ensayo clínico.

## Progenitores endoteliales y células troncales. Reparación pulmonar

La opción de emplear la terapia celular en la HAP parece muy atractiva *a priori* al ser ésta una enfermedad

con un sustrato anatomopatológico bien definido de remodelado vascular sobre el que se podría intervenir. Desde la publicación de Asahara en *Science* en 1997<sup>34</sup> que demuestra que los progenitores endoteliales derivados de la médula ósea (EPC) son movilizados a la sangre periférica para contribuir a la revascularización tras un daño vascular agudo, se ha abierto un nuevo y productivo campo de investigación. Ya se sabe que las EPC tienen la capacidad de acelerar la reendotelización de un vaso dañado así como la de reducir la formación de neointima, y existen trabajos en los que se ha conseguido atenuar el daño endotelial en modelos animales de HAP mediante infusiones de progenitores de células, tanto endoteliales como mesenquimales con alta expresión de NOS<sup>35</sup>.<sup>36</sup> Actualmente se llevan a cabo estudios en humanos con HAP refractaria al tratamiento farmacológico de los que aún no hay resultados<sup>37</sup>. No todos los efectos derivados de las EPC son positivos ya que existen indicios de que su empleo podría promover la aparición de tumores, retinopatía diabética o arterioesclerosis al estimular los procesos de angiogénesis asociados a estas enfermedades en algunos pacientes<sup>38</sup> si trabajan bajo la influencia de ciertos condicionantes que promuevan su transformación a célula de músculo liso o a macrófagos como son la edad avanzada, la diabetes mellitus, el tabaquismo o la hipercolesterolemia<sup>39</sup>. En cualquier caso, este campo de investigación aún está en el proceso de establecer sus bases<sup>40</sup>, y hoy en día son múltiples las limitaciones a salvar: La dificultad para conseguir la expansión celular, los problemas de rechazo inmunológico, inestabilidad genética y diferenciación, su potencial tumorigénico y las cuestiones éticas que quedan por resolver para que en algún momento se trate de una opción terapéutica realista de la que nos podamos beneficiar.

En resumen, la investigación sobre nuevos fármacos para la HAP se encuentra actualmente en su momento de máxima actividad, son múltiples las moléculas a

estudio y los avances en el campo de las células madre ofrecen interesantes avances.

Múltiples estudios han demostrado la presencia de mecanismos patogénicos coincidentes con los procesos tumorales, lo que puede posibilitar en el futuro que algunos de los tratamientos empleados en la oncología puedan tener su utilidad en el manejo de nuestros pacientes. Por último, la reversión del remo-

delado vascular, lo que supondría la curación de los pacientes con HAP parece más cercana que hace unos años gracias a los avances en la investigación en regeneración de tejidos a través del empleo de células madre.

Los avances descritos muestran un panorama de gran actividad, que seguro aportará importantes avances en un futuro a medio plazo.

## Bibliografía

1. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30(4):394-403.
2. Rhodes CJ, Davidson A, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Therapeutic targets in pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Ther* 2009; 121(1):69-88.
3. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgouliani KI. Clinical implications for vascular endothelial growth factor in the lung: friend or foe? *Respir Res* 2006; 7:128.
4. Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Alger L et al. Inhibition of the VEGF receptor 2 combined with chronic hypoxia causes cell death-dependent pulmonary endothelial cell proliferation and severe pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001; 15(2):427-438.
5. Souza R, Sitbon O, Parent F, Simonneau G, Humbert M. Long term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006; 61(8):736.
6. Kato J, Kobayashi K, Etoh T et al. Plasma adrenomedullin concentration in patients with heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(1):180-183.
7. Nagaya N, Kangawa K. [Adrenomedullin in pulmonary hypertension]. *Nippon Rinsho* 2004; 62 Suppl 9:264-268.
8. Nishimura T, Faul JL, Berry GJ, Veve I, Pearl RG, Kao PN. 40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin attenuates pulmonary arterial hypertension and neointimal formation in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2):498-502.
9. Paddenberg R, Stieger P, von Lilien AL et al. Rapamycin attenuates hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling and right ventricular hypertrophy in mice. *Respir Res* 2007; 8:15.
10. Herve P, Launay JM, Scrobahaci ML et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99(3):249-254.
11. Belohlavkova S, Simak J, Kokesova A, Hnilickova O, Hampl V. Fenfluramine-induced pulmonary vasoconstriction: role of serotonin receptors and potassium channels. *J Appl Physiol* 2001; 91(2):755-761.

12. Marcos E, Adnot S, Pham MH et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4):487-493.
13. Petkov V, Mosgoeller W, Ziesche R et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2003; 111(9):1339-1346.
14. Hamidi SA, Prabhakar S, Said SI. Enhancement of pulmonary vascular remodelling and inflammatory genes with VIP gene deletion. *Eur Respir J* 2008; 31(1):135-139.
15. Leuchte HH, Baezner C, Baumgartner RA et al. Inhalation of vasoactive intestinal peptide in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2008; 32(5):1289-1294.
16. McNamara PJ, Murthy P, Kantores C et al. Acute vasodilator effects of Rho-kinase inhibitors in neonatal rats with pulmonary hypertension unresponsive to nitric oxide. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294(2):L205-L213.
17. Christman BW, McPherson CD, Newman JH et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2):70-75.
18. Fike CD, Zhang Y, Kaplowitz MR. Thromboxane inhibition reduces an early stage of chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in piglets. *J Appl Physiol* 2005; 99(2):670-676.
19. Deruelle P, Grover TR, Storme L, Abman SH. Effects of BAY 41-2272, a soluble guanylate cyclase activator, on pulmonary vascular reactivity in the ovine fetus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288(4):L727-L733.
20. Mittendorf J, Weigand S, Onso-Alija C et al. Discovery of Riociguat (BAY 63-2521): A Potent, Oral Stimulator of Soluble Guanylate Cyclase for the Treatment of Pulmonary Hypertension. *ChemMedChem* 2009.
21. Grimminger F, Weimann G, Frey R et al. First acute haemodynamic study of soluble guanylate cyclase stimulator riociguat in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(4):785-792.
22. Sasaki K, Heeschen C, Aicher A et al. Ex vivo pretreatment of bone marrow mononuclear cells with endothelial NO synthase enhancer AVE9488 enhances their functional activity for cell therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103(39):14537-14541.
23. Xing XQ, Gan Y, Wu SJ, Chen P, Zhou R, Xiang XD. Statins may ameliorate pulmonary hypertension via RhoA/Rho-kinase signaling pathway. *Med Hypotheses* 2007; 68(5):1108-1113.
24. Nishimura T, Vaszar LT, Faul JL et al. Simvastatin rescues rats from fatal pulmonary hypertension by inducing apoptosis of neointimal smooth muscle cells. *Circulation* 2003; 108(13):1640-1645.
25. Carlin CM, Peacock AJ, Welsh DJ. Fluvastatin inhibits hypoxic proliferation and p38 MAPK activity in pulmonary artery fibroblasts. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 37(4):447-456.
26. Kao PN. Simvastatin treatment of pulmonary hypertension: an observational case series. *Chest* 2005; 127(4):1446-1452.

27. McMurtry MS, Bonnet S, Wu X et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res* 2004; 95(8):830-840.
28. Bonnet S, Archer SL, Lalunis-Turner J et al. A mitochondria-K<sup>+</sup> channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell* 2007; 11(1):37-51.
29. Zaidi SH, You XM, Ciura S, Husain M, Rabinovitch M. Overexpression of the serine elastase inhibitor elafin protects transgenic mice from hypoxic pulmonary hypertension. *Circulation* 2002; 105(4):516-521.
30. Tuder RM, Marecki JC, Richter A, Fijalkowska I, Flores S. Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28(1):23-42, vii.
31. Ismail S, Sturrock A, Wu P et al. NOX4 mediates hypoxia-induced proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells: the role of autocrine production of transforming growth factor- $\beta$ 1 and insulin-like growth factor binding protein-3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296(3):L489-L499.
32. Yeager ME, Halley GR, Golpon HA, Voelkel NF, Tuder RM. Microsatellite instability of endothelial cell growth and apoptosis genes within plexiform lesions in primary pulmonary hypertension. *Circ Res* 2001; 88(1):E2-E11.
33. Herve P, Humbert M, Sitbon O et al. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22(3):451-458.
34. Asahara T, Murohara T, Sullivan A et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997; 275(5302):964-967.
35. Zhao YD, Courtman DW, Deng Y, Kugathasan L, Zhang Q, Stewart DJ. Rescue of monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension using bone marrow-derived endothelial-like progenitor cells: efficacy of combined cell and eNOS gene therapy in established disease. *Circ Res* 2005; 96(4):442-450.
36. Kanki-Horimoto S, Horimoto H, Mieno S et al. Implantation of mesenchymal stem cells overexpressing endothelial nitric oxide synthase improves right ventricular impairments caused by pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114(1 Suppl):1181-1185.
37. Wang XX, Zhang FR, Shang YP et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(14):1566-1571.
38. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438(7069):820-827.
39. Hill JM, Zalos G, Halcox JP et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003; 348(7):593-600.
40. Weiss DJ, Kolls JK, Ortiz LA, Panoskaltzis-Mortari A, Prockop DJ. Stem cells and cell therapies in lung biology and lung diseases. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(5):637-667.





## Función y disfunción del corazón derecho

CARMEN JIMÉNEZ LÓPEZ-GUARCH, ROCÍO TELLO DE MENESES BECERRA

### Introducción

Históricamente, el estudio y conocimiento de la fisiopatología del ventrículo derecho (VD) ha ido por detrás del corazón izquierdo. Sin embargo, en los últimos años, varios estudios han demostrado la importancia pronóstica de la función del VD en distintas enfermedades adquiridas, como la insuficiencia cardíaca<sup>1</sup> o la hipertensión pulmonar<sup>2</sup>, o congénitas, y esto ha generado un creciente interés.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es la consecuencia final de un proceso proliferativo vascular del árbol pulmonar que tienen en común varias enfermedades de distinto origen. Sin embargo, lo que marca la gravedad de los síntomas y el pronóstico de la HAP es la claudicación de la función del VD debido a una situación de incremento crónico de la postcarga. El conocimiento de los mecanismos de adaptación y las distintas formas de evaluación de la función del VD van a ser fundamentales para: 1) establecer el pronóstico, dirigiendo las posibles estrategias de tratamiento, 2)

valorar la respuesta a intervenciones terapéuticas y, 3) al igual que ocurre en la insuficiencia cardíaca izquierda, ahondar en el estudio e investigación de tratamientos que tengan como diana el propio VD o los mecanismos neurohumorales adaptativos que tienen lugar en esta enfermedad.

### Anatomía y fisiología (“Función”) del corazón derecho

La importancia del VD ha sido subestimada durante mucho tiempo, considerándose únicamente un mero circuito de conductancia sin relevancia hemodinámica. Sin embargo, el VD tiene un papel esencial en la función de bomba cardíaca, ya que por una parte debe mantener la perfusión pulmonar homogénea en función de las condiciones de pre y postcarga, y por otra, debe evitar la elevación de la presión venosa central por la posibilidad de congestión venosa sistémica retrógrada.



La *configuración anatómica* del VD difiere significativamente de la del VI, aunque ambos ventrículos están estrechamente interrelacionados. El VD presenta una geometría compleja, y se divide en una porción de entrada (*sinus*), que abarca la válvula tricúspide, las cuerdas tendineas y los músculos papilares, la porción apical trabeculada y el infundíbulo (*conus*), separados estos últimos por la crista *supraventricularis* (Figura 1). Las fibras miocárdicas están dispuestas en múltiples capas superficiales y profundas, y predominan las fibras transversales en las capas epicárdicas y longitudinales en la región media y subendocárdica de la pared libre, y tienen una disposición predominante oblicua en la porción de salida (*conus*). El acortamiento longitudinal, más que el circunferencial, es el que contribuye de manera más importante a generar el volumen-latido del

VD, y es el tracto de entrada el que genera el 80% del volumen de eyección ventricular, por solo el 20% del *conus*<sup>3</sup>.

La contracción del VD es peristáltica o secuencial, de forma que el inicio de la sístole mecánica es en el tracto de entrada y se retrasa unos 50 msg. en el infundíbulo. El VD se contrae mediante 3 mecanismos: 1) el movimiento hacia dentro de la pared libre (acortamiento radial), 2) el acortamiento longitudinal del eje largo (acerca el anillo tricúspide hacia el ápex, es el más importante), y 3) tracción del VI desde los puntos de anclaje al septo. A diferencia del VI, el movimiento de torsión y rotación cobra mucha menos importancia.

La fisiología del VD se caracteriza por una situación hemodinámica de baja impedancia hidráulica (1/10 de las

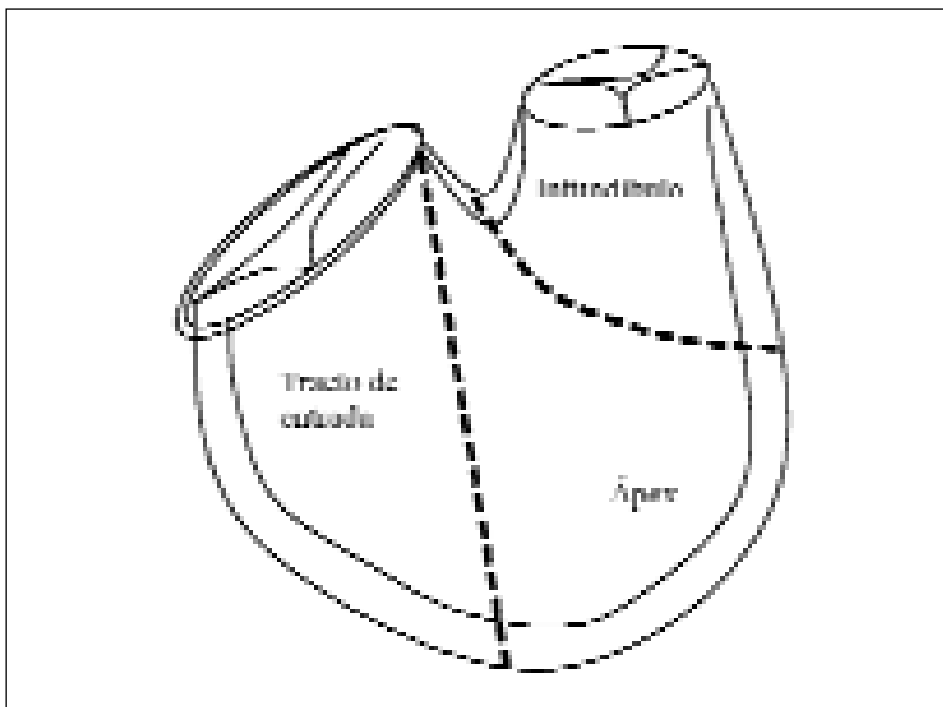


Figura 1.- Anatomía del ventrículo derecho.

resistencias sistémicas), y esto es debido a las características intrínsecas del lecho vascular pulmonar: grandes arterias proximales de gran distensibilidad y arteriolas distales no muscularizadas.

El gasto cardíaco que genera el VD es el mismo que el izquierdo, pero se consigue con un coste energético cuatro veces menor. Esto se explica no solo por las bajas presiones pulmonares, sino por las características únicas de la relación de las curvas de presión-volumen y el mecanismo de acoplamiento ventrículo-arterial. En condiciones normales, las presiones derechas son más bajas que las del VI.

La función sistólica del VD es un reflejo de la contractilidad, de la precarga y de la postcarga, pero también es-

tá influenciada por el ritmo cardíaco, la sincronía en la contractilidad y la interdependencia ventricular. Las curvas de presión-volumen del VD juegan un papel esencial en el entendimiento de la compleja relación de estos factores. Hasta 1988 no fueron bien definidas<sup>4</sup>, y se objetivó mediante medición simultánea, una curva de P-V con una morfología triangular, a diferencia del VI, que presenta una curva rectangular (Figura 2). Los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica son muy cortos, porque en la contracción el VD alcanza rápidamente la baja presión pulmonar, y al final de la sístole la eyección a nivel del infundíbulo se mantiene prácticamente simultánea a la apertura de la válvula tricúspide en el tracto de entrada. La relación P-V, que se deriva de las curvas de P-V que se obtienen bajo diferentes con-

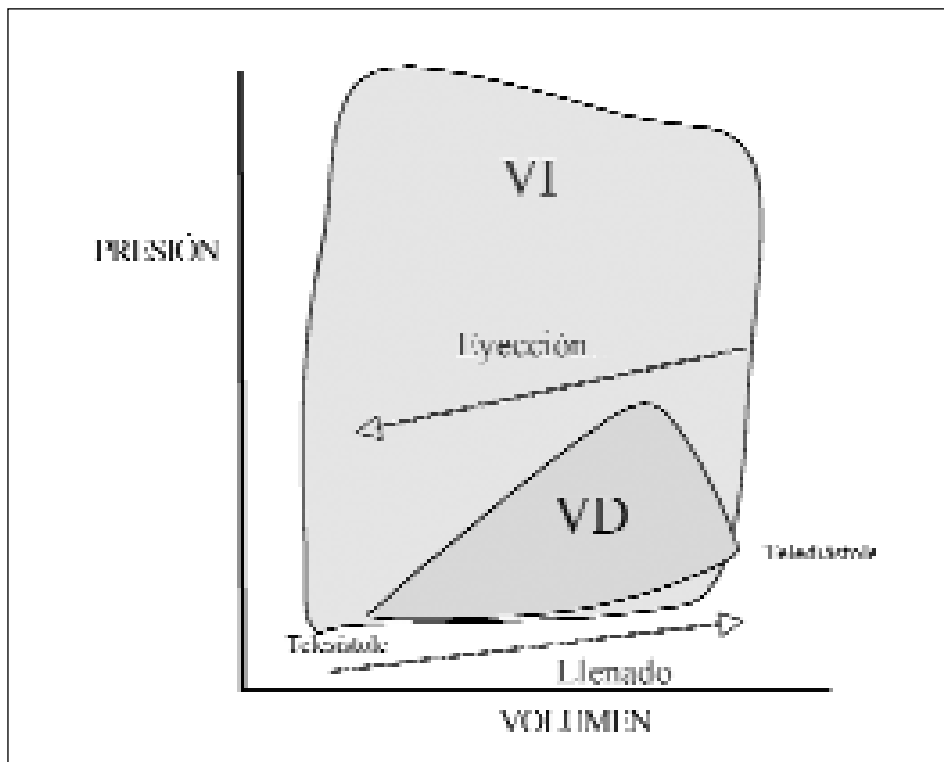


Figura 2.- Curvas de presión-volumen de los ventrículos derecho (VD) e izquierdo (VI).

diciones de precarga, permiten obtener los índices más precisos de función miocárdica intrínseca, y muestran que la eficiencia energética del VD es mayor y, a diferencia del VI, la elastancia máxima refleja mejor la contractilidad que la elastancia al final de la sístole.

La postcarga representa la oposición que se ejerce sobre el VD durante la eyección. La característica mecánica fundamental de la circulación pulmonar es la capacidad de mantener niveles de presión bajos incluso en presencia de alto flujo: es un sistema de baja resistencia y alta capacitancia. Habitualmente, cuando se habla de postcarga en los pacientes con HAP se determina por la resistencia vascular pulmonar (RVP), que es la relación entre la presión media y el flujo medio, y refleja la postcarga de un flujo continuo. La realidad es que el flujo pulmonar es pulsátil, y para entender la postcarga ventricular derecha se deben tener en cuenta los otros dos elementos que caracterizan la postcarga dinámica: la capacitancia y la impedancia pulmonares. La capacitancia vascular pulmonar es el cambio de volumen que se produce para un cambio de presión dado ( $\text{mm}^3 / \text{mmHg}$ ) y es la expresión de la rigidez arterial. La impedancia es más difícil de aplicar a la práctica clínica, ya que depende de las propiedades de la inercia del flujo y del almacenamiento vascular. La arteria pulmonar juega un papel primordial en facilitar la transición de un flujo pulsátil desde el corazón derecho, a un flujo prácticamente continuo a nivel de lecho capilar pulmonar, con un mínimo coste energético. El mantenimiento de este acoplamiento ventrículo-arterial es esencial para una adecuada hemodinámica cardíaca y para preservar la función del VD.

## “Disfunción” del corazón derecho

Los mecanismos adaptativos del corazón derecho van a ser diferentes en función del tipo de sobrecarga al

que se le someta. Así, por las características anatómicas y fisiológicas del VD y del árbol vascular pulmonar, la sobrecarga de volumen (cortocircuito izquierda-derecha supratricuspídeo, insuficiencia pulmonar...) será mejor tolerada que la sobrecarga de presión aguda o crónica. Aunque la causa más frecuente de disfunción del VD es la insuficiencia cardíaca izquierda crónica, en este capítulo se hablará de los mecanismos de adaptación a la sobrecarga crónica de presión de los pacientes con HAP.

### 3.1- FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA EN LA HAP

Como consecuencia de la ley de Laplace aplicada a una esfera, el incremento de la presión intraluminal da lugar a una elevación del estrés de pared (Figura 3). Para contrarrestar esa situación, se puede reducir el radio interno o aumentar el grosor de la pared. El VD se adapta a la sobrecarga crónica de presión aumentando el grosor de la pared miocárdica mediante *hipertrofia adaptativa* (incremento del tamaño de los miocitos mediante la adición de sarcómeros y la síntesis proteica), y asumiendo una geometría más esférica. El grado de hipertrofia es variable y parece existir evidencia de cambios en la expresión génica en algunos pacientes, sugiriéndose una diferencia genotípica, con un polimorfismo distinto de la enzima convertidora de angiotensina (DD) en los pacientes que se adaptan con mayor grado de hipertrofia para una postcarga similar<sup>6</sup>. En otro estudio reciente, se observó que los pacientes con HAP idiopática presentaban un déficit de expresión del gen de la cadena pesada de alfa-miosina con un incremento de la expresión del gen de la cadena pesada de la alfa-miosina<sup>6</sup>.

La respuesta adaptativa inicial de hipertrofia miocárdica va a generar un aumento desproporcionado del consumo miocárdico de  $\text{O}_2$ , con una disminución de la perfusión miocárdica e isquemia. Aparece entonces

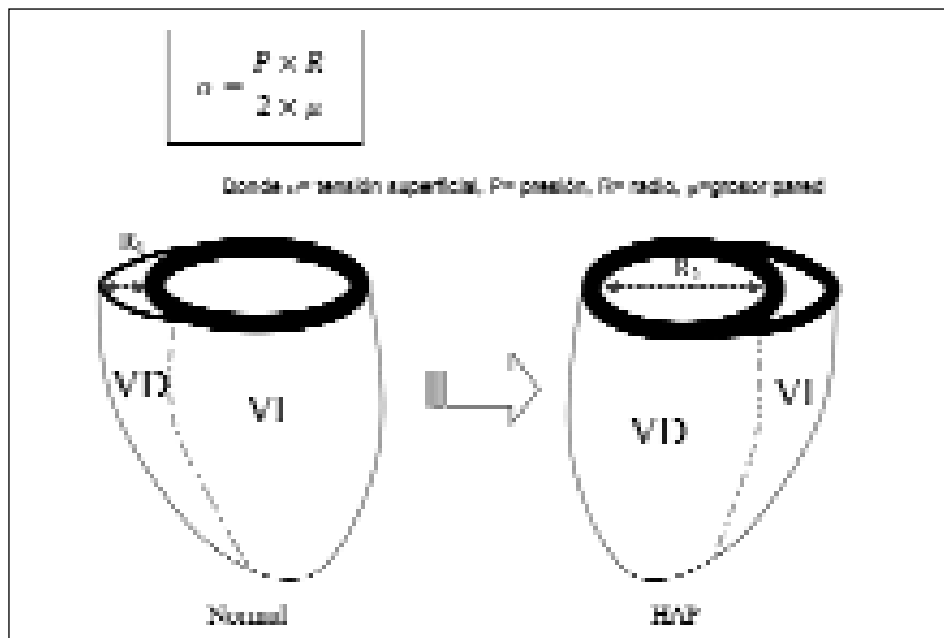


Figura 3.- Ley de Laplace: mecanismos de adaptación del ventrículo derecho

disfunción contráctil progresiva y la dilatación del ventrículo, que permite un aumento de la precarga para mantener el gasto cardiaco a pesar la reducción de la fracción de acortamiento (mecanismo de Frank-Starling). Los mecanismos que subyacen a la transición de hipertrofia a dilatación y disfunción contráctil no se conocen en profundidad, y se ha sugerido la importancia de la activación neurohormonal maladaptativa (sobrestimulación adrenérgica y del sistema renina-angiotensina-aldosterona), la activación inmunológica e inflamatoria (citoquinas pro-inflamatorias), el incremento de los radicales libres de  $O_2$  y nitrogenados y finalmente la apoptosis de las células miocárdicas, mediada probablemente por todo lo anterior<sup>7</sup>.

Conforme la disfunción sistólica del VD progresa pueden aparecer signos de insuficiencia cardiaca derecha

descompensada, con elevación de las presiones de llenado, disfunción diastólica y reducción del gasto cardiaco (Figura 4).

### 3.2- INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR

La interdependencia ventricular hace referencia al concepto de que el tamaño, morfología y distensibilidad de un ventrículo puede afectar al tamaño, forma y relación de curvas de presión-volumen del otro mediante interacciones mecánicas directas. El VD se relaciona con el VI de diferentes modos: 1) comparten el septo interventricular, 2) comparten fibras epicárdicas circunferenciales, 3) las fibras miocárdicas de la pared libre del VD se anclan en el septo anterior y posterior y 4) comparten un espacio pericárdico poco distensible. Por tanto, se deben considerar conjuntamente.

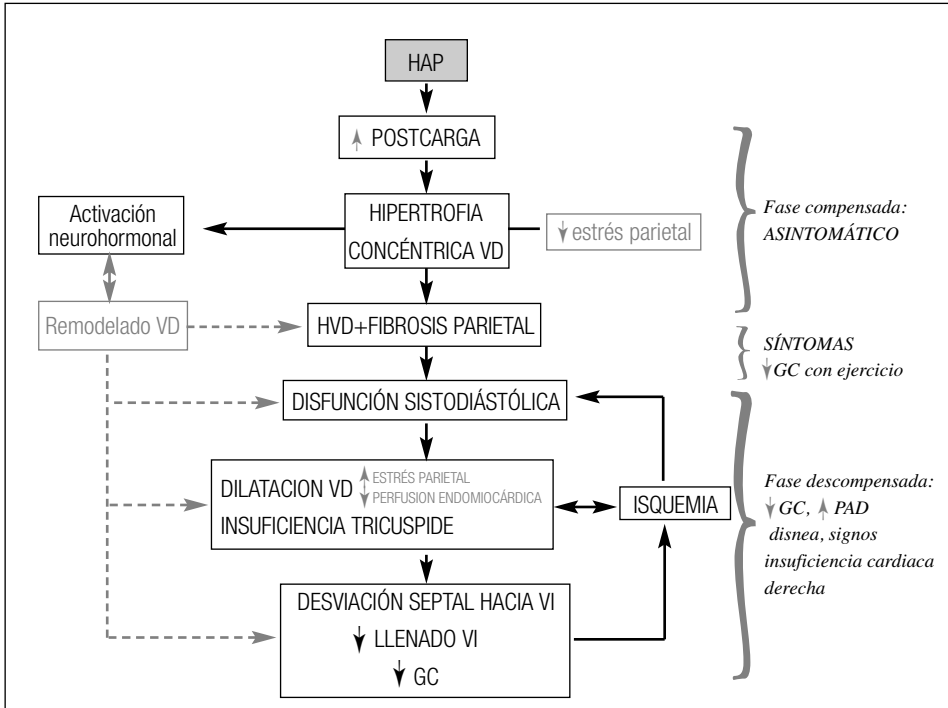


Figura 4.- Fisiopatología de la disfunción VD en la hipertensión arterial pulmonar.

En estudios de experimentación en animales, se observó que cuando el VD no está dilatado, la contracción del VI aisladamente genera una presión en el VD suficiente como para producir un volumen de eyección que supone el 30% del gasto cardíaco<sup>8</sup>. En una situación de sobrecarga crónica de presión, la alteración de la geometría del VD hace que esta contribución no sea eficaz, y es más, cuando el VD se dilata en un saco pericárdico intacto, la contractilidad del VI disminuye. Las causas de la reducción del volumen-latido son varias. En primer lugar, el abombamiento del septo interventricular hacia el VI durante la diástole hace que disminuya el llenado izquierdo (volúmenes bajos). Por otro lado, la contribución de la contractilidad septal se pierde, y la asincronía hace que disminuya la eficiencia de la contracción.

### 3.3- POSTCARGA ESTÁTICA Y POSTCARGA DINÁMICA

El remodelado vascular pulmonar que se produce como consecuencia final de las alteraciones biopatológicas de la enfermedad va a tener como consecuencia la elevación de la postcarga del VD. Por una parte, la reducción del área seccional a nivel de las arteriolas distales va a producir un aumento de las resistencias por una elevación de la presión pulmonar media (postcarga estática). Además, se han descrito alteraciones en las propiedades elásticas de las grandes vasos proximales pulmonares (arterias de capacitancia)<sup>9</sup>, de modo que si disminuye la elasticidad pulmonar y aumenta la rigidez de los vasos, se produce un incremento de la postcarga pulsátil o dinámica, una disminución del rendimien-

to contráctil miocárdico y un aumento de la energía de cizallamiento transmitida a los pequeños vasos pulmonares, con el consecuente daño vascular sobreañadido. Se desconoce si el aumento de la rigidez arterial es consecuencia de las elevadas presiones de distensión o a cambios estructurales independientes de la presión e inherentes a la propia biopatología de la enfermedad. Se sabe, sin embargo, que esta rigidez ocurre temprano en la evolución de la enfermedad, antes incluso de que se eleve la RVP en reposo<sup>10</sup>, y que ambos parámetros, resistencia y capacitancia, son inversamente proporcionales y su producto es una constante (R-C tiempo) en la evolución de la enfermedad (Figura 5). Así, cuando la HP es leve una pequeña disminución de

la RVP se asocia a un incremento más importante de la capacitancia pulmonar, mientras que en pacientes con RVP alta, la misma reducción de las presiones modifica poco la capacitancia<sup>11</sup>.

## Valoración funcional del VD

La evaluación de la estructura y función del VD es esencial en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertensión pulmonar, pues es el principal marcador pronóstico. Aunque existen avances recientes en las técnicas de imagen, sigue habiendo gran dificultad para la adecuada evaluación de la función del VD. Por

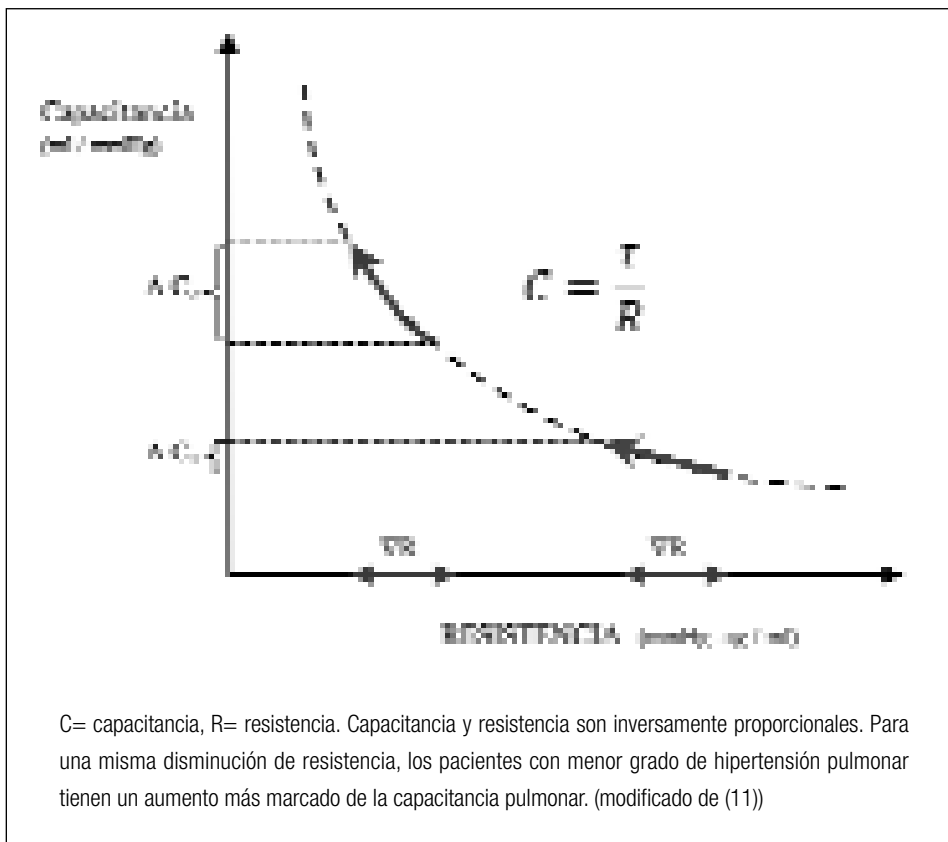


Figura 5.- Curvas de relación Capacitancia / Resistencia en el tiempo.

varias razones, como la compleja geometría, la difícil delimitación de los bordes endocárdicos por la importante trabeculación o la alta dependencia de la precarga de muchos de los índices ecocardiográficos de función VD más comunes.

Las técnicas disponibles que van a permitir la evaluación de la función del VD, durante el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HP son, por una parte *técnicas de imagen* como la ecocardiografía (2D y más recientemente 3D) o la cardiorensonancia magnética (cardio-RM), que es el método más preciso para la evaluación de volúmenes ventriculares, y *marcadores séricos* de disfunción VD, como el NT-pro-BNP o la troponina. Otras técnicas de imagen, como las técnicas basadas en radionúclidos pueden ser útiles para la evaluación de volúmenes y fracción de eyección, aunque existe menos experiencia en los pacientes con HP. Las técnicas invasivas, como el cateterismo cardiaco o la determinación de las curvas de presión-volumen con catéter de conductancia de alta fidelidad proporcionan parámetros muy precisos y fiables de función sistólica ( $dP/dt$ , elastancia, distensibilidad, *stroke work*) y diastólica, pero no van a ser objeto de desarrollo específico de este capítulo.

#### 4.1 - VALORACIÓN DE LA ESTRUCTURA DE VD

El primer signo visible mediante técnicas de imagen de sobrecarga de presión del VD es un cambio en su morfología (esfericidad, dilatación) y su masa (hipertrofia). La ecocardiografía permite una valoración cualitativa subjetiva inicial, ya que el VD no debe medir  $> 2/3$  del VI en su diámetro transversal en 4 cámaras, y el ápex debe formar parte del VI. Sin embargo, la ecocardiografía bidimensional no es un método preciso para la valoración del volumen del VD, ya que en la adquisición, sólo se tiene en cuenta el tracto de entrada y la porción apical (el infundíbulo, que supone el 25-30% del volumen VD se desestima), y con el método de Simpson bi-

planar se asume un modelo elipsoide que difiere mucho de la morfología real del VD. Recientemente, la ecocardiografía tridimensional ha surgido como una técnica prometedora que ha mostrado una buena correlación con los volúmenes obtenidos por cardio-RM en individuos normales<sup>12</sup> y con cardiopatías congénitas, aunque hay menos experiencia en pacientes con HAP, que presentan una gran distorsión anatómica. Con las nuevas innovaciones de la eco-3D (tiempo real, adquisición en un solo latido, *software* de medición específico de VD) y por su disponibilidad y bajo coste es la técnica que más expectativas crea para el seguimiento de la función del VD. La cardio-RM se considera actualmente el patrón oro para la determinación de los volúmenes ventriculares: se obtienen imágenes tomográficas contiguas paralelas con alta resolución temporal, obviando las asunciones geométricas. En un reciente estudio, el volumen indexado telediastólico del VD, el bajo volumen latido obtenidos mediante cardio-RM, y el deterioro de ambos parámetros en el seguimiento a un año, fueron predictores pronósticos independientes de mortalidad en pacientes con HAP idiopática<sup>13</sup>.

La masa ventricular derecha se puede obtener también mediante cardio-RM, y es un signo que representa el grado de hipertrofia del VD. Dos estudios recientes de seguimiento tras intervención terapéutica con epoprostenol y sildenafil respectivamente objetivaron una reducción significativa de la masa de VD<sup>14-15</sup>.

El realce tardío con gadolinio en la cardio-RM muestra áreas miocárdicas fibróticas, en contraste con las áreas de miocardio preservado. En los pacientes con HP se han descrito zonas de realce con gadolinio en la inserción de la pared anterior y posterior del VD en el septo<sup>16</sup>. Aunque aun no hay evidencia de la significación de este hallazgo, podría tener importancia pronóstica, al igual que en otras enfermedades del corazón izquierdo.

#### 4.2- VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN SISTÓLICA DE VD

El parámetro ideal para valorar la contractilidad debería ser independiente de la precarga o postcarga, sensible a la administración de inotrópicos, fácil y seguro de aplicar y tener probada su validez clínica. A continuación se exponen los parámetros más comúnmente utilizados, los cuales están validados clínicamente o tienen un potencial futuro que merece atención.

- La *fracción de eyección* es el parámetro más frecuentemente utilizado en la práctica clínica, a pesar de que dista mucho de cumplir los criterios arriba mencionados (dependiente de la precarga). En condiciones normales, la FEVD es menor que la del VI (40-76%, según la técnica empleada). Las dificultades expresadas con anterioridad con respecto a la valoración de los volúmenes del VD son las mismas que para valorar la FE, que depende de los volúme-

nes. El ecocardiograma 2D no permite obtener una FEVD fiable, y la fracción de acortamiento solo valora en tracto de entrada y el ápex, asumiendo además un modelo geométrico irreal. La cardio-RM es en la actualidad el método más preciso para valorarla, mediante la obtención de los volúmenes telesistólico y telediastólico. En un estudio reciente de seguimiento de pacientes con HAP, la FEVD obtenida mediante cardio-RM no mostró ser un parámetro predictor independiente de mal pronóstico, si bien el grupo de pacientes era reducido<sup>13</sup>.

Debido a la reducida disponibilidad de la cardio-RM, y a las dificultades de la ecocardiografía para obtener una medida de la FE precisa, se han empleado índices de contractilidad que intentan sustituir a la FE y que se han correlacionado bien con la misma, habiendo demostrado además su utilidad clínica en pacientes con HP (Figura 6).

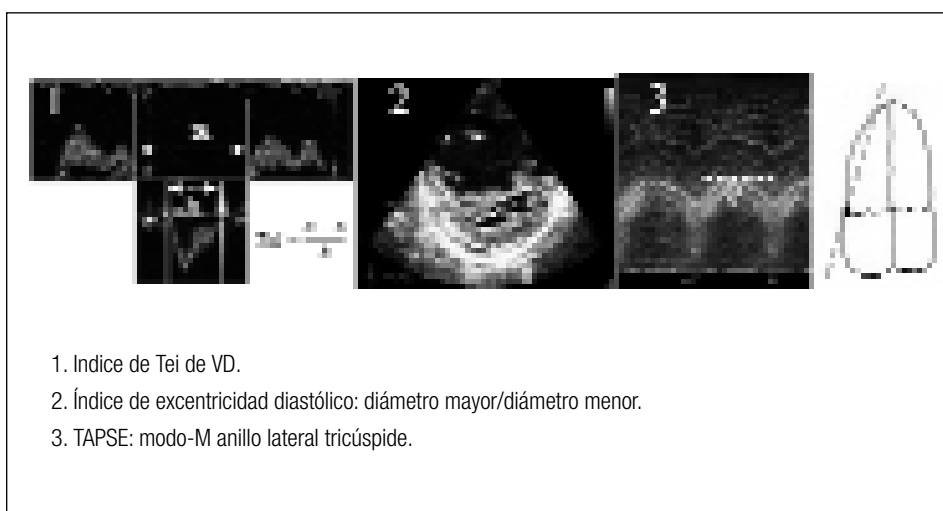


Figura 6.- Índices ecocardiográficos con utilidad clínica



- **TAPSE** (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*): refleja el acortamiento longitudinal de la pared libre del VD (anillo tricúspide hacia el ápex), se mide en modo-M en plano apical 4C. Se correlaciona bien con la FE obtenida mediante cardio-RM<sup>17</sup> y ha demostrado también tener validez pronóstica<sup>18</sup>.
- **Índice de Tei** o índice de *performance* miocárdico global: es un índice no geométrico de contractilidad y representa el ratio entre la suma de los tiempos de contracción y relajación isovolumétrica (tiempos “perdidos”) y el tiempo de eyección: conforme avanza la disfunción del VD el tiempo de eyección se acorta, y el VD sufre un fenómeno de “izquierdización”, con alargamiento de los tiempos de contracción (la presión que tiene que generar es mayor y se retrasa), y relajación (mayor masa, aumento de la rigidez). Todo ello conlleva un aumento del índice de Tei. Este parámetro se correlaciona con la FEVD medida mediante cardio-RM<sup>19</sup> y ha demostrado significación pronóstica en los pacientes con HAP idiopática<sup>20</sup> y mejoría tras intervención terapéutica<sup>21</sup>. En situaciones de elevación muy marcada de la PTD o insuficiencia tricúspide severa, el índice de Tei puede “pseudonormalizarse”<sup>22</sup>, por el acortamiento del tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV) (por tanto tiene dependencia de la precarga).
- **Doppler tisular**: las velocidades del tejido miocárdico se pueden medir mediante el Doppler tisular, y son otro índice indirecto de contractilidad. La velocidad máxima en sístole del anillo tricúspide disminuida (<8.8 cm/sg) se correlaciona con una FE <45% con una alta sensibilidad y especificidad<sup>23</sup>. El IVA (*isovolumic acceleration*) es un parámetro derivado del Doppler que representa la aceleración del anillo tricúspide durante el tiempo de contracción isovolumétrica (pico máximo de velocidad / tiempo al pico). En un estudio realizado por Vo-

gel y cols. mostraron que este índice de correlaciona muy bien con la contractilidad miocárdica y que es independiente de pre y postcarga<sup>24</sup>.

- **Strain y strain rate**: representan el grado de deformación miocárdica (*strain*) y la velocidad de deformación (*strain-rate*) durante la sístole con respecto a la posición inicial (telediástole). Es una medida de función sistólica regional con una buena correlación con índices de contractilidad obtenidos mediante microsonometría<sup>25</sup>. En pacientes con HAP severa, el pico sistólico del strain longitudinal de la pared libre del VD disminuye, indicando una reducción del volumen latido y se correlaciona con la presión sistólica pulmonar<sup>26</sup>. Aunque la técnica es prometedora porque parece detectar estadios subclínicos de disfunción del VD, aun queda por demostrar su validez clínica.
- **Gasto cardíaco**: en el estudio con cardio-RM, se puede obtener una medida precisa del volumen latido izquierdo y derecho mediante las secuencias de contraste de fases, con una excelente correlación con el GC obtenido invasivamente por Fick<sup>27</sup>. En un reciente estudio, el volumen latido del VD fue un determinante pronóstico independiente en pacientes con HAP<sup>13</sup>. El ecocardiograma también permite estimar el volumen latido, si bien no hay estudios de correlación en pacientes con HAP, y no se ha descrito significación pronóstica independiente.

#### 4.3- PARÁMETROS DE FUNCIÓN DIASTÓLICA Y ESTIMACIÓN DE PRECARGA

Los parámetros utilizados para valorar la diástole de VD son, por una parte la estimación de la presión telediastólica, por otra el patrón de llenado ventricular, y por último, la distensibilidad de la cámara (esta última sólo valorable mediante métodos invasivos).

- *Estimación de la presión media de AD:* mediante el método de diámetro y colapsabilidad de la vena cava inferior (VCI), de modo que si la VCI mide  $<1.7$  cm y se colapsa  $>50\%$ , la presión media de aurícula derecha (PADm) es  $\leq 5$  mm Hg, y si mide  $>1.7$  y no colapsa con la inspiración la PADm estimada es  $\geq 15$  mmHg<sup>28</sup>. La presencia de insuficiencia tricúspide severa, con inversión del flujo sistólico en venas suprahepáticas, es un dato indirecto de elevación de la PADm.
- *Patrón de llenado por Doppler convencional tricúspideo:* La relación E/A  $>2$  y el acortamiento del tiempo de deceleración  $<160$  ms sugieren un patrón restrictivo de llenado.

#### 4.4- VALORACIÓN DE LA POSTCARGA VD

En el estudio de la postcarga del VD mediante técnicas no invasivas en pacientes con HAP hay que tener en cuenta por una parte, la postcarga estática: estimación de presión pulmonar media, resistencia vascular pulmonar, y por otra parte está empezando a cobrar gran importancia clínica la postcarga dinámica, estimando la capacitancia pulmonar y la distensibilidad pulmonar.

- *Postcarga estática:* la presión pulmonar media se puede estimar mediante ecocardiografía por varios métodos. Recientemente se ha publicado un estudio en el que se observó una excelente correlación del gradiente medio de la curva de insuficiencia tricúspide obtenida por Doppler continuo (a la que se añadía la estimación de la PADm) con la presión pulmonar media<sup>29</sup>. La resistencia vascular pulmonar se puede estimar con la fórmula clásica hemodinámica  $RVPt = PAPm/GC$ , estimando ambos parámetros con Doppler. Más recientemente se ha descrito un parámetro con una muy buena correlación con la RVP obtenida mediante cateterismo cardiaco, en la que se estiman mediante la relación entre la velocidad máxima de la insuficiencia tricúspide y la integral de la velocidad del flujo de arteria pulmonar<sup>30</sup>.
- *Postcarga dinámica:* cada vez está adquiriendo más relevancia clínica, y parece que los parámetros son sensibles a cambios en estrategia terapéutica y además tienen significación pronóstica, a diferencia de la RVP, por lo que ya se está considerando su evaluación como *endpoints* primarios en estudios de intervención terapéutica en HAP. La capacitancia pulmonar es una medida de rigidez del árbol arterial pulmonar, a nivel de las grandes arterias elásticas. Se define como el cambio de volumen que experimenta el vaso pulmonar a una presión dada [Volumen latido/presión de pulso pulmonar, VL/(PSP-PAPD)]. Este parámetro demostró significación pronóstica tanto en la determinación mediante hemodinámica invasiva<sup>31</sup>, como en la estimación ecocardiográfica<sup>32</sup>, presentando ambos parámetros una excelente correlación. La cardio-RM permite la valoración de la pulsatilidad pulmonar, que es el porcentaje de cambio de área transversal del vaso pulmonar en sístole con respecto a la diástole. Este parámetro también ha sido estudiado en pacientes con HAP, habiéndose observado por una parte, que una pulsatilidad  $<40\%$  tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de HAP<sup>10</sup> y por otra, predice la respuesta vasodilatadora positiva<sup>33</sup>. También ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico, con una mayor mortalidad en el seguimiento a 1 año de aquellos pacientes con una pulsatilidad  $<16\%$ <sup>34</sup>. En un estudio reciente realizado con cardio-RM y cateterismo cardiaco conjuntamente en pacientes con HAP (en reposo y con ejercicio), se observó que los pacientes con HAP inducida por el ejercicio tenían una menor capacitancia pulmonar que los controles normales,

con una RVP normal en reposo<sup>10</sup>. Este hecho puede significar que en esos pacientes existe un remodelado vascular patológico, detectable precozmente con este parámetro, incluso con unas RVP (postcarga estática) normales en reposo. Probablemente la asociación de cateterismo cardiaco simultáneo a la cardio-RM, que permite la creación de curvas de presión-volumen muy precisas sea un método que cobrará gran importancia en el proceso de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con HAP.

#### 4.5- INTERDEPENDENCIA VENTRICULAR

Como se ha descrito previamente en este capítulo, la estrecha relación entre ambos ventrículos juega un papel muy importante en el deterioro de la función sistólica derecha y en la disminución del gasto cardiaco.

- *Índice de excentricidad* (en sístole y en diástole): mide el grado de aplanamiento y compresión del septo interventricular hacia el VI, que es un reflejo del remodelado tan importante del VD en un saco pericárdico no distensible y del gradiente de presión transeptal que existe entre el VD y VI. El índice de excentricidad diastólico se correlaciona con otros parámetros ecocardiográficos de función sistólica y con el NT-pro-BNP<sup>35</sup>, y ha demostrado tener importancia pronóstica en el seguimiento de pacientes con HAP<sup>36</sup>.
- Ratio áreas VD/VI en diástole: es una expresión del mismo concepto descrito anteriormente, y también ha demostrado tener significación pronóstica.
- Volumen telediastólico de VI: en un reciente estudio se observó que un volumen bajo (<40 ml/m<sup>2</sup>), y la ausencia de mejoría al año de tratamiento fue factor pronóstico independiente de mortalidad<sup>13</sup>.

## Marcadores séricos de función VD

En los últimos años, varios biomarcadores humorales han demostrado su utilidad como herramientas para evaluar la función ventricular derecha y como marcadores pronósticos en los pacientes con HAP. Se caracterizan por su facilidad de medida, que permite el seguimiento de sus niveles, y su reproducibilidad. Los biomarcadores, podrían ser particularmente útiles para la monitorización ambulatoria en la práctica clínica diaria, pudiendo evitar o reducir la frecuencia de pruebas más complejas, que requieren mayor tiempo o son invasivas.

### 5.1- NT-proBNP

El BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) se sintetiza en los miocitos ventriculares y se libera inicialmente en forma de pro-hormona (pro-BNP). Posteriormente una endoproteasa lo escinde en 2 fragmentos: BNP la forma activa y el NT-proBNP el fragmento N-terminal biológicamente inactivo. Los estímulos para su síntesis y liberación son la sobrecarga de volumen y presión, pero también la isquemia, la endotelina-1, la angiotensina-II y los agonistas  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgicos. La acción del BNP, mediada por el segundo mensajero GMPc, es estimular la diuresis, disminuir el volumen intravascular, inhibir los sistemas renina-angiotensina-aldosterona y simpático.

La elevación de los niveles séricos de NT-proBNP se correlaciona con variables ecocardiográficas y hemodinámicas que expresan fallo ventricular derecho: aumenta conforme lo hace la PADm, la RVP, y cuando disminuye el IC, la saturación de O<sub>2</sub> en arteria pulmonar y la tensión arterial sistémica, siendo la correlación menor con la PAPm<sup>37</sup>. Un estudio reciente ha descrito un valor de NT-proBNP >1685 pg/ml como marcador de disfunción sistólica del VD

(FE<42%) valorada mediante cardio-RM, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 94%<sup>38</sup>.

El NT-proBNP también ha sido evaluado como marcador pronóstico, así en dos estudios recientes describieron puntos de corte para una menor supervivencia en pacientes con unos valores de NT-proBNP >1418pg/ml y >1400 pg/ml respectivamente<sup>39-40</sup>.

### 5.2- Troponina

La troponina es un complejo proteico que regula la contractilidad del músculo estriado y que consta de 3 componentes: C, I y T. La troponina t y la I son marcadores específicos establecidos de daño miocárdico. Existen muy pocos estudios sobre la importancia de la elevación de la troponina en pacientes con HAP y disfunción de VD. En un estudio llevado a cabo con 56 pacientes con HAP, la elevación de la troponina T por encima de valores normales fue un factor independiente pronóstico de mortalidad a los 2 años de seguimiento<sup>41</sup>. Sin embargo, el papel de este biomarcador en el seguimiento clínico aún está por definir.

### 5.3- Ácido úrico

El ácido úrico no se puede considerar un marcador cardiaco en sí mismo, sino que su elevación es consecuencia del metabolismo oxidativo celular alterado por la reducción de la perfusión tisular periférica. En un estudio inicial, se observó una correlación de los niveles séricos con la PADm en 99 pacientes con HAP idiopática, y se redujo al iniciar prostaciclina i.v.

Por otra parte, se encontró que los niveles elevados de este marcador sérico era un factor pronóstico independiente de mortalidad<sup>42</sup>. Sin embargo, los diuréticos alteran los valores plasmáticos, y esto hace muy difícil su monitorización y por tanto tiene una utilidad clínica reducida.

## Conclusiones

La disfunción ventricular derecha en los pacientes con HAP es el mayor determinante clínico, funcional y pronóstico. La comprensión de su funcionamiento normal y los mecanismos fisiopatológicos de adaptación que ocurren ante el incremento crónico de la postcarga son esenciales para el manejo clínico de la enfermedad. La compleja morfología hace difícil la valoración mediante ecocardiografía de la función sistólica, y por ello se han desarrollado otros parámetros no geométricos que permiten la evaluación de la función ventricular y tienen una buena correlación con parámetros invasivos de contractilidad. La resonancia magnética es el patrón oro para la valoración de la función sistólica y de los volúmenes ventriculares, pero la disponibilidad y el tiempo que consume hacen difícil su uso en el seguimiento habitual. Los biomarcadores séricos, como el NT-proBNP, expresan el grado de disfunción sistólica VD y son una herramienta útil para el seguimiento y la valoración pronóstica de los pacientes con HAP.

**Tabla I.- Parámetros no invasivos de función de VD determinantes pronósticos en pacientes con HAP.**

	ECOCARDIOGRAMA		CARDIO-RM	
	Parámetro	Punto corte	Parámetro	Punto corte
<b>Tamaño</b>	Área AD <sup>36</sup>	>19 cm <sup>2</sup> / m	Vol. TD VD <sup>13</sup>	>84 ml/m <sup>2</sup>
<b>Función sistólica</b>	TAPSE <sup>18</sup>	>1.8 cm	Vol-latido VD <sup>13</sup>	<25ml/m <sup>2</sup>
	Tei <sup>20</sup>	>0.83		
<b>Precarga</b>	Ins. tricúspide <sup>43</sup>	Mod-severa		
	Derrame <sup>36</sup>	Presencia		
<b>Postcarga</b>	Capacitancia <sup>32</sup>	<0.81 ml/mmHg	Pulsatilidad AP <sup>34</sup>	<16%
<b>Interdependencia ventricular</b>	Índice de exc.diastólico <sup>36</sup>	>1.80	Vol. TD VI <sup>13</sup>	< 40 ml/m <sup>2</sup>

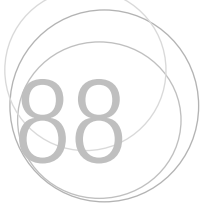
## Bibliografía

1. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, et al. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 1997 Jul;16(7):774-85.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 115:343-49
3. Bucker G. The interventricular septum: the lion of the right ventricular function and its impact on right ventricular restoration. *Eur J Cardio Thorac Surgery* 2006; 29S: S272—S278
4. Redington AN, Gray HH, Hodson ME, et al. Characterisation of the normal right ventricular pressure-volume relation by biplane angiography and simultaneous micromanometer pressure measurements. *Br Heart J* 1988; 59:23–30.
5. Abraham WT, Reynolds MV, Badesch DB, et al. Angiotensin-converting enzyme DD genotype in patients with primary pulmonary hypertension: increased frequency and association with preserved haemodynamics. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003 4: 27-30
6. Lowes BD, Minobe W, Abraham WT, et al. Changes in gene expression in the intact human heart: downregulation of alpha myosin heavy chain in hypertrophied, failing ventricular myocardium. *J Clin Invest* 1997; 100:2315-2324
7. Bogaard HJ, Kohtaro A, Vonk Noordegraaf A, et al. The right ventricle under pressure. Cellular and molecular mechanisms of right heart failure in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009; 135:794-804
8. Damiano RJ Jr, La Follette P Jr, Cox JL, et al. Significant left ventricular contribution to right ventricular systolic function. *Am J Physiol* 1991;261:H1514–24.
9. Hopkins RA, Hammon JW Jr, McHale PA, et al. An analysis of the pulsatile hemodynamic responses of the pulmonary circulation to acute and chronic pulmonary venous hypertension in the awake dog. *Circ Res* 1980;47:902–10.
10. Sanz J, Kariisa M, Dellegrottaglie S, et al. Evaluation of Pulmonary Artery Stiffness in Pulmonary Hypertension With cardiac magnetic resonance. *J Am coll Cardiol Img* 2009;2:286-295.
11. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29:1688-1695.

12. Kjaergaard J, Petersen CL, Kjaer A et al. Evaluation of right ventricular volume and function by 2D and 3D echocardiography compared to MRI. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7:430-8.
13. Van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007;28:1250-57.
14. Roelleveld RJ, Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT et al. Effects of epoprostenol on right ventricular hypertrophy and dilatation in pulmonary hypertension. *Chest* 2004;125:572-79
15. Van Wolferen, Boonstra A, Marcus JT, et al. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Heart* 2006;92:1860
16. Sanz J, Dellegrottaglie S, Kariisa M, et al. Prevalence and correlates of septal delayed contrast enhancement in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardio*. 2007;100:731-5 17.- Nijveldt R, Germans T, Mc Cann GP et al. Semi-quantitative assessment of right ventricular function in comparison to a 3D volumetric approach: a cardiovascular magnetic resonance study. *Eur Radiol* 2008; 18:2399-2405.
18. Forfia P, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension., *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1034
19. Sade LE, Gülmez O, Ozyer U et al. Tissue Doppler study of the right ventricle with a multisegmental approach: comparison with cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22:361-8
20. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81; 1157-1161
21. Sebbag I, Rudski LG, Therrien J, et al. Effect of chronic infusion of epoprostenol on echocardiographic right ventricular myocardial performance index and its relation to clinical outcome in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:1060-63
22. Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K et al. Pseudonormalize Doppler total ejection volume index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;91:527-531.
23. Wang J, Prakasa K, Bomma C et al. Comparison of novel echocardiographic parameters of right ventricular function with ejection fraction by cardiac magnetic resonance. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007; 20:1058-64
24. Vogel M, Schmidt MR, Kristiansen SB. Validation of myocardial acceleration during isovolumic contraction as a novel noninvasive index of right ventricular contractility: comparison with ventricular pressure volume relations in an animal model. *Circulation* 2002; 105:1693-99
25. Jamal F, Bererot C, Argaud L et al. Longitudinal strain quantitates regional right ventricular contractile function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H2842-H2847.
26. Dambrassuskaite V, Delcroix M, Claus P, et al. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1172-80

27. Mauritz GJ, Marcus JT, Boonstra A et al. Non-invasive stroke volume assessment in patients with pulmonary arterial hypertension: left-sided data mandatory. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:51
28. Ommen SR, Nishimura RA Hurrel DG et al. Assessment of right atrial pressure with 2-D and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000;75:24-9
29. Auden JV, Castello R, Lozano MM, et al. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009; 22:814-19.
30. Abbas AL, Fortuin FD, Schiller NB, et al. A simple method for noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance. *JACC* 2003; 41:1021
31. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Relationship of Pulmonary Arterial Capacitance and Mortality in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension *J Am Coll Cardiol* 2006 47: 799-803
32. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JM, et al The Prognostic Value of Pulmonary Vascular Capacitance Determined by Doppler Echocardiography in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Soc Echocardiography* 2006; 19:1045-50
33. Jardim C, Rochitte CE, Humbert m, et al. Pulmonary artery distensibility in pulmonary arterial hypertension: an MRI pilot study. *Eur Respir J* 2007; 29:476-81
34. Gan J, Lankhaar JW, Westerhof N et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2007; 132:1906–1912
35. Flox A. Tesis Doctoral “Factores determinantes de la respuesta al ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa”. Universidad Complutense de Madrid. 2009
36. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-19
37. Souza R, Bogossian HB, Humbert M, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide as a hemodynamic marker in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;509-13
38. Gan CT, McCann GP, Marcus JT, et al. NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:1190-94
39. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98:525-529
40. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. –terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1313-21
41. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108:844-848





42. Nagaya N, Uetmatsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:487-92
43. Bustamante-Labarta m, Perrone S, de la Fuente RL et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiography* 2002; 15:1160-4.



## Hipertensión pulmonar en Pediatría

ANTONIO MORENO GALDÓ, MARÍA JESÚS DEL CERRO MARÍN

El espectro de la hipertensión pulmonar (HP) en el niño es variado y complejo: podemos encontrar prácticamente cualquiera de las etiologías de la clasificación de la OMS<sup>1</sup> y patologías específicas de la edad pediátrica, como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, o la asociada a enfermedades metabólicas, aunque sin duda el grupo más numeroso lo constituye el de la hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita.

Otro de los rasgos característicos de la HP en pediatría es la frecuencia con la que se presentan formas mixtas, con más de un mecanismo implicado (asociación de enfermedad cardíaca y respiratoria, o cardiopatías complejas con cortocircuito y enfermedad del corazón izquierdo, etc.) en las que la clasificación del enfermo resulta a menudo difícil.

La disponibilidad de nuevas medidas terapéuticas ha aumentado considerablemente el interés por la HP en pediatría. Aunque no existen tantas evidencias de sus beneficios en los niños como en los adultos, ya que no

se han realizado ensayos clínicos controlados, existen series pediátricas amplias que avalan sus efectos favorables. Sin tratamiento específico la hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática tiene un pronóstico fatal con una supervivencia media en los niños de menos de 1 año<sup>2</sup>. La disponibilidad de los nuevos tratamientos y la organización de unidades específicas pediátricas para tratar a estos pacientes ha conseguido tasas de supervivencia superiores al 85% al año y al 70% a los 5 años<sup>3-5</sup>.

La historia natural de la HAP asociada a las cardiopatías congénitas tiene un rango de supervivencia diferente y variable, entre meses y décadas<sup>6</sup>.

### Definición

La definición actual de HP se basa en un concepto hemodinámico: cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo, con presión sistólica mayor de 35 mmHg<sup>1</sup>.

Este concepto engloba en realidad un grupo heterogéneo de enfermedades, cuyos mecanismos etiopatogénicos, curso clínico y pronóstico pueden ser diversos. Si a esta definición añadimos otros 2 datos hemodinámicos: la presión pulmonar enclavada (PCP) y la resistencia vascular pulmonar (RVP o resistencia arteriolar), podremos distinguir varias situaciones:

- PAPm aumentada con PCP normal (<15 mmHg) y RVP elevada (>3 Unidades Wood): elevación de la presión pulmonar causada por obstrucción progresiva de los pequeños vasos de la circulación pulmonar.
- PAPm aumentada y RVP normal con gasto pulmonar aumentado en los cortocircuitos izquierda-derecha o en situaciones de alto gasto sistémico y pulmonar, en las que la elevación de la presión no se acompaña (al menos inicialmente) de lesiones histológicas significativas en el lecho arterial pulmonar
- PAPm aumentada con elevación de la PCP en las enfermedades del corazón izquierdo.

## Manifestaciones clínicas

Los síntomas de la HP en los niños son inespecíficos y pueden ser diferentes de los adultos<sup>7-9</sup>. Aunque el intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, sobre todo en los que se presentan con síncope, suele ser más corto que en los adultos, el diagnóstico clínico es difícil y con frecuencia se realiza de forma tardía en el curso de la enfermedad.

En los lactantes se puede manifestar con signos de bajo gasto cardíaco tales como cansancio en las tomas, vómitos, retraso ponderoestatural, taquipnea, taquicardia e irritabilidad. La presencia de síncope a esta edad puede simular convulsiones y en casos más graves muerte súbita abortada. El dolor torácico se puede manifestar en forma de espasmos del llanto.

Los lactantes y niños mayores con foramen oval permeable pueden presentar cianosis por cortocircuito derecha - izquierda.

En los niños mayores los síntomas más frecuentes son el cansancio fácil y la disnea de esfuerzo, y ocasionalmente el dolor torácico. La aparición de síncope con el esfuerzo es más frecuente en los niños que en los adultos.

En el examen físico se puede apreciar un segundo ruido cardíaco fuerte, un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y menos frecuente un soplo diastólico de insuficiencia pulmonar. Los edemas periféricos y otros signos de fallo ventricular derecho como hepatomegalia e ingurgitación yugular no son muy frecuentes en los niños pequeños, y son más propios de casos avanzados de larga evolución y en niños mayores de 10 años.

La acropaquia no es típica de HP, salvo algunos casos raros de larga evolución con hipoxemia crónica por cortocircuito derecha – izquierda a través de un foramen oval permeable.

## Estudios diagnósticos

### RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La radiografía de tórax, aunque algunas veces puede ser normal en los niños con HP, puede aportar claves muy útiles tanto para su sospecha (dilatación del cono pulmonar, dilatación de cavidades derechas, etc.) como para el diagnóstico etiológico<sup>10</sup>:

- Un aumento en el índice cardiorácico causado por dilatación de cavidades izquierdas y/o signos de redistribución o congestión venosa (fig. 1a), orientará a la presencia de una enfermedad del corazón izquierdo.
- Una cardiomegalia global acompañada de aumento en la vascularización pulmonar tanto central co-

mo periférica (plétora) es propia de las situaciones de HP con hiperflujo y resistencia vascular normal (fig. 1b).

- En la HP con resistencia vascular aumentada podemos encontrar dilatación de cavidades derechas [aurícula derecha (AD) y ventrículo derecho (VD)], así como dilatación del tronco y las arterias pulmonares centrales, pero con isquemia periférica (fig. 1c y 1d).
- La presencia de patología del parénquima pulmonar, malformaciones pulmonares o de la caja torácica orientará a la hipoxemia como etiología o factor coadyuvante de la HP (fig. 1e).

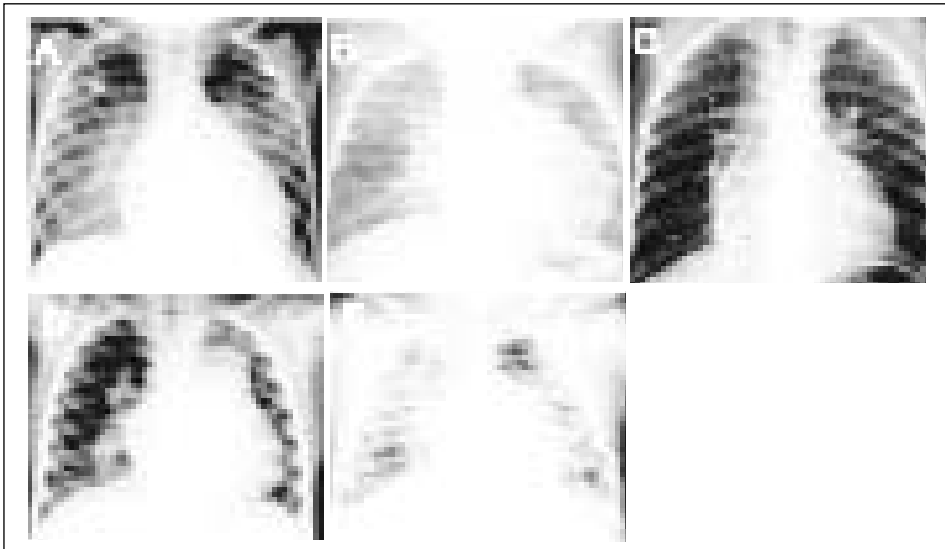
### ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía es una herramienta fundamental, no sólo para el diagnóstico de sospecha de la HP, sino para estimar su gravedad, su repercusión en la función ventricular derecha y el seguimiento del enfermo<sup>10</sup>. Un estudio ecocardiográfico completo permitirá en muchos casos la clasificación etiopatogénica de la hipertensión, al excluir o confirmar la presencia

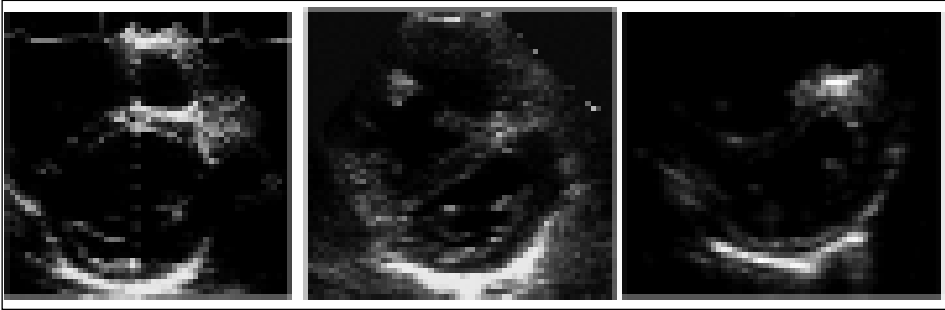
de enfermedad del corazón izquierdo, o cardiopatía congénita.

Sin embargo, la cuantificación de las cifras de presión pulmonar con esta técnica puede ser difícil o imprecisa (sobre o infraestimación), y no nos aporta información sobre las resistencias vasculares pulmonares. En el paciente pediátrico podemos emplear los mismos parámetros que en adulto, aunque con frecuencia y debido a la falta de colaboración del niño, durante la exploración ecográfica tendremos que priorizar y seleccionar aquellos más relevantes<sup>11-12</sup>.

Una morfología anómala del tabique interventricular (TIV) en telesístole en el plano paraesternal eje corto, es el primer indicador de HP significativa: un TIV tipo I (morfología normal) excluye HP grave; un TIV tipo II indica presiones igualadas en ambos ventrículos (presión sistémica en VD), y un TIV tipo III, presiones suprasistémicas en el VD (fig. 2). La cuantificación del grado de deformidad del ventrículo izquierdo (VI) se realiza mediante el índice de excentricidad, que puede realizarse en telesístole (relación de presiones VI/VD) o en telediástole (precarga del VI).



**Figura 1.-** Radiografía de tórax en diferentes situaciones de hipertensión pulmonar (descripción en el texto).



**Figura 2.** Izquierda: Tabique interventricular (TIV) tipo I (presión en ventrículo derecho menor que la del ventrículo izquierdo). Centro: TIV tipo II (presiones igualadas en ambos ventrículos). Derecha: TIV tipo III (presión suprasistémica en ventrículo derecho).

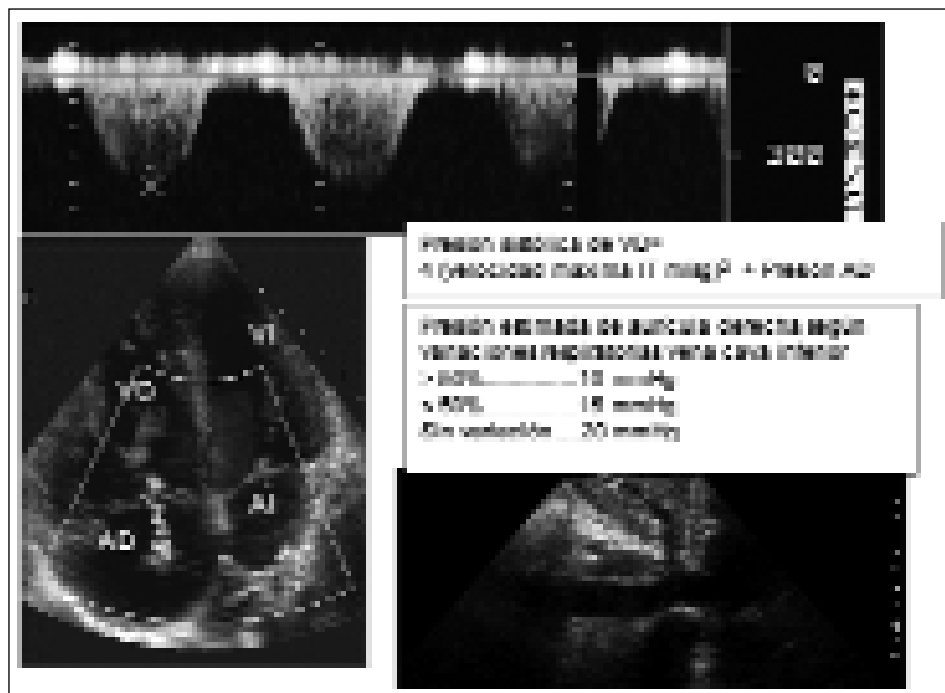
La cuantificación de la velocidad de la insuficiencia tricúspide permitirá, en ausencia de estenosis pulmonar, estimar la presión sistólica pulmonar mediante la ecuación de Bernouilli (fig. 3); habitualmente se utiliza para este cálculo una presión sistólica auricular derecha de 10 mmHg, constante que modificaremos tras el estudio de las variaciones respiratorias en el tamaño de la vena cava inferior en proyección subcostal (fig. 3).

Si existe insuficiencia pulmonar significativa (situación frecuente si el tronco pulmonar está muy dilatado) podremos calcular la presión pulmonar media (PAPm) y diastólica. En los casos en que no tengamos insuficiencia pulmonar o tricúspide significativa, podríamos emplear otros parámetros más indirectos, como los derivados del análisis de la morfología del flujo sistólico pulmonar. El estudio morfométrico de las cavidades derechas nos dará información sobre la gravedad de la HP y su repercusión en la función del VD: dilatación de cavidades derechas (que cuantificaremos midiendo el diámetro diastólico del VD y el área de la AD y calculando su "z score" según la superficie corporal), hipertrofia del VD, dilatación del tronco de la arteria pulmonar, área de la AD, etc. La estimación de la función ventricular derecha por ecocardiografía es compleja, siendo en la población pediátrica el TAPSE<sup>13</sup> (excursión sistólica de la válvula tricúspide) y la Dp/Dt (calculada en la curva dop-

pler de la insuficiencia tricúspide, si ésta es significativa), los mejor estudiados. La disfunción ventricular derecha, así como la presencia de derrame pericárdico, son hallazgos de mal pronóstico.

### CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo en el niño, al igual que en el adulto, es el "patrón oro" para la confirmación del diagnóstico de HP, y para establecer su gravedad<sup>10,12</sup>. Sin embargo, en la edad pediátrica para realizarlo es precisa la sedación del niño, lo cual, además de suponer un riesgo añadido en los pacientes con HP grave, hace que las determinaciones realizadas bajo estas condiciones no sean siempre "basales". Si durante la sedación el niño presenta hipoventilación y retención de CO<sub>2</sub>, las presiones y resistencias resultarán más elevadas. Por el contrario, si realizamos la exploración con anestesia general y ventilación mecánica con una FiO<sub>2</sub> superior a 0,21, obtendremos como "basales" unas presiones y resistencias probablemente inferiores a las que el enfermo presenta en su vida ordinaria (sin haber podido observar la primera respuesta al efecto vasodilatador del O<sub>2</sub> y la hiperventilación), y tras el test vasodilatador podríamos calificar como "no respondedor" a un paciente que ya presentó disminución de sus presiones.



**Figura 3.** Cálculo de la presión sistólica en el ventrículo derecho (VD) y arteria pulmonar a partir de la velocidad de la insuficiencia tricúspide (IT), y de la presión de aurícula derecha (AD) según las variaciones respiratorias en el tamaño de la vena cava inferior.

De hecho, no existen recomendaciones específicas sobre las condiciones en las que debe realizarse el cateterismo a estos pacientes: debemos procurar una sedación idónea para evitar la ansiedad y dolor, buscando a la vez las condiciones “más cercanas al estado basal”, utilizando la menor  $FiO_2$  posible, monitorizando los niveles de  $PaCO_2$ , e interpretando los resultados obtenidos en el contexto de las condiciones de ventilación en las que se haya realizado la prueba.

Una vez obtenidas las determinaciones “basales” es práctica habitual realizar angiografías (en ventrículo izquierdo, aorta) para descartar defectos cardiacos congénitos que pudieran haber pasado desapercibidos en la ecocardiografía como ductus, comunicación inter-ventricular, o ventana aortopulmonar (más prevalentes

en la población pediátrica). La inyección en las arterias pulmonares (tener en cuenta que puede ser peligrosa y precipitar crisis de HP), puede ayudar a descartar anomalías como drenaje venoso pulmonar y las arteriografías pulmonares enclavadas darán información sobre el grado de obstrucción de los pequeños vasos pulmonares, descartando así mismo la presencia de trombos.

Durante el cateterismo, deberán determinarse, además de la presión pulmonar, el gasto y el índice cardiaco, la PCP, la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, y la presión auricular derecha. Estos parámetros permitirán definir la gravedad de la HP (expresada como Índice de RVP= $PAPm-PCP$ /Índice cardiaco en unidades Wood/ $m^2$ ), determinar factores de mal pronóstico (como la elevación de la presión en AD o un índice car-

diaco disminuido), e identificar aquellos casos en los que la HP se debe a elevación de la presión en cavidades izquierdas, en las que podría estar contraindicado no sólo el test vasodilatador agudo, sino también el tratamiento crónico con vasodilatadores.

En el paciente pediátrico, en el que las cifras de presión sistémica pueden variar de forma muy importante según la edad y dependiendo de las condiciones de sedación o anestesia en las que se realice el cateterismo, la gravedad de la HP se expresa por la relación entre la presión sistólica pulmonar y aórtica y la relación entre las resistencias vascular pulmonar y sistémica (RPa/Rsa). La existencia o no de cardiopatía con cortocircuito determinará tanto el sistema empleado para el cálculo del gasto cardiaco como los criterios empleados para definir un test vasodilatador positivo: en las HP sin cortocircuito (gasto pulmonar = gasto sistémico), el gasto cardiaco se realiza habitualmente por termodilución (con catéter de doble luz tipo Swan-Ganz), y cuando existe cortocircuito, emplearemos el principio de Fick (determinación de oximetrías en cavidades derechas, aorta y aurícula izquierda) para calcular la relación entre el gasto pulmonar y sistémico (Qp/Qs) y entre las resistencias pulmonar y sistémica (Rpa/Rsa). Para el test vasodilatador, el fármaco más estandarizado en el enfermo pediátrico es el óxido nítrico inhalado (entre 20 y 80 ppm); otros fármacos que pueden emplearse son el epoprostenol i.v. (aunque produce hipotensión sistémica), o el iloprost nebulizado. La definición de "respuesta positiva" al test en el niño sin cortocircuito es similar a la empleada en el adulto: disminución de la PAPm > 10 mmHg, y por debajo de 40 mmHg. Aunque en series iniciales se comunicó una proporción de niños con respuesta vasodilatadora positiva bastante elevada (42%)<sup>3</sup>, utilizando criterios más estrictos la proporción de positividades ha sido sólo del 7,4%<sup>5</sup>.

En los pacientes con cortocircuito, la definición de "respuesta positiva" es distinta, y no necesariamente

se acompaña de disminución en las cifras absolutas de presión pulmonar media, sino de un aumento en la relación entre flujo pulmonar y sistémico (Qp/Qs) y una disminución en la relación entre resistencias pulmonar y sistémica (Rpa/Rsa); si esta relación disminuye por debajo de 0,45 podría considerarse el cierre del defecto. Otro factor a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados del estudio hemodinámico es la presencia o no de insuficiencia pulmonar o tricúspide graves (a veces en relación no sólo con la hipertensión pulmonar, sino con cirugías cardiacas previas): si hay regurgitación pulmonar grave, el valor de la PAPm será inferior incluso en grados intensos de enfermedad vascular, y si hay insuficiencia tricúspide grave (que puede además artefactar los resultados del gasto cardiaco determinado por termodilución), la presión en AD será superior a lo esperado para una determinada PAPm.

### MARCADORES BIOLÓGICOS

No existe aún un biomarcador ideal para la HP. El hecho de que sea un enfermedad infrecuente dificulta la realización de estudios en series amplias de pacientes que permitan su validación. Sin embargo, actualmente se encuentran en fase de investigación numerosos marcadores: péptidos natriuréticos tipo B (BNP y NT-proBNP), troponinas, ácido úrico, endotelina, serotonina, ECA, óxido nítrico, cGMP, dímero D, norepinefrina, factor von Willebrand, alfa 2 antiplasmina, lipoproteína (a), trombotomodulina, y angiopoyetina.

De todos ellos, son los péptidos natriuréticos tipo B de los que disponemos de mayor información<sup>14</sup>. La función biológica del BNP, la hormona activa (el NT-ProBNP carece de actividad y posee diferente vida media y aclaramiento), secretada en la pared ventricular, es la de estimular la diuresis y natriuresis e inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema simpático y favorecer la vasodilatación. A pesar de que ambos po-

seen elevada variabilidad biológica y sus niveles pueden estar influidos por factores fisiológicos (raza, edad, sexo, variaciones circadianas, ejercicio, cambios posturales), por la dieta (ingesta hídrica, ingesta de sodio, etc.) y por fármacos (corticoides, diuréticos, IECAs, agonistas y antagonistas adrenérgicos, etc.) diversos estudios han demostrado que cifras muy elevadas de estos péptidos (BNP >180 pg/ml o NT-ProBNP >1.400 pg/ml) pueden tener valor pronóstico. La elevación de la troponina T<sup>15</sup> indica un estrés excesivo en el VD y parece ser un marcador tardío de mal pronóstico, como factor de riesgo independiente de mortalidad.

En la población pediátrica, son escasos los estudios sobre el tema; van Aldaba y cols.<sup>16</sup> en 29 niños con HP grave demuestran una relación entre los niveles de ácido úrico y los parámetros hemodinámicos (PAPm, gasto cardíaco, y RVP), correlación entre los niveles de NT-ProBNP con la clase funcional y la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, así como valor predictivo para mortalidad de las cifras de NT-ProBNP >605 pg/ml, ácido úrico >0,32 mmol/l y de norepinefrina >1,68 nmol/L.

Lammers<sup>17</sup> y cols. han demostrado que la menor variabilidad de la frecuencia cardíaca se correlaciona con la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, y es un factor predictivo de mortalidad o necesidad de trasplante pulmonar.

## RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética (RM) es una técnica reproducible, no invasiva para el paciente (escaso riesgo, ausencia de radiación) y que proporciona información relevante sobre la anatomía y función cardíaca, por lo que su papel en el estudio y seguimiento del paciente pediátrico con HP es creciente. A pesar de que aún no es posible realizar una estimación fiable de la resistencia vascular pulmonar mediante esta técnica, aporta información muy valiosa para definir la anatomía de las

cardiopatías congénitas, descartar la presencia de trombos intrapulmonares, y estudiar la función del ventrículo derecho. El posible valor diagnóstico o pronóstico de nuevos parámetros estudiados por RM, como la curvatura del septo interventricular en diástole y sístole<sup>18</sup>, la contrastación tardía del septo interventricular tras la administración de gadolinio i.v.<sup>19</sup>, o la relación entre la pulsatilidad de la arteria pulmonar y la respuesta al test vasodilatador son actualmente objeto de investigación.

## Diagnóstico etiológico de la hipertensión pulmonar

La evaluación diagnóstica no es muy diferente en los niños de los adultos, pero es esencial realizarla de forma completa. Además de las pruebas diagnósticas de la HP, los estudios deben incluir una analítica sanguínea con estudio de hipercoagulabilidad, hormonas tiroideas y autoanticuerpos, pruebas funcionales respiratorias, polisomnografía nocturna, gammagrafía y TC pulmonar.

La gammagrafía pulmonar en la HAP idiopática suele ser normal, pero puede mostrar defectos periféricos de perfusión pequeños no segmentarios<sup>9</sup>.

La TC de tórax es útil para descartar la presencia de enfermedades parenquimatosas pulmonares. En la HAP idiopática además de la presencia de cardiomegalia y aumento de tamaño de las arterias pulmonares, que en ocasiones pueden comprimir los bronquios, se pueden apreciar alteraciones intrapulmonares como vasos periféricos agrandados tortuosos, patrón en vidrio deslustrado, opacidades centrolobulillares, y áreas focales hiperlucentes<sup>20</sup>.

La biopsia pulmonar raramente está indicada, pero puede ser útil en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido con mala evolución o que persiste más allá del mes en la que se sospechan procesos no



tratables como la displasia alveolocapilar con mala alineación de las venas pulmonares<sup>21</sup> y también en los casos en los que existen dudas del diagnóstico de enfermedad venooclusiva pulmonar<sup>9</sup>.

## Formas específicas de hipertensión pulmonar en pediatría

### CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

La cardiopatía congénita es la causa más frecuente de HP en la edad pediátrica, pero a diferencia de lo observado en la población adulta en la que la mayoría de los casos corresponden a cardiopatías con cortocircuitos simples (operados o no, y frecuentemente ya en situación de síndrome de Eisenmenger), el espectro de cardiopatías que producen HP en el niño es variado y complejo, siendo frecuente la implicación de más de un mecanismo (HP por cortocircuito asociada a patología del corazón izquierdo, por ejemplo). También son más prevalentes que en el adulto las cardiopatías complejas y la asociación de patología cardíaca y respiratoria. La nueva clasificación propuesta para la HAP asociada a cardiopatías se basa en la supervivencia y evolución muy distinta observada en estos distintos grupos:

1. S. de Eisenmenger (defecto no restrictivo no corregido, con cortocircuito invertido, derecha-izquierda).
2. HAP grave asociada a cortocircuito no restrictivo no susceptible de reparación (RVP elevadas).
3. HAP grave asociada a cortocircuitos pequeños y restrictivos.
4. HAP tras la reparación de la cardiopatía en ausencia de cortocircuito residual significativo.

Los enfermos con S. de Eisenmenger presentan en general mejor pronóstico que aquellos con HAP grave asociada a defectos restrictivos o cardiopatías ya reparadas, cuya evolución se asemeja más a la de la HAP idiopática<sup>22</sup>.

Los defectos cardíacos congénitos aparecen en el 8/1.000 de los recién nacidos vivos; de todos ellos, el 50-60% son cortocircuitos sistémico-pulmonares, que si no son reparados precozmente, conducirán al remodelado del lecho vascular pulmonar (inicialmente hipertrofia de la capa muscular, después lesión endotelial) y a la aparición de lesiones irreversibles, con una frecuencia que dependerá del tamaño del defecto, su localización (más frecuente en los cortocircuitos post-tricuspidales que en los pretricuspidales), de la asociación de hipoxia (D-transposición de grandes vasos con comunicación interventricular, en la que el desarrollo de lesiones irreversibles es muy precoz), así como de la asociación de otras malformaciones extracardíacas o cromosomopatías (los pacientes con S. de Down desarrollan S. de Eisenmenger en fases más precoces). Pero además, existe una gran variabilidad individual en la respuesta del lecho vascular pulmonar al hiperflujo, por la que el mismo defecto septal puede ser ya inoperable (Qp/Qs bajo y RVP elevada, o incluso ya con inversión del shunt, con S. de Eisenmenger establecido) en un paciente de 9 meses, o seguir manteniendo condiciones de operabilidad (Qp/Qs elevado, con RVP baja o moderadamente elevadas con RPa/Rsa <0,45) hasta edades mucho más avanzadas.

Otro de los enigmas relacionados con la HAP asociada a la cardiopatía congénita es el desarrollo tardío de HP grave en pacientes con cortocircuitos operados en la infancia. Hasta ahora, los estudios genéticos en HAP se centraban en las formas idiopática y familiar; sin embargo, es posible la implicación de diferentes mecanismos genéticos en la HAP asociada a cardiopatías congénitas.

Uno de los temas más difíciles en el tratamiento de la HAP asociada a la cardiopatía congénita en la edad pediátrica es la toma de decisiones sobre si son aún o no operables los pacientes con cortocircuito que se presentan con resistencia vascular pulmonar límite (entre 3 y 6-8 UW/m<sup>2</sup>): en estos casos, el cateterismo tiene que ser particularmente minucioso para evaluar correctamente la RVP, y su respuesta al test vasodilatador. El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas (inmuno-histoquímica en la biopsia pulmonar, estudio de células endoteliales circulantes<sup>23</sup>, etc.), será en el futuro de gran ayuda para la toma de decisiones en estas situaciones.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

La hipoxia alveolar crónica conduce al desarrollo de HP secundaria debido a la vasoconstricción pulmonar y la disfunción endotelial que conduce al remodelado vascular. En los niños puede ocurrir asociada a apneas obstructivas del sueño, enfermedades neuromusculares, enfermedades intersticiales, enfermedades obstructivas crónicas como la fibrosis quística, y en los lactantes a la displasia broncopulmonar. Aunque se desconoce la prevalencia de la HP asociada a la displasia broncopulmonar, se asocia con una mortalidad elevada y su diagnóstico es difícil dados los pocos signos clínicos que presenta que además se pueden confundir con los signos de la misma displasia<sup>24</sup>. Por ello se recomienda su despistaje sistemático mediante ecocardiografía, que algunos autores recomiendan al mes de edad y posteriormente cada mes en niños en ventilación mecánica o con FIO<sub>2</sub> >30% y otros cada 2-3 meses en los niños con displasia grave. También se debe sospechar en aquellos niños con requerimientos de oxígeno desproporcionados a la gravedad de la displasia y en aquellos con retraso de crecimiento a pesar de ingesta adecuada. Para su prevención es importante mantener una nutrición adecuada y una SaO<sub>2</sub> ≥94%

una vez pasado el periodo de riesgo de retinopatía del prematuro.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO**

Debido a la elevada reactividad de su árbol vascular los recién nacidos pueden desarrollar HP grave, con cortocircuito derecha-izquierda e hipoxemia, en relación con asfixia, aspiración meconial, sepsis o síndrome de distress respiratorio, precisando tratamiento con óxido nítrico inhalado y en ocasiones con oxigenación de membrana extracorpórea. Raramente puede ser la forma de presentación de una hipertensión pulmonar idiopática.

### **DISPLASIA ALVEOLO – CAPILAR**

La displasia alveolo - capilar con mala alineación de las venas pulmonar, es una forma mortal de HP que se presenta en el periodo neonatal o a veces en los primeros meses de vida. El diagnóstico se realiza mediante la biopsia pulmonar o en la autopsia<sup>21</sup>.

### **HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES METABÓLICAS**

Se ha descrito la presentación de HP en lactantes con enfermedades metabólicas (hiperglicemia no cetósica, enfermedades mitocondriales)<sup>25</sup>. Dado que la HP puede aparecer antes que los síntomas propios de estas enfermedades de pronóstico fatal, es importante incluir el cribaje de estas metabolopatías en el protocolo de estudio de los lactantes con HP.

### **HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA**

En el periodo neonatal inmediato la hernia diafragmática congénita se asocia con hipoplasia pulmonar e HP

grave, con anomalías estructurales y funcionales de la circulación pulmonar, que en muchos casos se trata con éxito con óxido nítrico inhalado y se resuelve antes del alta hospitalaria. Se han publicado algunos casos de HP persistente a largo plazo. Kinsella y cols. describen una serie de 7 pacientes con edad mediana de 4 años (rango 3 meses a 12 años) con HP persistente, en algunos de los cuales encuentran también anomalías vasculares en el pulmón contralateral<sup>26</sup>.

## Tratamiento de la hipertensión pulmonar

### TRATAMIENTO CONVENCIONAL

El tratamiento convencional, siguiendo las mismas recomendaciones que en los pacientes adultos, tiene un papel importante en el manejo de la hipertensión pulmonar en niños, de acuerdo con una experiencia clínica amplia y un consenso médico general, aunque no existan estudios clínicos amplios<sup>27</sup>.

Si existe hipoxemia está indicada la administración de oxígeno durante todo el día o durante la noche, que en algunos niños puede disminuir algo la resistencia vascular pulmonar.

En caso de fallo ventricular derecho está indicada la administración de diuréticos y digoxina. En los lactantes con HP el aumento de la presión en aurícula derecha puede dificultar el drenaje de los linfáticos pulmonares produciendo un aumento de agua pulmonar, taquipnea y disnea y los diuréticos pueden ayudar en el tratamiento de estos síntomas y en el de la congestión hepática<sup>27</sup>. Los diuréticos se deben iniciar con cuidado, ya que estos pacientes son muy dependientes de la pre-carga para mantener el gasto cardíaco, pero se pueden llegar a necesitar dosis altas.

La anticoagulación con warfarina es de uso común en los adultos con HAP idiopática, en los que parece alar-

gar la supervivencia. En los niños no es tan usada y hay que tener en cuenta el riesgo de sangrado y la dificultad para ajustar la dosis. Algunos autores la indican sólo en caso de fallo ventricular derecho<sup>7</sup>. Otros autores utilizan la aspirina<sup>9</sup> o el dipiridamol en niños pequeños, aunque algunos opinan que estos fármacos antiagregantes plaquetarios no son efectivos en las zonas de bajo flujo en la que ocurre la trombosis in situ. En niños en situación crítica o con fallo ventricular derecho importante, en los que el ajuste de la dosis de warfarina es difícil, puede ser preferible la utilización de heparina de bajo peso molecular subcutánea.

En los niños, dado que tienen un árbol vascular más reactivo que los adultos, las infecciones respiratorias pueden tener consecuencias graves, por el desequilibrio ventilación–perfusión con hipoxemia importante, desencadenando crisis de HP o incluso un síndrome de distrés respiratorio del adulto, y se deben tratar de forma agresiva. Hay que ingresar en el hospital a los niños con neumonía y fiebre para minimizar las consecuencias del aumento de demandas metabólicas<sup>7</sup>.

Se recomienda la vacunación anual de la gripe y la vacunación antineumocócica<sup>7</sup>. Se debe evitar también el estreñimiento ya que las maniobras de Valsalva pueden disminuir de forma transitoria el retorno venoso al lado derecho del corazón y precipitar el desarrollo de un síncope<sup>7</sup>.

## Tratamiento con fármacos vasoactivos (tabla 1)

### BLOQUEANTES DE LOS CANALES DEL CALCIO

Los bloqueantes de los canales del calcio mejoran la supervivencia en los niños con HP que responden en la prueba vasodilatadora aguda en el cateterismo. En la serie de Barst y cols.<sup>3</sup> se observó una supervivencia del 97% a los 5 años en los niños con respuesta positiva a

**Tabla 1. Dosis de los fármacos vasoactivos para tratar la hipertensión pulmonar en niños**

Fármaco	Dosis		
	<b>Nifedipino</b>	1-2 mg/kg/día (repartido en 3 dosis)	
<b>Bosentan</b>	Peso	Primer mes	A partir 2º mes
	< 10 kg	1-2 mg/kg/12 h	2-4 mg/kg/12 h
	10 – 20 kg	31,25 mg/24 h	31,25 mg/12 h
	20 – 40 kg	31,25 mg/12 h	62,5 mg/12 h
	> 40 kg	62,5 mg/12 h	125 mg/12 h
<b>Sildenafil</b>	0,5-2 mg/kg/dosis cada 6-8 horas		
<b>Iloprost</b>	5-6 inhalaciones/día Niños mayores (I-Neb): 5 mcg/dosis Niños < 6 años (Omron U22) titular dosis (10 – 20 mcg/dosis)		
<b>Epoprostenol</b>	Inicio 2 ng/kg/min. Aumentar según respuesta a dosis de mantenimiento de 20 – 40 ng/kg/min (en ocasiones hasta 80-100 o dosis superiores con el desarrollo de tolerancia)		
<b>Treprostinil</b>	En transición de epoprostenos iv a treprostinil iv tener en cuenta que 1,25 – 1,75 ng/kg/min de treprostinil pueden ser equivalentes a 1 ng/kg/min de epoprostenol. Subcutáneo (dosis en adultos): dosis inicial 1,25 ng/kg/min. Titular la dosis según respuesta hasta dosis de mantenimiento de 20 - 80 ng/kg/min.		

los vasodilatadores. Sin embargo, el tratamiento pierde eficacia con el tiempo, y en el seguimiento realizado a los 10 años la supervivencia fue del 81% y sólo un 47% no precisaron otros tratamientos<sup>4</sup>.

### EPOPROSTENOL

El epoprostenol en infusión intravenosa continua es el tratamiento más efectivo de la HP en los niños. En la serie de Barst y cols.<sup>3</sup> de 31 pacientes sólo uno falleció (por hemorragia relacionada con el cambio de un catéter), 6 pacientes precisaron un trasplante pulmonar y 24 mejoraron con el tratamiento. La dosis media de

epoprostenol fue de 78 ng/kg/min al año de tratamiento, 116 ng/kg/min a los 2 años y 122 ng/kg/min a los 3 años. La supervivencia global de este grupo a los 4 años fue del 94%. En cambio, un grupo de 28 niños no recibió prostaciclina por no disponibilidad o no consentimiento familiar, aún cuando estaba indicado. La supervivencia en este grupo fue del 50 % al año, 43 % a los 2 años y 38 % a los 3 y 4 años.

En una publicación posterior de este grupo<sup>4</sup> en la que incluyeron 44 niños la supervivencia a los 1, 5 y 10 años fue del 97%, 97% y 78%, con un éxito del tratamiento (no éxitos, ni necesidad de tratamientos quirúr-

gicos como septostomía auricular o trasplante) del 93%, 86%, y 60%, respectivamente.

En la serie de Lammers y cols.<sup>28</sup> se trataron con epoprostenol 39 niños de 4 meses a 17 años de edad (25 con HAP idiopática) con HP en clase funcional III y IV. Fallecieron 7 pacientes y 8 precisaron trasplante pulmonar. Veintiocho niños recibieron tratamiento combinado con fármacos orales. La dosis media de epoprostenol fue 29,6 ng/kg/min (rango 6–63 ng/kg/min). La supervivencia a los 1, 2 y 3 años fue de 94, 90 y 84%.

Los niños pueden necesitar dosis mucho mayores que los adultos. El tratamiento se inicia con dosis de 2 ng/kg/min que se va incrementando de forma progresiva. La dosis terapéutica eficaz inicial es variable, pero puede oscilar entre 20 y 40 ng/kg/min. Posteriormente los pacientes pueden ir desarrollando una tolerancia progresiva al tratamiento que puede hacer necesario ir aumentando la dosis que al año puede estar entre 50–80 ng/kg/min<sup>7</sup> y posteriormente a más de 100 ng/kg/min.

El inconveniente principal del epoprostenol es la necesidad de disponer de un acceso venoso central permanente, con el subsiguiente riesgo de infección, trombosis o malfuncionamiento del catéter. La interrupción brusca del tratamiento puede originar una crisis de HP y el fallecimiento del paciente. Los efectos secundarios más frecuentes en los niños son las diarreas y el dolor abdominal. Otros efectos secundarios incluyen vómitos, dolor abdominal, cefalea, enrojecimiento cutáneo, hipotensión sistémica, mareos, y síncope<sup>5</sup>.

### TREPROSTINIL

Treprostinil, un análogo del epoprostenol con una vida media de 4 horas, se utiliza por vía subcutánea o intravenosa (se está desarrollando su administración nebulizada). Por vía subcutánea puede producir dolor y eritema alrededor del punto de infusión, lo que podría

limitar su empleo en niños pequeños<sup>6</sup>.

En niños se ha publicado una serie de 13 pacientes (edad media 11 años; rango 3–17) con HP en los que se realizó la transición de epoprostenol i.v. a treprostinil i.v. (a una dosis 1,25 – 1,75 la de epoprostenol). En el seguimiento de un año hubo 2 fallecimientos y 2 pacientes se cambiaron a otros tratamientos. Los efectos secundarios fueron similares a los del epoprostenol (cefalea, rash, diarrea, etc.), pero menos frecuentes<sup>29</sup>. La transición se justificaría por los beneficios farmacológicos del treprostinil (mayor vida media, conservación a temperatura ambiente y estabilidad en solución 48 horas).

La utilización de treprostinil podría considerarse en niños que han mejorado con epoprostenol y están clínicamente estables<sup>30</sup>. Puede ser necesario también aumentar la dosis de forma progresiva según la respuesta clínica, aunque no se dispone de unas guías estandarizadas en niños.

### ILOPROST

Iloprost es un análogo estable de la prostaciclina con una vida media de 20–25 minutos que se puede administrar por vía intravenosa o nebulizada. En niños se han publicado experiencias con iloprost nebulizado para la realización de una prueba vasodilatadora aguda<sup>31–33</sup> con efecto equivalente al del óxido nítrico, para el tratamiento de las crisis hipertensivas tras intervenciones de cirugía cardíaca<sup>34</sup>, y en el tratamiento crónico de la hipertensión pulmonar<sup>32</sup>.

En una serie de 22 niños (edad 4,5 a 17,7 años) con HAP idiopática (n=12) o secundaria a cardiopatías congénitas (n=10) a los 6 meses del tratamiento la clase funcional mejoró en el 35% de los pacientes, disminuyó en el 15% y no cambió en el 50%<sup>32</sup>. Durante el periodo de seguimiento 6 pacientes se deterioraron de los que 2 fallecieron y 4 tuvieron que iniciar epoprostenol. El tratamiento se mantuvo a largo plazo en el 64% de

los niños.

En ocho de 9 pacientes se realizó una transición con éxito de epoprostenol iv a iloprost nebulizado, falleciendo un paciente.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron cefalea (36%), tos (23%), y mareo (14%), que generalmente mejoraron a los pocos días del inicio del tratamiento. En 2 pacientes fue necesario suspender el tratamiento por disnea relacionada con la aparición de broncoespasmo.

La dosis media utilizada de iloprost en este estudio fue de 5 µg (dosis efectiva administrada) con una frecuencia de 6 dosis al día, con descanso nocturno. Para la administración del iloprost se utilizaron los nebulizadores Prodose AAD® o I-Neb®. En la experiencia de uno de los autores (amg) el iloprost nebulizado se ha utilizado también en el tratamiento de niños menores de 5 años de edad con HAP idiopática, asociada a cardiopatías o secundaria a displasia broncopulmonar. Para ello se utiliza un nebulizador de flujo continuo, con mascarilla facial. La dosis habitualmente utilizada ha sido de 20 microgramos teniendo en cuenta que el sistema es menos eficiente ya que se pierde una parte de la dosis al medio ambiente y otra puede quedar retenida en la nariz. El fármaco ha sido bien tolerado siendo el efecto secundario más frecuente el eritema facial transitorio.

### **ANTAGONISTAS DE LAS ENDOTELINAS - BOSENTAN**

Bosentan es un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, aprobado para su utilización en pacientes de 12 o más años de edad. Recientemente la Agencia Europea del medicamento ha aprobado la utilización de una formulación pediátrica de comprimidos dispersables en niños de 2 o más años de edad. Se han realizado estudios farmacocinéticos en niños que han establecido la dosis en niños a partir de 2 años<sup>35</sup>.

La eficacia en niños se ha evaluado en 2 series amplias de pacientes.

Rosenzweig y cols.<sup>36</sup> estudiaron 86 niños con HAP idiopática, asociada a cardiopatías congénitas o enfermedades del tejido conectivo con tratamiento con bosentan de forma aislada o asociada a prostanoides. El tratamiento se mantuvo en 68 pacientes (69%), se interrumpió en 5 (15%) y fallecieron 5 pacientes. La clase funcional mejoró en 46% de los pacientes y no se modificó en un 44%. La supervivencia a 1 y 2 años fue del 98 y 91% respectivamente. El riesgo de deterioro fue menor en los pacientes en clase I/II al inicio del tratamiento que en los que estaban en clase III/IV.

Maiya y cols.<sup>37</sup> estudiaron de forma retrospectiva 40 niños con HAP (20 idiopática y 20 secundaria; edad media 8,3 años [rango 0,6 - 16 años), en pacientes en clase III y IV, de forma aislada (25 niños) o asociado a epoprostenol iv (15 niños). En el grupo de HAP idiopática 19 niños (95%) se estabilizaron con el tratamiento con bosentan, aunque 12 (60%) requirieron para ello tratamiento combinado con epoprostenol. En los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria mejoró la clase funcional, la distancia recorrida en la prueba de caminar 6 minutos y la ganancia de peso.

Van Loon y cols.<sup>38</sup> estudian 10 niños con HAP asociada a cardiopatías, la mayoría de ellos con Síndrome de Eisenmenger. Con el tratamiento con bosentan se produjo una mejoría inicial, aunque a partir del primer año de tratamiento hubo un deterioro progresivo.

Se ha utilizado también el bosentan asociándolo al tratamiento con epoprostenol, en niños que se encontraban estables. La adición de bosentan permitió disminuir la dosis de epoprostenol y sus efectos secundarios en 7 de 8 niños y en 3 de ellos suspenderlo<sup>39</sup>.

El principal efecto secundario del bosentan es el aumento de las transaminasas, por lo que hay que monitorizarlas de forma mensual. En un estudio de vigilancia que incluyó 146 niños en tratamiento con bosentan, se

observó un aumento de transaminasas en 2,7% de los niños, en comparación con un 7,8% en los pacientes mayores de 11 años<sup>40</sup>.

Se han aprobado para el tratamiento de pacientes adultos inhibidores selectivos de la endotelina A, ambrisentan y siltasentan con los que no existe actualmente experiencia en niños.

### **SILDENAFILO**

Se han publicado varios casos clínicos<sup>41</sup> y algunas series cortas incluyendo entre 6 y 14 pacientes<sup>42,43</sup>, en los que se ha utilizado con éxito sildenafil en el tratamiento crónico de la HP idiopática o asociada a cardiopatías congénitas en niños. También se han publicado experiencias de la utilidad del sildenafil en la HP asociada con displasia broncopulmonar<sup>44</sup>, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido<sup>45</sup>, asociada a hernia diafragmática congénita<sup>46</sup>, y en el postoperatorio de cardiopatías congénitas<sup>47</sup>.

### **SEPTOSTOMÍA AURICULAR**

La realización de una septostomía auricular puede mejorar los síntomas y la calidad de vida en los niños con HP grave, especialmente en los que presentan síncofes. La utilización de dispositivos fenestrados puede ayudar a mantener la permeabilidad de la comunicación auricular<sup>48</sup>.

### **TRASPLANTE PULMONAR**

En los casos de falta de respuesta al tratamiento con fármacos vasoactivos el trasplante pulmonar puede ser una opción<sup>49</sup>. El trasplante bipulmonar tiene una mejor supervivencia que el trasplante unipulmonar, estando indicado el trasplante cardiopulmonar en caso de fallo ventricular izquierdo asociado o cardiopatía congénita no corregible. Aunque también se están produciendo avances que mejoran el pronóstico del trasplante pulmonar la supervivencia del trasplante pulmonar a los 5 años es del 50-60% y a los 10 años del 30-40%<sup>50</sup>.

## Bibliografía

1. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
2. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
3. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-208.
4. Yung D, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Kerstein D, Maislin G, Barst RJ. *Circulation* 2004; 110: 660-5.
5. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001–2006. *Heart* 2009;95:312–17.
6. Rashid A, Ivy D. Severe paediatric pulmonary hypertension: new management strategies. *Arch Dis Child* 2005;90:92–8.
7. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21: 155–76.
8. Lang IM, Bonderman D, Kneuss M, Marx M. Paediatric pulmonary vascular disease. *Paediatr Respir Rev* 2004; 5:238–48.
9. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child* 2008;93:620–5.
10. McGoon M, Gutterman D, Steen V, Barst R, McCrory DC, Fortin TA, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126(Suppl 1):14S–34S.
11. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Chest* 2005;127:1836–43.
12. Celermajer DS, Marwick T. Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. *International J Cardiol* 2008;125:294–303.
13. Koestenberger M, Ravekes W, Evered AD, Stueger HP, Heinzl B, Gamillscheg A, et al. Right ventricular function in infants, children and adolescents: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 640 healthy patients and calculation of z score values. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:715-9.



14. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1313-21.
15. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, Fijałkowska A, Sikora J, Florczyk M, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003;108:844–8.
16. Van Albada ME, Loot FG., Fokkema R, Roofthoof MTR, Berger RMF. Biological Serum Markers in the Management of Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. *Pediatr Res* 2008;63: 321–7.
17. Lammers AE, Munnery E, Hislop AA, Haworth SG. Heart rate variability predicts outcome in children with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2009. Jan 26. [Epub ahead of print]
18. Dellegrottaglie S, Sanz J, Poon M, Viles-Gonzalez JF, Sulica R, Goyenechea M, et al. Pulmonary hypertension: accuracy of detection with left ventricular septal-to free wall curvature ratio measured at cardiac MR. *Radiology* 2007; 243: 63-8.
19. Blyth KG, Groenning BA, Martin TN, Foster JE, Mark PB, Dargie HJ, et al. Contrast enhanced-cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26:1993–9.
20. Chaudry G, MacDonald C, Adatia I, Gundogan M, Manson D. CT of the chest in the evaluation of idiopathic pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Radiol* 2007;37:345-50.
21. Eulmesekian P, Cutz E, Parvez B, Bohn D, Adatia I. Alveolar capillary dysplasia: a six-year single center experience. *J Perinat Med* 2005;33:347-52.
22. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:733-40.
23. Smadja DM, Gaussem P, Mauge L, Israël-Biet D, Dignat-George F, Peyrard S, et al. Circulating endothelial cells a new candidate biomarker of irreversible pulmonary hypertension secondary to congenital heart disease. *Circulation* 2009;119:374-81.
24. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, et al. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics* 2007; 120: 1260-9.
25. del Toro M, Arranz JA, Macaya A, Riudor E, Raspall M, Moreno A, et al. Progressive vacuolating glycine leukoencephalopathy with pulmonary hypertension. *Ann Neurol* 2006;60:148-52.
26. Kinsella JP, Ivy D, Abman SH. Pulmonary vasodilator therapy in congenital diaphragmatic hernia: acute, late, and chronic pulmonary hypertension. *Semin Perinatol* 2005;29:123-8.
27. Wessel DL. Current and future strategies in the treatment of childhood pulmonary hipertensión. *Progress in Pediatric Cardiology* 2001;12: 289-318.
28. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart* 2007;93:739–43.
29. Ivy DD, Claussen L, Doran A. Transition of stable pediatric patients with pulmonary arterial hipertensión from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil. *Am J Cardiol* 2007; 99:696–8.

30. Rosenzweig EB, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children: a medical update. *Current Opinion in Pediatrics* 2008, 20:288–93.
31. Hallioglou O, Dilber E, Celiker A. Comparison of acute hemodynamic effects of aerosolized and intravenous iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1007–9.
32. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, et al. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:161-9.
33. Limsuwan A, Khosithseth A, Wanichkul S, Khowsathit P. Aerosolized iloprost for pulmonary vasoreactivity testing in children with long-standing pulmonary hypertension related to congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;73:98-104.
34. Limsuwan A, Wanitkul S, Khosithset A, Attanavanich S, Samankatiwat P. Aerosolized iloprost for postoperative pulmonary hypertensive crisis in children with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2008; 129: 333-8.
35. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, Widlitz A, Schmitt K, Doran A, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372–82.
36. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, et al. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:697–704.
37. Maiya S, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Response to bosentan in children with pulmonary hypertension. *Heart* 2006; 92:664–70.
38. van Loon RL, Hoendermis ES, Duffels MG, Vonk-Noordegraaf A, Mulder BJM, Hillege HL, et al. Long-term effect of bosentan in adults versus children with pulmonary arterial hypertension associated with systemic-to-pulmonary shunt: does the beneficial effect persist? *Am Heart J* 2007;154:776–82.
39. Ivy DD, Doran A, Claussen L, Bingaman D, Yetman A. Weaning and discontinuation of epoprostenol in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension receiving concomitant bosentan. *Am J Cardiol* 2004;93:943–6.
40. Beghetti M, Hoepfer MM, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Segal ES, et al. Safety experience with bosentan in 146 children 2-11 years old with pulmonary arterial hypertension: results from the European Postmarketing Surveillance program. *Pediatr Res* 2008;64:200-4.
41. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000;84:E4.
42. Humpl T, Reyes JT, Holtby H, Stephens D, Adatia I. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005;111:3274-80.
43. Raposo-Sonnenfeld I, Otero-González I, Blanco-Aparicio M, Ferrer-Barba A, Medrano-López C. Treatment with sildenafil, bosentan, or both in children and young people with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger's syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:366-72.
44. Krishnan U, Krishnan S, Gewitz M. Treatment of pulmonary hypertension in children with chronic lung disease with newer oral therapies. *Pediatr Cardiol* 2008;29:1082-6.

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<sup>1,2</sup> y a una mayor utilización de recursos sanitarios<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>. 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 (FEV<sub>1</sub>) inferior a 1 L, y en el 70% de los pacientes con un FEV<sub>1</sub> 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)<sup>2</sup>. 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 total<sup>6</sup>.

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 HP<sup>7</sup>. 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 segundo<sup>7</sup>. 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)<sup>8,9</sup>.

Thabut y cols<sup>9</sup> 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) idiopática<sup>9</sup>.

En un análisis retrospectivo de 998 estudios hemodinámicos pulmonares realizados en pacientes con EPOC, Chaouat y cols<sup>8</sup> 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 (FEV<sub>1</sub> 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 <sub>1</sub>	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	DLCO (%ref)	PAPm (mmHg)	IC (L/min/m <sup>2</sup> )	RVP (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	Definición/criterio HP <sup>a</sup> (PAPm)	Prevalencia HP <sup>b</sup> (%)
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	>20mmHg	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

<sup>a</sup> Valor de presión de arteria pulmonar media (PA-Pm) usado para definir hipertensión pulmonar (HP). <sup>b</sup> De acuerdo con el criterio que define HP. c Índice de resistencia vascular pulmonar (RVP).

Definición de abreviaciones: FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PaO<sub>2</sub>: 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 plazo<sup>7</sup>. 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.<sup>7</sup>.

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<sup>10,12</sup>.

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<sup>6,13</sup>. 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

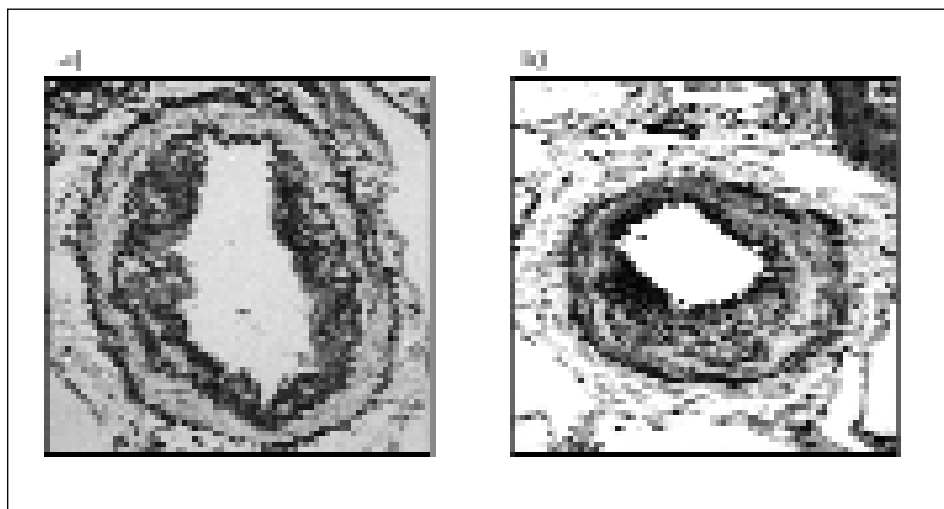
En la EPOC se producen cambios estructurales en la pared de las arterias pulmonares que afectan principalmente a las arterias musculares y a las arteriolas. Estas alteraciones están presentes en pacientes con distinto grado de severidad de la enfermedad. En pacientes en estadio terminal, Wilkinson y cols<sup>14</sup> 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 paralelos<sup>14</sup>. 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 pulmonares<sup>10-12</sup>. 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 muscular<sup>12</sup>. Este engrosamiento intimal está producido por la proliferación de células musculares lisas, asociada a fenómenos de fibrosis y de elastosis<sup>15</sup>. 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 cols<sup>16</sup> 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 vascular<sup>16</sup>.

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  $\alpha$ -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 calibre<sup>10</sup>. 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 cols<sup>11</sup> 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  $O_2$  ( $PaO_2$ )<sup>6</sup>, 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<sup>17,18</sup>.

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<sup>11,16</sup>, 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 aguda<sup>16</sup> o crónica<sup>2</sup> 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 HP<sup>19</sup>.

## 2.4 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL PULMONAR EN LA EPOC

Los estudios de Furchgott y Zawadzki<sup>20</sup> 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 pulmonar<sup>4</sup> y modula la vasoconstricción pulmonar hipóxica<sup>21, 22</sup>. Además, el NO tiene acción antiproliferativa sobre las células musculares lisas<sup>23, 24</sup>.

Dinh-Xuan y cols<sup>25</sup> 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 vasorrelajación endotelio-dependiente era inferior en las arterias pulmonares de los pacientes con enfisema que en las de sujetos control<sup>25</sup>. Asimismo, se comprobó que el grado de disfunción endotelial guardaba relación con la severidad del remodelado vascular pulmonar y la PaO<sub>2</sub><sup>25</sup>. 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 hipoxémicos<sup>11</sup>. 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 Saleh<sup>26</sup> 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 pulmonares<sup>27</sup>. 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 EPOC<sup>11</sup>.

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 cols<sup>28</sup> 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 misma<sup>27</sup>.

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.

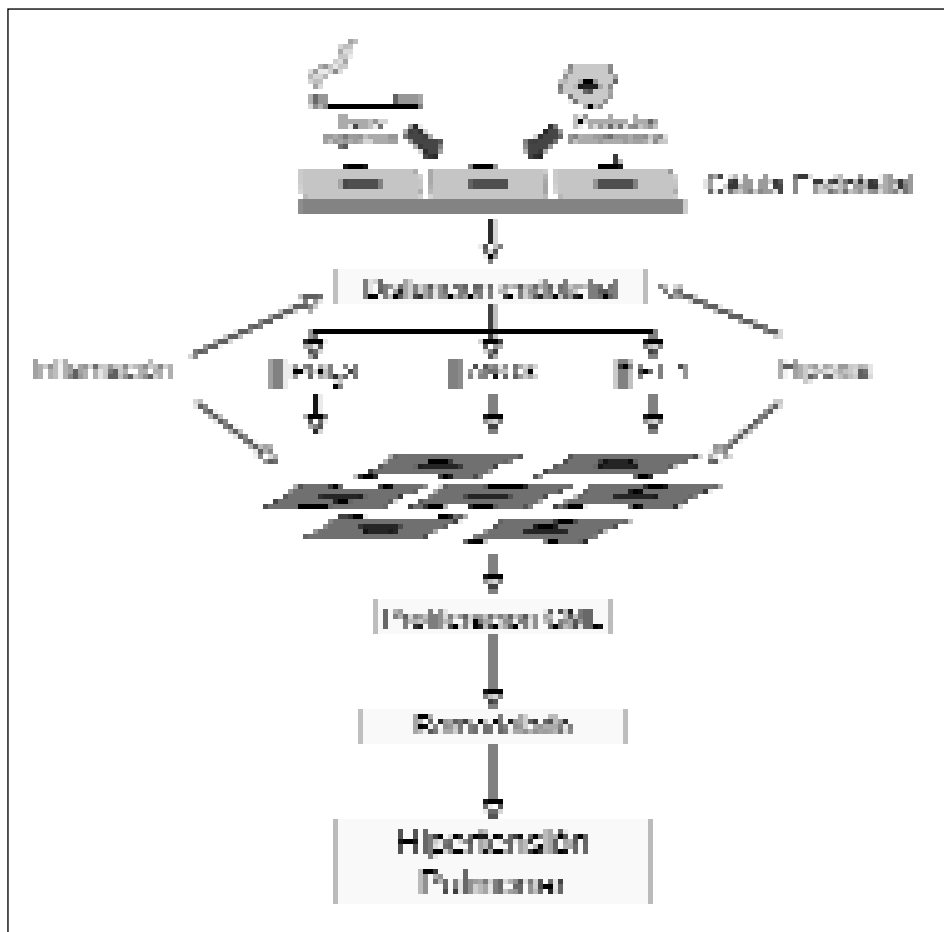
La observación de que la disfunción del endotelio pulmonar ya está presente en pacientes con EPOC moderada indica que este trastorno es un fenómeno preliminar en la historia natural de la enfermedad, que puede servir de base para que otros factores puedan actuar de forma añadida e inducir mayores cambios 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 extracelular<sup>24</sup>. Dinh-Xuan y cols<sup>25</sup> observaron que existía una relación inversa entre la función endotelial y el valor de PaO<sub>2</sub>, siendo ésta menor en los pacientes con peor función endotelial. Sin embargo, las relaciones entre PaO<sub>2</sub> y función endotelial son complejas. Estudios recientes de nuestro grupo demuestran que el valor reducido de PaO<sub>2</sub> 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 hipóxico<sup>22</sup>. 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: PGI<sub>2</sub>S: prostaciclina sintasa; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET-1: endotelina-1.

idad para regular el equilibrio V<sub>a</sub>/Q, con el consiguiente empeoramiento de la hipoxemia arterial<sup>22</sup>. 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 pulmonares<sup>10</sup>, lo que sugiere un posible origen inflamatorio de los cambios vasculares que ocurren en la EPOC. Peinado y cols<sup>12</sup> 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<sup>+</sup><sup>12</sup>. Este hallazgo es consistente con el importante papel que tienen los linfocitos T CD8<sup>+</sup> en la patogénesis de la EPOC. Merece destacarse que en el estudio de Peinado y cols<sup>12</sup> 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 vascular<sup>29</sup>. Otra observación interesante del estudio de Peinado y cols<sup>12</sup> es que en fumadores con función pulmonar normal también existía un incremento en el número de linfocitos T CD8<sup>+</sup> con un descenso de la relación CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, 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 expuestas 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 cols<sup>30</sup> 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 normal<sup>27</sup>.

## 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<sup>2,31,32</sup>. 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 oxígeno<sup>33</sup>.

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 sanitarios<sup>3</sup>. 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 hipercapnia 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 EPOC<sup>34</sup>. 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 EPOC<sup>35</sup>, 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%, respectivamente<sup>36</sup>.

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) Británico<sup>37</sup> y el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT)<sup>38</sup>, 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 control<sup>37</sup>. 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)<sup>38</sup>. 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.<sup>19</sup>, 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 tratamiento<sup>14</sup>.

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<sup>39,40</sup>. 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<sup>4,41</sup> (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 cardíaco 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 tejidos<sup>41</sup>.

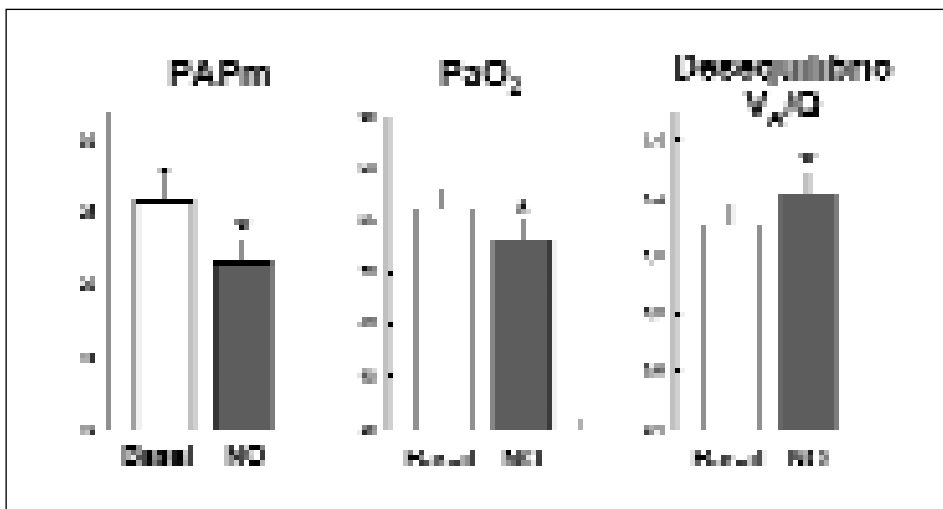
En estudios en los que se han administrado vasodilatadores orales (antagonistas del calcio) por periodos de tiempo prolongado no se ha podido objetivar ninguna mejoría significativa ni en los síntomas ni en la hemodinámica pulmonar<sup>42</sup>.

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 (PAFm), pero al mismo tiempo empeoró la oxigenación arterial (PaO<sub>2</sub>) 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 cols<sup>41</sup>).

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<sup>43,44</sup>. Sin embargo, en el tercer estudio no se demostró ninguna mejoría<sup>45</sup>.

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 tratamiento<sup>46</sup>. Sí que se observó, sin embargo, empeoramiento de la oxigenación arterial<sup>46</sup>. 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<sup>47,48</sup>. 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 hipóxica<sup>49</sup>. 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 fibrosis<sup>50</sup>. 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)<sup>50</sup>. 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%<sup>1, 51-53</sup> (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 HP<sup>54</sup>.

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 sarcoidosis<sup>1</sup>. 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 <sub>2</sub> (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*

<sup>a</sup> 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; PaO<sub>2</sub>: 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 <sub>2</sub> (mmHg)	PAPm (mmHg)	IC (L·min·m <sup>-2</sup> )	Definición / criterio de HP <sup>a</sup>	Prevalencia HP <sup>b</sup> (%)
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

<sup>a</sup> Valor de presión arterial pulmonar media (PAP) usada para definir hipertensión pulmonar (HP). <sup>b</sup> De acuerdo con el criterio que define HP. <sup>c</sup> Pacientes estudiados con ecocardiografía Doppler en la evaluación inicial. <sup>d</sup> 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; PaO<sub>2</sub>: 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.

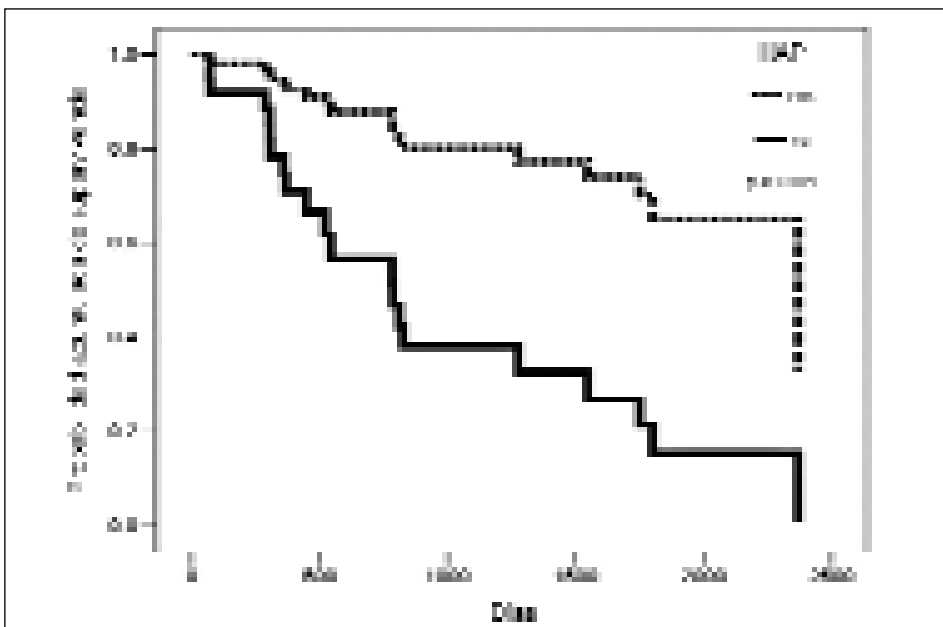
La presencia de HP tiene importancia pronóstica en la FPI. Nadrous y cols<sup>55</sup> comunicaron una supervivencia menor en los pacientes con FPI y PAP sistólica >50 mmHg, evaluada por ecocardiografía. Por otra parte, Lettieri y cols<sup>1</sup> también demostraron una mayor mortalidad en pacientes 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 PaO<sub>2</sub> 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 cols<sup>1</sup>).

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 granulación<sup>57</sup>. Curiosamente, la inmunorreactividad y el RNAm de la ET-1 están presentes en las células del endotelio vascular pulmonar en pacientes con HP asociada<sup>57</sup>. 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 cols<sup>58</sup> demostraron que el aumento de la PAP media, junto con la disminución de la PaO<sub>2</sub> y el empeoramiento de las distribuciones V<sub>a</sub>/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-

pertrfia 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 referencia<sup>60</sup>.

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 cols<sup>51</sup> 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 cardiaco 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 cardiaco fue del 73% y la especificidad del 45%, considerando un valor de corte de PAP sistólica >40 mmHg<sup>51</sup>. 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 pulmonar<sup>51</sup>.

En consecuencia, el cateterismo cardiaco 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 gases<sup>58</sup>.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de fármacos específicos de HAP en pacientes con EPID e HP asociada. Ghofrani y cols<sup>59</sup> 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 PaO<sub>2</sub>, 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 gases<sup>60</sup>.

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 minutos<sup>61</sup>. 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 gases<sup>62</sup>. Sin embargo, la administración crónica del fármaco durante 3 meses en pacientes con FPI e HP límite (PAP media de 22 mmHg) no mejoró la tolerancia al esfuerzo<sup>62</sup>. 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 FPI<sup>63</sup>. 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 vida<sup>63</sup>.

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, Mennequier 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, Sautegau 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, Tuder 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, Nyankiyi 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, Hawrylkiewicz 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.





## Hipertensión Portopulmonar

GIOVANNI L. RICCI, SANDRA PIZARRO.

### Introducción

La hipertensión portopulmonar (PoPH) viene definida por la asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar<sup>1</sup>. Esta condición no es infrecuente y representa aproximadamente el 10% de los casos con hipertensión arterial pulmonar (HAP)<sup>2</sup>. Se considera que existe PoPH cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es superior a 25 mmHg en reposo, con una presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) <15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) >240  $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ <sup>3</sup>, en pacientes con hipertensión portal con o sin cirrosis hepática.

Los cambios celulares y moleculares que se producen en los vasos pulmonares de los pacientes con PoPH son similares a los que se producen en HAP idiopática, considerándose que el trastorno inicial común es la lesión del endotelio. La principal consecuencia de esta lesión es el desequilibrio entre los agentes vasoactivos de síntesis endotelial en favor de aquellos que inducen vasoconstricción y promueven la proliferación

celular (endotelina-1), con una menor expresión de aquellos con acción opuesta (prostaciclina, óxido nítrico). La consecuencia de este desequilibrio es el incremento del tono vascular y cambios en la estructura de la pared vascular, lo que se conoce como *remodelado* vascular pulmonar. Este remodelado suele consistir en el engrosamiento de la capa íntima, por proliferación de células endoteliales o musculares lisas, en las arterias musculares y los vasos precapilares, y la hipertrofia de la capa muscular en las arterias musculares. El engrosamiento de la pared vascular comporta la reducción del calibre de la luz, que en ocasiones puede obliterarse completamente, y constituye la causa del incremento de la resistencia y de la presión intravascular. De este modo podemos definir la anatomía patológica de la PoPH como una vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar. Presumiblemente, el desarrollo de estas lesiones se produce por la acción de factores vasoactivos sobre el lecho vascular pulmonar a consecuencia de la disfunción hepática o la existencia de cortocircuitos porto-sistémicos, en sujetos genéticamente predispuestos.

En los pacientes con cirrosis hepática, la PoPH se desarrolla a partir de una situación hemodinámica peculiar. La resistencia que ofrece el hígado cirrótico al flujo sanguíneo origina vasodilatación pasiva, éstasis linfático abdominal y retención de agua y sodio que resultan en una volemia más alta y en la disminución de la presión arterial sistémica. Como consecuencia existe un mayor volumen circulatorio que perfunde los pulmones, afectando a la presión de la arteria pulmonar. Cuando se desarrolla la vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar que ocasiona la hipertensión pulmonar, ésta parte de una situación fisiopatológica diferente de otras patologías. En consecuencia, el espectro clínico de la PoPH ofrece unas variantes propias de la situación hemodinámica en la que se encuentran estos pacientes.

## Magnitud del problema

Se ha estimado que el 1-2% de los pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal desarrollan hipertensión portopulmonar<sup>4</sup>. En los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, candidatos a trasplante hepático, la prevalencia de PoPH es del 3,5%<sup>5</sup>. La presencia de hipertensión pulmonar tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas en la cirrosis hepática, sobre todo en relación con la supervivencia post-trasplante hepático, siendo el riesgo de mortalidad mayor en aquellos casos con hipertensión pulmonar más severa.

En un análisis retrospectivo de la supervivencia post-trasplante hepático en el que se estudió la relación entre mortalidad por causas cardiopulmonares y la hipertensión pulmonar, se observó que la mortalidad fue del 100% en los pacientes con una presión media en la arteria pulmonar (PAPm)  $\geq 50$  mmHg, y del 50% en los pacientes con PAPm  $\geq 35$  mmHg y RVP  $> 250$  din-s-cm-5<sup>6</sup>. Los pacientes con PAPm  $\leq 35$  mmHg so-

breviaron el periodo peri-trasplante sin complicaciones cardiopulmonares<sup>6</sup>.

Los pacientes con PoPH presentan una supervivencia significativamente menor que en otras formas de HAP. Kawut y cols<sup>7</sup> registraron una supervivencia del 85% y del 38%, al año y a los 3 años tras el diagnóstico, respectivamente; mientras que en los pacientes con HAP idiopática los índices de supervivencia en estos periodos fueron del 82% y 72%, respectivamente.

## Diagnóstico

### SINTOMATOLOGÍA

El síntoma más frecuente es la disnea, por lo que en los pacientes con hipertensión portal que refieren disnea de reposo o durante el ejercicio se debe indagar la posible presencia de hipertensión pulmonar asociada. En el caso de pacientes con cirrosis hepática, cuando desarrollan hipertensión portal, parten todos de un estado circulatorio hiperdinámico con hipervolemia, RVP baja y una PAPm baja. Algunos pacientes desarrollan síndrome hepatopulmonar (HPS) con disnea y disminución de la saturación de oxígeno, mientras que en otros pacientes el remodelado vascular pulmonar causa un aumento de la presión pulmonar apareciendo PoPH. Estas dos patologías son diferentes y no se conoce la transformación de una en la otra.

Es importante que desde el inicio de la valoración clínica se defina en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. Para ello se utiliza, como en otras enfermedades, la escala de clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) modificada (escala de la *World Health Organization, WHO*)<sup>8</sup>. La clase funcional es de gran utilidad para establecer el tratamiento y en el seguimiento clínico de los pacientes.

El deterioro del estado general y la aparición de síncope son característicos de la hipertensión pulmonar avanzada.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

En el examen físico puede observarse aumento de la presión venosa yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea, signos de sobrecarga ventricular derecha o edemas en extremidades inferiores<sup>9,10</sup>.

### EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS BÁSICAS

En la PoPH avanzada la *radiografía de tórax* puede mostrar el aumento del tamaño de las arterias pulmonares principales o cardiomegalia, en ausencia de otras anomalías del parénquima pulmonar. El *examen funcional respiratorio* muestra disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>). En la *gasometría arterial* se puede objetivar hipoxemia de mediana a moderada intensidad, aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y disminución de la presión arterial parcial de CO<sub>2</sub>. Las alteraciones de la DL<sub>CO</sub> y la gasometría arterial plantean el posible diagnóstico diferencial con el síndrome hepatopulmonar. El *ECG* puede mostrar crecimiento de la aurícula derecha, hipertrofia ventricular derecha o desviación axial a la derecha. En la *gammagrafía de perfusión pulmonar* puede observarse un patrón de distribución en “mosaico”. En la *analítica*, el péptido natriurético cerebral (BNP) puede estar elevado y ser un marcador plasmático útil, dado que su valor se correlaciona con la sobrecarga ventricular derecha<sup>11</sup>.

### ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TRANSTORÁCICA

El ecocardiograma es la exploración fundamental para la detección de hipertensión pulmonar. Suele observarse dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido con ligero aumento del grosor del septo in-

terventricular, que en una proporción elevada de casos está aplanado y tiene un movimiento paradójico.

En la mayoría de los casos existe insuficiencia tricuspídea, lo que permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula y el ventrículo derechos a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante trans-tricuspídeo y, estimar la presión sistólica en la arteria pulmonar. Los hallazgos en la ecocardiografía transtorácica en el contexto de hipertensión portal sugieren, pero no demuestran, la presencia de hipertensión portopulmonar<sup>12,13</sup>. La detección de un aumento de la PAP mediante ecocardiografía no es diagnóstico de hipertensión pulmonar, sino que ésta debe confirmarse mediante estudio hemodinámico pulmonar<sup>3,13</sup>.

El cribaje de la hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía es extremadamente importante en los candidatos a trasplante ortotópico hepático (TOH)<sup>14</sup>. En los pacientes que están durante largo tiempo en lista de espera para TOH sin evidencia de hipertensión pulmonar en la evaluación inicial, debería realizarse una ecocardiografía anual.

La ecocardiografía también permite realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome hepatopulmonar si durante la exploración se administra contraste (suero agitado) para detectar el paso de burbujas a las cavidades izquierdas del corazón. Dicha exploración permite detectar comunicaciones intracardiacas, por ejemplo a través de un foramen oval permeable en casos de hipertensión pulmonar severa, o a través de dilataciones vasculares intrapulmonares (síndrome hepatopulmonar), si el paso de contraste se produce tardíamente, a partir del 5º-6º latido.

### ESTUDIO HEMODINÁMICO PULMONAR

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es la exploración de referencia para el diagnóstico de HAP, incluyendo la PoPH<sup>1,3,15</sup>. Este procedimiento permite medir las pre-



siones intravasculares y el flujo pulmonar, permitiendo una valoración del grado de severidad de la hipertensión, de la función del corazón derecho y de la potencial vasorreactividad aguda.

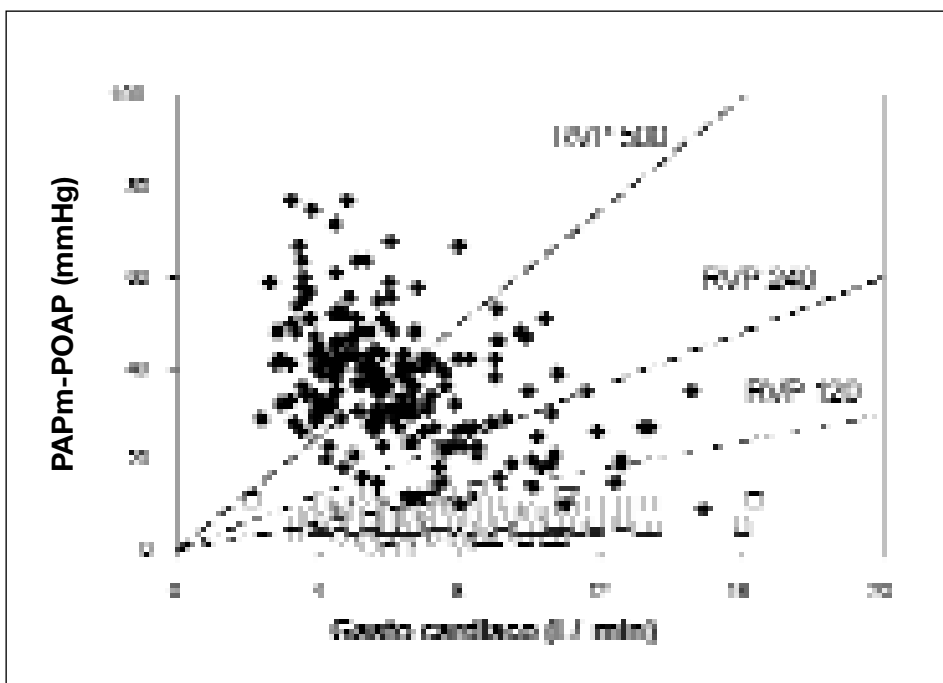
A diferencia de la HAP idiopática, la mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática avanzada suelen tener un estado circulatorio hiperdinámico, que cursa con gasto cardíaco (QT) elevado y resistencia vascular pulmonar (RVP) disminuida<sup>15</sup>. En el lecho vascular pulmonar puede haber cierto incremento de la PAP debido al incremento de flujo. Sin embargo, la RVP suele ser normal o baja, sin sobrepasar valores de 180  $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$  (Figura 1).

El estudio hemodinámico pulmonar permite el diagnóstico diferencial de las distintas situaciones que pueden cursar con hipertensión pulmonar en la cirro-

sis hepática. En estos pacientes, la hipertensión pulmonar puede tener varios mecanismos (Tabla 1):

- Hipervolémico: cursa con aumento de todas las presiones: PAP, POAP y presión de aurícula derecha. La RVP es normal o baja.
- Hipercinético: cursa con gasto cardíaco elevado y RVP normal o baja.
- Por lesión arteriolar: cursa con RVP elevada, POAP normal y gasto cardíaco normal o bajo.

Este último grupo es el que constituye la hipertensión portopulmonar verdadera. Conforme aumenta la RVP puede producirse fallo ventricular derecho, caracterizado por la disminución progresiva del QT y el aumento de presión venosa central.



**Figura 1.** Diagrama de la relación entre el gradiente de presión transpulmonar (PAPm-POAP) y el gasto cardíaco en pacientes con cirrosis hepática (□) y pacientes con hipertensión portopulmonar (●). La gráfica muestra datos de 581 pacientes<sup>1</sup>. Las líneas discontinuas muestran la resistencia vascular pulmonar (RVP) calculada para valores de 120, 240 y 500  $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ .

**Tabla I.- Hemodinámica pulmonar en la cirrosis hepática**

	PAP	POAP	QT	RVP
Estado hemodinámico	↑	n ó ↓	↑ ↑	↓
Hipervolemia	↑	↑	↑	↓
HAP	↑ ↑	n ó ↓	↑, n ó ↓	↑ ↑ ↑ ↑

Abreviaciones: PAP: presión arterial pulmonar media; POAP: presión de oclusión arteria pulmonar; QT: gasto cardiaco; RVP: resistencia vascular pulmonar.

### PRUEBA VASODILATORA AGUDA

La prueba vasodilatadora aguda evalúa el grado de reversibilidad de la hipertensión pulmonar. En los pacientes con HAP suele realizarse con epoprostenol endovenoso (e.v.) u óxido nítrico (NO) inhalado. Se considera que la prueba vasodilatadora es positiva en la PoPH cuando se produce un descenso de la PAPm  $\geq 20\%$  y de la RVP  $\geq 20\%$  sin disminución del gasto cardíaco, según los criterios ERS-ATS<sup>1</sup>, criterios que difieren ligeramente de los empleados en la HAP idiopática<sup>16</sup>. Mientras que en la HAP idiopática un resultado positivo en la prueba vasodilatadora es un indicador de buen pronóstico, el significado de dicha prueba en la PoPH es incierto. La proporción de pacientes con PoPH que presentan respuestas positivas en la prueba vasodilatadora es desconocida. En una serie de 69 pacientes con PoPH, sólo se obtuvo respuesta vasodilatadora significativa en un paciente<sup>17</sup>. Sin embargo, es posible que este bajo porcentaje de respondedores sea debido al agente

vasodilatador empleado. Estudios de nuestro grupo<sup>18</sup> han demostrado que los pacientes con PoPH son menos respondedores al NO inhalado que a epoprostenol e.v. En dicho estudio se observaron respuestas vasodilatadoras significativas empleando epoprostenol e.v. o mononitrato de isosorbide vía oral (v.o.) en 6 de 19 pacientes (32%) con PoPH. Indicando que puede haber una proporción significativa de pacientes con PoPH que tengan potencial vasodilatador.

Puesto que epoprostenol puede ejercer un efecto negativo sobre la circulación esplácnica, recientemente se está evaluando la posibilidad de estudiar la reactividad vascular pulmonar empleando ilprost, un análogo sintético de la prostaciclina, que se administra de forma inhalada. Administrado de forma aguda, ilprost disminuye la PAP y la RVP hasta en un 25%, sin disminución del gasto cardiaco y sin empeoramiento de la hipertensión portal<sup>19</sup>.

## HETEROGENEIDAD DE LA POPH

La respuesta vasodilatadora al test agudo en los pacientes con PoPH revela diferencias debidas al nivel de hipertensión portal, a las resistencias hepáticas, y a si la hipertensión portal ha sido corregida por un shunt porto-sistémico o un stent intrahepático. El gradiente hepático de presión venosa (la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada que mide la presión portal, y la presión libre) que refleja la resistencia del hígado al flujo, puede estar disminuido por una POAP elevada.

## Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión pulmonar incluye medidas generales, fármacos vasodilatadores y terapia específica. El conjunto de los pacientes con PoPH es heterogéneo al estar formado por entidades etiológicas diferentes: cirrosis de causa enólica, viral, autoinmune o biliar primaria, pacientes con aparición de hipertensión arterial pulmonar previa al desarrollo de la hepatopatía como en el caso de pacientes con SIDA, etc.

El tratamiento de la PoPH puede ser análogo al de otras formas de HAP, aunque deben establecerse algunas matizaciones dadas las características fisiopatológicas del proceso y la evidencia clínica disponible. Los objetivos del tratamiento son aumentar la supervivencia, mejorar la sintomatología, incrementar la tolerancia al esfuerzo y, en los candidatos a trasplante hepático, situarles en una situación hemodinámica de bajo riesgo de complicaciones perioperatorias.

## MEDIDAS GENERALES

En los pacientes con PoPH la trombocitopenia y/o el aumento del tiempo de protrombina son hallazgos comunes, así como la presencia de varices esofágicas,

por lo que a diferencia de las otras formas de HAP, no es recomendable el tratamiento anticoagulante oral por el alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

Los  $\beta$ -bloqueantes son fármacos usados frecuentemente en la hipertensión portal con el fin de reducir el riesgo de sangrado por varices esofágicas. En los pacientes con PoPH es recomendable suspender el tratamiento  $\beta$ -bloqueante dado el efecto inotrópico negativo de estos fármacos, que puede ser deletéreo en pacientes con hipertensión pulmonar y función ventricular derecha deprimida. De hecho, se ha demostrado que en los pacientes con PoPH con sólo suspender los fármacos  $\beta$ -bloqueantes mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo<sup>20</sup>. Si se suspende el tratamiento  $\beta$ -bloqueante, puede ser necesario efectuar la ligadura de las varices esofágicas con bandas a fin de prevenir el sangrado.

### Agentes vasodilatadores

En la HAP, los antagonistas de los canales de calcio (nifedipina, diltiazem, amlodipino) están indicados en los pacientes con respuesta positiva en la prueba vasodilatadora<sup>21</sup>. Sin embargo, estos fármacos no están recomendados en los pacientes con hipertensión portal ya que pueden incrementar el gradiente de presión venosa hepática<sup>22</sup>. El mononitrato de isosorbide (MNI) ha sido ampliamente utilizado en pacientes con hepatopatía crónica. La administración aguda de MNI ejerce un efecto vasodilatador bastante selectivo sobre la circulación pulmonar, sin modificar el gasto cardíaco<sup>18</sup>. Por este motivo, la administración a largo plazo de MNI podría ser una opción terapéutica a tener en cuenta en los pacientes con respuesta vasodilatadora significativa, aunque actualmente no existe evidencia contrastada de dicha opción. Sólo se ha descrito un caso de tratamiento prolongado con dicho fármaco con respuesta favorable a largo plazo<sup>23</sup>.

**NUEVAS TERAPIAS ESPECÍFICAS DE LA HAP**

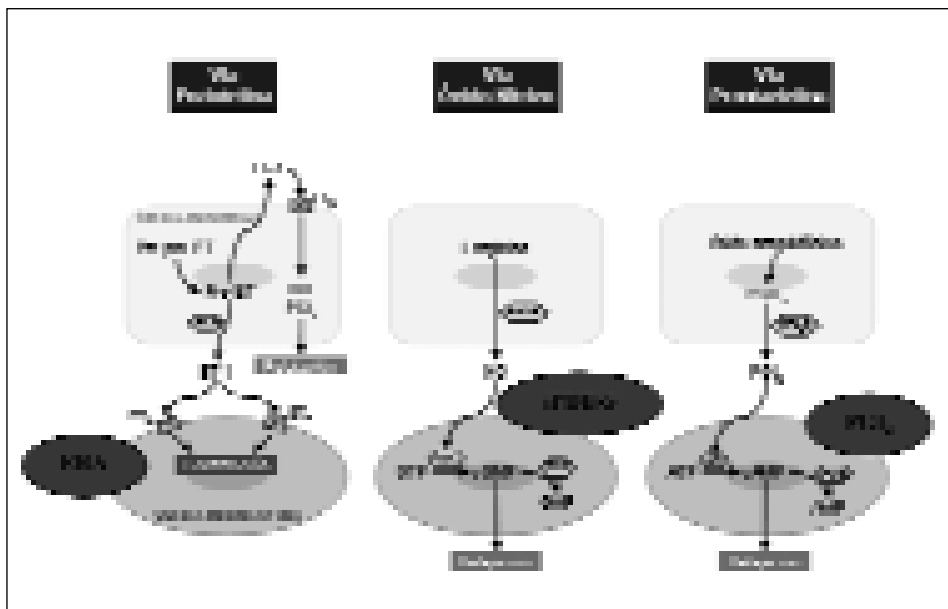
Recientemente se han producido importantes avances en el tratamiento de la HAP idiopática y de las formas asociadas a enfermedades autoinmunes empleando fármacos con acción moduladora de la función endotelial. Estos fármacos actúan sobre tres vías implicadas en la biopatología de la HAP a nivel del endotelio y la célula muscular lisa de la pared vascular: la vía NO-guanosin monofosfato cíclico (GMP), la vía prostaciclina (PGI<sub>2</sub>)-adenosin monofosfato cíclico (cAMP) y la vía de la endotelina-1 (Figura 2). Actualmente se dispone de tres tipos de fármacos que ejercen su acción en estas vías (terapia específica): prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) (Figura 2).

La evidencia de la eficacia y seguridad de estos fármacos en la HAP se ha obtenido mediante ensayos clínicos controlados multicéntricos. Lamentablemente, los pacientes con PoPH han sido excluidos de la mayoría de dichos ensayos clínicos, por lo que la evidencia disponible acerca de su empleo en la PoPH es escasa.

**PROSTANOIDES**

El grupo de fármacos prostanoides está constituido por epoprostenol (prostaciclina sintética) y análogos de la prostaciclina.

**Epoprostenol.** Existen evidencias sólidas de que la administración de epoprostenol en infusión e.v. conti-



**Figura 2.-** Principales vías implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar. Las sustancias con acción vasodilatadora también poseen efecto antiproliferativo sobre la célula muscular lisa, mientras que los agentes vasoconstrictores promueven la proliferación de dicha célula.   
 Abreviaciones: ET: endotelina; ECE: enzima convertidor de endotelina; ET<sub>A</sub>: receptor de endotelina A; ET<sub>B</sub>: receptor de endotelina B; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; sGC: guanilato ciclasa soluble; GTP: guanosina trifosfato; GMP: guanosina monofosfato; cGMP: GMP cíclico; PDE: fosfodiesterasa; PGI<sub>2</sub>: prostaglandina H<sub>2</sub>; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; PGIS: prostaciclina sintasa; ATP: adenosina trifosfato; AC: adenilato ciclasa; AMP: adenosina monofosfato; cAMP: AMP cíclico; ERA: antagonistas de los receptores de endotelina; iPDE-5: inhibidores de fosfodiesterasa-5.

nua aumenta la supervivencia y mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo en la HAP<sup>24</sup>. En la PoPH, estudios no controlados, realizados en un número reducido de pacientes, han demostrado una mejoría sustancial, tanto a corto como a largo plazo, de la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo<sup>25,26</sup>. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, datos preliminares sugieren que epoprostenol e.v. no produce un beneficio significativo en la supervivencia a los 5 años en los pacientes con PoPH, comparados con controles con hipertensión portal, a menos que pueda realizarse un trasplante hepático<sup>27</sup>.

Los efectos secundarios más comunes de los prostanoïdes son dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea y artralgias. En los pacientes con PoPH se ha observado el desarrollo de hiperesplenismo, atribuible al aumento del flujo esplácnico.

**Análogos de la prostaciclina.** Uno de los principales inconvenientes del tratamiento con epoprostenol es que precisa ser administrado en infusión e.v. continua, mediante un catéter permanente. Ello ha llevado a la búsqueda de derivados sintéticos de la prostaciclina que puedan administrarse por otras vías. Actualmente se dispone de varios de estos agentes que han demostrado ser eficaces en la HAP: treprostinil, que se administra por vía subcutánea, e iloprost, que se administra por vía inhalada.

En un estudio no controlado realizado en un número reducido de pacientes con PoPH el tratamiento con treprostinil subcutáneo produjo un descenso significativo de la RVP, sin que se registrara una mayor incidencia de efectos adversos<sup>28</sup>.

El tratamiento a largo plazo (12 meses) con iloprost inhalado también ha demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado en pacientes con PoPH, que da lugar a mejoría clínica y hemodinámica<sup>19</sup>. En un análisis retrospectivo de 13 pacientes con PoPH grave y cirrosis Child A o B se ha observado una evolución fa-

vorable con el tratamiento con iloprost, con mejoría hemodinámica, de la tolerancia al esfuerzo y una buena tasa de supervivencia a largo plazo (3 años)<sup>29</sup>.

Dada la rapidez y reversibilidad del efecto de iloprost inhalado puede utilizarse de rescate en situaciones clínicas en las que se necesite algún tratamiento adicional previo al trasplante ortotópico hepático (TOH)<sup>30</sup>.

### ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA (ERA)

**Bosentan** es un antagonista dual de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> de endotelina-1 (ET-1) (Figura 2) que se administra por vía oral. Su empleo en pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo ha proporcionado resultados favorables<sup>24</sup>. Sin embargo, se ha observado un aumento de transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad (LSN) en el 10% de los pacientes 31, que ocasionalmente puede obligar a suspender la medicación. En estudios no controlados en los que se ha analizado el efecto de bosentan en pacientes con PoPH y hepatopatía crónica Child A, tratados durante más de un año, se ha observado mejoría de los síntomas, de la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo con dicho fármaco<sup>29,32</sup>. En uno de ellos, de carácter retrospectivo, se observó que a los 3 años de tratamiento los resultados obtenidos con bosentan eran mejores que los obtenidos con iloprost inhalado en términos hemodinámicos y de tolerancia al esfuerzo<sup>29,32</sup>. La elevación de transaminasas en esta población de pacientes con PoPH fue del 5%<sup>29</sup>.

Existen también antagonistas selectivos del receptor ET<sub>A</sub>. La acción selectiva sobre dicho receptor preserva la acción de ET-1 sobre el receptor ET<sub>B</sub>, que en la célula endotelial posee acción vasodilatadora y anti-proliferativa (Figura 2). Sitaxsentan, es un antagonista selectivo del receptor ET<sub>A</sub>, que ha demostrado ser eficaz en la HAP<sup>33</sup>. El porcentaje de pacientes en los que

se produjo elevación de transaminasas fue del 3%<sup>33</sup>, inferior al que se observa con bosentan<sup>34</sup>. **Ambri-sentan** es otro inhibidor selectivo del receptor ET<sub>A</sub> eficaz en el tratamiento de la HAP<sup>35</sup>. La proporción de pacientes con elevación de transaminasas observada con este fármaco es del 3,1%<sup>35</sup>.

Endotelina-1 puede jugar un papel patogénico en la hipertensión portal<sup>36</sup>, por lo que el empleo de fármacos antagonistas de sus receptores es una opción atractiva para el tratamiento de la PoPH. Por dicho motivo es necesario disponer de estudios que informen acerca de la seguridad y la eficacia sobre su empleo en esta población, antes de poder realizar una recomendación al respecto.

### **Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (iPDE-5)**

**Sildenafil** es un inhibidor de PDE-5, enzima que degrada el guanosin monofosfato cíclico (cGMP) intracelular. Al aumentar la concentración intracelular de cGMP se produce vasodilatación. Sildenafil es eficaz en el tratamiento de la HAP<sup>37</sup>. En un estudio no controlado en el que se empleó sildenafil en 14 pacientes con PoPH se observó disminución de la PAP media y de la RVP, con incremento del índice cardíaco y mejoría de la tolerancia al esfuerzo a los 3 y 12 meses de tratamiento<sup>38</sup>. En dicho estudio fallecieron dos pacientes, uno por fallo hepático y el otro por fallo cardíaco.

En estudios retrospectivos de pacientes con PoPH que han sido trasplantados en los que se ha analizado el efecto de Sildenafil antes y después del TOH, se ha observado mejoría de la hemodinámica pulmonar y de la supervivencia<sup>39-40</sup>.

En definitiva, el tratamiento de la PoPH con agentes específicos de la HAP, no está todavía establecido al no existir evidencia suficiente acerca de su eficacia y seguridad en esta población. La única información disponible en la actualidad procede de estudios no

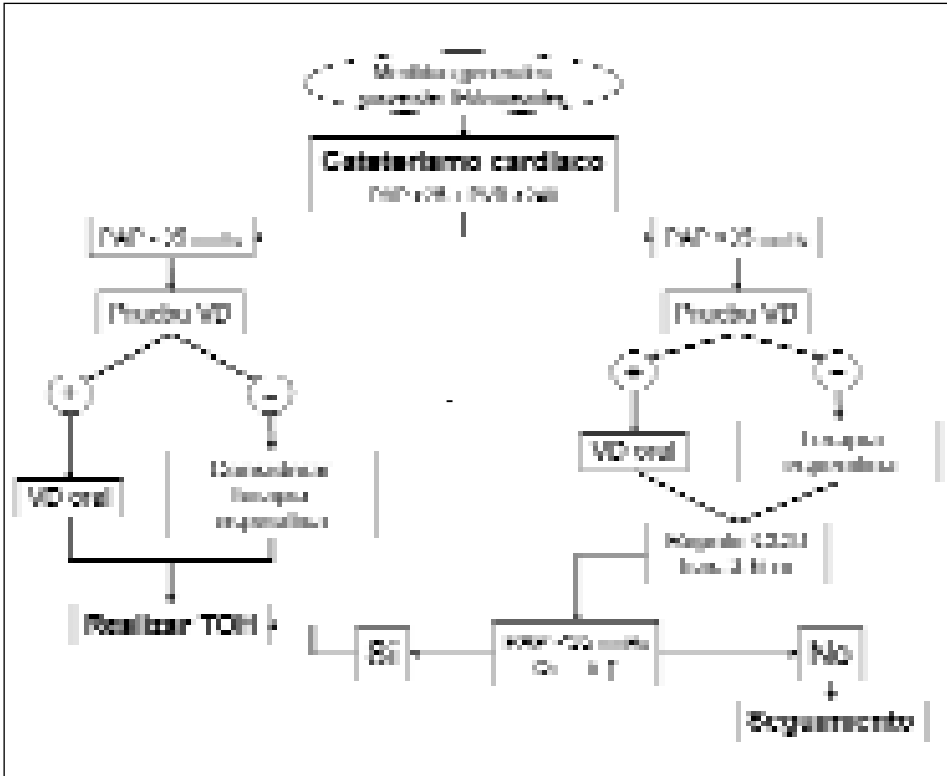
controlados, en un número reducido de pacientes, seguidos durante periodos relativamente cortos. Es necesario realizar estudios prospectivos y controlados con estos agentes en la población de pacientes con PoPH, antes de poder realizar recomendaciones sobre su uso.

### **TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO (TOH)**

A diferencia del síndrome hepatopulmonar, la PoPH no constituye una indicación de TOH<sup>1:3:15</sup>. El beneficio del TOH en la PoPH no está establecido ya que se han descrito casos de mejoría, estabilización o empeoramiento de la HAP<sup>41-43</sup>. La presencia de hipertensión pulmonar con valores de PAP >35 mmHg supone un elevado riesgo de morbi-mortalidad perioperatoria 6, por lo que actualmente constituye una contraindicación formal del procedimiento 1 (Figura 3).

La presencia de hipertensión pulmonar no sólo supone un mayor riesgo de complicaciones cardiopulmonares, sino que también compromete la perfusión del hígado trasplantado. Tras el trasplante, la disfunción de la función ventricular derecha puede producir la congestión de las venas hepáticas, produciendo un notable riesgo de disfunción primaria del injerto.

Los candidatos a TOH en los que se demuestra PoPH deberían ser controlados en centros de trasplante que posean experiencia en HAP. En algunos pacientes la terapia específica seguida de trasplante hepático ha permitido mejorar los resultados del trasplante<sup>44</sup>. En casos muy seleccionados se han efectuado trasplantes combinados pulmonar y hepático, con una supervivencia del 62% a los 3 años<sup>45</sup> e incluso cardiopulmonar y hepático. Sin embargo, la experiencia con estas opciones deberían considerarse anecdótica.



**Figura 3.-** Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hipertensión portopulmonar candidatos a trasplante hepático (TOH). El tratamiento y la indicación de trasplante se establecen en función de la gravedad hemodinámica de la hipertensión pulmonar, la respuesta vasodilatadora aguda y, eventualmente, la evolución con tratamiento vasodilatador o terapia específica (incluye prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa-5) a largo plazo.

## Bibliografía

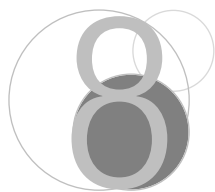
1. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24(5):861-880.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1023-1030.
3. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003; 9(12):1336-1337.
4. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP et al. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44(6):1502-1510.
5. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 83(4):675-680.
6. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6(4):443-450.
7. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11(9):1107-1111.
8. Rich S. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization. 1998.
9. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000; 284(24):3160-3168.
10. Krowka MJ. Pulmonary hypertension: diagnostics and therapeutics. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(6):625-630.
11. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. [Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension]. *J Cardiol* 2001; 37(2):110-111.
12. Colle IO, Moreau R, Godinho E et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37(2):401-409.
13. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; 6(4):453-458.
14. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123(2):562-576.



15. Herve P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11(5):1153-1166.
16. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Respir J*. 2009 Sep 24
17. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1023-1030.
18. Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007; 13(11):1506-1514.
19. Melgosa M, Blanco I, Ricci GL et al. Long term treatment with inhaled iloprost in patients with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:A697.
20. Provencher S, Herve P, Jais X et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130(1):120-126.
21. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):40S-47S.
22. Navasa M, Bosch J, Reichen J et al. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1988; 8(4):850-854.
23. Ribas J, Angrill J, Barbera JA et al. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999; 13(1):210-212.
24. Galie N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):81S-88S.
25. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30(3):641-648.
26. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC et al. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000; 118(5):1497-1500.
27. Swanson KL, McGoon M, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A683.
28. Benza RL., Tallaj JA, Rayburn BK et al. The safety of treprostinil sodium therapy in cirrhosis-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A277.
29. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30(6):1096-1102.

30. Segal ES, Valette C, Oster L et al. Risk management strategies in the postmarketing period : safety experience with the US and European bosentan surveillance programmes. *Drug Saf* 2005; 28(11):971-980.
31. Hoepfer MM, Halank M, Marx C et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(3):502-508.
32. Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4):441-447.
33. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA et al. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(10):1626-1631.
34. Galie N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3):529-535.
35. Treiber G, Csepreghi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis* 2005; 23(1):6-10.
36. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2148-2157.
37. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28(3):563-567.
38. Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. *Liver Transpl* 2009;15:30-36.
39. Hemnes AR, Robbins IM. Sildenafil monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:15-19.
40. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-522.
41. Saner FH, Nadalin S, Pavlakovic G et al. Portopulmonary hypertension in the early phase following liver transplantation. *Transplantation* 2006; 82(7):887-891.
42. Sussman N, Kaza V, Barshes N et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006; 6(9):2177-2182.
43. Mair P, Kaehler CH, Pomaroli A et al. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(4):513-518.
44. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999; 67(8):1087-1093.
45. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008; 85(4):524-531.





## Septostomía Interauricular

TOMÁS PULIDO ZAMUDIO, JULIO SANDOVAL ZÁRATE

### Introducción

En los últimos años, el manejo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha sufrido cambios importantes. Recientemente se han identificado al menos tres mecanismos importantes que contribuyen a la disfunción endotelial y en base a esto, se han desarrollado nuevos medicamentos que incluyen prostanoides, bloqueadores de los receptores de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5.<sup>1-3</sup> Estos fármacos han demostrado su efectividad al incrementar la capacidad para realizar ejercicio, detener el tiempo hacia el deterioro clínico y mejorar la calidad de vida, sin embargo el impacto real de estos fármacos en la supervivencia no es claro.<sup>4,5</sup> A pesar de los avances en su tratamiento, la HAP continúa siendo una enfermedad progresiva e incurable donde el alto costo de los nuevos fármacos limita su uso, sobre todo en países en vías de desarrollo.

Es importante señalar que el pronóstico de los pacientes con HAP depende de la presencia de disfunción ventricular derecha (DVD).<sup>6,7</sup> La septostomía

interauricular (SIA) es un método invasivo que permite aliviar la sobrecarga de presión del ventrículo derecho y, además, mejorar los síntomas de los pacientes con HAP. En las siguientes páginas revisaremos los antecedentes e indicaciones de este procedimiento.

### La disfunción ventricular derecha como determinante de supervivencia en hipertensión arterial pulmonar.

El ventrículo derecho (VD) es una cavidad de paredes delgadas y gran distensibilidad diseñada para manejar volumen. Sus funciones primordiales son mantener un retorno venoso adecuado y proveer una precarga adecuada al ventrículo izquierdo. Aunque una sobrecarga de presión ocasionará invariablemente fallo ventricular derecho, si ésta se instala de forma gradual, el VD desarrolla mecanismos de compensación (como hipertrofia) que le permiten mantener su función por largo tiempo. Se ha demostrado de una forma muy clara la

asociación de DVD y mortalidad en pacientes con HAP idiopática. Los parámetros hemodinámicos que reflejan fallo cardiaco derecho como bajo gasto cardiaco y aumento de la presión en aurícula derecha se asocian a pobre pronóstico.<sup>6,7</sup> De acuerdo al registro de hipertensión pulmonar primaria de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos<sup>6</sup>, pacientes que tuvieron una presión auricular derecha mayor de 20 mmHg y un índice cardiaco menor a 2 L/min/m<sup>2</sup> tuvieron una mayor mortalidad al compararse con pacientes que tuvieron una presión auricular menor de 10 mmHg y un índice mayor a 4 L/min/m<sup>2</sup>. Igualmente, marcadores clínicos (clase funcional IV, síncope y signos de congestión venosa sistémica) y bioquímicos (péptidos natriuréticos) se han asociado también con un mayor riesgo de muerte. McLaughlin y cols.<sup>8</sup> y Sitbon y cols.<sup>9</sup> encontraron que la supervivencia de pacientes con HAP idiopática está fuertemente relacionada a la clase funcional, incluso después del inicio de terapia farmacológica específica. Fijalkowska y cols.<sup>10</sup> mostraron que pacientes con niveles séricos de pro-péptido natriurético cerebral (pro-BNP) mayor a 1400 pg/ml tienen peor pronóstico que pacientes con niveles de pro-BNP menores y, recientemente, un estudio demostró la disminución de los niveles de BNP en 5 pacientes después de la realización de SIA.<sup>11</sup> La aparición de DVD y fallo, sin embargo, es muy variable. Para un mismo nivel de presión pulmonar un paciente puede tener manifestaciones clínicas francas de DVD mientras que otro no. Los mecanismos que llevan a la aparición de DVD no son del todo claros, sin embargo existen varias hipótesis que podrían explicar la aparición de fallo ventricular derecho en la sobrecarga crónica de presión: isquemia<sup>12</sup>, sobre-estimulación adrenérgica<sup>13</sup>, sobrecarga de volumen y alteración en la expresión de ciertos genes.<sup>14</sup>

Gómez y cols.<sup>12</sup> demostraron la presencia de isquemia ventricular derecha evaluada por medio de perfusión miocárdica en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Encontraron una correlación significativa con la presión de aurícula derecha, presión telediastólica del

VD y la saturación venosa mixta de oxígeno. Por otro lado, los pacientes que no tuvieron isquemia por este método tampoco tuvieron evidencia hemodinámica de DVD. Los mecanismos que desencadenan la isquemia en la sobrecarga crónica de presión no han sido bien estudiados aunque se cree que la microcirculación juega un papel importante. La respuesta del ventrículo derecho al aumento de la presión es la aparición de hipertrofia de sus paredes para tratar de compensar el incremento en la tensión de la pared. Al existir hipertensión severa del VD, la presión transmural y la presión de perfusión coronaria también se incrementan limitando el flujo coronario del VD a la diástole.<sup>15</sup> Existe también como mecanismo de compensación dilatación epicárdica, sin embargo ésta no es proporcional a la hipertrofia, por lo que la isquemia puede empeorar.<sup>16</sup>

Hay evidencia de una sobrestimulación simpática excesiva en pacientes con HAP, la cual puede contribuir a la aparición de fallo del VD. Bristow y cols<sup>13</sup>, encontraron una disminución en la expresión de receptores  $\beta$ -1 en pacientes con hipertensión pulmonar primaria e insuficiencia cardiaca debida a sobrestimulación simpática, lo que disminuye la contractilidad miocárdica intrínseca y la reserva del VD. Por otro lado, también se ha descrito una elevación en los niveles de catecolaminas circulantes en pacientes con fallo cardiaco asociado a hipertensión pulmonar primaria que disminuyen después del tratamiento con digoxina.<sup>17</sup> Recientemente, se encontró que la septostomía interauricular disminuye la sobrestimulación simpática, lo que significa un efecto beneficioso en el VD<sup>18</sup>, aunque el beneficio a largo plazo de esta disminución en el tono simpático debe aún determinarse.

Bristow y cols.<sup>14</sup> sugieren que la sobrecarga crónica de presión produce alteraciones en la expresión de ciertos genes que desencadenan disfunción ventricular derecha. De acuerdo a estos autores, la presencia de ciertos polimorfismos genéticos permite disminuir la tensión y modificar la hipertrofia de la pared para permitir una mejor adaptación a la sobrecarga de presión. Uno de estos polimorfismos genéticos descritos

es el del gen que codifica para la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Pacientes con HAP que presentan una doble delección en este gen (DD, prevalencia de 50%), tienen una presión auricular derecha menor y un mayor gasto cardíaco (es decir, una mejor función ventricular derecha), para un mismo nivel de pulmonar comparado con aquellos pacientes que tienen un genotipo no-DD<sup>19,20</sup>.

El tratamiento farmacológico de la DVD es básicamente sintomático e incluye el uso de diuréticos para disminuir la congestión venosa sistémica y digital, que además de ser un inotrópico puede controlar la frecuencia cardíaca en presencia de arritmias supraventriculares. El manejo con terapia específica para HAP ha evidenciado una regresión en el remodelado ventricular a corto y largo plazo<sup>21,22</sup>. Sin embargo, al no estar claramente identificado el mecanismo por el que se produce el fallo ventricular derecho, las opciones terapéuticas son limitadas y es aquí donde creemos que la septostomía interauricular juega un papel fundamental en pacientes con HAP refractaria al tratamiento médico.

## Historia de la septostomía.

En 1964, Austen y cols.<sup>23</sup> plantearon por primera vez el beneficio de crear una comunicación interauricular como tratamiento para la hipertensión pulmonar. En un modelo canino de hipertensión pulmonar tanto aguda como crónica, los autores demostraron una mejoría en la hemodinámica y supervivencia de los animales al crear un orificio en el septum interauricular. En 1966, Rashkind y cols.<sup>24</sup> describen la septostomía con balón para tratamiento de niños con transposición de los grandes vasos y atresia mitral o pulmonar con el fin de aumentar el flujo sanguíneo hacia los pulmones. En 1978, Park y cols.<sup>25</sup> describen la utilidad de la septostomía con navaja en este mismo grupo de pacientes, lo que da lugar a la publicación de un estudio multicéntrico en 1982.<sup>26</sup> En 1983,

Rich y Lam<sup>27</sup> son los primeros en utilizar la septostomía con balón-navaja como tratamiento paliativo en un paciente con hipertensión pulmonar primaria refractaria a tratamiento médico. Posteriormente, Nihill y cols.<sup>28</sup> y Kerstein y cols.<sup>29</sup> mostraron que este procedimiento podía ser utilizado con seguridad y ser efectivo en pacientes con HAP.

## Fundamento para la realización de la septostomía interauricular en HAP.

Como se mencionó previamente, el pronóstico de los pacientes con HAP depende de la aparición de DVD, la presencia de datos clínicos de fallo derecho y síncope recurrente aumentan la mortalidad. Desde hace tiempo se sabe que aquellos pacientes con HAP que tienen un foramen oval permeable viven más que los que no lo tienen.<sup>6,7</sup> Por otro lado, pacientes con Síndrome de Eisenmenger tienen mejor supervivencia y menos manifestaciones de DVD que los pacientes con HAP idiopática a pesar de tener los mismos niveles de presión arterial pulmonar.<sup>30</sup> El referido estudio de Austen y col.<sup>23</sup> mostró que en un modelo canino de hipertensión pulmonar, la creación de un defecto interatrial incrementaba el gasto cardíaco sistémico particularmente durante el ejercicio. Debido a lo anterior, es lógico pensar que la creación de un defecto en el septum interatrial en pacientes con hipertensión arterial pulmonar tendría los siguientes efectos: 1. Descomprimir a la aurícula y ventrículo derechos y 2. Producir un cortocircuito veno-arterial (derecha-izquierda) que permita incrementar la precarga ventricular izquierda, mejorando el gasto cardíaco sistémico y el transporte de oxígeno a los tejidos.<sup>23,27</sup>

## Experiencia clínica.

No existen estudios clínicos controlados que evalúen la eficacia de la SIA en pacientes con hipertensión ar-

terial pulmonar por lo que la mayor parte del conocimiento con respecto a su eficacia y seguridad, se deriva de estudios pequeños y descripciones de casos. A pesar de esto, la realización del procedimiento se ha incrementado con el tiempo (Figura 1). Es así como en el tercer simposio mundial sobre hipertensión pulmonar llevado al cabo en Venecia, Italia, en 2003, se presenta por primera vez el algoritmo de tratamiento para pacientes con HAP donde se incluye a la SIA como opción paliativa en aquellos pacientes refractarios a tratamiento médico o como puente para trasplante pulmonar.<sup>31</sup>

De acuerdo al consenso de expertos del cuarto simposio sobre hipertensión pulmonar<sup>32</sup>, hasta el año 2008 se habían reportado 223 procedimientos en la literatura mundial, de los cuales un 82% fueron realizados en pacientes con HAP idiopática con una clase funcional de la OMS/NYHA promedio  $3.56 \pm 04$ . Las indicaciones principales para la realización de la septostomía fueron insuficiencia cardíaca congestiva

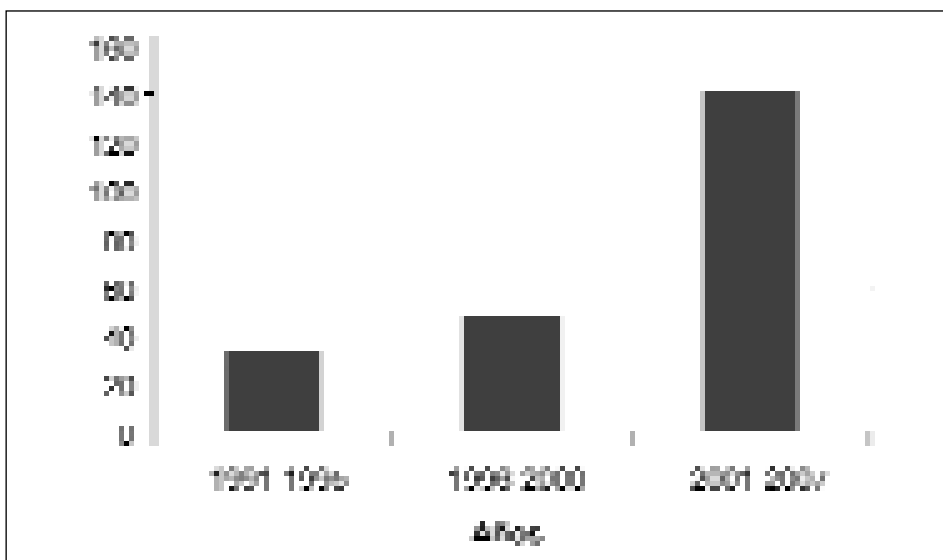
(42.5%), síncope (38%) o ambos (19.4%). Noventa y seis pacientes en los que se realizó la SIA, se encontraban recibiendo terapia farmacológica específica sin una respuesta adecuada.

En este consenso se describen las indicaciones actuales para la realización de SIA<sup>32</sup>:

1. Fracaso en la terapia farmacológica máxima con presencia de fallo ventricular derecho y/o síncope recurrente.
2. Como puente para el trasplante.
3. Cuando no existe otra opción terapéutica.

## Técnicas empleadas.

Existen dos técnicas para realización de septostomía auricular: septostomía con catéter balón-navaja (SABN) y septostomía con balón y dilatación gradual (SABD). En la SABN se utiliza un catéter-navaja de Park para cortar el septum interauricular y aunque en el primer reporte



**Figura 1.** Número de procedimientos de septostomía interauricular de 1991 a 2007. La cantidad de procedimientos se ha incrementado, sobre todo a partir del año 2002 cuando en el Simposio Internacional de Venecia se coloca a la septostomía dentro del algoritmo de tratamiento (ver texto).

de SABN, la paciente falleció a las 24 horas de realizado el procedimiento por edema pulmonar e hipoxemia refractaria<sup>27</sup>, estudios subsecuentes han demostrado la efectividad de este procedimiento.<sup>28,29</sup>

En la SABD, el orificio del septum se hace con una aguja de Brockenbrough y posteriormente se utilizan balones de diferente tamaño para realizar una dilatación progresiva y paso a paso. Al momento de evaluar al paciente para el procedimiento se debe asegurar una saturación en reposo mayor a 90% y un hematocrito mayor a 35% para poder optimizar el transporte de oxígeno. La función del ventrículo izquierdo debe estar preservada (como es el caso en la mayoría de los pacientes con HAP) para evitar hipertensión venocapilar pulmonar y edema con la sobrecarga de volumen. Si la situación del paciente lo permite el procedimiento deberá realizarse sin oxígeno suplementario ya que la saturación arterial es una variable importante para determinar el tamaño final del orificio. La técnica de la SABD ha sido descrita previamente.<sup>33-35</sup> Brevemente, se colocan dos introductores en la vena, el proximal se utilizará para la septostomía y el distal para la medición de las presiones derechas (catéter de flotación o catéter de Cournard), además se coloca un introductor en la arteria femoral para la realización del cateterismo izquierdo. A continuación se miden las presiones basales derechas e izquierdas y saturaciones de oxígeno arterial y venosa mixta. Utilizando las técnicas convencionales se realiza la punción septal con un introductor de Mullins y la aguja de Brockenbrough, una vez retirada la aguja se mide la presión de la aurícula izquierda y se pasa una guía de Inoue hasta esta cavidad (Figura 2A). La dilatación inicial se realiza con un dilador de Inoue (4 mm de diámetro) (Figura 2B) y posteriormente con balones de 8, 12 y 16 mm (Figura 2C). Se recomienda esperar aproximadamente 3 minutos en cada paso y antes de la siguiente dilatación para tener un estado estable. En estado estable y antes de proceder a la siguiente dilatación, se medirá la presión telediastólica del ventrículo izquierdo (PTDVI) y la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>). El tamaño del orificio

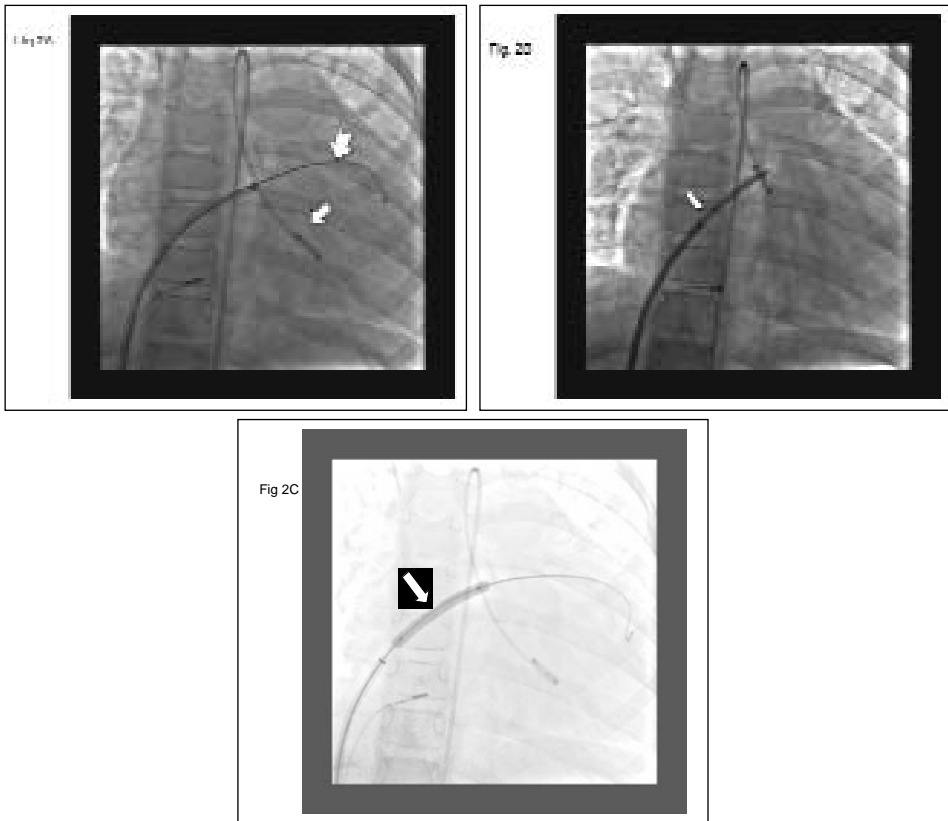
final deberá individualizarse y será determinado dependiendo de una o más de las siguientes variables: cuando la PTDVI se acerque a 18 mmHg; cuando la SaO<sub>2</sub> caiga alrededor de 80%; o cuando se halla dilatado el orificio a 16 mm. Estos criterios disminuyen la incidencia de hipoxemia refractaria y edema pulmonar por una excesiva sobrecarga de volumen hacia el VI. Una vez alcanzada la dilatación final se toman trazos de presiones derechas e izquierdas y determinación de gasto cardiaco. Los pacientes deberán ser monitorizados en una unidad de terapia intensiva por lo menos durante 48 horas. Deberán mantenerse con oxígeno suplementario en posición semi-fowler (30-45°), evaluando la necesidad de transfusión de concentrados eritrocitarios para optimizar el transporte de oxígeno a los tejidos. El ecocardiograma permite evaluar la magnitud de la sobrecarga ventricular izquierda y el diámetro del orificio después del procedimiento que deberá ser aproximadamente un 20% más pequeño que el diámetro utilizado para la dilatación máxima.

Una de las complicaciones de la septostomía auricular es el cierre espontáneo del defecto, por lo que recientemente se han reportado variaciones en la técnica de SABD que incluyen colocación de dispositivos Amplatzer fenestrados o stents en forma de mariposa para mantener permeable el orificio.<sup>36,37</sup>

Aunque la técnica de SABD es la más utilizada en el mundo, la decisión de utilizar ésta o la SABN dependerá de la experiencia que se tenga en el centro. La mortalidad del procedimiento dentro de las primeras 24 horas se ha reportado en 7.1% y en 14.8% en seguimiento a un mes<sup>32</sup>. Las variables asociadas a una mayor mortalidad a un mes de seguimiento posterior al procedimiento se muestran en la tabla 1. Dentro de las causas principales de mortalidad relacionada al procedimiento se encuentran hipoxemia refractaria, progresión de insuficiencia cardiaca derecha y complicaciones propias de la SIA.<sup>32</sup>

En un análisis de 128 pacientes presentado en el cuarto simposio sobre hipertensión pulmonar en Dana





**Figura 2.** Septostomía interauricular. A) Paso de la guía de Inoue hasta aurícula izquierda (flecha grande) una vez realizada la punción con la aguja de Brockenbrough. Se observa un catéter tipo pigtail en ventrículo izquierdo (flecha pequeña); B) Dilatador de Inoue (4 mm) (flecha); y C) Dilatación con balón (flecha).

Point, California, la supervivencia promedio después de la SIA (excluyendo las muertes relacionadas al procedimiento) fue de 63.1 meses (Figura 3).<sup>32</sup> La mortalidad antes de la SIA se asoció con la edad (RR: 1.026;  $p < 0.021$ ), con diagnóstico de HAP asociada a colagenopatías (RR: 5.56), presión auricular derecha basal (RR: 1.08); presión auricular derecha mayor de 20 mmHg (RR: 3.58), y presión AD después del procedimiento (RR: 1.08). El índice cardiaco antes y después de la septostomía tuvo un efecto protector contra el riesgo de muerte (HR: 0.32 y 0.24, respectivamente). El transporte sistémico de oxígeno basal también tuvo un efecto protector contra riesgo de muerte (RR: 0.99).<sup>32</sup>

La mortalidad después del procedimiento (exceptuando las muertes relacionadas al mismo) se relacionó con una mayor edad (RR: 1.04;  $p < 0.001$ ), diagnóstico de esclerodermia (RR: 8.32;  $p < 0.004$ ), clase funcional de la NYHA (RR: 4.71;  $p < 0.0001$ ), Clase III y IV de la NYHA (RR: 6.24;  $p < 0.009$ ), índice cardiaco (RR: 0.179;  $p < 0.002$ ), presión de aurícula derecha (RR: 0.737;  $p < 0.005$ ), y transporte sistémico de oxígeno (RR: 0.99;  $p < 0.002$ ).<sup>32</sup> Debido a esto, actualmente se recomienda que la SIA se realice en centros que cuenten con una experiencia suficiente tanto en cardiología intervencionista como en el manejo de hipertensión pulmonar.

**Tabla 1. Variables asociadas con mortalidad a 1 mes de seguimiento (análisis univariado)**

Variable	Riesgo relativo (95% IC)	p <
PAD > 20 mmHg	30.5 (3.8 – 244)	<b>0.001</b>
Clase funcional NYHA	8.53 (0.89 – 81.2)	<b>0.062</b>
ICD	5.97 (0.75 – 47.2)	0.089
Diagnóstico de Colagenopatía	3.18 (0.67 – 14.9)	<b>0.143</b>
PADm, mmHg	1.19 (1.1 – 1.29)	<b>0.0001</b>
Tipo de septostomía, navaja	1.19 (0.30 – 4.6)	0.800
Edad > 18 años	1.12 (0.29 – 4.34)	0.865
PAlm, mmHg	1.11(0.86 – 1.43)	0.420
RVPI basal, U/ m2	1.04 (0.98 – 1.09)	0.148
PAPm, mmHg	1.01(0.98 – 1.05)	0.321
Edad, años	0.99 (0.96 – 1.03)	0.966
SaO2% basal	0.97 (0.83 – 1.14)	0.773
PASm, mmHg	0.96 (0.92 – 1.01)	0.148
SaO2% después del procedimiento	0.90 (0.84 – 0.96)	<b>0.001</b>
Sexo, femenino	0.73 (0.18 – 2.8)	0.635
IC basal, L/min/ m2	0.38 (0.09 – 1.6)	0.189
Síncope	0.14 ( 0.03 – 0.66)	<b>0.013</b>

Abreviaturas: PAD= presión de aurícula derecha; NYHA= New York Heart Association; ICD= insuficiencia cardíaca derecha; PADm= presión media de aurícula derecha; PAlm= presión media de aurícula izquierda; RVPI= resistencia vascular pulmonar indexada; PAPm= presión media de arteria pulmonar; SaO2%= saturación arterial de oxígeno; PASm= presión arterial sistémica media; IC= índice cardíaco. (Modificado de Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54: S67-S77)

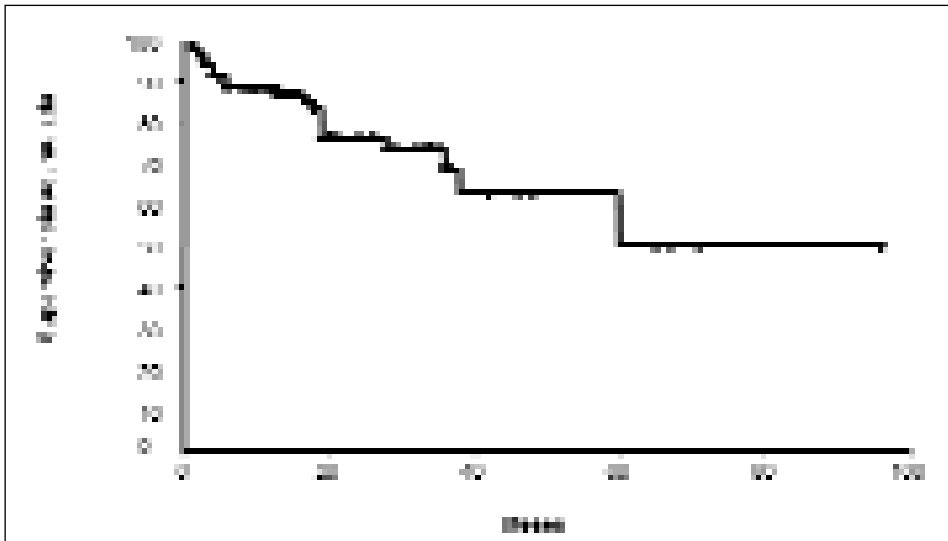
## Efectos inmediatos.

Cuando la SIA es exitosa existen cambios hemodinámicos importantes. En el análisis individual de 117 pacientes antes y después del procedimiento, se encontró una disminución en la presión de la aurícula derecha (de  $14.6 \pm 8$  a  $11.6 \pm 6.3$  mmHg,  $p < 0.0001$ ), en la  $SaO_2$  (de  $93.3 \pm 4.1$  a  $83 \pm 8.5\%$ ) y en la clase funcional de la OMS (de  $3.49 \pm 0.6$  a  $2.1 \pm 0.7$ ); acompañándose de un aumento en la presión de la aurícula izquierda (de  $5.7 \pm 3.3$  a  $8.1 \pm 4.0$  mmHg,  $p < 0.0001$ ) y en el índice cardiaco (de  $2.04 \pm 0.69$  a  $2.62 \pm 0.84$  L/min/m<sup>2</sup>).<sup>32</sup> Esta mejoría hemodinámica depende de la presión auricular derecha (PAD) basal. En pacientes con una PAD  $> 20$  mmHg (donde la mortalidad es más alta), la PAD y la  $SaO_2$  disminuyeron 25% y 14.5% respectivamente y el IC aumentó 38%, mientras que en los pacientes con una PAD menor de 10 mmHg los cambios no fueron significativos (10.6% con respecto al valor basal), sin embargo sí existió un incremento importante en el índice cardiaco de 22.5%. Los pa-

cientes con una PAD entre 11 y 20 mmHg tuvieron una respuesta intermedia con un aceptable riesgo-beneficio (Tabla 2).<sup>32</sup> Entre los mecanismos responsables de la mejoría clínica y hemodinámica se encuentran la descompresión del ventrículo derecho, el aumento del gasto cardiaco y del transporte de oxígeno.

## Efectos a largo plazo.

Dos estudios han evaluado los cambios hemodinámicos en un seguimiento promedio de dos años con cateterismo derecho, encontrado un incremento en el IC y disminución en la PAD.<sup>29,38</sup> De igual forma, en un seguimiento a seis meses con ecocardiografía, se encontró una importante disminución en las áreas de la aurícula y ventrículo derechos.<sup>39</sup> La función sistólica del VD, valorada por el cambio porcentual en área y por los cambios en la movilidad global de la pared ventricular, también mejora, particularmente en los pacientes que tenían mayor depresión de la función



**Figura 3.** Supervivencia acumulada (estimación Kaplan-Meier) de 128 pacientes sometidos a septostomía interauricular que contaban con datos completos. El promedio de seguimiento fue de 63.1 meses. Datos presentados en el Cuarto Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, Dana Point, Cal. 2008.

sistólica del VD antes del procedimiento. Al disminuir la poscarga del ventrículo derecho, disminuye la tensión de su pared y la presión intracavitaria (de acuerdo a la ley de Laplace) con lo que mejora la isquemia.<sup>39</sup> Al actualizar la supervivencia de una serie de enfermos reportada previamente<sup>33</sup>, Sandoval y cols.<sup>34</sup> encontraron que después de 5 años la supervivencia disminuía considerablemente probablemente en relación a la progresión de la enfermedad vascular pulmonar que generalmente se manifiesta por la rea-

parición de disnea y cianosis como consecuencia del aumento en el cortocircuito derecha-a-izquierda.

El pronóstico post-septostomía en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa y fallo ventricular derecho parece, al menos, similar al observado con la terapia farmacológica específica. Dado que muchos de estos pacientes reciben medicamentos antes y después del procedimiento, es difícil separar los beneficios individuales. Sin embargo, parece que la combinación de fármacos y la SIA tienen un efecto sinérgico en la

**Tabla 2. Efectos hemodinámicos de la septostomía de acuerdo a la presión auricular derecha basal.**

Variable	PAD < 10 mmHg (n = 42)			PAD = 11 – 20 mmHg (n = 49)			PAD > 20 mmHg (n = 26)		
	Antes	Después	p<	Antes	Después	p<	Antes	Después	p<
PADm, mmHg	6.6 ± 2.4	5.9 ± 3.2	0.214	14.8 ± 2.8	11.9 ± 3.5	0.000	26.6 ± 4.4	19.9 ± 3.8	0.0001
PAPm, mmHg	62 ± 16	64 ± 19	0.329	66.4 ± 17	66.4 ± 16	1.000	63.4 ± 20	67.5 ± 20	0.102
PAIm, mmHg	5.0 ± 2.7	6.8 ± 2.4	0.005	5.3 ± 3.6	7.8 ± 4.5	0.000	7.9 ± 3.0	10.9 ± 4.0	0.029
SaO2 %	93.8 ± 4	85.8 ± 7	0.000	93.0 ± 4.0	82.8 ± 7.2	0.000	93.1 ± 4.3	78.6 ± 10.3	0.0001
IC, L/min/m <sup>2</sup>	2.36 ± 0.58	2.89 ± 0.72	0.000	2.04 ± 0.71	2.65 ± 0.96	0.000	1.55 ± 0.49	2.14 ± 0.56	0.0001
PASm, mmHg	83 ± 15	83 ± 13	0.931	84.5 ± 14	88.8 ± 15	0.065	78 ± 20	81 ± 18	0.254
Clase NYHA	3.25 ± 0.64	2.00 ± 0.65	0.000	3.63 ± 0.49	2.21 ± 0.78	0.000	3.71 ± 0.49	2.00 ± 0.0	0.0001

Abreviaturas. PAD= presión de aurícula derecha; PADm= presión media de aurícula derecha; PAPm= presión arterial pulmonar media; PAIm= presión media de aurícula izquierda; SaO2%= saturación arterial de oxígeno; IC= índice cardiaco; PASm= presión arterial sistémica media; NYHA= New York Heart Association. (Modificado de Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54: S67-S77)

supervivencia de pacientes con HAP, lo que tendrá que demostrarse en futuras investigaciones.

En resumen, la SIA es un procedimiento útil para mejorar la disfunción ventricular derecha en pacientes con HAP. El procedimiento mejora la hemodinámica,

la calidad de vida y la supervivencia en estos pacientes. Realizado en centros que cuentan con la experiencia suficiente es un método efectivo y seguro. En la tabla 3 se muestran las recomendaciones de los expertos para disminuir el riesgo de mortalidad en la septostomía interauricular<sup>32</sup>.

### **Tabla 3. Recomendaciones para minimizar la mortalidad asociada a la septostomía interauricular**

Realizarla sólo en centros con experiencia en hipertensión pulmonar

Ausencia de contraindicaciones para SIA como fallo ventricular derecho, PADm > 20 mmHg, RVPi indexada > 55 U/m<sup>2</sup>, saturación arterial en reposo < 90% al aire ambiente y PTDVI o PAI > 18 mmHg.

Optimizar la función cardíaca antes del procedimiento, mejorar la presión de llenado del VD, soporte inotrópico adicional si es necesario.

Durante el procedimiento:

Oxígeno suplementario

Sedación apropiada para prevenir ansiedad

Monitorizar variables (PAI, SaO<sub>2</sub>%, y PADm)

Individualizar el orificio para obtener < 10% de caída en la saturación de O<sub>2</sub>.

Después del procedimiento: optimizar el transporte de oxígeno con transfusión de concentrados eritrocitarios o eritropoietina antes y después.

---

Abreviaturas. SIA=septostomía interauricular PADm = presión media de aurícula derecha; RVPi = resistencia vascular pulmonar indexada, PTDVI= presión telediastólica del ventrículo izquierdo; PAI= presión de aurícula izquierda; SaO<sub>2</sub>% = saturación arterial de oxígeno. (Modificado de Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Inter-ventricular and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S67-S77).

## Bibliografía

1. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334:296–302.
2. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346: 896–903.
3. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148–2157.
4. Macchia A, Marchioli R, Marfisi RM, Scarano M, Levantisi G, Tavazzi L, Tognoni G. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: A clinical condition looking for drugs and research methodology. *Am Ht J*. 2007;153:1037–1047.
5. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
6. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343–349
7. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994;89: 1733-1744.
8. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002 Sep 17;106:1477-82.
9. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002 Aug 21;40:780-8.
10. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006 May;129:1313-21.
11. O'Byrne ML, Rozenweig ES, Barst RJ. The effect of atrial septostomy on the concentration of brain-type natriuretic peptide in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Cardiol Young* 2007; 17: 557-59.
12. Gómez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1137-42.

13. Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest* 1992;89:803-15.
14. Bristow MR, Zisman LS, Lowes BD, et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114 :101S-106S.
15. Bache RJ. Effects of hypertrophy on the coronary circulation. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;30:403-40.
16. Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE. Phasic right coronary artery blood flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. *Circ Res* 1976 Dec;39:760-6.
17. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*. 1998;114:787-92.
18. Ciarka A, Vachièry JL, Houssière A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007;131:1831-7.
19. Abraham WT, Reynolds MV, Gottschall B. et al. Importance of angiotensin-converting enzyme in pulmonary hypertension. *Cardiology*. 1995;86 Suppl 1:9-15.
20. Pulido T, Massó F, Bautista E, et al. The angiotensin-converting enzyme (ACE) DD genotype in Hispanic patients with primary primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A99.
21. Hinderliter AL, Willis W, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1997; 95: 1479-86.
22. Galiè N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003 ;16:1380-6.
23. Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 448-55.
24. Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196: 991-92.
25. Park SC, Neches WH, Zuberbuhler JR, et al. Clinical use of blade atrial septostomy. *Circulation* 1978;58:600-6.
26. Park SC, Neches WH, Mullins CE, et al. Blade atrial septostomy: collaborative study. *Circulation* 1982;66:258-66.
27. Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 15;5:1560-1.

28. Nihill MR, O'Laughlin MP, Mullins CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24:166-72.
29. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995 1;91:2028-35.
30. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, Trulock EP. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant*. 1996;15: 100-5.
31. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 16:73S-80S.
32. Keogh AM, Mayer E, Benza RL, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 30:S67-77.
33. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:297-304.
34. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:547-60.
35. Rothman A, Beltran D, Kriett JM, Smith C, Wolf P, Jamieson SW. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993;125:1763-6.
36. Fraise A, Chetaille P, Amin Z, Rouault F, Humbert M. Use of Amplatzer fenestrated atrial septal defect device in a child with familial pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2006;27:759-62
37. Girona J, Gran F, Gracia B, Marti G. Percutaneous double stent atrial septostomy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;69:227-30
38. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007;153:779-84.
39. Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Tazar JI et al. Echocardiographic evaluation of patients with pulmonary hypertension before and after atrial septostomy. *Echocardiography* 1999;16:625-634.



