

Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

ISABEL BLANCO

Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria, Hospital Clínic.
Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS);
Universitat de Barcelona; Barcelona, España;

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES); Madrid, Spain.

iblanco2@clinic.ub.es

RESUMEN

En la EPOC las alteraciones en la estructura de los vasos son muy prevalentes y las anomalías en su función perjudican el intercambio de gases y pueden dar lugar a hipertensión pulmonar (HP); una complicación frecuente, sobre todo en la enfermedad avanzada. La presencia de HP se asocia a mayor mortalidad y peor evolución clínica. Por lo general es de leve a moderada intensidad y progresa lentamente. Sólo un subgrupo reducido de pacientes (3-5%) presenta una HP grave, con PAP>35 mmHg y/o índice cardíaco bajo.

Los pacientes que presentan síntomas mayores de los esperados por el deterioro del flujo aéreo deben ser evaluados mediante ecocardiografía, aunque el rendimiento diagnóstico de ésta es menor que en otras formas de HP; y su confirmación requiere un cateterismo derecho. El tratamiento de elección de los pacientes con EPOC e HP que están hipoxémicos es la oxigenoterapia continua domiciliaria. Los vasodilatadores convencionales o los fármacos específicos de hipertensión arterial pulmonar no se recomiendan en pacientes con EPOC leve o moderada porque pueden perjudicar el intercambio gaseoso y por su falta de eficacia demostrada en ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, los pacientes con EPOC e HP grave deberían ser incluidos en ensayos clínicos en centros de referencia de HP.

Palabras claves: circulación pulmonar, remodelado vascular, enfermedades obstructivas, hipoxia, fármacos específicos de hipertensión arterial pulmonar.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo que resulta de un proceso inflamatorio de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. Junto a las importantes anomalías que tienen lugar en las estructuras bronquiales y alveolares, los cambios en los vasos pulmonares también representan un componente crucial de la enfermedad. Las alteraciones en la estructura de los vasos y las anomalías

en su función perjudican el intercambio de gases y pueden dar lugar a hipertensión pulmonar (HP), complicación relevante en la historia natural de la enfermedad, por su prevalencia y porque condiciona una reducción de la supervivencia y un peor curso clínico.

Los mecanismos causales y patogénicos responsables de las anomalías vasculares pulmonares en la EPOC han sido ampliamente investigados en los últimos años. Los estudios en cohortes humanas y en modelos experimentales han revelado un papel crucial del daño endotelial

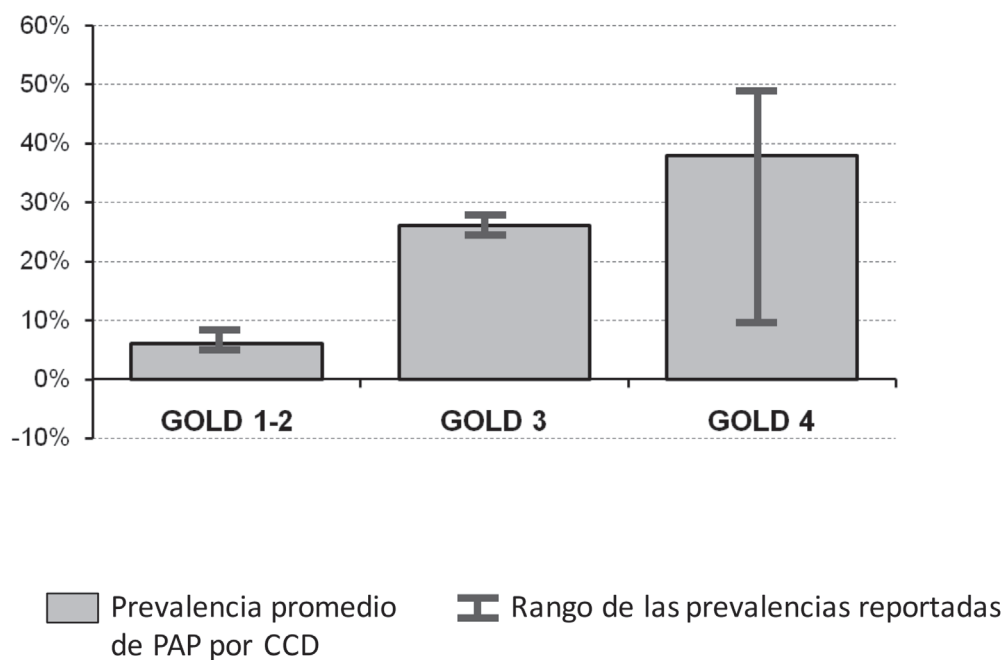


Figura 1. Prevalencia de hipertensión pulmonar definida por una presión media de la arteria pulmonar (PAP) ≥ 25 mmHg y evaluada por cateterismo cardíaco derecho (CCD), de acuerdo con la clasificación GOLD de la EPOC (Datos obtenidos de las referencias 4 a 8).

Terminología	Hemodinámica (cateterismo cardíaco derecho)
EPOC <u>sin</u> HP	PAP <25 mmHg
EPOC <u>con</u> HP	PAP ≥ 25 mmHg (con O ₂ si precisa)
EPOC con <u>HP grave</u>	PAP ≥ 35 mmHg (con O ₂ si precisa) o PAP ≥ 25 mmHg con IC bajo (<2 L/min/m ²)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HP: hipertensión pulmonar; PAP: presión arterial pulmonar; IC: índice cardíaco.

Tabla I: Clasificación hemodinámica de la hipertensión pulmonar en la EPOC

en la patogenia de la HP en la EPOC. Se ha identificado productos del humo del cigarrillo como factores principales en el inicio de anomalías vasculares pulmonares. Estas observaciones han coincidido con el desarrollo de fármacos dirigidos a contrarrestar el desequilibrio de mediadores vasodilatadores/vasoconstrictores derivados del endotelio y que han demostrado ser de gran eficacia en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP).

En esta revisión se recapitulan los conocimientos actuales sobre el impacto clínico de las anomalías vasculares pulmonares en la EPOC, se examinan sus potenciales mecanismos y agentes causales y se discuten los resultados de estudios recientes con agentes moduladores del endotelio en esta condición.

Impacto clínico de la hipertensión pulmonar en la EPOC

1. Prevalencia

La HP se define por el aumento anormal de la presión arterial pulmonar (PAP). A pesar de que el límite superior de la normalidad de la PAP media es de 20 mmHg^{1,2}, las guías clínicas actuales definen la HP como PAP media ≥ 25 mmHg³. La evaluación de la PAP requiere cateterismo cardíaco derecho. En la EPOC, la mayoría de los estudios hemodinámicos que involucran un gran número de sujetos se han realizado en pacientes con enfermedad avanzada (Estadio 4 de la Iniciativa Global para la clasificación de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD)),^{4,6} candidatos a trasplante pulmonar o a cirugía de reducción de volumen pulmonar. En este grupo la prevalencia de HP es más alta, afectando a más de un tercio de los pacientes (Figura 1).

Dos estudios recientes han reportado la prevalencia de HP en pacientes con enfermedad menos grave. En un estudio realizado en 98 pacientes, Hilde y colaboradores⁷ reportaron una prevalencia de HP de 5%, 27% y 53% en los estadios 2, 3 y 4 de la GOLD, respectivamente. Portillo y colaboradores⁸ en un estudio realizado en 139 pacientes con EPOC, informaron una prevalencia de HP de 7, 25 y 22% de los estadios GOLD 2, 3 y 4, respectivamente (Figura 1).

En la mayoría de los casos, la HP es de leve a moderada intensidad, con PAP < 35 mmHg; y en la EPOC, es poco frecuente que la HP sea grave. En un estudio retrospectivo realizado en 998 pacientes con EPOC, Chaouat y colaboradores⁹ identificaron sólo 27 pacientes con PAP > 40 mmHg; mientras que 16 de ellos tenían otra enfermedad que podría haber causado la HP, en 11 (1,1% de todo el grupo), la EPOC fue la única causa. El último grupo de pacientes tenía obstrucción moderada de las vías respiratorias (FEV1 50% del valor predicho), hipoxemia intensa, hipocapnia y muy baja capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). Thabut y colaboradores⁶ obtuvieron resultados similares e identificaron, en un análisis de conglomerados, un subgrupo de pacientes con EPOC caracterizado por deterioro moderado de la función pulmonar y niveles altos de PAP, junto con hipoxemia intensa. Estos hallazgos indican que hay un subgrupo reducido de pacientes con EPOC e HP grave, que comparten algunas características clínicas con la HAP idiopática¹⁰. La prevalencia de HP grave en la EPOC varía entre series, dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del nivel de la PAP usado para definirla, pero generalmente es menor del 5% de los casos.

Las guías actuales clasifican la HP asociada a la EPOC en tres grupos: EPOC sin HP, EPOC con HP y EPOC con HP grave (Tabla I)³. Este último grupo se define por una PAP media ≥ 35 mmHg y/o un índice cardíaco < 2 L/min/m² en base a la baja prevalencia de pacientes con estas características entre los pacientes con EPOC.

En los pacientes con enfermedad leve o moderada, la prevalencia de HP es baja^{7,8}. Sin embargo, en estos pacientes la HP puede no estar presente en reposo pero aparecer durante el ejercicio. Hilde y colaboradores⁷ demostraron que la mayoría de los pacientes con EPOC presentan respuestas hemodinámicas anormales durante el ejercicio, con un aumento de la PAP de magnitud similar en pacientes con y sin HP en reposo. En su estudio, el 58% de los pacientes sin HP en reposo desarrollaron aumentos anormales de PAP, según la relación aumento de PAP/aumento del gasto cardíaco⁷. Portillo y colaboradores⁸ mostraron un aumento anormal de la PAP durante el ejercicio en el 71% de los pacientes. Los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más propensos a desarrollar HP en reposo en los años posteriores¹¹. Por lo tanto, se debe prestar especial atención a estos pacientes, ya que pueden sufrir un mayor deterioro vascular pulmonar.

Pronóstico

Además, los signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha y los signos electrocardiográficos de hipertrofia ventricular derecha¹² o de sobrecarga auricular derecha¹³ son también predictivos de supervivencia. La presencia de HP es un fuerte predictor de mortalidad en la EPOC.

Además del valor pronóstico en relación a la supervivencia, la presencia de HP en la EPOC se asocia con una mala evolución clínica y un mayor uso de recursos sanitarios. Una PAP media >18 mmHg es uno de los mejores predictores de aumento de riesgo de hospitalización por exacerbación de la EPOC¹⁴. Además, Wells y colaboradores¹⁵ mostraron que el aumento del diámetro de la arteria pulmonar, evaluado por la relación arteria pulmonar/aorta (AP/Ao) >1 en la tomografía computarizada, se asociaba a futuros episodios de exacerbación que requerían hospitalización; y esta proporción superó a muchos factores de riesgo establecidos para la exacerbación. En consecuencia, los pacientes con EPOC con un lecho vascular pulmonar anormal podrían tener menor reserva funcional para superar los cambios que ocurren durante los episodios de exacerbación y tienen un mayor riesgo de hospitalización.

La HP en la EPOC progresa con el tiempo y su gravedad se correlaciona con el grado de obstrucción del flujo aéreo y el deterioro del intercambio de gases. La tasa de progresión de la HP es lenta, con un aumento medio de PAP de 0,6 mmHg por año¹⁰. Puesto que la PAP sólo está moderadamente elevada y su ritmo de progresión es lento, el ventrículo derecho (VD) tiene tiempo para adaptarse a un aumento tan modesto de la postcarga. Cuando la PAP está crónicamente elevada, el VD se dilata y ambos volúmenes, sistólico y diastólico, aumentan. El volumen sistólico del VD normalmente se mantiene estable, mientras que su fracción de eyección disminuye. Sin embargo, en pacientes clínicamente estables, la contractilidad del VD se encuentra dentro de los límites normales, independientemente del valor del PAP. La disminución de la contractilidad del VD en la EPOC sólo se ha observado durante los episodios de exacerbación en pacientes con edema periférico franco.

En la EPOC clínicamente estable, el edema periférico no es un signo de fracaso del VD, ya que podría estar pre-

sente en pacientes sin signos de reducción del gasto cardíaco¹⁰. En la EPOC, el edema periférico es el resultado de una compleja interacción entre los cambios hemodinámicos y el equilibrio entre el edema y los mecanismos de protección del edema. En pacientes con HP asociada e insuficiencia respiratoria crónica, tanto la hipoxemia como la hipercapnia agravan la congestión venosa al activar el sistema nervioso simpático, ya estimulado por la distensión de la aurícula derecha. La activación simpática disminuye el flujo plasmático renal, estimula el sistema renina-angiotensina-aldosterona y promueve la absorción tubular de bicarbonato, sodio y agua. La vasopresina también contribuye a la formación del edema y se libera cuando los pacientes se vuelven hiponatremicos y sus niveles plasmáticos aumentan en pacientes EPOC con hipoxemia e hipercapnia.

Mecanismos responsables de la hipertensión pulmonar en la EPOC

Los mecanismos subyacentes potenciales de HP en la EPOC incluyen: 1) aumento del tono vascular; 2) estrechamiento arterial debido al remodelado de la pared vascular; 3) área vascular pulmonar reducida en sección transversal; 4) trombosis; e 5) hiperviscosidad sanguínea. Estos diferentes mecanismos pueden concurrir en un mismo paciente y determinar la gravedad de la HP. Bajo estos mecanismos encontramos una serie de cambios biológicos, estructurales y funcionales que tienen lugar en los vasos pulmonares de los pacientes con EPOC.

1. Disfunción endotelial

Las células endoteliales desempeñan un papel crucial en la regulación de la homeostasis vascular¹⁶. En los vasos pulmonares, las células endoteliales contribuyen a la disminución del tono vascular¹⁷, regulan la adaptación de los vasos al aumento del flujo¹⁸ y modulan la vasoconstricción pulmonar hipóxica^{19,20}. Al igual que en otros hipertensos pulmonares, la disfunción endotelial de las arterias pulmonares desempeña un papel crucial en la patogenia de la HP en la EPOC. La disfunción endotelial de las arterias pulmonares se ha demostrado en diferentes grados de gravedad de la EPOC, tanto en pacientes con EPOC en fase terminal previa al trasplante pulmo-

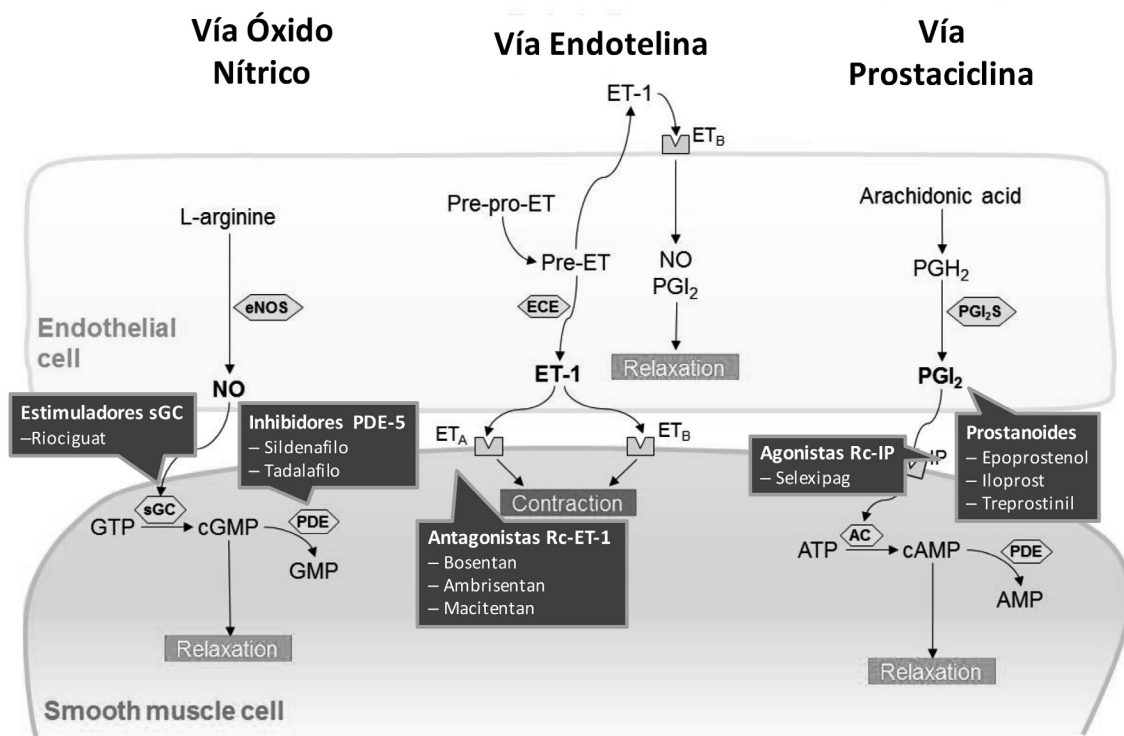


Figura 2. Dianas terapéuticas en la hipertensión arterial pulmonar

nar²¹ como en pacientes con enfermedad leve o moderada sometidos a lobectomía pulmonar²². El deterioro de la función endotelial se asocia o resulta de cambios en la expresión o liberación equilibrada de mediadores vasoactivos con propiedades vasodilatadoras, tales como óxido nítrico (NO) o prostaciclina, y mediadores con propiedades vasoconstrictoras, tales como endotelina-1 (ET-1) o angiotensina (Figura 2).

La expresión de la NO-sintasa endotelial (eNOS) en las arterias pulmonares, que disminuye en los pacientes con HAP idiopática²³, también se reduce en los pacientes con EPOC²⁴ y en los fumadores sin obstrucción al flujo aéreo²⁵. Además, Nana-Sinkam y colaboradores²⁵ han demostrado disminución de la expresión de la prostaciclina-sintasa (PGI₂-S) en las arterias pulmonares de pacientes con enfisema grave. De forma similar, Tuder y colaboradores²⁷ han demostrado pérdida de expresión de PGI₂-S en células endoteliales de arterias pulmonares en pacientes con formas asociadas de HP. Giaid y colaboradores²⁸ mostraron que la expresión de endotelina-1 (ET-1) en las arterias pulmonares está aumentada, tanto

en las formas primarias como secundarias de la HP. Sin embargo, los estudios en pacientes con EPOC leve o moderada o enfisema grave no han mostrado diferencias en la expresión de ET-1 en las arterias pulmonares en comparación con los no fumadores^{24, 25}; aunque esta última observación podría deberse al hecho de que los pacientes evaluados en estas series no tenían HP. Además, la expresión de algunos factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF)²⁹ o sus receptores (receptor tipo II del factor de crecimiento transformante-β)³⁰ está sobre-expresada en las arterias pulmonares de pacientes con EPOC (Figura 2).

En conjunto, hay pruebas convincentes que demuestran que la asociación de EPOC y alteraciones endoteliales, no sólo en los vasos pulmonares, sino también en los sistémicos. Tal estado de alteración de la función endotelial podría predisponer a la EPOC a acontecimientos cardiovasculares³¹, que son una causa común de muerte en esta enfermedad³².

Además de los cambios en los mediadores vasoactivos y en los factores de crecimiento, los pacientes con EPOC

presentan daño estructural en el endotelio pulmonar. En arterias pulmonares de pacientes con EPOC se han puesto de manifiesto áreas de denudación celular y desprendimiento de células endoteliales³³. Además, los pacientes con EPOC muestran un aumento del número de micropartículas endoteliales circulantes (EMPs)^{34, 35}, que son pequeñas vesículas con membrana (0,1-1 mm de diámetro) liberadas por las células endoteliales después de la activación o apoptosis³⁶. Tal aumento de EMPs circulantes puede reflejar daño endotelial en la EPOC. De hecho, el número de EMP circulantes aumenta aún más durante los episodios de exacerbación y se correlaciona con la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo³⁷. En esta línea, los pacientes con EPOC también muestran un número reducido de células progenitoras circulantes derivadas de la médula ósea³⁸⁻⁴⁰. Estas células juegan un papel clave en el proceso de reparación del endotelio dañado y están estrechamente relacionadas con la función endotelial⁴¹. La disfunción endotelial en la EPOC no se limita a los vasos pulmonares, sino que también se ha demostrado en las arterias sistémicas^{39,42,43}.

2. Remodelado vascular

El remodelado de los vasos pulmonares es un factor determinante de la HP en la EPOC. La característica más destacada del remodelado vascular pulmonar en la EPOC es el aumento de la capa íntima de las arterias musculares, que es más pronunciada en las arterias pequeñas con un diámetro inferior a 500 μm ^{22,44,45}. La hiperplasia intimal se produce por la proliferación de células que expresan la α -actina del músculo liso y otros marcadores mesenquimales como la vimentina⁴⁶, y además, hay depósito de fibras elásticas y de colágeno⁴⁶. El remodelado vascular pulmonar es evidente en pacientes con diferentes grados de EPOC (gravedad) y la presencia de HP no parece estar asociada a un mayor trastorno de la estructura del vaso⁴⁷. Los cambios en la túnica media son menos visibles y la mayoría de los estudios no han mostrado diferencias significativas en el grosor de la capa muscular en los pacientes con EPOC, en comparación con los sujetos control^{22,44,45,47}.

La extensión de las lesiones vasculares pulmonares se correlaciona con la gravedad de la HP; mientras que en los pacientes con HP leve o moderada, las lesiones vasculares se caracterizan por una reacción fibrosa íntima con oclusión vascular, los pacientes con HP grave pueden

presentar lesiones vasculares complejas incluyendo lesiones angiogénicas y plexiformes similares a las observadas en la HAP⁴⁸.

El remodelado de las arterias pulmonares no se limita a los pacientes con un diagnóstico establecido de EPOC; sino que la hiperplasia intimal⁴⁶ y la muscularización de las arterias pulmonares de pequeño diámetro⁴⁹, también ocurre en los grandes fumadores con función pulmonar normal. De hecho, los estudios en modelos experimentales de EPOC indican que los cambios vasculares pulmonares anteceden al desarrollo de enfisema^{49,50}.

3. Enfisema

La alteración del lecho vascular pulmonar como consecuencia del enfisema puede contribuir al desarrollo de la HP. Un estudio reciente realizado por Peinado y colaboradores⁵¹ en pulmones explantados de pacientes con EPOC grave que se sometieron a trasplante pulmonar mostró que aquellos que tenían HP (de leve a moderada severidad) mostraban signos morfológicos más graves de enfisema pulmonar, en comparación con los de pacientes sin HP; y curiosamente, el grado de remodelado vascular fue similar. Estas observaciones sugieren que la concurrencia de enfisema pulmonar con remodelado vascular podría explicar el desarrollo de HP grave en algunos pacientes con EPOC. De hecho, Adir y colaboradores⁵² describieron un subgrupo de pacientes con enfisema intenso y sin alteración del flujo aéreo (función pulmonar en el margen de referencia) que presentaban HP grave.

Agentes causantes de la hipertensión pulmonar en la EPOC

La hipoxia ha sido clásicamente considerada el principal mecanismo patogénico de la HP en la EPOC. Sin embargo, su papel se ha reconsiderado debido a la observación de remodelado vascular pulmonar y disfunción endotelial en pacientes con EPOC leve que no tienen hipoxemia y en fumadores con función pulmonar normal; y también porque la oxigenoterapia a largo plazo no revierte completamente la HP ni las lesiones vasculares pulmonares. Además, la relación entre la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la PAP es muy débil, la PaO_2 sólo representa

el 8% de la PAP⁴. Del mismo modo, las características del remodelado vascular pulmonar en la EPOC difieren sustancialmente de las observadas en los individuos que viven a gran altitud⁵⁴.

Creemos firmemente que la exposición al humo del cigarrillo puede explicar los cambios vasculares observados en los fumadores y en la mayoría de los pacientes con EPOC⁵³, aunque podría ser insuficiente para producir HP o HP grave, que ocurre únicamente en una proporción pequeña de los pacientes. La prueba que apoya esta afirmación deriva de observaciones hechas en fumadores sanos y de estudios experimentales en modelos animales. Los estudios realizados en fumadores sin obstrucción al flujo aéreo han demostrado que estos individuos presentan remodelado en las arterias pulmonares²², deterioro de la función endotelial²², expresión reducida de eNOS²⁵, expresión aumentada de VEGF²⁹, infiltrado de células inflamatorias^{55,56}, y expresión génica de citocinas y mediadores angiogénicos⁵⁷, indistinguibles de los observados en pacientes con EPOC leve o moderada y claramente diferentes de lo observado en no fumadores. Además, los animales experimentales expuestos crónicamente al humo de cigarrillo desarrollan cambios vasculares pulmonares similares a los observados en pacientes con EPOC. En estos modelos animales, la exposición al humo del cigarrillo induce cambios en la expresión génica de VEGF, del receptor-1 de VEGF, ET-1 y eNOS⁴⁹. Estos factores de crecimiento regulan las células vasculares y la contracción de los vasos, y están probablemente involucrados en la patogénesis de los cambios vasculares pulmonares de la EPOC. Además, la exposición de las células endoteliales de la arteria pulmonar al extracto de humo del cigarrillo causa una inhibición irreversible de la actividad de la eNOS, puesta de manifiesto por una disminución del contenido proteico y del mRNA⁶⁰. El humo del cigarrillo contiene una serie de productos con potencial de producir lesiones endoteliales, y entre ellos el aldehído acroleína parece desempeñar un papel destacado²⁶.

Curiosamente, los individuos expuestos al humo de la biomasa muestran cambios estructurales en las arterias pulmonares similares a los observados en los fumadores⁶¹, lo que sugiere mecanismos similares de deterioro vascular pulmonar. Cabe destacar que la HP parece ser más frecuente en sujetos expuestos al humo de la biomasa que en los fumadores de cigarrillos⁶² y que los sujetos expuestos presentan también disfunción endotelial en va-

sos sistémicos.

Con esta función endotelial alterada subyacente, la hipoxia puede actuar como factor contribuyente que puede promover aún más el desarrollo de HP. De hecho, en cobayas la exposición concomitante al humo del cigarrillo y a la hipoxia resultó en un mayor aumento de la PAP y de la hipertrofia ventricular derecha que cualquiera de los estímulos por ellos solos⁶⁴. La hipoxia puede inducir la proliferación de células musculares lisas (CML) y fibroblastos en la pared vascular; aunque los efectos proliferativos de la hipoxia sobre las CML se intensifican en presencia de factores mitógenos liberados por células endoteliales o fibroblastos⁶⁵. En consecuencia, el daño endotelial inducido por el humo del cigarrillo y el subsiguiente desequilibrio entre los mediadores vasoactivos y angioproliferativos puede conformar el sustrato sobre el que el estímulo hipóxico puede inducir una respuesta hiperproliferativa en las CML y promover el desarrollo de HP.

El endotelio pulmonar dañado no sólo puede predisponer al desarrollo de HP sino también a la progresión del enfisema. En los últimos años, el concepto de supervivencia alterada de las células endoteliales ha surgido como un factor crítico en la patogenia del enfisema^{35,66,67}. Thomas-how y colaboradores³⁵ han demostrado recientemente que el número de EMP circulantes de origen apoptótico se asocia significativamente con el porcentaje de enfisema en pacientes con EPOC. Si el enfisema representa la expresión pulmonar de un trastorno endotelial generalizado o si los niveles aumentados de EMP apoptóticas en pacientes con enfisema pueden actuar como elementos de señalización capaces de producir daño endotelial, sigue siendo un tema de debate³¹. Es interesante observar que un estudio reciente en roedores crónicamente expuestos al humo del cigarrillo ha demostrado que la estimulación de la guanilato ciclasa soluble, que es la enzima diana para el NO en las CML, no sólo previene el remodelado vascular pulmonar y el desarrollo de HP, sino también la progresión del enfisema pulmonar⁶⁸.

Los pacientes con EPOC y también los fumadores sin obstrucción al flujo aéreo muestran un mayor número de células inflamatorias infiltrando la adventicia de las arterias musculares pulmonares, constituidas en su mayor parte por linfocitos T activados con predominio del subconjunto de linfocitos T CD8+^{55,69}. El número de neutró-

filos, macrófagos y linfocitos B es mínimo y no difiere del grupo control de no fumadores. El papel de la inflamación en los cambios vasculares pulmonares en la EPOC aún no se ha establecido, pero las recientes pruebas en HAP sugieren que la inflamación puede desempeñar un papel significativo en la patogenia de la HP⁷⁰.

En consecuencia, el hecho inicial en la historia natural de la HP en la EPOC parece ser la lesión del endotelio pulmonar por los productos de humo del cigarrillo o por citoquinas inflamatorias. El daño endotelial da como resultado la síntesis anormal y la liberación de mediadores vasoactivos que deterioran la vasodilatación dependiente del endotelio y favorece la acción de factores que promueven la proliferación de las CML y el depósito de

matriz extracelular⁵³. Todos estos cambios pueden contribuir a la hiperplasia intimal en los vasos pulmonares, a la reducción de la luz arterial y al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Las arterias con disfunción endotelial son más susceptibles a la acción de factores adicionales. Entre ellos, la hipoxemia sostenida y la hipoxia alveolar en unidades pulmonares mal ventiladas juegan un papel crucial, ya que pueden inducir un mayor deterioro endotelial y remodelado de los vasos, ya sea directamente o a través de mecanismos dependientes de VEGF, ampliando así los efectos iniciales de los productos de humo de cigarrillo. Finalmente, la pérdida del lecho capilar pulmonar en pacientes con enfisema grave puede contribuir adicionalmente a incrementar la RVP y eventualmente resultar en HP grave.

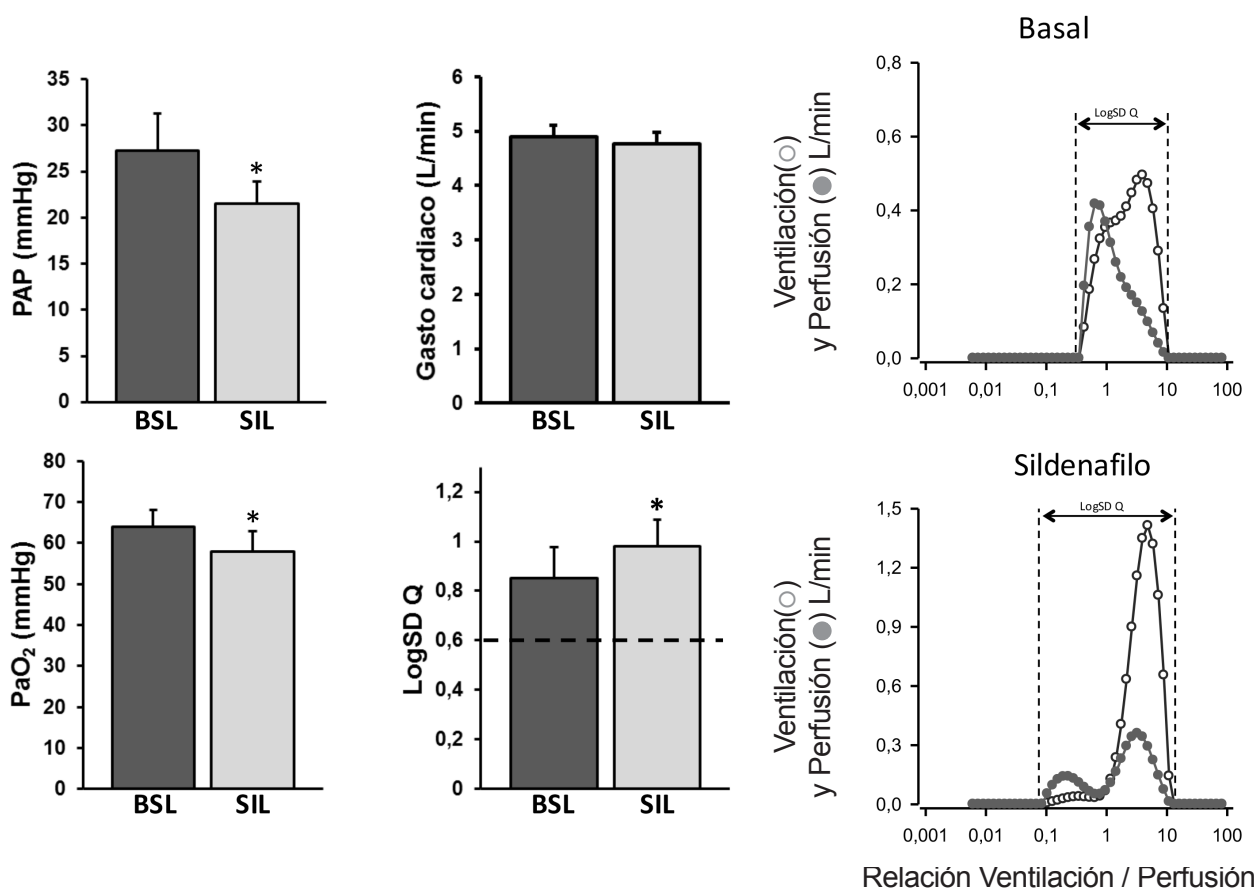


Figura 3. Efecto de la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica en la EPOC. La administración de sildenafil (SIL) vía oral a 20 pacientes con EPOC produjo una disminución significativa de la presión arterial pulmonar (PAP), pero al mismo tiempo empeoró la oxigenación arterial (PaO₂). Este último resultado se debió al aumento de los desequilibrios de las relaciones ventilación-perfusión (VA/Q) por inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica atribuibles a sildenafil (datos obtenidos del artículo de Blanco y colaboradores, AJRCCM 2010).

Diagnóstico de hipertensión pulmonar

El reconocimiento de la HP en la EPOC es difícil, especialmente en su forma más leve, ya que los síntomas debidos a la HP, como la disnea o la fatiga, son difíciles de diferenciar del cuadro clínico de la EPOC. Además, la identificación de algunos signos clínicos puede quedar oscurecida por la hiperinsuflación pulmonar o los grandes cambios en la presión intratorácica. Por lo general, la principal sospecha se basa en la presencia de edema periférico, pero, como se ha señalado anteriormente, en la EPOC esto puede no ser un signo de insuficiencia ventricular derecha. Los ruidos cardíacos pueden no apreciarse por la presencia de ruidos bronquiales o por hiperinsuflación pulmonar; sin olvidar que los hallazgos auscultatorios típicos de la HP son poco frecuentes en los pacientes con EPOC.

Se debe sospechar una HP grave en pacientes con EPOC que presenten disnea e intolerancia al ejercicio desproporcionadas a la gravedad del deterioro del flujo aéreo, especialmente si estos síntomas se acompañan de hipoxemia intensa, hipocapnia y DLCO⁹ francamente reducida.

La ecocardiografía es la herramienta diagnóstica no invasiva más útil para la evaluación inicial de pacientes con sospecha de HP. Las indicaciones para la ecocardiografía en pacientes con EPOC incluyen la sospecha clínica de HP significativa y el descartar cardiopatía izquierda concomitante, que con frecuencia se asocia a la EPOC y también puede producir HP. No obstante, la precisión diagnóstica de la ecocardiografía para detectar la HP en la EPOC es baja^{72,73}.

Sin embargo, recientemente se ha publicado que una relación de AP/Ao>1 en la tomografía computarizada supera a la ecocardiografía en el diagnóstico de HP en reposo en pacientes con EPOC grave⁷⁴.

La hipertensión pulmonar se confirma mediante cateterismo del corazón derecho, pero no se recomienda habitualmente en la evaluación de pacientes con EPOC. El cateterismo cardíaco derecho confirmatorio está indicado únicamente en: 1) los candidatos a tratamientos quirúrgicos (incluyendo pacientes tributarios de cirugía de reducción de volumen pulmonar, bullectomía, trasplante, ...) y 2) aquellos con sospecha de HP grave, potencialmente susceptible de terapia específica; y, en general,

en aquellas condiciones en las que los resultados de la evaluación hemodinámica determinará las opciones de tratamiento.

Tratamiento de la hipertensión pulmonar en la EPOC

En los pacientes con HP asociada, la EPOC debe tratarse óptimamente de acuerdo con las directrices existentes. Los tratamientos dirigidos a mejorar la HP en la EPOC incluyen oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) o tratamiento vasodilatador.

1. Oxigenoterapia continua domiciliaria

Se ha demostrado de manera convincente que la OCD impide el aumento progresivo de la PAP en pacientes con EPOC y que cuando se administra más de 18h/día disminuye progresivamente la PAP⁷⁶. La oxigenoterapia a largo plazo también mejora la supervivencia, aunque este efecto no está relacionado con la mejoría de la hemodinámica pulmonar. El beneficio de supervivencia parece ser mayor en los pacientes que presentan una disminución significativa de PAP durante la administración aguda de oxígeno (respondedores agudos)⁷⁷. A pesar de estos efectos beneficiosos de la OCD, la PAP rara vez vuelve a los valores de referencia y las anomalías estructurales de los vasos pulmonares persisten.

2. Vasodilatadores convencionales

Los antagonistas de los canales de calcio han sido ampliamente evaluados para el tratamiento de la HP en la EPOC. La administración aguda de nifedipino ha demostrado reducir la PAP y aumentar el gasto cardíaco en pacientes con EPOC estudiados tanto en reposo como durante el ejercicio⁷⁸. Sin embargo, el nifedipino inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH), un mecanismo fisiológico que reduce la perfusión en pulmones mal ventilados o unidades no ventiladas y lo desvía a unidades mejor ventiladas, restableciendo así el equilibrio ventilación-perfusión (VA/Q) y aumentando la PaO₂. Dado que la VPH desempeña un papel importante en la regulación del intercambio de gases en la EPOC, la administración de nifedipino a estos pacientes da como resultado un em-

peoramiento de las relaciones VA/Q y una disminución de la PaO₂⁷⁸. Además, los resultados clínicos del tratamiento a largo plazo con antagonistas de los canales de calcio en la EPOC han sido decepcionantes⁷¹.

En un estudio reciente, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, un año de tratamiento con un antagonista de la angiotensina-II (losartán) tampoco proporcionó ningún beneficio significativo sobre la PAP sistólica, la capacidad de ejercicio o los síntomas en pacientes con EPOC e HP asociada⁷⁹.

Los vasodilatadores pulmonares selectivos, como el óxido nítrico inhalado (NO), también empeoran las distribuciones VA/Q y disminuyen la PaO₂ debido a la inhibición de la VPH¹⁹. La administración combinada de dosis bajas de NO y oxígeno durante 3 meses se comparó con oxígeno solo, en un estudio aleatorizado. El NO combinado con el oxígeno causó una mayor disminución de la PAP y la RVP que el oxígeno solo, sin disminuir la oxigenación arterial⁸⁰. Sin embargo, debido a la complejidad de liberación de NO, no se han llevado a cabo más estudios que corroboren estos hallazgos iniciales.

3. Agentes moduladores del endotelio

El tratamiento actual de la HAP se basa en fármacos que actúan en las vías de señalización entre las células endoteliales y las células del músculo liso. Existen tres vías de señalización para el tratamiento de la HAP: la vía del NO- GMP cíclico, la vía de la prostaciclina-AMP-cíclico, y la vía de la endotelina-1 (ET-1) (Figura 2). Se ha demostrado que el uso de estos agentes (inhibidores de fosfodiesterasa-5 (iPDE-5), estimuladores de la guanilato ciclasa, prostanooides y antagonistas de los receptores ET-1) mejora los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la hemodinámica pulmonar y la supervivencia en algunas formas de HAP. Considerando que la patogenia de la HP en la EPOC comparte algunas vías comunes con la de la HAP, es concebible que los fármacos que puedan corregir el desequilibrio vasoconstrictor-dilatador endotelial podrían ser clínicamente útiles y beneficiosos en pacientes con EPOC.

3.1. Efectos agudos

La administración aguda de epoprostenol intravenoso en pacientes con exacerbación de EPOC redujo la RVP, pero

Autor (Año)	N	Dosis	Seguimiento	HP	Variable principal	Objetivo Alcanzado?
Rao (2011)	33	Sildenafil 20mg/8h	12 semanas	si sPAP 53 mmHg	PM6M	Si
Lederer (2012)	10	Sildenafil 20mg/8h	4 semanas	Excluída	PM6M VO ₂ máx	No
Blanco (2013)	60	Sildenafil* 20mg/8h	3 meses	si mPAP 3 mmHg	Tiempo resistencia	No
Goudie (2014)	120	Tadalafilo 10mg/d	12 semanas	si mPAP 30mmHg	ΔPM6M	No
Stolz (2008)	30	Bosentan 125mg/12h	12 semanas	no sPAP 35 mmHg	ΔPM6M	No
Valerio (2009)	32	Bosentan ^a 125mg/12h	18 meses	si mPAP 37mmHg	PAP, CF, PM6M	Si

* Añadido a un programa de rehabilitación; ^aNo ciego.

Definición de abreviaturas: HP: hipertensión pulmonar; sPAP: presión arterial pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía; mPAP: presión arterial pulmonar media por cateterismo cardiaco derecho; PM6M: distancia en la prueba de marcha de 6 minutos; VO₂ máx: consumo de oxígeno máximo en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en cicloergómetro; PAP: presión arterial pulmonar; CF: clase funcional.

Tabla II: Ensayos clínicos aleatorizados de tratamiento específico de hipertensión arterial pulmonar en la EPOC

también empeoró la oxigenación arterial⁸¹. Otros dos estudios han evaluado los efectos agudos del iloprost inhalado en la EPOC; uno de ellos es un ensayo no controlado realizado en pacientes con una PAP sistólica estimada de 41 mmHg, en el que la administración de 5 µg de iloprost aumentó la tolerancia al esfuerzo en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) y mejoró la oxigenación arterial⁸². En contra, en un estudio controlado con placebo la administración de 10 µg de iloprost redujo el consumo de oxígeno en una prueba de ejercicio cardiopulmonar en cicloergómetro y 20 µg de iloprost empeoraron el intercambio de gases en reposo⁸³.

Los efectos agudos de 20 y 40 mg de sildenafil se estudiaron en pacientes con EPOC e HP, tanto en reposo como en esfuerzo⁸⁴. Ambas dosis de sildenafil mejoraron la hemodinámica pulmonar en reposo y durante el ejercicio, aunque la PaO₂ disminuyó en reposo debido al aumento de los desequilibrios de VA/Q debido a la inhibición de la VPH⁸⁴ (Figura 3).

En resumen, los estudios que han analizado los efectos agudos de prostanoides e iPDE-5 indican que estos fármacos empeoran el intercambio de gases en la EPOC.

3.2. Efectos a largo plazo

Un número de estudios no controlados, realizados en un número reducido de sujetos, han evaluado los efectos a largo plazo del tratamiento específico de HAP en pacientes con HP asociada a la EPOC⁷¹. Sin embargo, el número de estudios controlados y aleatorizados en esta condición es limitado (Tabla II).

Se evaluaron los efectos de bosentan, antagonista dual del receptor de ET-1 en un grupo de pacientes con EPOC y PAP sistólica estimada por ecocardiografía entre 20 y 42 mmHg⁸⁵ y al final de 3 meses de tratamiento no hubo cambios en la tolerancia al ejercicio ni en la PAP sistólica, sin embargo, la oxigenación arterial empeoró significativamente en el grupo tratado con bosentan⁸⁵ (Tabla 2). Valerio y colaboradores⁸⁶ evaluaron los efectos de añadir bosentan al tratamiento convencional de la EPOC en 32 pacientes con HP asociada a la EPOC mediante un diseño aleatorizado no ciego; al final de un período de 18 meses, los pacientes que recibieron bosentan mostraron mejoría hemodinámica y de la tolerancia al ejercicio, en comparación con los sujetos control, sin empeoramiento del intercambio de gases⁸⁶.

Los efectos de los iPDE-5 en la HP asociada a la EPOC se han evaluado recientemente en cuatro ensayos clínicos

aleatorios (Tabla II). Rao y colaboradores⁸⁷ evaluaron los efectos del sildenafil (20 mg/8h) en 33 pacientes con EPOC y PAP sistólica estimada de 50 mmHg. A las 12 semanas de tratamiento, los pacientes que recibieron sildenafil mostraron un aumento sustancial en la distancia caminada en la PM6M (+191 m) y una disminución significativa de la PAP sistólica⁸⁷. Sin embargo, Lederer y colaboradores⁸⁸ no encontraron ningún efecto significativo en la tolerancia al ejercicio en 10 pacientes con EPOC sin HP tratados con sildenafil (20 mg/8h) durante un mes, utilizando un diseño cruzado. Al final del período de tratamiento, los pacientes que recibieron sildenafil mostraron empeoramiento de la oxigenación arterial y de la calidad de vida⁸⁸. En un estudio aleatorizado, controlado con placebo, Blanco y colaboradores⁸⁹ evaluaron los efectos de 3 meses de tratamiento con sildenafil (20 mg/8h) añadido a un programa de rehabilitación pulmonar en 60 pacientes con EPOC grave e HP leve-moderada. El tratamiento con sildenafil no mejoró los resultados obtenidos con la rehabilitación por sí sola en la tolerancia al ejercicio ni en la calidad de vida⁸⁹. Más recientemente, en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo realizado en 120 pacientes con EPOC e HP moderada (mPAP 30 mmHg), la administración de tadalafil (10 mg qd) no produjo ningún efecto significativo en la distancia caminada en la PM6M⁹⁰.

En resumen, el tratamiento de elección en pacientes con HP asociada a la EPOC que están hipoxémicos es la OCD. Actualmente se desaconseja el uso de vasodilatadores convencionales o terapia específica de HAP en pacientes con EPOC e HP moderada, basándose en la falta de eficacia observada en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios realizados hasta ahora y por las pruebas convincentes que indican que estos fármacos pueden empeorar los síntomas pulmonares y el intercambio de gases. El subgrupo de pacientes con HP grave debe remitirse idealmente a centros con experiencia tanto en el manejo de la HP como en el de las enfermedades pulmonares crónicas para poder incluir a los pacientes en ensayos controlados aleatorios y en registros prospectivos. Sin embargo, el tratamiento específico de HAP podría considerarse en pacientes con HP grave como tratamiento compasivo debido al mal pronóstico de esta condición, siempre y cuando se haga un seguimiento cuidadoso del intercambio de gases.

BIBLIOGRAFIA

1. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
2. Olschewski H. [Dana Point: what is new in the diagnosis of pulmonary hypertension?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133 Suppl 6:S180-2. Epub; %2008 Sep 23.:S180-S182.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk NA, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
4. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, Videbaek R, Carlsen J. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373-380.
5. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado RF, Barnett SD, Nathan SD. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010;104:1877-1882.
6. 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.
7. Hilde JM, Skjorten I, Hansteen V, Melsom MN, Hisdal J, Humerfelt S, Steine K. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;41:1031-1041.
8. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Burgos F, Rodriguez-Roisin R, Rios J, Roca J, Barbera JA. Pulmonary hemodynamic profile in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1313-20. doi: 10.2147/COPD.S78180. eCollection@2015.:1313-1320.
9. 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.
10. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-1385.
11. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammossner 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.
12. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:633-639.
13. Incalzi RA, Fuso L, De RM, Di NA, Basso S, Pagliari G, Pistelli R. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999;99:1600-1605.
14. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.
15. Wells JM, Washko GR, Han MK, Abbas N, Nath H, Marmar AJ, Regan E, Bailey WC, Martinez FJ, Westfall E, Beaty TH, Curran-Everett D, Curtis JL, Hokanson JE, Lynch DA, Make BJ, Crapo JD, Silverman EK, Bowler RP, Dransfield MT. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-921.
16. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
17. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-2040.
18. Cremona G, Wood AM, Hall LW, Bower EA, Higenbottam T. Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in isolated lungs of pig, sheep, dog and man. *J Physiol* 1994;481:185-195.
19. 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.
20. Greenberg B, Kishiyama S. Endothelium-dependent and -independent responses to severe hypoxia in rat pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993;265:H1712-H1720.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Melgosa M., Peinado VI, Santos S, Morales-Blanhir J, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA: Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in pulmonary arteries of patients with severe COPD. *Eur. Respir. J.* 22:20s, 2003 (abstr.)
25. 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.
26. Nana-Sinkam SP, Lee JD, Sotto-Santiago S, Stearman RS, Keith RL, Choudhury Q, Cool C, Parr J, Moore MD, Bull TM, Voelkel NF, Geraci MW. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:676-685.
27. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1925-1932.
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. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1250-1256.
30. Beghe B, Bazzan E, Baraldo S, Calabrese F, Rea F, Loy M, Maestrelli P, Zuin R, Fabbri LM, Saetta M. Transforming growth factor-beta type II receptor in pulmonary arteries of patients with very severe COPD. *Eur Respir J* 2006;28:556-562.
31. Barbera JA. Chronic obstructive pulmonary disease: a disease of the endothelium? *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:5-7.

32. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Crim C, Willits LR, Yates JC, Vestbo J. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010;65:719-725.
33. Peinado VI, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006;34:257-263.
34. Gordon C, Gudi K, Krause A, Sackrowitz R, Harvey BG, Strulovici-Barel Y, Mezey JG, Crystal RG. Circulating endothelial microparticles as a measure of early lung destruction in cigarette smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:224-232.
35. Thomashow MA, Shimbo D, Parikh MA, Hoffman EA, Vogel-Clausen J, Hueper K, Fu J, Liu CY, Bluemke DA, Ventetuolo CE, Doyle MF, Barr RG. Endothelial microparticles in mild chronic obstructive pulmonary disease and emphysema. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Chronic Obstructive Pulmonary Disease study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:60-68.
36. Rautou PE, Vion AC, Amabile N, Chironi G, Simon A, Tedgui A, Boulanger CM. Microparticles, vascular function, and atherothrombosis. *Circ Res* 2011;109:593-606.
37. Takahashi T, Kubo H. The role of microparticles in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:303-14. doi: 10.2147/COPD.S38931. eCollection@2014.:303-314.
38. Palange P, Testa U, Huertas A, Calabro L, Antonucci R, Petrucci E, Pelosi E, Pasquini L, Satta A, Morici G, Vignola MA, Bonsignore MR. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:529-541.
39. Pizarro S, Garcia-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Diez M, Blanco I, Sitges M, Petriz J, Torralba Y, Marin P, Roca J, Barbera JA. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2014;9:e106163-
40. Fadini GP, Schiavon M, Cantini M, Baesso I, Facco M, Miorin M, Tassinato M, de Kreutzenberg SV, Avogaro A, Agostini C. Circulating progenitor cells are reduced in patients with severe lung disease. *Stem Cells* 2006;24:1806-1813.
41. Hill JM, Zalos G, Halcox JP, Schenke WH, Waclawiw MA, Quyyumi AA, Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:593-600.
42. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, Basner RC, Keller BM, Reeves AP, Shimbo D, Stevenson L. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1200-1207.
43. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1211-1218.
44. 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.
45. 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.
46. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002;19:632-638.
47. Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992;170:109-124.
48. Carlsen J, Hasseriis AK, Boesgaard S, Iversen M, Steinbruchel D, Bogelund AC. Pulmonary arterial lesions in explanted lungs after transplantation correlate with severity of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:347-354.
49. Seimetz M, Parajuli N, Pichl A, Veit F, Kwapiszewska G, Weisel FC, Milger K, Egemnazarov B, Turowska A, Fuchs B, Nikam S, Roth M, Sydykov A, Medebach T, Klepetko W, Jaksch P, Dumitrascu R, Garn H, Voswinkel R, Kostin S, Seeger W, Schermuly RT, Grimminger F, Ghofrani HA, Weissmann N. Inducible NOS inhibition reverses tobacco-smoke-induced emphysema and pulmonary hypertension in mice. *Cell* 2011;147:293-305.
50. Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res* 1991;17:997-1009.
51. Peinado VI, Gomez FP, Barbera JA, Roman A, Angels MM, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary vascular abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung transplant. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:1262-1269.
52. Adir Y, Shachner R, Amir O, Humbert M. Severe pulmonary hypertension associated with emphysema: a new phenotype? *Chest* 2012;142:1654-1658.
53. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-814.
54. Penalzoza D, ARIAS-STELLA J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation* 2007;115:1132-1146.
55. 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.
56. Saetta M, Finkelstein R, Cosio MG. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *Eur Respir J* 1994;7:1505-1515.
57. Llinas L, Peinado VI, Ramon GJ, Rabinovich R, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA, Bastos R. Similar gene expression profiles in smokers and patients with moderate COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:32-41.
58. Ferrer E, Peinado VI, Diez M, Carrasco JL, Musri MM, Martinez A, Rodriguez-Roisin R, Barbera JA. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. *Respir Res* 2009;10:76. doi: 10.1186/1465-9921-10-76.:76-10.
59. Dominguez-Fandos D, Peinado VI, Puig-Pey R, Ferrer E, Musri MM, Ramirez J, Barbera JA. Pulmonary inflammatory reaction and structural changes induced by cigarette smoke exposure in the Guinea pig. *COPD* 2012;9:473-484.
60. 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.
61. Moran-Mendoza O, Perez-Padilla JR, Salazar-Flores M, Vazquez-Alfaro F. Wood smoke-associated lung disease: a clinical, functional, radiological and pathological description. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1092-1098.
62. Sertogullarindan B, Gumrukcuoglu HA, Sezgi C, Akil MA. Frequency of pulmonary hypertension in patients with COPD due to biomass smoke and tobacco smoke. *Int J Med Sci* 2012;9:406-412.
63. Ruiz-Vera T, Pruneda-Alvarez LG, Ochoa-Martinez AC, Ramirez-GarciaLuna JL, Pierdant-Perez M, Gordillo-Moscoso AA, Perez-Vazquez FJ, Perez-Maldonado IN. Assessment of vascular function in Mexican women exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons from wood smoke. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40:423-429.
64. Ferrer E, Peinado VI, Castaneda J, Prieto-Lloret J, Olea E, Gonzalez-Martin MC, Vega-Agapito MV, Diez M, Dominguez-Fandos D, Obeso A, Gonzalez C, Barbera JA. Effects of cigarette smoke and hypoxia on pulmonary circulation in the guinea pig. *Eur Respir J* 2011;38:617-627.

65. Pak O, Aldashev A, Welsh D, Peacock A. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature. *Eur Respir J* 2007;30:364-372.
66. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:737-744.
67. Voelkel NF, Gomez-Arroyo J, Mizuno S. COPD/emphysema: The vascular story. *Pulm Circ* 2011;1:320-326.
68. Weissmann N, Lobo B, Pichl A, Parajuli N, Seimetz M, Puig-Pey R, Ferrer E, Peinado VI, Dominguez-Fandos D, Fysikopoulos A, Stasch JP, Ghofrani HA, Coll-Bonfill N, Frey R, Schermuly RT, Garcia-Lucio J, Blanco I, Bednorz M, Tura-Ceide O, Tadele E, Brandes RP, Grimminger J, Klepetko W, Jaksch P, Rodriguez-Roisin R, Seeger W, Grimminger F, Barbera JA. Stimulation of soluble guanylate cyclase prevents cigarette smoke-induced pulmonary hypertension and emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1359-1373.
69. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, Cavallesco G, Tropeano G, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:711-717.
70. Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P, Erzurum SC, Guignabert C, Michelakis E, Rabinovitch M, Schermuly R, Stenmark KR, Morrell NW. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D4-12.
71. Barbera JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009;69:1153-1171.
72. 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.
73. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, Fessler HE. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007;30:914-921.
74. Iyer AS, Wells JM, Vishin S, Bhatt SP, Wille KM, Dransfield MT. CT scan-measured pulmonary artery to aorta ratio and echocardiography for detecting pulmonary hypertension in severe COPD. *Chest* 2014;145:824-832.
75. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-365.
76. 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.
77. Ashutosh K, Mead G, Dunskey M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:399-404.
78. Agusti 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.
79. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88-
80. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, Germann P, Block LH. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003;58:289-293.
81. 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.
82. Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2010;79:377-382.
83. Boeck L, Tamm M, Grendelmeier P, Stolz D. Acute effects of aerosolized iloprost in COPD related pulmonary hypertension - a randomized controlled crossover trial. *PLoS One* 2012;7:e52248-
84. 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* 2010;181:270-278.
85. 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.
86. Valerio G, Bracciale P, Grazia DA. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009;3:15-21.
87. Rao RS, Singh S, Sharma BB, Agarwal VV, Singh V. Sildenafil improves six-minute walk distance in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2011;53:81-85.
88. Lederer DJ, Bartels MN, Schluger NW, Brogan F, Jellen P, Thomashow BM, Kawut SM. Sildenafil for chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *COPD* 2012;9:268-275.
89. Blanco I, Santos S, Gea J, Guell R, Torres F, Gimeno-Santos E, Rodriguez DA, Vilaro J, Gomez B, Roca J, Barbera JA. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: a controlled trial. *Eur Respir J* 2013;42:982-992.
90. Goudie AR, Lipworth BJ, Hopkinson PJ, Wei L, Struthers AD. Tadalafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:293-300.