



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOCOLOS

HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coordinadora

María Victoria Egurbide Arberas

CAPÍTULO IV

Diferentes formas de hipertensión pulmonar

La clasificación de la hipertensión arterial (HP) ha evolucionado conforme aumentaba y se desarrollaba el conocimiento de la enfermedad. En el pasado, la HP se dividía conceptualmente en primaria y secundaria, aguda y crónica; sin embargo, estos términos no proporcionan información sobre su etiología o el posible tratamiento. La clasificación actual (Dana Point) diferencia 5 grupos:

- Grupo 1: conocido como hipertensión arterial pulmonar (HAP), se debe generalmente a anomalías en la pared de las arteriolas pulmonares, aunque también incluye la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiomatosis capilar pulmonar. Los cambios histológicos concretos subyacentes varían en cierta medida según la etiología.
- Grupo 2: HP debida a la transmisión retrógrada a las venas pulmonares de presiones elevadas por diferentes causas, generalmente por anomalías de la anatomía o la función del lado izquierdo del corazón.
- Grupo 3: la HP se debe a alteraciones en las arteriolas precapilares por enfermedades pulmonares o hipoxemia, y hasta cierto punto es una respuesta fisiológica a estímulos externos.
- Grupo 4: la HP se debe a una obstrucción mecánica de las arterias o arteriolas pulmonares derivadas de embolia pulmonar.
- Grupo 5: es un cajón de sastre que abarca procesos totalmente desconocidos o que no encajan en las categorías anteriores.

La utilidad de esta clasificación radica en que diferencia los distintos mecanismos patológicos que causan el desarrollo de HP, e identifica un grupo I constituido por diversas entidades nosológicas que comparten un sustrato histológico similar y se benefician de los tratamientos farmacológicos actualmente disponibles para la HAP.

Grupo I: Hipertensión arterial pulmonar

Hipertensión arterial pulmonar idiopática y familiar

JUAN JOSÉ RÍOS BLANCO

*Servicio de Medicina Interna. Grupo de Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ).
Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

Introducción

En el Tercer Simposio Mundial sobre HP celebrado en Venecia se abandonó la denominación HAP primaria, que fue utilizada por primera vez por Dresdale en 1951¹ pero que no resultaba útil desde el punto de vista patogénico, pronóstico y terapéutico. En su lugar se estableció el término hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), concepto que se ha mantenido en el Cuarto Simposio Mundial celebrado en Dana Point (California) en 2008². Dado que la HAP puede manifestarse en el contexto de otras enfermedades, la HAPI se define como una enfermedad esporádica en la que no hay una historia familiar previa ni se ha identificado un factor de riesgo concreto.

Epidemiología

La HAPI es una enfermedad rara. Se han descrito cifras de prevalencia que oscilan entre 5,6 y 9 casos/millón. En el Registro Español de Hipertensión Pulmonar (REHAP), el 34% de los pacientes tenía HAPI y el 3% tenía antecedentes familiares³. Suele afectar a personas jóvenes, en la tercera y cuarta décadas de la vida, aunque casi en el 10% de los casos se inicia en mayores de 60 años.

Fisiopatología

Los pacientes afectados de HAPI comparten los mismos cambios histopatológicos que se han demostrado en la HAP asociada a otras entidades del grupo I: proliferación intimal, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes⁴. En este grupo de pacientes se ha demostrado que estos cambios determinan el aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que condiciona una sobrecarga en el ventrículo derecho que se sigue de hipertrofia, dilatación ventricular y, finalmente, insuficiencia del ventrículo derecho que conduce a la muerte. Por ello, los parámetros relacionados con la función del ventrículo derecho: el gasto cardíaco, la presión arterial pulmonar (PAP) y, especialmente, la presión de la aurícula derecha, han demostrado tener gran capacidad pronóstica en los pacientes con HAPI⁵.

Peculiaridades diagnósticas

Lógicamente, el diagnóstico de HAPI es de exclusión. Requiere descartar la exposición a tóxicos, la existencia de enfermedad pulmonar o cardíaca, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, conectivopatías, etc. Hay que tener en cuenta que en más de un tercio de los pacientes con HAPI se detectan anticuerpos antinucleares en ausencia de otros datos indicativos de enfermedad autoinmunitaria⁶. Asimismo, cada vez son más los factores asociados a la HP (esplenomegalia, anemia hemolítica, etc.), y cabe esperar que su número aumente con el mejor conocimiento de la enfermedad.

Pronóstico

La HAPI es una enfermedad de mal pronóstico. Antes del desarrollo de tratamientos específicos, la supervivencia media de estos

pacientes se estimaba en 2,8 años⁵. Aunque sin duda el advenimiento de nuevos tratamientos ha mejorado el pronóstico, en los trabajos más recientes la supervivencia a los 3 años no llega aún al 60%⁷.

Hipertensión arterial pulmonar familiar

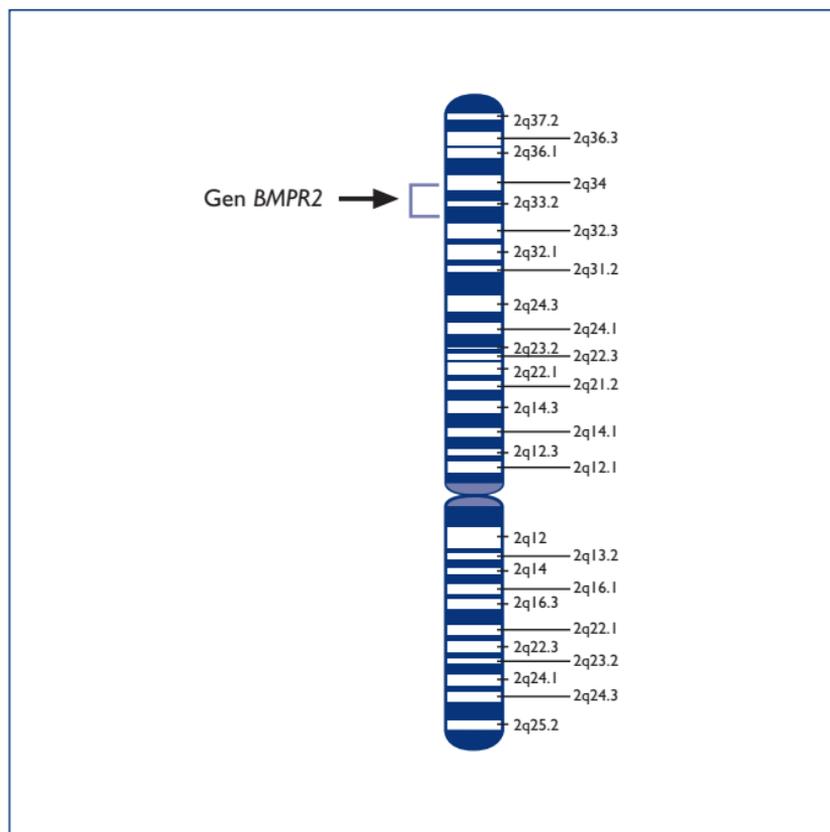
Desde la descripción de la enfermedad se postuló la existencia de casos familiares de HAP, aunque no fue hasta el año 2000 cuando 2 grupos de investigadores independientes identificaron las mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2)^{8,9} (tabla 1). Este gen se localiza en el cromosoma 2 (fig. 1), es miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta (TGF- β) y sus mutaciones se encuentran presentes en el 70% de los casos de HP familiar. Desde su descubrimiento se han descrito más de 150 mutaciones en este gen. La superfamilia TGF- β comprende un grupo de

Tabla 1. Genética de la hipertensión arterial pulmonar. Recorrido histórico

Genética de la HP	
1954	Dresdale describe agrupamiento familiar en pacientes con HAP
1984	Se describe el patrón autosómico dominante
1997	Se localiza el gen de la HAP en el cromosoma 2
2000	Se describen las mutaciones en el gen de BMP2
2001	Se demuestran mutaciones en el gen <i>ALK-1</i> en la HAP asociada a telangiectasia hemorrágica hereditaria

ALK-1: cinasa tipo 1, análogo de la activita; BMP2: receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Figura 1. Localización del gen *BMPR2* en el cromosoma 2.



citocinas que regulan funciones de migración, proliferación, diferenciación y apoptosis celular. Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) están implicadas en el crecimiento y la diferenciación del hueso y el cartílago, e intervienen en los procesos de proliferación y apoptosis de diversos tipos celulares. En condiciones normales inducirían la apoptosis de las células lisas musculares de las arterias pulmonares, mientras inhibirían la apoptosis de las células endoteliales pulmonares. Las mutaciones del *BMPR2* disminuirían

Tabla 2. Genética de la hipertensión arterial pulmonar. Genes en los que se han descrito mutaciones o polimorfismos

Genes implicados en la hipertensión arterial pulmonar hereditaria

BMPR2

ALK-1

Endogлина

5-HTT

ALK-1: cinasa tipo 1, análogo de la activita; BMPR2: receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea; HAP: hipertensión arterial pulmonar; 5-HTT: transportador de la serotonina.

la activación del receptor, lo que conduciría a un descenso de sus mediadores citoplasmáticos, las proteínas Smad. Con ello se favorecería el aumento de la apoptosis en las células endoteliales y la proliferación de las células musculares lisas, lo que abocaría al desarrollo de HP.

Mutaciones en otros 2 genes de la superfamilia del TGF- β : el gen que codifica la endogлина y el que codifica el receptor de la cinasa tipo 1, análogo de la activita (ALK-1), se han asociado también a la presencia de HP en los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria^{10,11}. En los últimos años se ha especulado sobre el papel de los diversos polimorfismos en el gen de la serotonina y el transportador de la serotonina (5-HTT) en el desarrollo de la HP (tabla 2).

Hipertensión arterial pulmonar familiar frente a hereditaria

Aunque las mutaciones en el gen *BMPR2* están presentes en la mayoría de los casos con HAP familiar, también se han descrito en el 11-40% de los pacientes con HAPI sin historia familiar¹².

Asimismo, en el 30% de las familias con HAP no se identifican mutaciones en el gen *BMPR2*. Por todo ello, en la última clasificación establecida en Dana Point se abandonó el concepto HAP familiar y se sustituyó por el de HAP hereditaria. Por tanto, las formas hereditarias de HAP incluirían tanto los casos de HAPI con mutaciones (principalmente en el gen *BMPR2*, pero también en *ALK-1* o endoglin) y los casos familiares, con independencia de que se identifiquen o no mutaciones².

Epidemiología y características de la hipertensión arterial pulmonar hereditaria

Es difícil establecer la prevalencia de las formas hereditarias o familiares de la enfermedad. En el registro francés representaban el 3,9% de los casos, y en los datos preliminares del registro español representa el 3%³. Sin embargo, es difícil conocer el verdadero peso de las formas familiares de HAP, ya que la enfermedad tiene poca penetrancia y mucha variabilidad en la expresión clínica dentro de una misma familia. Así, la presencia de mutaciones en el gen *BMPR2* sólo supone un 20% de posibilidades de desarrollar HAP. La HAP hereditaria parece ser algo más frecuente en mujeres, con una relación 2,7:1 respecto a los varones, y suele presentarse a edades más tempranas que la HAPI. A este respecto, se ha descrito el fenómeno de anticipación genética, por el cual el comienzo de la enfermedad es más temprano en las sucesivas generaciones. Aunque clásicamente se ha considerado que las formas familiares de HAP no presentan peculiaridades específicas desde el punto de vista clínico y terapéutico respecto a las formas esporádicas, los estudios más recientes indican que los pacientes con HAP asociada a mutaciones en *BMPR2* tienen una enfermedad más grave y no suelen responder al test de vasodilatación en el estudio hemodinámico.

Bibliografía

1. Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 1951;11:686-705.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:S43-54.
3. Escribano P, Barberá JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:583-96.
4. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:13S-24S.
5. 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.
6. Yanai-Landau H, Amital H, Bar-Dayyan Y, Levy Y, Gur H, Lin HC, et al. Autoimmune aspects of primary pulmonary hypertension. *Pathobiology.* 1995;63:71-5.
7. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122:156-63.
8. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, 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.
9. Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in *BMP2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet.* 2000;26:81-4.
10. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 2001;345:325-34.
11. Chaouat A, Coulet F, Favre C, Simonneau G, Weitzenblum E, Soubrier F, et al. Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax.* 2004;59:446-8.

12. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet.* 2000;37:741-5.

Hipertensión arterial pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas

VICENT FONOLLOSA PLA

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Servicios de Medicina Interna. Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Introducción

La HAP es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo (ETC), en particular en los que tienen esclerodermia (ESC), enfermedad mixta del tejido conjuntivo (EMTC) o lupus eritematoso sistémico (LES). La prevalencia es mucho menor en la artritis reumatoide (AR), el síndrome de Sjögren (SS) o la dermatopolimiositis (DM/PM). La HAP afecta, aproximadamente, a un 3-13% de pacientes con ETC y es una de las principales causas de muerte^{1,2}. La HAP es más frecuente en la ESC y casi todos los datos clinicobiológicos disponibles sobre la HAP asociada a ETC (HAP-ETC) se desprenden de los obtenidos en los pacientes con dicha enfermedad. Del resto de ETC, la información es más limitada, dado el escaso número de pacientes afectados. Las alteraciones histológicas en los vasos pulmonares de la HAP-ETC son similares a las que se observan en los casos de HAP idiopática (HAPI). No obstante, la respuesta terapéutica y el pronóstico son peores en los enfermos con HAP-ETC³.

Esclerodermia

La afectación pulmonar en la ESC puede ser una fibrosis y/o una HAP. La prevalencia de HAP en pacientes con ESC varía ampliamente, debido a los diferentes métodos utilizados para su definición y diagnóstico. Según las distintas series publicadas, se sitúa entre un 8 y un 12%³.

La patogenia de la HAP-ESC tiene, en la lesión vascular propia de la enfermedad, el fundamento de las alteraciones observadas en los vasos pulmonares. Después de la lesión endotelial inicial se observa un incremento de las moléculas de adhesión, alteraciones en la angiogénesis –con aumento del factor de crecimiento vascular-endotelial– y la presencia de factores inflamatorios y angiostáticos. El proceso vasculopático favorece la presencia de un remodelado vascular proliferativo, que es el causante de la obliteración de los vasos pulmonares y de la formación de trombosis in situ³.

Clínica y subtipos de hipertensión arterial pulmonar en la esclerodermia

Como ocurre en la HAPI, la sintomatología de la HAP-ESC es de carácter inespecífico. El enfermo suele presentar disnea progresiva de aparición reciente –sin causa manifiesta que la explique–, dolor torácico, tos, angina, síncope y/o insuficiencia cardíaca derecha. La limitación funcional es más acentuada que en la HAPI, al acompañarse de otras afecciones orgánicas propias de la ESC. El desarrollo de HP en los enfermos con ESC tiene su origen en diversas causas: HAP aislada por vasculopatía primaria pulmonar; HP poscapilar y HAP secundaria a fibrosis pulmonar. La HP poscapilar (por cardiopatía izquierda, en la mayoría de casos) es tan frecuente como la de origen vascular primario, mientras que la secundaria a fibrosis es la menos habitual. La fibrosis pulmonar y

la HP se pueden relacionar de 2 formas: una es la que presentan los pacientes con fibrosis pulmonar de larga evolución que desarrollan, en etapas tardías, HAP secundaria; la otra es la del subgrupo de enfermos con fibrosis pulmonar moderada que presentan una HAP desproporcionada al grado de fibrosis, debido, seguramente, a la presencia adicional de la vasculopatía pulmonar propia de la forma aislada. El pronóstico de estos pacientes es ominoso^{3,4}. Un rasgo relevante de los enfermos con esclerodermia es que, aun sin presentar HAP, poseen, en muchas ocasiones, una función ventricular izquierda deprimida con disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo. La contractilidad del ventrículo derecho en los casos de ESC-HAP está más deprimida que en los de HAPI y su capacidad para adaptarse a la hipertensión puede estar afectada por la fibrosis miocárdica de la enfermedad. El derrame pericárdico es 3 veces más frecuente en la HAP-ESC que en la HAPI y es un signo de mal pronóstico^{3,5}.

Factores de riesgo

En los pacientes con HAP-ESC se han podido determinar una serie de factores de riesgo relacionados con la aparición de esta complicación, como son: presentar la forma limitada de la enfermedad, aunque también puede ser una manifestación clínica de la forma difusa; más de 10 años de evolución de la enfermedad; comienzo de la ESC en edad tardía; gravedad y duración del fenómeno de Raynaud; reducción del número de capilares en la capilaroscopia; descenso aislado de la capacidad de difusión del CO (DLCO); cociente de capacidad vital forzada (CVF): DLCO superior a 1,6-1,8; positividad para los anticuerpos anticentrómeros, anti-U3-RNP, anti-B23 y/o anti-UI-RNP, y valores elevados del péptido N-terminal del péptido natriurético tipo B (N-TproBNP)^{3,4,6}. Los pacientes con HAP-ESC se caracterizan por tener un fenotipo peculiar que los distingue del resto de HAP-ETC y que está constituido por: elevadas concentraciones de BNP, valores bajos de

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar aislada en la esclerodermia

Forma clínica limitada

Diagnóstico de la enfermedad en edad tardía (> 60 años)

Fenómeno de Raynaud grave y curso clínico prolongado

Pérdida capilar en la capilaroscopia

Anticuerpos anticentrómeros, anti-U3-RNP, anti-B23 y/o anti-U1-RNP

Valores elevados de N-TproBNP

N-TproBNP: propéptido N-terminal del péptido natriurético tipo B.

DLCO y una peor supervivencia, comparada con la de las otras conectivopatías¹ (tabla 1).

Diagnóstico y seguimiento

Es útil y recomendable realizar en los enfermos con ESC, tanto en la forma limitada como en la difusa, controles clínicos cada 6 o 12 meses, mediante pruebas funcionales respiratorias y ecografía cardíaca, con el fin de poder diagnosticar la HAP en etapas tempranas. La presencia de disnea de causa no evidente con una disminución de la DLCO, un ecocardiograma con una velocidad de regurgitación tricuspídea > 3 m/s —o una presión pulmonar sistólica > 40 mmHg y/o dilatación de las cavidades cardíacas derechas—, o una elevada concentración de N-TproBNP pueden ser las primeras manifestaciones o indicios de HAP (tabla 2). El descenso de la DLCO traduce la presencia de una enfermedad vascular pulmonar y puede preceder, en algunos años, el desarrollo de HAP-ESC. Los valores bajos de la DLCO son indicativos de un mal pronóstico⁴. El ecocardiograma-Doppler es una excelente técnica que proporciona

Tabla 2. Sospecha clínica de hipertensión pulmonar en la esclerodermia

Disnea de causa no manifiesta

Descenso de la DLCO (con CVF normal y mínima fibrosis)

CVF/DLCO: > 1,6-1,8

Por ecocardiografía-Doppler:

Velocidad de regurgitación tricuspídea > 3 m/s

PAPs > 40 mmHg

Dilatación de cavidades derechas

Aumento de la concentración de N-TproBNP

DLCO: capacidad de difusión del CO; CVF: capacidad vital forzada; N-TproBNP: pro péptido N-terminal del péptido natriurético tipo B.

muchos datos acerca de la hemodinámica y la función del ventrículo derecho, así como de las posibles alteraciones del corazón izquierdo. Por su buena sensibilidad y especificidad, el ecocardiograma es una de las pruebas más útiles de cribado para la detección de HAP-ESC. El diagnóstico de HAP, no obstante, debe realizarse mediante cateterismo cardíaco derecho, como se ha señalado en capítulos anteriores. La resonancia magnética cardíaca (RMC) se ha erigido en la prueba de referencia para valorar los cambios estructurales del corazón derecho y permite medir las dimensiones ventriculares, el grosor de las paredes y la masa miocárdica. La RMC detecta alteraciones en la función del ventrículo derecho en muchos enfermos con ESC totalmente asintomáticos⁷. Por su parte, los valores de NT-proBNP han demostrado su utilidad en la predicción del desarrollo de HAP y la supervivencia en pacientes con ESC. Sus concentraciones son más altas en enfermos con HAP-ESC que en HAPI lo que, quizá, pueda atribuirse a una mayor afectación cardíaca en la ESC. Se correlaciona, además, con la gravedad de la HAP-ESC, y las

modificaciones que experimenta durante el tratamiento se relacionan con la supervivencia⁶.

Pronóstico

El pronóstico, en general, de los enfermos con HAP-ESC es peor que el de los enfermos con HAPI. En comparación con esta última, los pacientes con HAP-ESC tienen 4 veces más probabilidad de morir de esta complicación³. La HAP-ESC es la que tiene peor pronóstico entre las HAP-ETC y es una de las principales causas de muerte. La supervivencia al año oscila entre el 50 y el 81% y es una de las principales causas de muerte^{3,4,8}. A los 3 años, la supervivencia es inferior al 60%³. El tiempo de supervivencia aún se reduce más en los pacientes que presentan neumopatía intersticial asociada⁹. Se han podido establecer como indicadores de mal pronóstico: el sexo masculino, el diagnóstico en edad tardía, el derrame pericárdico, la clase funcional avanzada (según las clases funcionales de la New York Heart Association), la disfunción del corazón derecho y la hiponatremia^{3,4,8} (tabla 3). La razón de este mal pronóstico, comparado con el de la HAPI, puede explicarse por las comorbilidades acompañantes, que expresan las distintas afecciones de esta enfermedad multisistémica. La elevada mortalidad de los enfermos con ESC-HAP también puede atribuirse a la presencia de una afectación cardíaca primaria debida a la enfermedad, como apuntan los estudios necrópsicos, en forma de fibrosis e inflamación miocárdica, a la que sumaría la vasculopatía pulmonar propiamente dicha³. En este sentido, deben mencionarse los resultados de unos estudios que ponen de manifiesto una falta de correlación entre los valores hemodinámicos basales y la evolución clínica de los pacientes con HAP-ESC: los enfermos con HAP-ESC tienen una PAPm y unas resistencias vasculares pulmonares significativamente más bajas que los pacientes con HAPI; sin embargo, la mortalidad por la HAP-ESC es más alta que la registrada en la HAPI, a pesar de pautar un trata-

Tabla 3. Parámetros de mal pronóstico en la hipertensión pulmonar de la esclerodermia

Sexo masculino

Diagnóstico de la enfermedad en edad tardía (> 60 años)

Derrame pericárdico

Clase funcional avanzada*

Disfunción del corazón derecho

Hiponatremia

*Según las clases funcionales de la New York Heart Association.

miento similar¹⁰. La explicación a estos aparentes datos paradójicos se puede encontrar en la ya mencionada reducción de la capacidad del corazón derecho para adaptarse al aumento de las resistencias vasculares pulmonares, al estar afectada su contractilidad. Así, pues, el deterioro de la función cardíaca en los enfermos con HAP-ESC podría ser un parámetro determinante del mal pronóstico y de la supervivencia⁵.

Lupus eritematoso sistémico

La prevalencia de HAP en el LES no está claramente establecida y, según las series publicadas, oscila entre un 0,5 y un 14%², en función del método diagnóstico utilizado. En una gran cohorte de pacientes lúpicos recientemente comunicada se ha cifrado en un 4,2%, utilizando la ecocardiografía como técnica para el diagnóstico¹¹, pero debemos recordar que el diagnóstico de HAP precisa la realización de cateterismo cardíaco para su confirmación. La HP-LES puede deberse a disfunción endotelial primaria, al igual

que en la ESC, o a enfermedad tromboembólica, relacionada con presencia de anticuerpos antifosfolipídicos. Según algunos autores, hasta un 40% de pacientes con HAP-LES en clase funcional I o II puede responder al tratamiento inmunodepresor (glucocorticoides y ciclofosfamida)¹². El pronóstico es algo mejor que el de la HPA-ESC y a los 3 años la supervivencia es de un 75%⁸.

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo

La HAP-EMTC es una de las principales causas de morbimortalidad. La prevalencia no se sabe con exactitud, aunque en alguna serie se ha situado en el 50%². Las causas son: neumopatía intersticial, enfermedad tromboembólica, o, como en la ESC, vasculopatía primaria aislada. Algunos pacientes (en clase I o II) con HPA-ESC pueden responder a tratamiento inmunodepresor¹².

Artritis reumatoide

La HAP-AR aislada es una complicación muy rara. No obstante, la presencia de una moderada HP infradiagnosticada puede que no sea tan infrecuente. La prevalencia, según las series, es de un 3-6%, con predominio de los casos secundarios a enfermedad intersticial pulmonar^{2,8}.

Síndrome de Sjögren primario. Dermatopolimiositis

En una serie de 500 enfermos con HAP-ETC, el 1% tenía HAP-SS y el 2% HAP-DM/PM⁸. Las causas de HAP en estas 2 enfermedades son las mismas que en la ESC y el LES.

Bibliografía

1. Chung L, Liu J, Parsons L, Hassoun PM, McGoon M, Badesch D, et al. Characterization of connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension from the reveal registry: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest*. 2010 May 27. Epub ahead of print.
2. Hassoun PM. Pulmonary arterial hypertension complicating connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30:429-39.
3. Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181:1285-93.
4. Lambova S, Müller-Lander U. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;11:761-70.
5. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Zaiman AL, Hummers LK, Boyce D, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:252-60.
6. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, Boyce D, Lechtzin N, Le Pavec J, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2010; 35:95-104.
7. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, De Groote P, Lamblin N, Devos P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1878-84.
8. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapai F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:151-7.
9. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2009;60:569-77.
10. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3043-50.
11. Prabu A, Patel K, Yee CS, Nightingale P, Situnayake RD, Thickett DR, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary arterial hypertension in patients with lupus. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:1506-11.
12. Jis X, Launay D, Yaici A, Le Pavec J, Tchérakian C, Sitbon O, 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.

Hipertensión portopulmonar

JOSÉ-LUIS CALLEJAS RUBIO, RAQUEL RÍOS FERNÁNDEZ
Y NORBERTO ORTEGO CENTENO

*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.*

Introducción

La hipertensión portopulmonar (HTPP) es una forma de HAP asociada a hipertensión portal (HTP) en presencia o no de una enfermedad hepática avanzada y en ausencia de otras causas de HAP, que se incluye en el grupo I de la clasificación de la HAP de Dana Point. En el registro francés fue la cuarta causa de HAP tras la idiopática y la asociada a enfermedades del tejido conectivo y cardiopatías congénitas. Afecta al 2-5% de los pacientes con HTP y su prevalencia es significativamente mayor en los que van a ser trasplantados, hasta el 8,5%. Su presencia no sólo se asocia a un mal pronóstico clínico, sino que es, además, un factor de mal pronóstico para la supervivencia del trasplante hepático. Aunque en muchos aspectos la HTPP no difiere de la HAP idiopática, la situación hemodinámica especial de los pacientes con hepatopatía crónica le confiere características específicas, fundamentalmente en lo que hace referencia a su diagnóstico y tratamiento, sobre los que nos detendremos en este capítulo.

Los criterios diagnósticos de HTPP elaborados por la Sociedad Europea de Cardiología y Neumología¹ se recogen en la tabla I. Aunque estos criterios están bien establecidos, su interpretación no siempre es fácil. Es conocido que los pacientes con enfermedad hepática crónica pueden presentar en el cateterismo una presión arterial pulmonar media (PAPm) elevada por 3 mecanismos: a) un estado hiperdinámico; b) un aumento del volumen circulante

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hipertensión portopulmonar

Hipertensión portal con o sin enfermedad hepática crónica

Presión arterial pulmonar media ≥ 25 mmHg

Presión capilar pulmonar ≤ 15 mmHg

Resistencias vasculares pulmonares > 240 din/s/cm⁵ (3 U Wood)

efectivo, y c) una auténtica obstrucción al flujo en el lecho arterial pulmonar. En el primer caso, el estado hiperdinámico es un fenómeno de flujo y las resistencias vasculares pulmonares (RVP) son normales o bajas. En el segundo caso, el exceso de volumen circulante, o bien una disfunción diastólica asociada, puede ser causa de una hipertensión “venosa” y, en este caso, la presión capilar pulmonar (PCP) será > 15 mmHg y las RVP pueden estar ligeramente elevadas, sin que realmente haya una HTPP. En otras ocasiones la RVP está elevada por hipoxia, toxinas, etc., sin que realmente haya una HTPP. Para evitar problemas de interpretación, algunos autores proponen incluir el gradiente transpulmonar (GTP) en los criterios diagnósticos. El GTP es la diferencia entre la PAPm y la PCP. Sólo un GTP elevado (> 12 mmHg) permitiría distinguir a los pacientes en los que la PAP está elevada por un incremento de la RVP de aquellos en los que la PAP está elevada por el aumento del flujo² (tabla 2).

Etiopatogenia

Para que haya HTPP debe haber HTP. La enfermedad hepática crónica sin hipertensión portal no produce HTPP. Las causas de HTP que se han descrito en pacientes con HTPP incluyen cirrosis hepática, trombosis de la vena porta, esclerosis de la vena hepá-

Tabla 2. Posibles hallazgos hemodinámicos en pacientes cirróticos

	Estado hiperdinámico	Aumento de volumen	HTPP
Gasto cardíaco	Aumentado	Normal o aumentado	Variable
PAP	Elevada	Elevada	Elevada
RVP	Normal o baja	Variable	Elevada
PCP	Normal	Elevada	Normal
GTP > 12 mm	No	No	Sí

GTP: gradiente transpulmonar; HTPP: hipertensión portopulmonar; PAP: presión arterial pulmonar; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

tica, anomalías congénitas de la circulación portal y fibrosis periportal sin cirrosis³. Aunque la causa final de la HTPP es desconocida, se han propuesto varias teorías. La hipótesis más aceptada es la de que determinadas sustancias humorales vasoactivas, como la endotelina-1, el péptido intestinal vasoactivo, la serotonina, el tromboxano A₂, la interleucina 1, el glucagón y la secretina, que habitualmente son metabolizadas en el hígado, alcanzan la circulación pulmonar a través de cortocircuitos portosistémicos pudiendo causar efectos negativos sobre la vasculatura pulmonar. Parece que también puede haber una predisposición genética⁴ mediada por un defecto en la función del receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMPR2), de la activina-like cinasa o de la endoglin, y un mayor riesgo de tromboembolia a partir del sistema venoso portal, si bien los resultados de algunos estudios histológicos no son concluyentes. El estado circulatorio hiperdinámico y el elevado gasto cardíaco, típico de los enfermos con enfermedad hepática, pueden contribuir también al desarrollo de HTPP, al provocar un incremento del estrés sobre la pared.

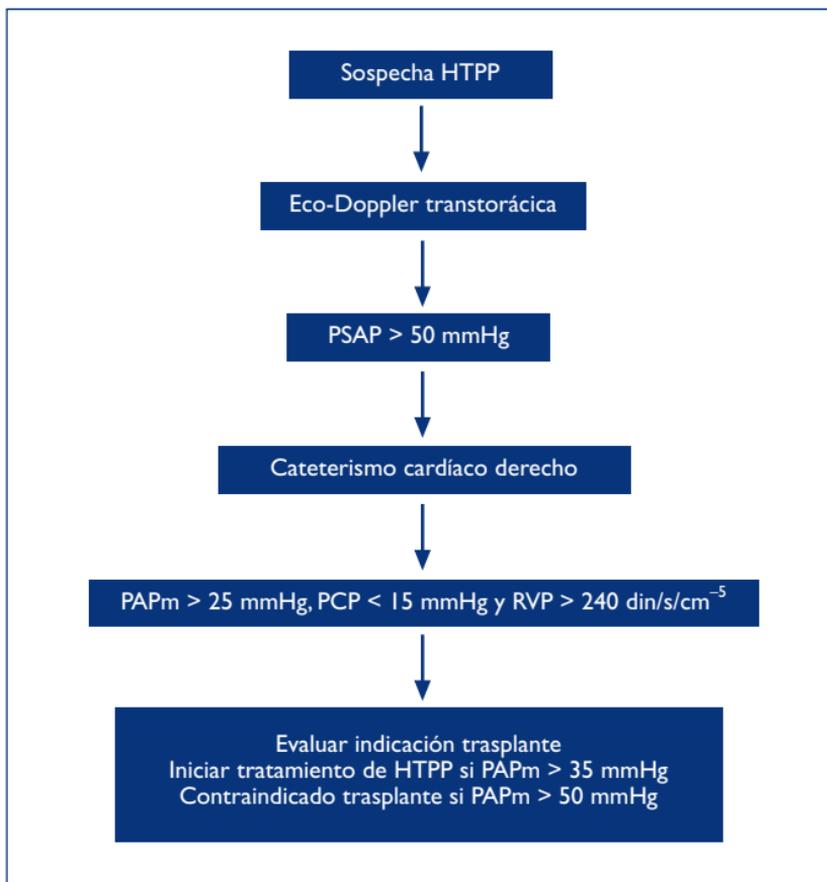
Clínica

Las manifestaciones de la HTP típicamente preceden a las de la HTPP, con un intervalo entre la primera manifestación de la HTP y la documentación de HTPP de 2-15 años. Los síntomas pulmonares no difieren de los de otras formas de HAP; la disnea de esfuerzo es la primera manifestación que cabe tener en cuenta para sospechar esta complicación, debiendo hacerse el diagnóstico diferencial con otras causas de disnea en pacientes con hepatopatía crónica, como la ascitis a tensión, el derrame pleural y, fundamentalmente, el síndrome hepatopulmonar⁵. Como datos prácticos de interés clínico interesa conocer que la gravedad de la enfermedad hepática subyacente no se correlaciona con la de la HTPP y que, de los múltiples factores clínicos estudiados para identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar HTPP, sólo el sexo femenino y el antecedente de hepatitis autoinmune se han relacionado con su aparición, mientras que la infección por el virus de la hepatitis C se asocia a una disminución del riesgo⁶.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la ecocardiografía-Doppler y en el cateterismo cardíaco derecho (CCD) (fig. 1). De los diferentes parámetros ecocardiográficos disponibles, la presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) es el más empleado. Kim et al encontraron que una PSAP > 50 mmHg en pacientes candidatos a trasplante hepático tenía una especificidad del 77% para el diagnóstico de HTPP moderada/grave⁷. En un estudio de prevalencia de HTPP en el que se incluyó a 1.235 pacientes, la PAPs fue > 50 mmHg en el 10,9% de los casos; de ellos, sólo se confirmó la HTPP mediante cateterismo en el 65% y, por tanto, la eco-Doppler presentó un 35% de falsos positivos⁸. La Asociación Americana para el Estudio de

Figura 1. Algoritmo diagnóstico/terapéutico en la hipertensión portopulmonar.



HTPP: hipertensión portopulmonar; PSAP: presión sistólica arteria pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencia vascular pulmonar.

la Enfermedad Hepática (AASLD) aconseja en sus guías de práctica clínica el cribado de HTPP en todos los pacientes que vayan a recibir un trasplante hepático mediante eco-Doppler transtorácica. El diagnóstico debe confirmarse siempre mediante CCD con medición de las RVP y test de vasorreactividad con óxido

Tabla 3. Estratificación de la gravedad en la hipertensión portopulmonar

Variable	Normal	Leve	Moderado	Grave
Clase NYHA	–	I, II	II, III	III, IV
PAPm (mmHg)	15-24	25-34	35-44	> 45
IC (l/min-1/m ²)	2,5-4	> 2,5	> 2,5	< 2
RVP (din/s/cm ⁻⁵)	< 240	240-500	500-800	> 800
PAD mmHg	0-5	0-5	5-10	> 10
Pronóstico		Favorable	Cuestionable	Malo
Tratamiento		No	Cuestionable	Sí
Reversibilidad postrasplante		Sí	Cuestionable	No

NYHA: New York Heart Association; PAD: presión arterial diastólica; PAPm: presión arterial pulmonar media; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

nítrico o prostaciclina, más con objeto de valorar el pronóstico que para iniciar un tratamiento con antagonistas del calcio que, como comentaremos en el tratamiento, no deberían administrarse en este grupo de pacientes. Con el CCD puede hacerse una aproximación práctica a la gravedad de la HTPP y sus opciones terapéuticas (tabla 3).

Tratamiento

La mayoría de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la HTPP se ha extrapolado de los resultados de estudios de HAP idiopática. La supervivencia del trasplante está directamente rela-

cionada con la gravedad de la HTPP pretrasplante, de forma que sólo los pacientes con PAPm < 35-50 mmHg deberían ser trasplantados⁹; en el resto de los casos es necesario administrar tratamiento para disminuir la PAPm, y para ello disponemos de las opciones que se exponen a continuación.

Medidas generales

1. Oxígeno: dado que la vasoconstricción producida por la hipoxemia puede empeorar la HTPP, es necesario el aporte de oxígeno para mantener saturaciones superiores al 90%.
2. Diuréticos: deben utilizarse con precaución ya que, aunque son útiles para reducir el exceso de volumen circulante característico de este grupo de pacientes, pueden reducir el gasto cardíaco por disminución de la precarga.
3. Digoxina: su eficacia en estos pacientes es desconocida.
4. Antagonistas del calcio: no se recomienda su uso, ya que pueden incrementar el gradiente de presión venosa hepática y empeorar la HP.
5. Anticoagulación: su uso es controvertido debido al incremento del riesgo de complicaciones hemorrágicas en este grupo de pacientes, principalmente si hay historia previa de sangrado gastrointestinal. En caso de decidirse su uso debe hacerse un riguroso control del INR.
6. Terlipresina: se ha descrito un descenso de la PSAP por ecocardiografía en una serie reducida de pacientes tratados con este fármaco y en un caso de síndrome hepatorenal. No obstante, se precisan más pruebas científicas para recomendar su uso de forma sistemática.
7. Propranolol: no debería administrarse debido a que produce empeoramiento de la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos.

8. TIPS (*transjugular intrahepatic portosystemic shunt*): no están indicados por el empeoramiento del estado hiperdinámico que pueden provocar.

Tratamiento específico

Los pacientes con HTPP fueron excluidos inicialmente de los estudios de registro de los diferentes tratamientos específicos para la HAP. Las pruebas científicas disponibles en la actualidad se basan en ensayos no controlados y series reducidas de casos. Respecto a los prostanoides, epoprostenol es el mejor estudiado, aunque también hay publicaciones que avalan la eficacia de treprostinil e iloprost inhalado. De los antagonistas de los receptores de la endotelina, hay más experiencia con bosentan, con efectos favorables, incluidos los pacientes en clase C de Child-Pugh; no obstante, dada la potencial hepatotoxicidad de estos fármacos, es necesario realizar un seguimiento estrecho de la función hepática. Finalmente, los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, fundamentalmente sildenafil, han demostrado su eficacia en estos pacientes. En los casos en que sea necesario, es posible una combinación de fármacos como se hace en los pacientes con HAP idiopática.

Aunque el trasplante hepático es el único tratamiento causal, tanto de la HTP como de la HTPP, su morbilidad y mortalidad son significativamente mayores en presencia de HTPP.

Bibliografía

1. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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 and the European Respiratory Society. *Eur Heart J.* 2009;34:1219-63.

2. Krowka MJ. Evolving dilemmas and management of portopulmonary hypertension. *Semin Liver Dis.* 2006;26:265-72.
3. Saleemi S. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med.* 2010;5:5-9.
4. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Peter I. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:835-42.
5. Singh C, Sager JS. Pulmonary complications of cirrhosis. *Med Clin North Am.* 2009;93:871-83.
6. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology.* 2008;48:196-203.
7. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2000;6:453-8.
8. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10 year screening algorithm. *Hepatology.* 2006;44:1502-10.
9. Kroeka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Weisner RH, Krohm RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hipertensión undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:443-50.

Hipertensión pulmonar en la infección por VIH

JOSÉ-LUIS CALLEJAS RUBIO, RAQUEL RÍOS FERNÁNDEZ
Y NORBERTO ORTEGO CENTENO

*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.*

La HAP es una complicación conocida, aunque infrecuente, de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En este capítulo revisaremos algunos de sus aspectos más impor-

tantes, como son la relación con la vía de contagio y el estadio de inmunodepresión, el papel de la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), la posibilidad de asociación a una hipertensión portopulmonar (HTPP), el papel del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) en esta complicación, y las posibles interacciones entre los distintos grupos de fármacos empleados en estos pacientes.

Epidemiología

La HAP asociada a la infección por el VIH (HAP-VIH) representó el 6,2% del total de las HAP del registro nacional francés. Aunque de los resultados del seguimiento de la cohorte suiza parecía deducirse que su prevalencia estaba en descenso, ésta permanece estable desde 1991, a pesar del uso de TARGA, en un 0,5%¹. Puede presentarse asociada a otros factores para HAP, como la hepatitis crónica por el VHC, la exposición a tóxicos y/o la embolia pulmonar debida al uso de drogas por vía parenteral. No parece correlacionarse con el estadio de la infección por VIH, el grado de inmunodeficiencia, el recuento de linfocitos CD4 o la carga viral. En un estudio reciente, el 70% de los pacientes con HAP-VIH tenían más de 200 linfocitos CD4 y el 49% tenía una carga viral indetectable en el momento del diagnóstico².

Patogenia

Los hallazgos histológicos en la circulación pulmonar en los pacientes con HAP-VIH, son similares a los observados en la HAP idiopática. El mecanismo subyacente no está del todo claro, pero no parece ser inducido directamente por el VIH, ya que no se ha conseguido identificar partículas virales en el endotelio

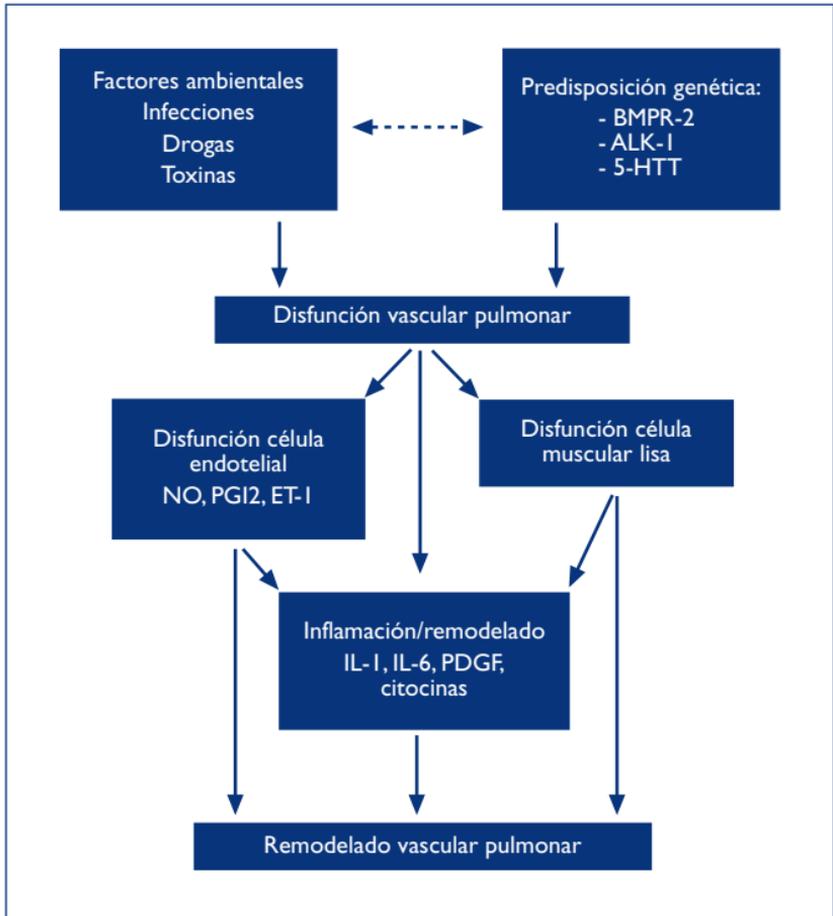
vascular por técnicas de PCR y de hibridación in situ. Es posible que proteínas virales pleiotrópicas, de las cuales la más estudiada es la proteína Nef, puedan poner en marcha la respuesta inflamatoria de forma indirecta, a través de mediadores del tipo citocinas y factores de crecimiento: la glucoproteína gp-120 del VIH puede estimular la secreción, por parte del macrófago, de endotelina-1; durante la infección por VIH, los valores de factor de necrosis tumoral alfa y de interleucinas 1 y 6, así como la producción de factor de crecimiento derivado de las plaquetas, están aumentados, lo que podría contribuir al remodelado vascular, etc.³ (fig. 1).

Un tema controvertido ha sido el papel del TARGA en la patogenia de la HAP-VIH. A lo largo de los últimos años se han publicado resultados muy discrepantes. Inicialmente parecía que el desarrollo de HAP-VIH podría estar asociado a este tratamiento; de hecho, ésta fue una de las conclusiones del estudio HIV-HEART⁴. Posteriormente, y en oposición a este estudio, se publicaron los resultados iniciales de la cohorte suiza, concluyéndose que el TARGA tenía efectos beneficiosos en la hemodinámica y la supervivencia de estos pacientes⁵. En el momento actual, y con los resultados obtenidos del seguimiento de la cohorte francesa, parece claro que el TARGA no ejerce ningún efecto en la hemodinámica pulmonar. De hecho, en las recomendaciones del Grupo de Estudio del SIDA (GESIDA) y del Plan Nacional sobre el SIDA (PNS) no se considera el inicio de TARGA en pacientes con HAP-VIH salvo por su situación viroinmunológica⁶.

Clínica

Aunque los síntomas de presentación y los datos clínicos de los pacientes con HAP-VIH son similares a los de los pacientes con

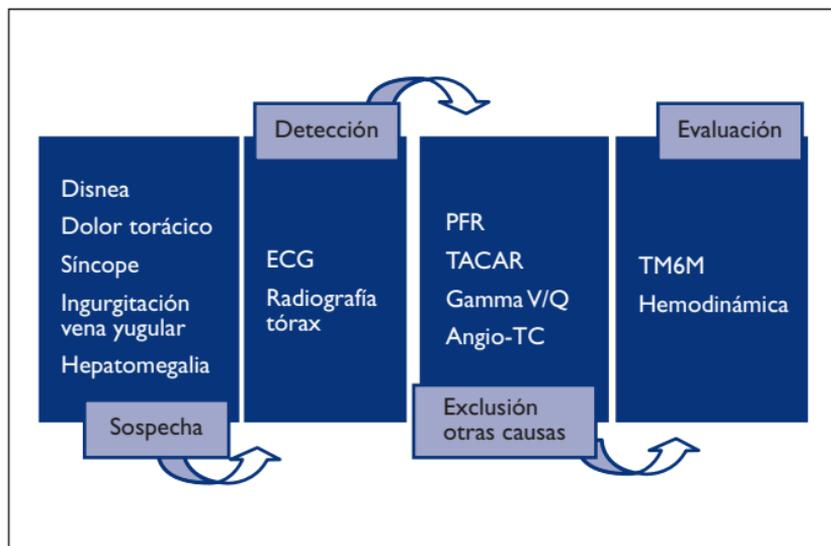
Figura 1. Posible mecanismo de hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana.



ALK-1: cinasa like-activina; BMPR2: receptor 2 de la proteína morfogénica ósea; ET-1: endotelina-1; HAP: hipertensión arterial pulmonar; 5-HTT: transportador de la serotonina; NO: óxido nítrico; Pgl2: prostaglandina 2; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas; VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida.

otras formas de HAP, el intervalo de tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es significativamente menor. Degano et al² describieron un tiempo medio de 6 meses, frente

Figura 2. Fases diagnósticas de hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.



HAP: hipertensión arterial pulmonar; PFR: pruebas funcionales respiratorias; TACAR: tomografía computarizada de alta resolución; TM6M: test de la marcha de 6 min; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

a los 2,5 años de media de otras formas de HAP; esto probablemente sea debido a la mayor vigilancia médica de los pacientes una vez que se diagnostica la infección por VIH.

Diagnóstico

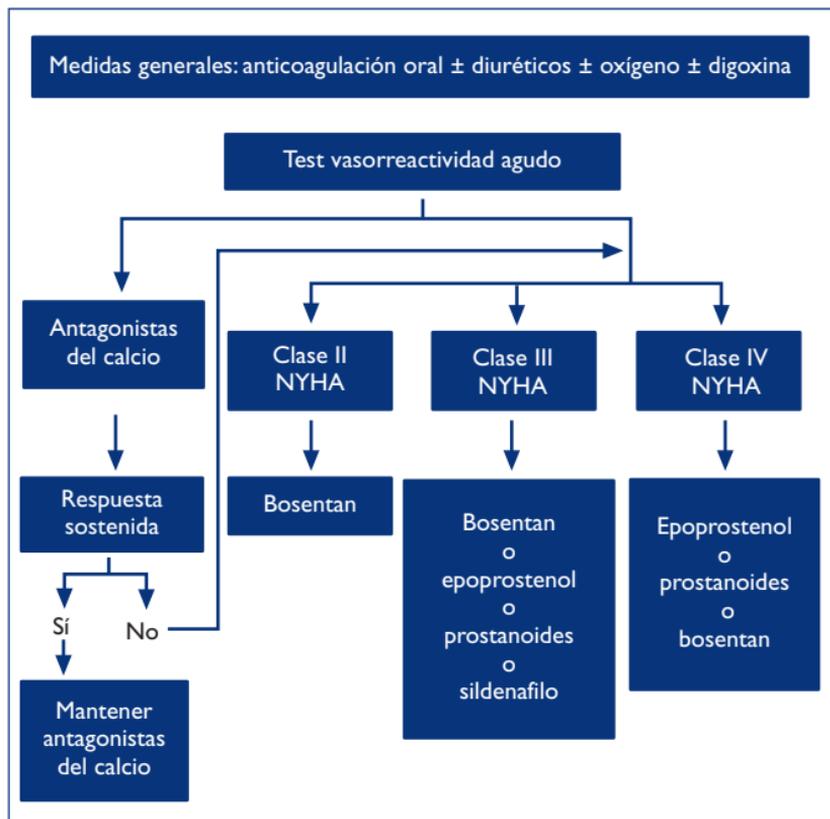
Requiere una aproximación que incluye 4 fases: sospecha, detección, exclusión de otras causas y evaluación hemodinámica (fig. 2)⁷. En los casos de sospecha ecocardiográfica es obligatorio proceder a la confirmación mediante la realización de un cateterismo cardíaco derecho (CCD) con test de vasorreactividad, si bien hay

que destacar que la probabilidad de encontrar una respuesta positiva es absolutamente excepcional en este grupo de pacientes.

Tratamiento

Las medidas generales, en lo que hace referencia a la oxigenoterapia, los diuréticos y la administración de antagonistas del calcio y digoxina, no difiere de la de los pacientes con HAP idiopática. El uso de tratamiento anticoagulante debe individualizarse, debido al incremento del riesgo de sangrado, fundamentalmente en los pacientes con enfermedad hepática asociada, y por las posibles interacciones farmacológicas. Respecto al tratamiento específico, la primera idea que se debe tener en cuenta es que las guías de práctica clínica para el tratamiento de la HAP-VIH están basadas en estudios que incluían a pacientes con formas idiopáticas y asociadas a enfermedades del tejido conectivo, y que las pruebas científicas disponibles en los pacientes con HAP-VIH se basan en ensayos no controlados, casos y series de casos. Prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5, bien de forma aislada o de forma combinada, constituyen las principales opciones terapéuticas. Sitbon⁸ propone un algoritmo para el tratamiento (fig. 3) en este grupo de enfermos. Un problema específico de estos pacientes es la posible interacción medicamentosa de los fármacos propios de la HAP con los distintos tratamientos que conforman el TARGA⁹. Sirvan algunos ejemplos: bosentan y sildenafil son metabolizados por los citocromos p2C9 y p3A4, y ritonavir inhibe ambos citocromos, de tal forma que la asociación de bosentan y/o sildenafil con ritonavir puede aumentar las concentraciones de los primeros con desarrollo de efectos secundarios; pero, al mismo tiempo, bosentan induce ambos citocromos, de tal forma que puede disminuir las concentraciones de fármacos que se metabolizan por esta

Figura 3. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar asociada a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana.



HAP: hipertensión arterial pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

vía, como los análogos no nucleósidos de la transcriptasa inversa tipo nevirapina y efavirenz, pudiendo provocar un efecto negativo sobre el control viroinmunológico de la infección VIH. Cuando se realizan diferentes combinaciones de fármacos para la HAP y la infección por VIH, las posibilidades de interacciones son impredecibles. No obstante, y aunque el riesgo de esta interacción existe desde un punto de vista farmacológico, en la práctica diaria no

parece relevante, de tal forma que en un estudio con 59 pacientes en los que se combinaba bosentan con TARGA no se observó un aumento en el riesgo de hepatotoxicidad por bosentan ni un deterioro viroinmunológico de la infección por VIH¹⁰. Con estos resultados, creemos que lo más conveniente es utilizar el tratamiento más adecuado para la infección por VIH y para la HAP con un seguimiento estrecho de los posibles efectos secundarios y la carga viral del VIH.

Bibliografía

1. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S35-40.
2. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010;24:67-75.
3. Humbert M. Mediators involved in HIV-related pulmonary arterial hypertension. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S41-7.
4. Reinsch N, Buhr C, Krings P, Kaelsch H, Kahlert P, Konorza T, et al; Competence Network of Heart Failure. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. *HIV Med*. 2008;9:550-6.
5. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, et al; Swiss HIV Cohort Study Group. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38:1178-85.
6. Panel de Expertos de GESIDA y Plan Nacional sobre el SIDA. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:222-35.
7. Cicalini S, Almodóvar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and HIV infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2010;Jun 8. Epub ahead of print.
8. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS*. 2008;22:S5-62.

9. Seden K, Bacj D, Khoo S. Antiretroviral drug interactions: often unrecognized, frequently unavoidable, sometimes unmanageable. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64:5-8.
10. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, Savale L, Jaïs X, Camara B, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:92-8.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita

JOSÉ MIGUEL GALDEANO MIRANDA
*Sección de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría.
Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.*

Introducción

Una proporción significativa de pacientes con cardiopatía congénita (CC), en particular aquellos con cortocircuito sistémico-pulmonar importante, desarrollará HAP si no recibe tratamiento.

Epidemiología

Las cardiopatías congénitas ocurren en un 0,6-1% de los recién nacidos vivos. Se ha señalado que hasta la cuarta parte de estos pacientes desarrollará HAP si no son reparados de forma temprana^{1,2}. No se dispone de datos reales acerca de la prevalencia de pacientes adultos con cardiopatías congénitas, pero está aumentando.

En el Registro Español de HAP (REHAP), la prevalencia estimada de HAP grave asociada a cardiopatías congénitas es de 3,1 casos por millón de habitantes mayores de 14 años³. Podríamos estimar una prevalencia de HAP asociada a cardiopatías congénitas en Europa y Estados Unidos de 1,6 a 12,5 casos por millón de habitantes en la edad adulta, con un 25-50% de esta población afectada por el síndrome de Eisenmenger^{4,5}.

Fisiopatología

El incremento del flujo y la presión intravascular pulmonar produce un exceso del estrés tangencial o de cizallamiento en la pared vascular del lecho pulmonar, que desencadenan una disfunción del endotelio vascular y la liberación de sustancias vasoactivas. Se produce un déficit de óxido nítrico y prostaciclina, junto con un incremento de endotelina I y tromboxano A₂, que determina un predominio del tono vasoconstrictor, la hipercoagulabilidad y, fundamentalmente, la proliferación celular. El resultado es un remodelado vascular que afecta a todas las capas de la pared del vaso, lo que da lugar a un incremento de su grosor, una disminución de la distensibilidad y obliteración de la luz. Los cambios que se producen son progresivos; en las fases iniciales el remodelado vascular es reversible si se resuelve el hiperaflujo pulmonar. Sin embargo, si la situación persiste, se produce una obliteración del lecho vascular pulmonar con la aparición de lesiones plexiformes, considerada irreversible⁵. La determinación del momento en el cual se pasa de un estado reversible a uno irreversible es difícil de definir. Hoy día no hay criterios hemodinámicos, histológicos ni de otro tipo para evaluar este “punto de no retorno”.

Los cambios histopatológicos observados en los pacientes con HAP asociada a CC son similares a los hallados en la HAP idiopá-

tica o en otras formas de HAP asociadas, pero el curso clínico y el pronóstico no son necesariamente comparables.

Clasificación patológica

Tras la reunión de Dana Point se decidió una clasificación patológica y fisiopatológica actualizada, de la clasificación del 3.º simposium de Venecia 2003, de las cardiopatías congénitas con *shunt* sistémico-pulmonar (tabla 1)⁶. Se consideran 4 factores que condicionan el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con HAP asociada a cardiopatías congénitas:

- Tipo de cardiopatía: las cardiopatías congénitas que producen HAP pueden ser simples o complejas. Los defectos simples más frecuentes son la comunicación interventricular (CIV), seguida por la comunicación interauricular (CIA) y la persistencia del conducto arterioso (PCA). A su vez, los defectos simples se dividen en *shunts* pretricuspidéos o postricuspidéos.
- Tamaño: el tamaño del cortocircuito influirá en el desarrollo de la HAP. La definición de defectos “pequeños” (CIA < 2 cm y CIV < 1 cm) en adultos fue adoptada en la clasificación de Venecia 2003 basada en datos epidemiológicos antiguos y opinión de expertos, y puede ser considerada arbitraria⁷. Una descripción combinada del tamaño del defecto y la presencia o no de gradiente de presión dará una definición más adecuada de la extensión del *shunt*.
- Dirección del *shunt*: nos da una información esencial. En el síndrome de Eisenmenger, la dirección del *shunt* será de derecha a izquierda o bidireccional; en el resto de los casos de HAP asociados a cardiopatías congénitas, el *shunt* es de izquierda a derecha.

Tabla 1. Clasificación anatómica de los cortocircuitos congénitos asociados a hipertensión pulmonar

I. Tipo

I.1. Cortocircuitos simples pretricuspidéos

I.1.1. Comunicación interauricular

I.1.1.1. *Ostium secundum*

I.1.1.2. Seno venoso

I.1.1.3. *Ostium primum*

I.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial

I.2. Cortocircuitos simples postricuspidéos

I.2.1. Comunicación interventricular

I.2.2. Persistencia del conducto arterioso

I.3. Cortocircuitos combinados

I.3.1. Describir la combinación y definir el defecto predominante

I.4. Cardiopatía congénita compleja

I.4.1. Canal auriculoventricular

I.4.2. Tronco arterioso

I.4.3. Ventrículo único sin estenosis pulmonar

I.4.4. Transposición de las grandes arterias con CIV (sin estenosis pulmonar) y/o persistencia del conducto arterioso

I.4.5. Otras cardiopatías

2. Tamaño (especificar si hay más de un defecto)

2.1. Hemodinámica (especificar Qp/Qs)

2.1.1. Restrictivo (gradiente de presión a través del defecto)

2.1.2. No restrictivo

2.2. Anatómico

2.2.1. Pequeño (CIA \geq 2 cm y CIV \geq 1 cm)

2.2.2. Grande (CIA $>$ 2 cm y CIV $>$ 1 cm)

Continúa en página siguiente

3. Dirección del cortocircuito
 - 3.1. Principalmente sistémico-pulmonar
 - 3.2. Principalmente pulmonar-sistémico
 - 3.3. Bidireccional
4. Anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas
5. Estado de reparación
 - 5.1. No operado
 - 5.2. Paliado (especificar tipo de operación/es y edad en el momento de la cirugía)
 - 5.3. Reparado (especificar tipo de operación/es y edad en el momento de la cirugía)

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular.

- Anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas: hay alteraciones extracardíacas que influyen en la aparición, la precocidad y la gravedad de la HAP, como ocurre en el síndrome de Down.
- Estado de la reparación: en algunos pacientes puede detectarse HAP después de una corrección o paliación exitosa de la cardiopatía congénita.

Esta clasificación descriptiva necesita ser completada con información adicional del estado funcional del paciente, y con datos del estudio hematólogico y hemodinámico.

Clasificación clínica

Desde un punto de vista clínico, basada en la supervivencia y con una evolución muy distinta observada en estos distintos grupos, se propone una clasificación clínica con 4 grupos bien diferenciados (tabla 2).

Tabla 2. Clasificación clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos asociados a hipertensión pulmonar

A. Síndrome de Eisenmenger

Incluye todos los cortocircuitos debidos a grandes defectos que conducen a un grave aumento de las RVP y llevan a un cortocircuito invertido (pulmonar-sistémico) o bidireccional. Cursa con cianosis, eritrocitosis y afectación orgánica múltiple

B. HP asociada con cortocircuitos sistémico-pulmonares

En pacientes con defectos moderados o grandes, el incremento de RVP es ligero o moderado, el cortocircuito sistémico-pulmonar todavía predomina y no hay cianosis en reposo

C. HP con defectos pequeños

En pacientes con defectos pequeños (generalmente comunicaciones interventriculares < 1 cm y comunicaciones interauriculares < 2 cm de diámetro efectivo por ecocardiografía) y restrictivos (con gradiente de presión a través del defecto), el cuadro clínico es muy similar al de la hipertensión pulmonar idiopática

D. HP después de una cirugía correctora

En estos casos, la cardiopatía congénita se ha corregido, pero la hipertensión pulmonar está inmediatamente después de la cirugía, o retorna meses o años después de la cirugía, en ausencia de lesiones congénitas residuales significativas o defectos originados como consecuencia de una cirugía previa

HP: hipertensión pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

A) Síndrome de Eisenmenger: incluye todos los *shunts* debidos a grandes defectos que dan lugar a un incremento grave en las resistencias vasculares pulmonares (RVP), produciéndose como consecuencia un *shunt* invertido (pulmonar-sistémico) o bidireccional, también conocido como “reacción Eisenmenger”. Los síntomas de insuficiencia cardíaca secundarios a un estado hiperdi-

námico desaparecen y la cianosis está presente en reposo. Cursa con cianosis, eritrosis y la posibilidad de afectación de diversos órganos, cuya función se deteriora con el tiempo (tabla 3).

B) HAP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares no restrictivos: incluye pacientes con defectos septales moderados o grandes, el incremento de las RVP es ligero o moderado, presentan HAP pero el *shunt* sistémico-pulmonar todavía predomina y no hay cianosis en reposo (saturación arterial de oxígeno > 90%). En estos pacientes, la reparación de la cardiopatía es

Tabla 3. Manifestaciones clínicas del síndrome de Eisenmenger

Anomalías	Manifestaciones clínicas
Elevación grave de la resistencia vascular pulmonar	Intolerancia al ejercicio, disnea, síncope, muerte súbita
Eritrocitosis secundaria	Hiperviscosidad, deficiencia de vitamina B ₁₂ , ácido fólico y hierro
Diatesis hemorrágica	Hemoptisis, hemorragia cerebral, metrorragia, epistaxis
Fallo del ventrículo derecho	Hepatomegalia, edema
Arritmias	Síncope, muerte súbita
Alteraciones hemáticas y diatesis trombótica	Accidentes cerebrovasculares, trombosis en las arterias pulmonares
Disfunción renal	Aumento del nitrógeno, de la urea en sangre, hiperuricemia y gota
Disfunción hepático biliar	Litiasis y colecistitis
Infecciones	Endocarditis, absceso cerebral
Alteraciones óseas	Escoliosis y osteoartropatía hipertrófica

eficaz para suprimir el cortocircuito. Es fundamental el estudio de la reversibilidad de la HAP antes de actuar sobre el *shunt* sistémico-pulmonar. En general, se considera que un índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) $< 6 \text{ UW/m}^2$ indica HAP reversible subsidiaria de corrección si el índice Q_p/Q_s es $> 1,5$. Si las RVP son más elevadas, se requiere un estudio más minucioso de la reversibilidad de la HAP.

C) HAP con pequeños defectos septales restrictivos: en los pacientes con HAP causada por defectos pequeños, el cuadro clínico es muy similar al de la HAP idiopática; la cianosis, si está presente, es leve y no hay afectación multiorgánica.

D) HAP tras cirugía correctora: se distinguen 2 situaciones:

- La HAP en el postoperatorio de la cirugía cardíaca. El tratamiento postoperatorio de estos pacientes va dirigido a disminuir las RVP y preservar la función del ventrículo derecho.
- La HPA crónica tras la cirugía cardíaca. Nos podemos encontrar con 2 grupos de pacientes, los que tienen HAP desde la cirugía o los que la desarrollan tiempo después. El tiempo de aparición de la HAP grave tras la cirugía es variable.

Tratamiento

El tratamiento apropiado de estos pacientes requiere de expertos en ambos campos: HAP y de cardiopatías congénitas.

Los estudios, aleatorizados y controlados en los que se investigue la eficacia del tratamiento en pacientes con HAP asociada a cardiopatías congénitas son extremadamente escasos. En la actua-

lidad hay un único estudio aleatorio controlado con placebo realizado con bosentan⁸.

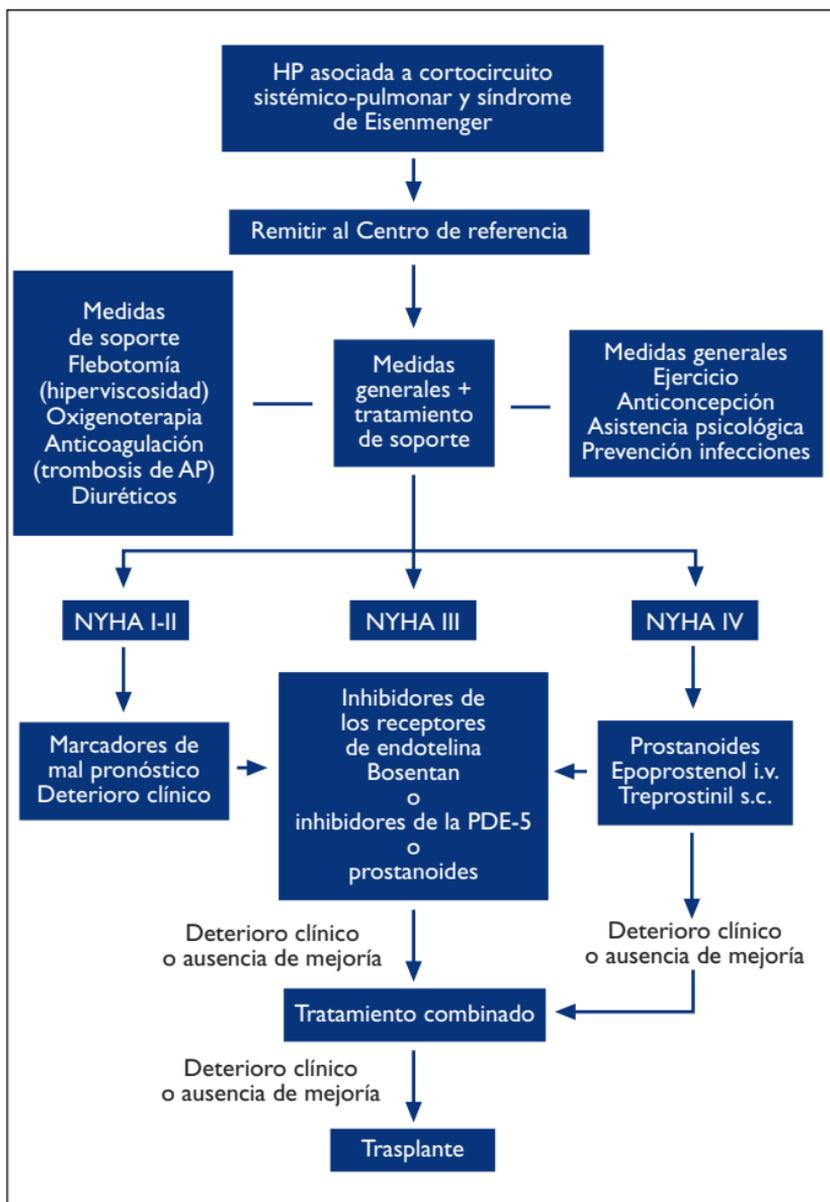
Los pacientes con HAP asociada a CC con defectos de pequeño tamaño y con HAP persistente tras corrección quirúrgica sin *shunt* residual se deben tratar de modo similar a los pacientes con HAP idiopática⁹. En este apartado nos referiremos solamente a la HAP asociada a *shunt* sistémico-pulmonar no restrictivo y al síndrome de Eisenmenger.

El algoritmo terapéutico (fig. 1) recomendado para pacientes con HAP asociada a *shunts* sistémico-pulmonares y síndrome de Eisenmenger ha sido adaptado de los algoritmos usados en el tratamiento de la HAP idiopática o asociada a otras condiciones. Está basado en la opinión de expertos^{5,10}, no está sustentado en pruebas científicas y, por ello, no se establece un nivel de recomendación.

Las medidas generales¹¹ deben aplicarse a todos los pacientes e incluyen recomendaciones sobre la actividad física, el embarazo, los viajes en avión, la cirugía electiva, la profilaxis de la endocarditis bacteriana, el tratamiento temprano de las infecciones y la vacunación contra la gripe y neumococo. El uso de oxígeno es controvertido y sólo deberá ser prescrito en los pacientes en los que se incremente la saturación de oxígeno arterial. La flebotomía sólo está indicada si hay síntomas de hiperviscosidad y hematocrito > 65%. La anticoagulación oral puede establecerse en pacientes con trombosis de la arteria pulmonar y ausencia o leve hemoptisis.

Los pacientes pueden permanecer durante períodos prolongados clínicamente estables, ligeramente sintomáticos (clase funcional I-II de la New York Heart Association [NYHA]). La eficacia y la utilidad de los fármacos específicos en este tipo de pacientes no se han establecido, por lo que se recomiendan sólo en casos de aparición de signos de mal pronóstico (síncope, signos de insuficiencia

Figura 1. Algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar.



HP: hipertensión pulmonar.

cardíaca derecha, hipoxemia grave). El tratamiento con fármacos específicos de la HAP se iniciará en los pacientes en clase funcional III de la NYHA, e incluyen prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina^{8,12} e inhibidores de la fosfodiesterasa 5¹³. El tratamiento combinado y el trasplante estarán indicados en los pacientes gravemente enfermos y con fracaso de la monoterapia.

Bibliografía

1. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, Van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, et al. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol.* 2007;120:198-204.
2. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93:682-7.
3. Jiménez López-Guarch C, Escribano P, Román A, Barberá JA, López-Meseger M, Blanco I, et al. Epidemiology of pulmonary hypertension in Spain. Preliminary analysis of the Spanish Pulmonary Registry (REHAP). *Eur Heart J.* 2009;30 Supl 1:257.
4. Escribano-Subías P, Jiménez López-Guarch C. Cardiopatías congénitas del adulto: hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;9:E40-7.
5. Galie N, Manes A, Palazzini M, Negro L, Marinelli A, Gambetti S, et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated to congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs.* 2008; 68:1049-66.
6. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(I Suppl):S43-54. Revisión.
7. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al; Task Force. 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.
8. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, et al; Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation.* 2006;114:48-54.

9. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Bars 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. *Circulation*. 2009;119:2250-94.
10. Barst R, Stewart D. Conventional and targeted medical therapies. *Cardiol Young*. 2009;19:28-34.
11. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, Webb G, Kolbel F, Hoffman A, et al; Task Force on the Management of Grown Up Congenital Heart Disease, European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J*. 2003;24:1035-84.
12. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, Frost A, Lawrence EC, Shapiro S, et al; STRIDE-2 Study Group. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2049-56.
13. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al; Sildenafil use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.

Otras formas de hipertensión arterial pulmonar (inducida por tóxicos, asociada a anemia hemolítica crónica, etc.)

JUAN JOSÉ RÍOS BLANCO

Servicio de Medicina Interna. Grupo de Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Hipertensión arterial pulmonar inducida por tóxicos

Desde las primeras clasificaciones de la HAP se han descrito diversos factores o condiciones que se sospecha desempeñan un

papel facilitador o predisponente para el desarrollo de la enfermedad. Entre estos factores de riesgo se incluyen diversas sustancias químicas y fármacos. Según la intensidad de su asociación con la HAP o su probable papel etiológico, estos factores se clasifican en: definitivo, probable, posible e improbable. Cuando hay una epidemia o grandes estudios epidemiológicos multicéntricos demuestran la asociación, ésta se considera definitiva, tal y como ocurrió con los anorexígenos y el síndrome del aceite tóxico en España¹. Cuando la asociación se basa en estudios unicéntricos de casos-controles o series de casos, se considera probable. La categoría posible se asigna a los fármacos que tienen mecanismos similares a los considerados definitivos o probables, aunque su relación no se haya estudiado. La asociación es improbable si los estudios epidemiológicos no demuestran la relación². En la tabla I se recogen las principales sustancias asociadas a HP en las diferentes categorías.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a anemia hemolítica

En los últimos años se ha consolidado el nexo entre la HAP y las anemias hemolíticas crónicas hereditarias o adquiridas (tabla 2). Sus similitudes fisiopatogénicas e histológicas con la HAP idiopática (HAPI) le han hecho abandonar el grupo “otros” de las clasificaciones previas para pasar a formar parte del grupo I, de la última clasificación de Dana Point².

No se conoce con exactitud la prevalencia de HAP en los pacientes con anemia hemolítica; se ha descrito que es del 10-30% para la drepanocitosis, dependiendo del punto de corte establecido por ecocardiografía³, y del 10-75% para la talasemia⁴. En su patogenia se ha implicado el consumo de óxido nítrico inducido por la

Tabla 1. Agentes tóxicos asociados a la hipertensión arterial pulmonar

Definitivos	Aminorex
	Fenfluramina
	Dexfenfluramina
	Aceite tóxico
Probables	Anfetaminas
	L-triptófano
	Metanfetaminas
Posibles	Cocaína
	Fenilpropanolamida
	Hierba de San Juan
	Agentes quimioterápicos
	Inhibidores de la recaptación de serotonina
Improbables	Anticonceptivos orales
	Estrógenos
	Tabaco

Tabla 2. Anemias hemolíticas asociadas a hipertensión arterial pulmonar

Congénitas	Anemia de células falciformes
	Talasemia
	Esferocitosis hereditaria
	Estomatocitosis
Adquiridas	Anemia microangiopática

hemólisis crónica⁵. Sin embargo, otros factores, como la trombo-
 sis, la asplenia, la hipoxemia crónica, el estado hipercinético o la
 HAP pulmonar venosa, pueden contribuir al aumento de la presi-
 ón pulmonar en este grupo de pacientes⁴.

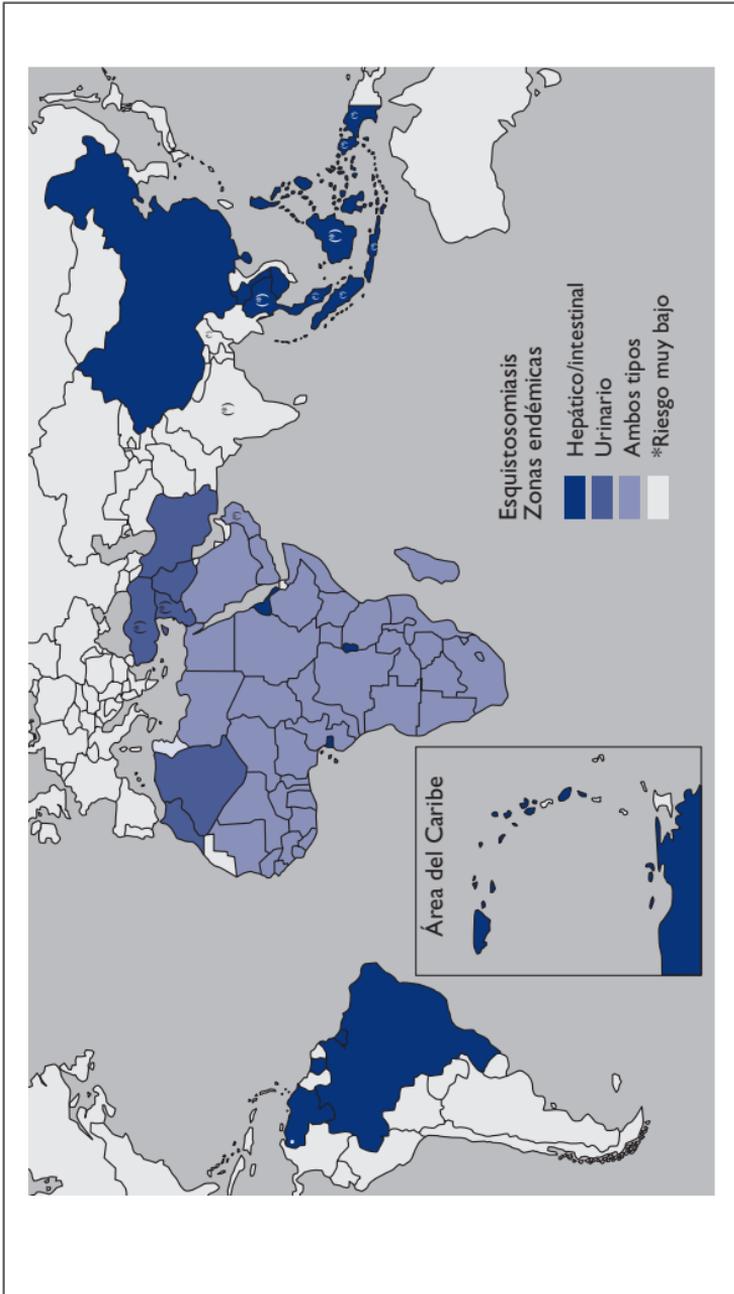
Hipertensión arterial pulmonar asociada a esquistosomiasis

La esquistosomiasis es la tercera parasitosis más frecuente en el mundo (tras el paludismo y la amebiasis) (fig. 1). Se estima que más de 200 millones de personas están infectadas. Se ha descrito una prevalencia de HAP del 4,6% en los pacientes infectados por *S. mansoni* con enfermedad hepatoesplénica⁶. Por tanto, la esquistosomiasis puede representar la causa más frecuente de HAP en todo el mundo. Las clasificaciones previas la situaban dentro del grupo de la HAP embólica o trombótica, porque se consideraba que la embolia pulmonar de los huevos del parásito provenientes de la circulación porto-cava constituía el principal mecanismo patogénico. Actualmente se estima que la HAP es, probablemente, multifactorial y otros factores, como la respuesta inflamatoria inducida por la presencia de los huevos del parásito y la hipertensión portopulmonar, desempeñan un papel importante. A su vez, la clínica y los hallazgos histológicos son similares a los de la HAPI, por lo que la última clasificación la encuadra en el grupo I².

Hemangiomatosis capilar y enfermedad venooclusiva pulmonar

Aunque inicialmente fueron clasificadas en distintos grupos, en la actualidad se consideran diferentes manifestaciones fenotípicas de una misma entidad y se incluyen en el grupo I¹. Comparten con éste manifestaciones clínicas, lesiones histológicas y factores de riesgo (esclerodermia, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], anorexígenos, mutaciones en BMPR2)⁷. Aunque el cuadro clínico puede ser indistinguible de la HAPI, la auscultación de crepitantes junto con los infiltrados en vidrio deslustrado, engrosamientos septales y adenopatías mediastínicas en la

Figura 1. Distribución mundial de la infección por Schistosoma.



Tomada de National Travel Health Network and Center. Disponible en: <http://www.nathnac.org>.

tomografía computarizada (TC) torácica señalan el diagnóstico. La disminución de la difusión de CO y PaO₂, así como la presencia de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar, apoyan la sospecha diagnóstica⁷. Su respuesta al tratamiento vasodilatador, con riesgo de edema pulmonar, y el pronóstico son peores que en la HAPI, por lo que el trasplante pulmonar suele ser la única alternativa.

Bibliografía

1. Gómez-Sánchez MA, Mestre de Juan MJ, Gómez-Pajuelo C, López JI, Díaz de Aauri MJ, Martínez-Tello FJ. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome. A clinicopathologic study. *Chest*. 1989;95:325-31.
2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S43-54.
3. Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter K, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886-95.
4. Machado RF, Gladwin MT. Pulmonary hypertension in hemolytic disorders: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest*. 2010;137:S30-8.
5. Reiter CD, Wang X, Tanus-Santos JE, Hogg N, Cannon RO, Schechter AN, et al. Cell-free hemoglobin limits nitric oxide bioavailability in sickle-cell disease. *Nat Med*. 2002;8:1383-9.
6. Lapa M, Dias B, Jardim C, Fernandes CJC, Dourado PMM, Figueiredo M, et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation*. 2009;119:1518-23.
7. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, Achouh L, Jaïs X, Yaïci A, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J*. 2009;33:189-200.

Grupo II: Hipertensión pulmonar en la cardiopatía izquierda

PILAR ESCRIBANO SUBIAS Y JUAN F. DELGADO JIMÉNEZ
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar.
Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre.
Universidad Complutense de Madrid.*

La HP asociada a cardiopatía izquierda (HPCI) es una entidad fisiopatológica y hemodinámica presente en una amplia variedad de entidades clínicas que afectan a las estructuras cardíacas izquierdas. Aproximadamente el 70% de los pacientes con cardiopatía izquierda tiene algún grado de HP; además, HPCI es la causa más frecuente de HP.

Fisiopatología

La fisiopatología de la HP causada por cardiopatía izquierda es compleja. Los mecanismos causales del aumento en la presión arterial pulmonar (PAP) son múltiples e incluyen la transmisión pasiva retrógrada del aumento de la presión (HP precapilar pasiva) (tabla I). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar ($GTP = \text{presión media en la arteria pulmonar [PAP]} - \text{presión de enclavamiento pulmonar [PEP]}$) y la resistencia vascular pulmonar (RVP) se encuentran dentro de los valores normales. En otras circunstancias, el aumento de la PAP es mayor que el de la PEP (GTP aumentado) y también se observa un aumento en la RVP (HP poscapilar reactiva o “desproporcionada”). El componente reactivo, a su vez, tiene un componente dinámico o funcional y un componente fijo. El primero suele ser reversible ante estímulos vasodila-

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar^a

Definición	Características	Tipo ^b
HP	PAPm \geq 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PCP \leq 15 mmHg GC normal o disminuido ^c	1. Hipertensión arterial pulmonar 3. HP causada por enfermedad pulmonar 4. HP tromboembólica crónica 5. HP de mecanismo poco claro o multifactorial
HP poscapilar	PAPm \geq 25 mmHg PCP $>$ 15 mmHg GC normal o disminuido ^c	2. HP causada por cardiopatía izquierda
Pasiva	GTP \leq 12 mmHg	
Reactiva (desproporcionada)	GTP $>$ 12 mmHg	

HP: hipertensión pulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; GC: gasto cardíaco; GTP: gradiente transpulmonar (GTP = PAPm - PCP).

^aTodos los valores medidos en reposo.

^bVéase tabla 2 de la pág. 4.

^cPuede estar elevado en estados hiperdinámicos como shunts sistémico-pulmonares, anemia, hipertiroidismo, etc.

Tomada de Gailé N, et al.

tadores. Sin embargo, el componente fijo refleja remodelado en la arteria muscular pulmonar (hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima). Por ello, el vaso arterial pulmonar pierde parcialmente su capacidad vasodilatadora. Dependiendo de la cuantía de esa pérdida, la HP reactiva será más o menos reversible ante los fármacos vasodilatadores. La HP reactiva finalmente produce disfunción del ventrículo derecho (VD) y, al final, disminución del volumen minuto e insuficiencia cardíaca derecha.

La guía de práctica clínica en HP introduce una definición hemodinámica: HP pasiva, cuando el GTP \leq 12 mmHg, y reactiva, o desproporcionada, cuando el GTP $>$ 12 mmHg.

La presencia de HP en los pacientes con cardiopatía izquierda implica menor capacidad funcional y peor pronóstico.

Diagnóstico

Aunque la definición de HPCI conlleva la necesidad de un estudio hemodinámico, no en todas las circunstancias es necesario un cateterismo. Un estudio ecocardiográfico puede proporcionar información suficiente para un tratamiento clínico adecuado.

En la insuficiencia cardíaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, los hallazgos ecocardiográficos generalmente hacen obvia la causa y, además, mediante el flujo de insuficiencia tricuspídea podemos estimar la presión sistólica pulmonar y, con la herramienta del Doppler tisular, a través del cociente E/E', podemos obtener una aproximación adecuada a la presión de llenado del ventrículo izquierdo (VI). Sólo cuando es necesario afinar la gravedad y/o la reversibilidad de la HP (paciente candidato a trasplante o asistencia ventricular) se precisa un estudio hemodinámico específico.

Sin embargo, en el paciente con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal puede ser extremadamente difícil distinguir entre HP causada por disfunción diastólica del VI o HAP. Si se sospecha disfunción diastólica como origen de la HP (tabla 2), se recomienda realizar un estudio completo de la función diastólica mediante Doppler pulsado y tisular del flujo mitral, el anillo mitral y las venas pulmonares, de la dilatación de aurícula izquierda y el grado de hipertrofia del VI.

Tabla 2. Factores que indican una hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda

Características clínicas

- Edad > 65 años
- Presión arterial sistólica elevada
- Presión de pulso elevada
- Obesidad
- Síndrome metabólico
- Hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica
- Diabetes mellitus
- Fibrilación auricular

Ecocardiografía

- Aumento de tamaño de la aurícula izquierda
- Hipertrofia del ventrículo izquierdo
- Presencia de indicadores ecocardiográficos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo elevada

Evaluación provisional

- Respuesta sintomática a los diuréticos
 - Aumento exagerado en la presión arterial sistólica durante el ejercicio
 - Reevaluación de la radiografía torácica concordante con insuficiencia cardíaca
-

Antes de realizar un estudio hemodinámico se recomienda descartar otros factores que también incrementan la presión pulmonar: a) enfermedad respiratoria (enfisema, enfermedad

obstruccion crónica, fibrosis pulmonar); b) apnea del sueño, y c) enfermedad tromboembólica crónica con HP tromboembólica. Si la elevación grave de la PSP persiste sin causa que la justifique, una vez subsanados los posibles factores contribuyentes, se debe realizar un estudio hemodinámico para completar el diagnóstico.

En el cateterismo se deben registrar: presión de la arteria pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión de la aurícula derecha, PEP, presión del ventrículo derecho, gasto cardíaco y RVP. Es necesario ser riguroso en la determinación de la PEP, ya que un valor < 15 mmHg establece el diagnóstico de HAP. La influencia de las presiones intratorácicas en las presiones intracardíacas es próxima a cero al final de la espiración; éste es el momento correcto para la medición de la PEP. Además, el catéter debe tener una posición correcta que garantice una buena transmisión de la presión en la aurícula izquierda a través del lecho capilar pulmonar. Se recomienda estudiar la onda a y la onda v, que deben diferenciarse con claridad y obtener una oximetría del extremo distal del catéter para confirmar que la posición es correcta (la saturación de O_2 obtenida es similar a la saturación de O_2 de la sangre arterial). En ocasiones es necesario penetrar más distalmente el catéter en el vaso pulmonar para conseguir un buen trazado.

En algunos pacientes, con un perfil clínico muy indicativo de HPCI (tabla 2) y que han recibido diuréticos, pueden observarse valores bajos de PEP. Para verificar el diagnóstico de HAP se recomienda realizar un cateterismo derecho con sobrecarga de volumen o con ejercicio. Estos procedimientos no están estandarizados y cada laboratorio de hemodinámica tiene su propio protocolo. El cateterismo con sobrecarga de volumen es más sencillo y, en esencia, consiste en perfundir 1.000 ml de suero fisiológico en

20 min; se realizan mediciones cada 250 ml y se detiene la sobrecarga cuando la PEP > 18 mmHg y/o aparecen síntomas.

Tratamiento

La HPCI carece de tratamiento específico. De igual manera, ningún fármaco aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca está contraindicado por la presencia de HP. Con frecuencia, la HP de la insuficiencia cardíaca de mecanismo sistólico es reversible con fármacos, al menos parcialmente, ya que predomina el componente pasivo. Por ello, la optimización del tratamiento médico (oxígeno, diuréticos, nitritos, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina [IECA], antagonistas de los receptores de la angiotensina II [ARA-II] y bloqueadores beta), así como el tratamiento de resincronización, reducen de forma significativa la PEP y, secundariamente, la PAP. La optimización del tratamiento médico precisa en ocasiones un ciclo inotrópico (dobutamina, milrinona o levosimendan).

En pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI normal, las guías de práctica clínica recomiendan el control de la hipertensión arterial (HTA), la prevención o el intento de regresión de la hipertrofia ventricular izquierda mediante IECA o ARA-II, el adecuado control de la volemia mediante restricción de sodio y diuréticos, y finalmente, la prevención de la taquiarritmia o el control de la frecuencia cardíaca para optimizar el tiempo de llenado diastólico con bloqueadores beta o antagonistas del calcio. En estos pacientes puede obtenerse un modesto beneficio adicional con el empleo de candesartán.

Sin embargo, los fármacos con efecto vasodilatador “selectivo” del lecho vascular pulmonar y que son útiles en la HAP idiopática han

tenido un efecto negativo o neutro en la HPCI. Por el momento, ninguna de las formas de tratamiento médico que se han mostrado eficaces en la HAP pueden recomendarse en la HPCI.

En los pacientes con HPCI, hay un subgrupo con HP grave, de forma desproporcionada al componente pasivo derivado de su cardiopatía y dependiente del tono vascular pulmonar, en el que el tratamiento con los fármacos específicos para el remodelado vascular pulmonar podría resultar útil. Actualmente se están realizando ensayos clínicos con fármacos que actúan en la vía del óxido nítrico: riociguat en los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica (Effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with left ventricular systolic dysfunction [LEPHT]), y sildenafil en los pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica (Phosphodiesterase-5 inhibitors to improve clinical status and exercise capacity in diastolic heart failure [Relax]), que nos ayudarán a establecer el potencial terapéutico de tratar el lecho vascular pulmonar de forma independiente de la cardiopatía.

Bibliografía recomendada

- Delgado JF. The right heart and pulmonary circulation (III): the pulmonary circulation in heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:334-45.
- Escribano Subias P, Barberà Mir JA, Suberviola V. The right heart and pulmonary circulation (III): current diagnostic and prognostic assessment of pulmonary hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:583-96.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, 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.

Grupo III: Hipertensión pulmonar por enfermedades respiratorias y/o hipoxemia

ISABEL BLANCO Y JOAN ALBERT BARBERÀ
*Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic.
Universidad de Barcelona.*

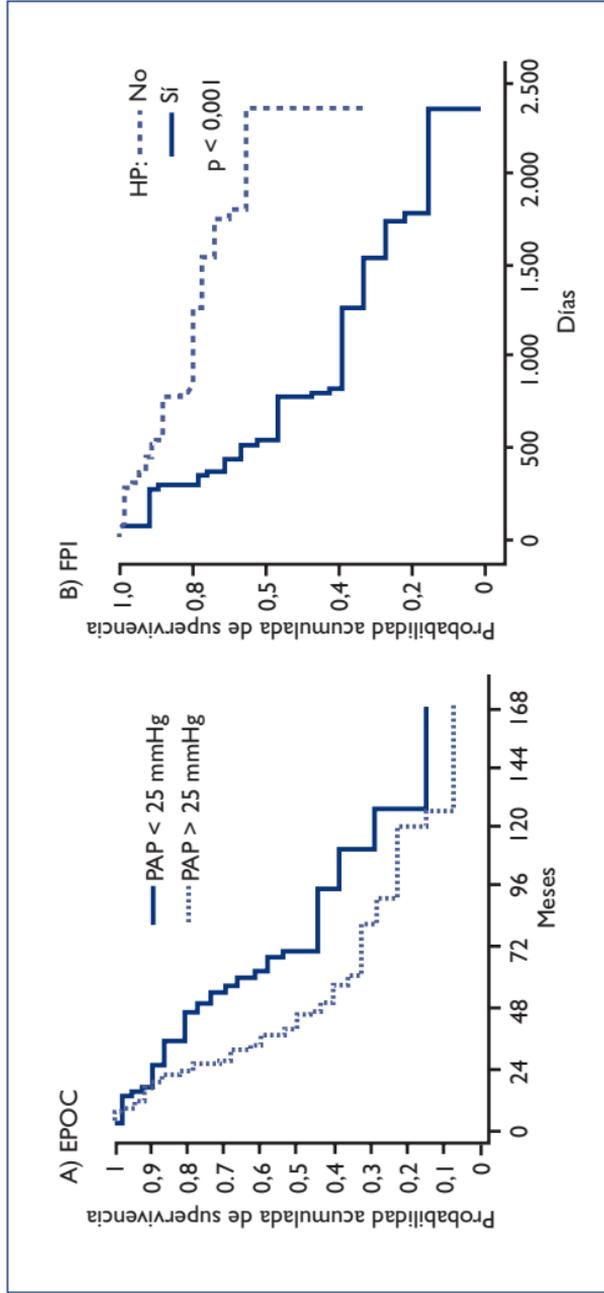
Introducción

La HP es una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas (ERC), especialmente en la historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en la de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. Es bien conocido que su presencia se asocia a una supervivencia menor^{1,2} y a una mayor utilización de recursos sanitarios³ (fig. 1).

La prevalencia de HP en la EPOC no es insignificante, se estima alrededor del 50% o incluso en un porcentaje mayor en los pacientes con enfermedad avanzada. Suele ser de intensidad leve-moderada, avanza lentamente y en algunos casos podría no estar presente en reposo pero desarrollarse durante el esfuerzo. De hecho, los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más propensos a presentar HP en reposo a largo plazo⁴. Un reducido subgrupo de pacientes puede presentar HP desproporcionada, con presión arterial pulmonar (PAP) muy elevada y grados moderados de obstrucción al flujo aéreo.

En la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la prevalencia de HP oscila entre el 32 y el 46%^{1,5-7}. 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 a la

Figura 1. Pronóstico de la hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). A) Curva de supervivencia Kaplan-Meier de 84 pacientes con EPOC antes de iniciar tratamiento con oxígeno continuo domiciliario. B) Curva de supervivencia Kaplan-Meier de 79 pacientes con FPI agrupados en función de la presencia de HP (presión arterial pulmonar media > 25 mmHg). La supervivencia en ambos grupos fue francamente menor en los pacientes que tenían HP asociada.



HP: hipertensión pulmonar. A: adaptada de Oswald-Mammosser M, et al⁹. B: Adaptada de Lettieri Cj, et al¹⁰.

presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia a una mayor prevalencia de HP⁸.

Proceso diagnóstico

El diagnóstico de HP asociada a las ERC 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 enfermedad de base. Por otra parte, la identificación de algunos signos clínicos puede verse enmascarada por la presencia de hiperinsuflación, por las grandes oscilaciones en la presión intratorácica 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 tricuspídea, no son comunes.

Las exploraciones complementarias, tales como la radiografía de tórax o el electrocardiograma (ECG), tienen baja sensibilidad para la detección de HP⁹. Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar subyacente, 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 presencia de HP puede asociarse a una reducción de la DLCO.

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, permite la evaluación de la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho, y la estimación de la PAP sistólica. Sin embargo, la ecocardiografía presenta dificultades técnicas debido a la hiperinsuflación del tórax. La regur-

gitación tricuspídea puede no estar presente¹⁰, lo que limita la posibilidad de estimar la PAP. 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: a) disociación entre la intensidad de los síntomas y el grado de alteración funcional; b) disparidad entre la reducción de la DLCO y el grado de obstrucción al flujo aéreo en la EPOC, y c) sospecha de HP desproporcionada según la exploración física y los exámenes complementarios (radiografía de tórax, ECG).

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es el examen que confirma el diagnóstico de HP. No se recomienda sistemáticamente en la evaluación de pacientes con ERC, pero en determinadas circunstancias el cateterismo cardíaco derecho puede estar indicado: a) pacientes con HP grave por ecocardiografía (PAP sistólica > 50 mmHg); b) pacientes con frecuentes episodios de insuficiencia ventricular derecha, y c) evaluación preoperatoria de los candidatos a trasplante de pulmón o a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

Implicaciones terapéuticas

Los mecanismos patogénicos de la HP en las ERC son complejos y los medios terapéuticos de que disponemos tienen una eficacia limitada.

Oxigenoterapia

En los pacientes con ERC, la presencia de hipoxemia contribuye enormemente al desarrollo de HP. Por lo tanto, la corrección de la hipoxemia aparece como la intervención más lógica para reducir la HP. De hecho, la administración de oxígeno (oxígeno-

terapia continua domiciliaria [OCD]) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con ERC e hipoxemia. Sin embargo, la OCD tiene escasa repercusión sobre la hemodinámica pulmonar y no revierte las lesiones anatomopatológicas de la circulación pulmonar.

Vasodilatadores

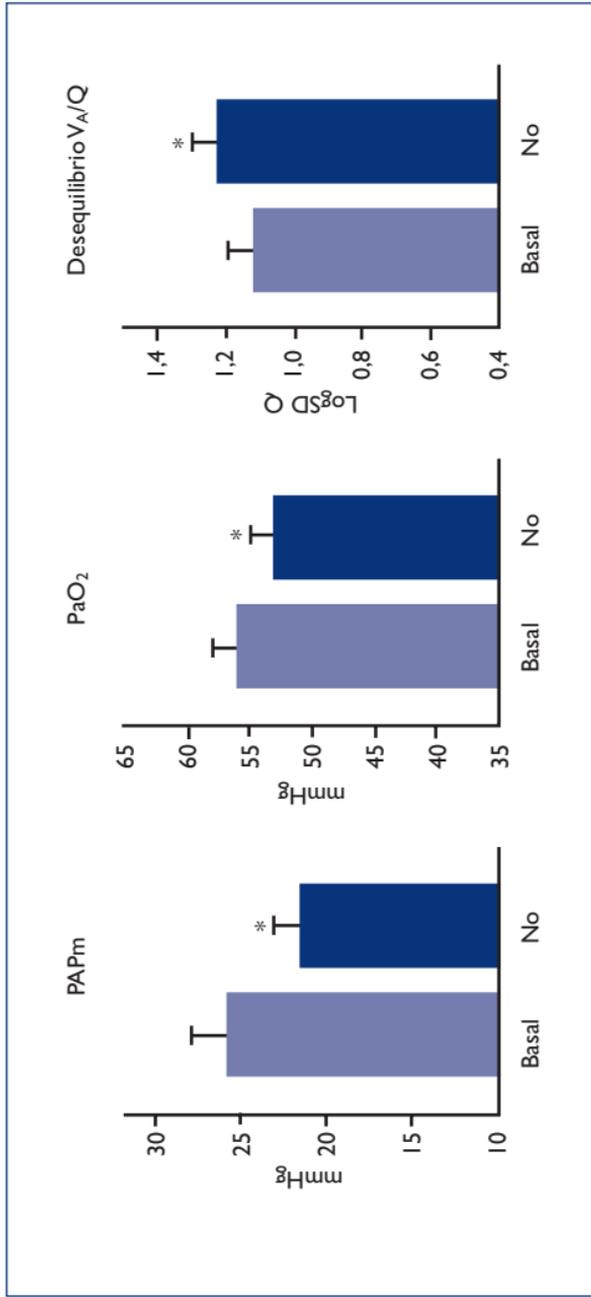
El empleo de fármacos vasodilatadores resulta eficaz en el tratamiento de la HAP, dado que mejora los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia^{11,12}. En las ERC, la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores podría estar indicada, puesto que también disminuye la PAP, tanto en reposo como en esfuerzo. Sin embargo, los distintos estudios en los que se han administrado vasodilatadores a estos pacientes han demostrado que la efectividad de estos agentes es escasa, tanto cuando se administran de forma aguda como cuando se utilizan crónicamente, porque empeoran la oxigenación arterial al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)^{13,14} (fig. 2).

En estudios en los que se han administrado vasodilatadores orales (antagonistas del calcio) durante períodos prolongados no se ha observado ninguna mejoría significativa en los síntomas y en la hemodinámica pulmonar¹⁵. Por todo ello, no se considera justificado el empleo de vasodilatadores sistémicos con el objeto de tratar la HP secundaria.

Tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar

La experiencia adquirida en el tratamiento de la HAP idiopática y en algunas formas asociadas indica que los tratamientos dirigidos a corregir la alteración fundamental, es decir, la disfunción endo-

Figura 2. Vasoconstricción pulmonar hipóxica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La administración de óxido nítrico (NO) a 13 pacientes con EPOC produjo una disminución significativa de la presión arterial pulmonar media (PAPm), pero al mismo tiempo empeoró la oxigenación arterial (PaO_2) al aumentar el desequilibrio de las relaciones ventilación-perfusión (V_A/Q), debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica inducida por el NO.



Adaptada de Barberà JA, et al¹⁶.

telial, podrían revertir los trastornos vasculares. Las 3 vías principales que participan en la biopatología endotelial de la HAP (prostaciclina-AMPC, endotelina-I y óxido nítrico-GMPC) representan importantes dianas terapéuticas en esta enfermedad. 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 o FPI con HP asociada. 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 sean beneficiosos para el tratamiento de la HP asociada a las ERC^{16,17}.

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 3 estudios con un número reducido de pacientes se ha evaluado el empleo de inhibidores de la PDE-5. En 2 de ellos se demuestra mejoría en la tolerancia al ejercicio tras varios meses de tratamiento^{18,19}. Sin embargo, en el tercer estudio no se observó ninguna mejoría²⁰.

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. Sí que se observó, sin embargo, un empeoramiento de la oxigenación arterial²¹. Este último aspecto es relevante, ya que los fármacos que actúan por vías distintas a bosentan, como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o los prostanoideos, también pueden empeorar la oxigenación arterial en la EPOC al inhibir la VPH^{22,23}. Por consiguiente, antes de considerar

la realización de estudios controlados de eficacia del tratamiento específico 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 (tabla 1).

En vista de la información disponible actualmente, podemos concluir que el tratamiento de elección para los pacientes con EPOC y HP con hipoxemia asociada es la OCD. 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 la endotelina-1 o inhibidores de la 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 tratamiento de pacientes con HP.

Del mismo modo, hay muy pocos estudios en los que se haya evaluado la eficacia de fármacos específicos de HAP en pacientes con enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID) y HP asociada. Ghofrani et al²⁴ evaluaron los efectos agudos de NO inhalado, epoprostenol por vía intravenosa y sildenafil por vía oral en 16 pacientes con EPID y HP. Los 3 agentes disminuyeron la RVP; sin embargo, los pacientes que recibieron prostaciclina intravenosa experimentaron una mayor disminución de la PaO_2 , en gran parte debido a un aumento del desequilibrio en las relaciones V_A/Q . Por el contrario, la administración de iloprost, análogo de la prostaciclina, utilizado de forma inhalada también produjo una disminución significativa de la RVP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases²⁵.

En un estudio abierto sobre los efectos de 3 meses de tratamiento con sildenafil en pacientes con FPI y HP asociada se demostró

Tabla 1. Tratamiento con fármacos específicos para la hipertensión ciada a enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Autor y referencia bibliográfica	Fármaco	Diseño del estudio	N	Dosis (mg)	Tiempo (meses)
Alp ¹⁹	Sildenafil	No controlado	6	50/12 h	3
Madden ^{a,18}	Sildenafil	No controlado	7	50/8 h	2
Rietema ²⁰	Sildenafil	No controlado	14	20/8 h	3
Stolz ²¹	Bosentan	Doble ciego, controlado con placebo	30	125/12 h	3

NR: no reportado; TM6M: test de la marcha de 6 min; PAP: presión arterial pulmonar; PaO₂: presión
^aCuatro pacientes estaban diagnosticados de EPOC y 3 de fibrosis pulmonar idiopática.

^bMedida mediante ecocardiografía Doppler; los valores se expresan como mediana (rango intercuartil).

^cp < 0,05 comparado con valores previos al tratamiento.

que dicho fármaco mejora la capacidad de ejercicio, medida a través del test de la marcha de 6 min²⁶. 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 gases²⁷. Sin embargo, la administración crónica del fármaco durante 3 meses en pacientes con FPI y HP limítrofe (PAP media de 22 mmHg) no mejoró la tolerancia al esfuerzo²⁷. Basados en el potencial papel que la ET-I puede tener en la patogenia 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 FPI²⁸. Sin embargo,

arterial pulmonar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar aso-

TM6M (m)		PAP (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)	
Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
351 ± 49	433 ± 52 ^c	30 ± 6	25 ± 4 ^c	NR	NR
107 ± 76	145 ± 96 ^c	39 ± 10	35 ± 9	NR	NR
385 ± 135	394 ± 116	20 ± 9	NR	NR	NR
331 ± 123	329 ± 94	32 (29-38) ^b	30 (26-34) ^b	65 ± 11	61 ± 8 ^c

parcial de oxígeno arterial.

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 vida²⁸ (tabla 2).

Sobre la base del 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 pruebas científicas sobre la posi-

Tabla 2. Tratamiento con fármacos específicos para hipertensión arterial

Autor y referencia bibliográfica	Fármaco	Diseño del estudio	N	Dosis (mg)	Tiempo (meses)
Collard ²⁶	Sildenafil	No controlado	14	20-50/8 h	3
Gunther ²⁷	Bosentan	No controlado	11	125/12 h	3
King ²⁸	Bosentan	Doble ciego, controlado con placebo	158	125/12 h	12

NR: no reportado; TM6M: test de la marcha de 6 min; PAP: presión arterial pulmonar media; *p < 0,05 comparado con valores previos al tratamiento.

ble 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;129:746-52.
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;36:752-8.
3. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier 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;159:158-64.

pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática

TM6M (m)		PAP (mmHg)		PaO ₂ (mmHg)	
Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después
142	184*	NR	NR	NR	NR
321	303	22	NR	NR	NR
375	323	Sin HP	Sin HP	NR	NR

PaO₂: presión parcial de oxígeno arterial. Era un criterio de exclusión del estudio.

4. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:219-24.
5. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggarr R, Belperio JA, Ross DJ, et al. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2008;102:1305-10.
6. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J.* 2007;30:715-21.
7. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggarr R, Lynch JP III, Ardehali A, et al. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2007;101:2153-9.
8. Cottin V, Le PJ, Prevot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J.* 2010;35:105-11.
9. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiologi-

- cal measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis.* 1987;71:419-29.
10. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiński 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;2:856-60.
 11. 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-8S.
 12. 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.
 13. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1990;97:268-75.
 14. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21:892-905.
 15. 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;1:716-20.
 16. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996;347:436-40.
 17. Blanco I, Gimeno E, Muñoz PA, Pizarro S, Rodríguez-Roisin R, Roca J, et al. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181:270-8.
 18. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD: an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:386-90.
 19. 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;44:372-6.
 20. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J.* 2008;31:759-64.

21. Stolz D, Rasch H, Linka A, Valentino MD, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:619-28.
22. Archer SL, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest*. 1996; 109:750-5.
23. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:424-8.
24. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360: 895-900.
25. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:600-7.
26. Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2007;131:897-9.
27. 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;29:713-9.
28. King TE Jr, Behr J, Brown KK, Du Bois RM, Lancaster L, De Andrade JA, et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177: 75-81.

Grupo IV: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

LUIS ALBERTO RUIZ ITURRIAGA

Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

La HP tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación poco frecuente de la embolia de pulmón (EP) y la causa de una importante morbimortalidad. El interés de esta entidad y su correcto diagnóstico radica en que es una de las causas de HP susceptible de curación.

La HPTEC clásicamente se ha caracterizado por una obliteración parcial o total de las arterias pulmonares debida a la presencia de trombos que no se han resuelto por completo. Sin embargo, en la actualidad, la patogenia de la enfermedad no parece tan claramente definida. Se ha observado una falta de correlación entre la proporción de las arterias pulmonares obliteradas y el grado de gravedad hemodinámica del cuadro. En estos pacientes se han descrito lesiones remodeladas en las arterias de pequeño calibre semejantes a las observadas en otras formas de HP¹. En opinión de algunos autores², esta arteriopatía periférica podría ser, no la consecuencia, sino el evento vascular primario a partir del cual se desarrolle el resto del cuadro. Actualmente se considera que en la mayor parte de los casos coexisten ambos procesos, de tal forma que la vasculopatía periférica con disfunción endotelial y presencia de trombosis in situ podría actuar favoreciendo la progresión de la enfermedad en ausencia de recidivas tromboembólicas y/o sería la causa, en algunos casos, de la HP persistente tras el tratamiento quirúrgico adecuado.

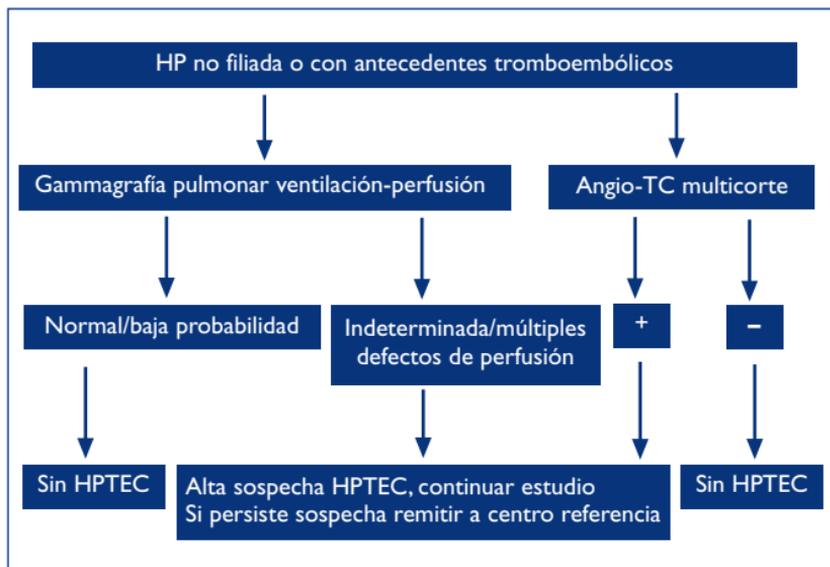
Incidencia y factores predisponentes

La HPTEC es una entidad probablemente infradiagnosticada, cuya incidencia real es difícil de establecer debido a que: a) en más del 40% de los casos no se identifica un antecedente tromboembólico conocido³, y b) con frecuencia se observa un “período de luna de miel” entre el antecedente tromboembólico y la presencia de los síntomas clínicos de HP. Varios estudios prospectivos publicados en los últimos años han descrito una incidencia para esta enfermedad que podría oscilar entre el 0,1 y el 4% de los pacientes que han sobrevivido a un episodio embólico agudo⁴⁻⁶. Esta entidad representa el 16,4% de los pacientes incluidos en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)⁷. En la tabla I se resumen los principales factores clínicos que parecen predisponer al desarrollo de esta entidad^{8,9}. Por el contrario, la frecuencia de otros factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, como la trombofilia hereditaria o la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos, no parece ser superior a la observada en los sujetos sanos.

Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad se basa en la demostración de la presencia de uno o más defectos segmentarios de perfusión en el contexto de un paciente con un estudio hemodinámico diagnóstico de HP y que ha recibido un tratamiento anticoagulante adecuado. Por lo tanto, resulta especialmente importante el papel que tienen las pruebas de imagen (fig. 1) en el diagnóstico y en la planificación de las posibles opciones terapéuticas. Una gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión normal o de baja probabilidad clínica en un paciente con sospecha de HP excluye el diagnóstico de HPTEC¹⁰. Actualmente, el angio-tomografía computarizada (TC)

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.



HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; TC: tomografía computarizada.

multidetector de tórax se ha convertido en una exploración fundamental en la evaluación de estos pacientes. Esta técnica permite realizar una reconstrucción multiplanar del árbol vascular pulmonar, así como visualizar el resto de territorio torácico identificando otras enfermedades que pudieran ser responsables del cuadro¹¹. La arteriografía pulmonar es considerada el patrón de referencia para el diagnóstico y la planificación de la posible indicación quirúrgica. Actualmente, su uso se ha visto desplazado por la angio-TC en algunas situaciones¹². La resonancia magnética constituye una técnica idónea para la valoración del “corazón derecho”; sin embargo, en la vasculatura pulmonar presenta una resolución espacial inferior a la angio-TC y la arteriografía. La angioscopia se reserva actualmente para la evaluación preoperatoria de los pacientes con una indicación quirúrgica *borderline*. Al igual que en otras formas de HP, el estudio

hemodinámico mediante cateterismo cardíaco derecho permite establecer un diagnóstico definitivo de HP, así como evaluar la gravedad del cuadro y los riesgos de la cirugía.

No parece indicada la búsqueda sistemática de esta entidad en todos los pacientes asintomáticos que han experimentado una EP^{13,14}. Actualmente se recomienda la realización de una ecocardiografía a los 3 meses del episodio agudo para evaluar la presencia de una HP no resuelta, en especial si se dan algunas de las circunstancias mencionadas en la tabla I durante el episodio embólico.

Tratamiento

Nos referiremos a una serie de recomendaciones terapéuticas específicas de esta entidad; las recomendaciones generales del tratamiento de la HP se tratan en otros capítulos. La anticoagulación permanente o colocación de un filtro de vena cava está indicada para la prevención de una recidiva tromboembólica en todos los casos. Es importante señalar que la HPTEC es la única forma de HP potencialmente curable mediante cirugía. La endarterectomía pulmonar (EAP) permite la retirada del material trombótico, restaurando la permeabilidad vascular y normalizando la situación hemodinámica pulmonar. Es un procedimiento complejo y que presenta una mortalidad perioperatoria que oscila entre el 4 y el 24%, dependiente en gran medida de la experiencia del centro, la estricta indicación quirúrgica¹⁵ y la existencia de un perfil de riesgo preoperatorio favorable¹⁶ (tabla 2). Por desgracia, el 50% de los pacientes no es candidato a la cirugía y hasta un 15% de los operados presenta recurrencia y/o HP residual tras una EAP aparentemente exitosa, debido a la presencia de una vasculopatía periférica concomitante¹⁷. Hay un grupo de pacientes candidatos a cirugía pero con un perfil hemodinámico no completamente favo-

Tabla 1. Principales factores clínicos predisponentes de una hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Factores clínicos	OR	IC del 95%
Relacionados con EP aguda		
Paciente joven	1,79	1,23-2,56
Edad > 70 años	4,1	1,4-12,9
PAPs inicial > 50 mmHg	3,3	1,2-9,4
EP idiopática	5,70	1,41-22,97
EP recurrente	4,52	2,35-9,12
Defectos perfusión grandes	2,22	1,49-3,31
Tratamiento tiroideo sustitutivo	6,10	2,73-15,05
Neoplasia	3,76	1,47-10,43
Esplenectomía	17,87	1,56-24,38
Derivación ventrículo-peritoneal/ marcapasos infectado	7,64	7,67-10,35
Enfermedad inflamatoria crónica	67	7,9-88,32
Grupo sanguíneo diferente de 0	2,09	1,12-3,94
Anticoagulante lúpico/ anticuerpos antifosfolípido	4,20	1,56-12,21

EP: embolia pulmonar; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PAPs: presión pulmonar sistólica (ecocardiográfica).

Tomada de Pengo V, et al⁴; Ribeiro A, et al⁵ y Bonderman D^{6,7}.

nable que podría ser “rescatado” para la cirugía. En estas circunstancias podría tener sentido el empleo de un tratamiento médico con fármacos vasodilatadores pulmonares. Se han llevado a cabo varios estudios, algunos de ellos no aleatorizados, en los que se

Tabla 2. Indicaciones quirúrgicas y factores predictores de éxito de endarterectomía pulmonar

Indicaciones quirúrgicas

Clase funcional (NYHA) III o IV.

RVP > 300 din/s/cm⁻⁵

Trombo accesible quirúrgicamente

Ausencia de comorbilidades graves

Factores predictores de éxito quirúrgico

RVP < 1.000 din/s/cm⁻⁵

Historia previa de enfermedad tromboembólica venosa

Período de “luna de miel” clínico entre el evento tromboembólico y el comienzo de los síntomas

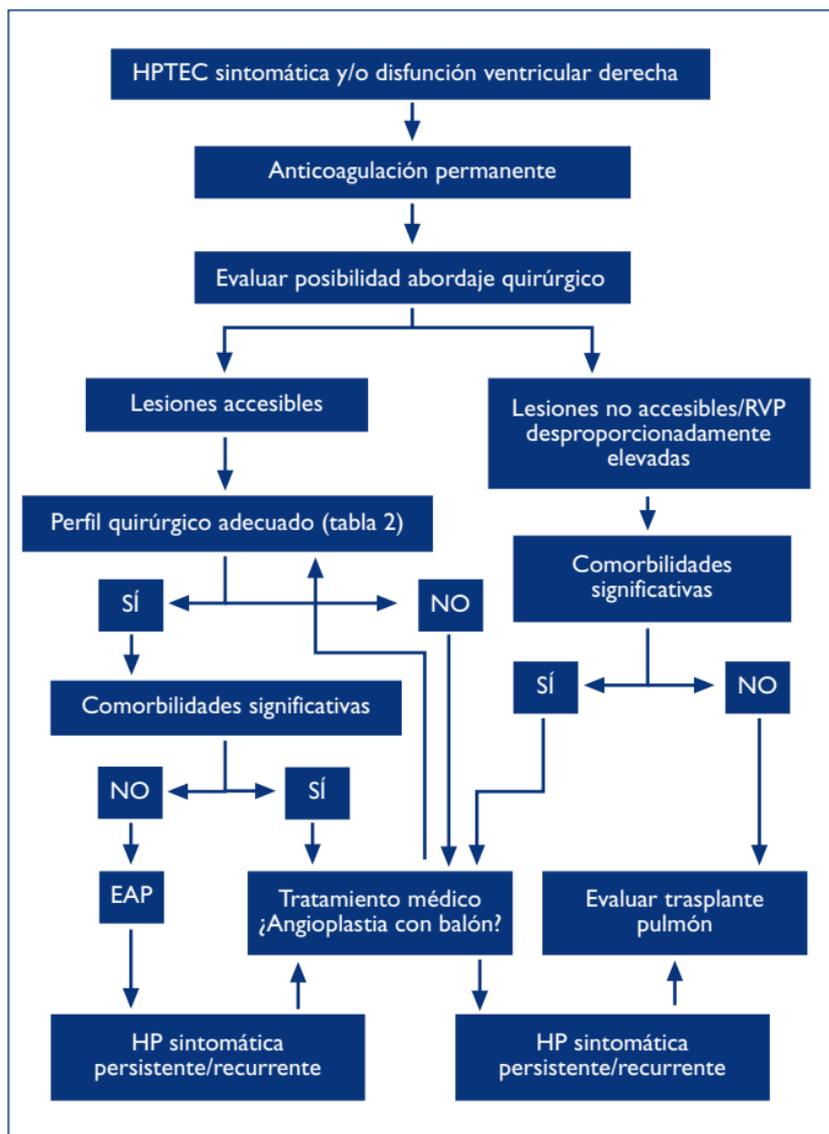
Lesiones proximales visualizados en la arteriografía

Correlación RVP/obstrucción vascular observada

NYHA: New York Heart Association; RVP: resistencias vasculares pulmonares.
Modificada de Mayer D, et al¹⁶.

han utilizado prostanoides^{18,19}, inhibidores de la fosfodiesterasa-5^{20,21} y antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA)^{22,23}. Recientemente se han publicado los resultados del único ensayo clínico aleatorizado realizado en pacientes con HPTEC no operable. En este estudio aleatorizado y doble ciego, los pacientes que recibieron tratamiento con un ERA (bosentan) presentaron una mejoría de la hemodinámica pulmonar, la clase funcional y los valores de NT-proBNP, sin que se observaran variaciones significativas en el test de la marcha de 6 min²⁴. El papel de otros fármacos, como riociguat, está en evaluación²⁵.

Figura 2. Algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.



EAP: endarterectomía pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; RVP: resistencias vasculares pulmonares.
 Modificada de Hoeper MM, et al¹⁰.

El trasplante de pulmón representa la última opción de tratamiento en algunos casos seleccionados. La estrategia terapéutica combinada recomendada actualmente se resume en la figura 2.

Bibliografía

1. Galíe N, Kim N. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc.* 2006;3:571-6.
2. Egermayer P, Peacock AJ. Is pulmonary embolism a common cause of chronic thromboembolic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypotesis. *Eur Respir J.* 2000;15:440-8.
3. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med.* 2004;350:2236-8.
4. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
5. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999;99:1325-30.
6. Becattini C, Agnelli G, Pesavento R, Silingardi M, Poggio R, Taliani MR, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest.* 2006;130:172-5.
7. López M, Roman A, Blanco I, et al. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar: características basales de los primeros 943 pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2009;45 Supl:23-4.
8. Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33:325-31.
9. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Schemper M, Kyrle PA, Schönauer V, et al. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2005;93:512-6.
10. Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S85-96.
11. Castañer E, Gallardo X, Ballesteros E, Andreu M, Pallardó Y, Mata JM, et al. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *Radiographics.* 2009;29:31-50; discusión 50-3.

12. Sánchez MA, Vázquez MT. Métodos de imagen en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Arch Bronconeumol. 2009;45 Supl 6:21-9.
13. Surie S, Gibson NS, Gerdes VE, Bouma BJ, Van Eck-Smit BL, Buller HR, et al. Active search for chronic thromboembolic pulmonary hypertension does not appear indicated after acute pulmonary embolism. Thromb Res. 2010;125(5):e202-5.
14. Klok FA, Van Kralingen KW, Van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman MV. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. Haematologica. 2010;95:970-5.
15. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J; American College of Chest Physicians. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2004;126(1 Suppl):63S-71S.
16. Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc. 2006;3:589-93.
17. Hill NS, Preston IR, Roberts KR. Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: treatable with medical therapy. Chest. 2008;134:229-36.
18. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2004;23:595-600.
19. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2002;347:322-9.
20. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, El Fechtali E, Schmehl T, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007;30:922-7.
21. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, Goldsmith K, Soon E, Toshner MR, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2008;134:229-36.
22. Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, Adlbrecht C, Klepetko W, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest. 2005;128:2599-603.
23. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, Suntharalingam J, Humbert M, Lang I, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1-year follow-up study. Eur Respir J. 2006;28:138-43.

24. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al; Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension Study Group. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2127-34.
25. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Staehler G, Behr J, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J.* 2010;36:792-9.

Grupo V: Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros o multifactoriales

SAIOA EGUILUZ CASTAÑÓN

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

El último grupo de la clasificación de HP recoge las enfermedades en las que coexisten varios mecanismos que pueden producir HP o bien éstos no están claros.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades hematológicas

Los síndromes mieloproliferativos conllevan un estado protrombótico en el contexto del cual pueden aparecer trombosis en territorios como la circulación pulmonar y la portal, pudiendo conducir a HP por trombosis pulmonar in situ, tromboembolia o hipertensión portal. Algunos quimioterápicos utilizados en el tra-

tamiento, así como el trasplante de progenitores hematopoyéticos, pueden tener como complicación el desarrollo de una enfermedad venooclusiva pulmonar y HP asociada¹. La esplenectomía (bien en contexto de un síndrome mieloproliferativo o por otras causas) ha sido identificada como causa de HP por enfermedad tromboembólica crónica. Podría haber, además, otros factores implicados no conocidos por ahora².

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades sistémicas

En la sarcoidosis, además de la fibrosis pulmonar, se han identificado otros factores que pueden contribuir al desarrollo de HP y que explicarían aquellos casos en los que la presión arterial pulmonar es desproporcionada al grado de fibrosis o el parénquima pulmonar está conservado. Dichos mecanismos incluyen la compresión vascular pulmonar extrínseca por adenopatías y la infiltración y destrucción vascular por granulomas, de predominio venoso, que puede funcionar de forma similar a la enfermedad venooclusiva pulmonar. Si hay afectación hepática por la sarcoidosis, puede sumarse la hipertensión portal a los mecanismos desencadenantes de HP³.

En la histiocitosis de células de Langerhans son varios los factores que pueden llevar al desarrollo de HP: hipoxemia crónica secundaria a afectación intersticial pulmonar (con o sin patrón obstructivo asociado) y cambios directos sobre los vasos pulmonares, en los que se ha descrito una afectación difusa con fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media y obliteración vascular, simulando en este último caso una enfermedad venooclusiva pulmonar. También se ha observado infiltración vascular por histiocitos⁴.

De forma más episódica, la HP puede encontrarse en otras entidades. La HP en la linfangioleiomiomatosis puede aparecer por hipoxia crónica secundaria a la destrucción del parénquima pulmonar y por destrucción vascular por las lesiones quísticas que la caracterizan⁵. En la neurofibromatosis, la HP ha sido atribuida a la vasculopatía propia de dicha enfermedad; además, se han descrito cambios histológicos en el lecho pulmonar similares a los de la HAP⁶. Se han observado casos de HP asociada a vasculitis ANCA positivo, aunque su mecanismo aún no está claro.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades metabólicas

Aunque se han descrito casos de HP asociada a enfermedad por depósito de glucógeno, el mecanismo es poco claro; se ha relacionado con *shunts* portocava, disfunción endotelial secundaria a los cambios metabólicos propios de la enfermedad y a trombosis, entre otros⁷. En la HP asociada a la enfermedad de Gaucher, parece que la hipoxemia crónica, la enfermedad intersticial pulmonar, la obstrucción capilar por células de Gaucher y la esplenectomía pueden desempeñar un papel⁸. También se ha descrito asociación entre la disfunción tiroidea (tanto hipo como hipertiroidismo) y HP, aunque el mecanismo es poco conocido⁹.

Otros tipos de hipertensión pulmonar con mecanismo poco claro o multifactorial

En este grupo se incluyen la HP producida por obstrucción tumoral (bien por tumores vasculares primarios, fundamentalmente sarcomas, bien por émbolos metastásicos), por mediastinitis

fibrosante y por insuficiencia renal crónica terminal en diálisis prolongada⁹.

Bibliografía

1. Dingli D, Utz JP, Krowka MJ, Oberg AL, Tefferi A. Unexplained pulmonary hypertension in chronic myeloproliferative disorders. *Chest*. 2001;120:801-8.
2. Jaïs X, Loos V, Jardim C, Sitbon O, Parent F, Hamid A, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60:1031-4.
3. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61:68-74.
4. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maître S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:216-23.
5. Taveira-DaSilva AM, Hathaway OM, Sachdev V, Shizukuda Y, Birdsall CW, Moss J. Pulmonary artery pressure in lymphangioleiomyomatosis: an echocardiographic study. *Chest*. 2007;132:1573-8.
6. Stewart DR, Cogan JD, Kramer MR, Miller WT Jr, Christiansen LE, Pauculo MW, et al. Is pulmonary arterial hypertension in neurofibromatosis type I secondary to a plexogenic arteriopathy? *Chest*. 2007;132:798-808.
7. Humbert M, Labrune P, Sitbon O, Le Gall C, Callebert J, Hervé P, et al. Pulmonary arterial hypertension and type-I glycogen-storage disease: the serotonin hypothesis. *Eur Respir J*. 2002;20:59-65.
8. Robbins IM, Simonneau G. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. En: Humbert M, Lynch III JP, editores. *Pulmonary Hypertension*. 2009. p. 236.
9. Li JH, Safford RE, Aduen JF, Heckman MG, Crook JE, Burger CD. Pulmonary hypertension and thyroid disease. *Chest*. 2007;132:793-7.