



Sociedad Española de Medicina Interna

# PROTOCOLOS

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coordinadora

María Victoria Egurbide Arberas



Sociedad Española de Medicina Interna

# PROTOSCOLOS

## HIPERTENSIÓN PULMONAR

Coordinadora

María Victoria Egurbide Arberas



©2011 Sociedad Española de Medicina Interna y Elsevier España, S.L.  
Travesera de Gracia, 17-21.  
08021 Barcelona. España.

*Reservados todos los derechos. El contenido de esta publicación no puede ser reproducido, ni transmitido por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia o grabación magnética, ni registrado por ningún medio, sin la previa autorización por escrito del titular de los derechos de explotación.*

*Elsevier y sus asociados no asumen responsabilidad alguna por cualquier lesión y/o daño sufridos por personas o bienes en cuestiones de responsabilidad de productos, negligencia o cualquier otra, ni por uso o aplicación de métodos, productos, instrucciones o ideas contenidos en el presente material. Dados los rápidos avances que se producen en las ciencias médicas, en particular, debe realizarse una verificación independiente de los diagnósticos y las posologías de los fármacos.*

*Esta publicación ha sido patrocinada por Actelion.*

ISBN: 978-84-7592-725-1

Depósito legal: B-1336-2011

# ÍNDICE DE AUTORES

## **Carmen Alonso**

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

## **Joan Albert Barberà**

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria,  
Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

## **Isabel Blanco**

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria,  
Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

## **José Luis Callejas Rubio**

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

## **María Jesús Castillo Palma**

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar,  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

## **Juan F. Delgado Jiménez**

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

## **Saioa Eguiluz Castañón**

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

### **María Victoria Egurbide Arberas**

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

### **Pilar Escribano Subías**

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

### **Vicent Fonollosa Pla**

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

### **José Miguel Galdeano Miranda**

Sección de Cardiología Pediátrica,  
Servicio de Pediatría,  
Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya.

### **Francisco José García Hernández**

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar,  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### **Miguel A. Gómez Sánchez**

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

### **Rocío González León**

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar,  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

### **Pedro Montes**

Servicio de Cardiología,  
Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya.

**Celia Ocaña Medina**

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar,  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

**Norberto Ortego Centeno**

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

**Carlos Pindado Rodríguez**

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

**Juan José Ríos Blanco**

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

**Raquel Ríos Fernández**

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

**Luis Alberto Ruiz Iturriaga**

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

**Luis Sáez Comet**

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas,  
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

**Julio Sánchez Román**

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar,  
Servicio de Medicina Interna,  
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.



# ÍNDICE DE CAPÍTULOS

## CAPÍTULO I

¿Qué es la hipertensión pulmonar? .....	1
Definición .....	1
Clasificación .....	2
Epidemiología .....	5
Bibliografía .....	6

## CAPÍTULO II

¿Por qué se produce? Biopatología de la hipertensión pulmonar .....	9
Bibliografía .....	16

## CAPÍTULO III

<b>Hipertensión pulmonar. Cómo se diagnostica.</b>	
<b>Clínica, diagnóstico y pronóstico .....</b>	<b>17</b>
Clínica de la hipertensión pulmonar .....	17
Diagnóstico .....	19
Electrocardiograma .....	20
Radiografía de tórax .....	20
Gasometría .....	21
Pruebas de función respiratoria .....	21
Tomografía computarizada pulmonar .....	21
Ecocardiografía transtorácica .....	22
Ecocardiografía transesofágica .....	25
Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q) .....	25
Angio-TC multicorte .....	26
Resonancia magnética .....	26

Pronóstico.....	31
Clínica.....	32
Capacidad de ejercicio.....	33
Biomarcadores.....	34
Parámetros ecocardiográficos.....	34
Parámetros hemodinámicos.....	34
Detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en poblaciones de riesgo.....	34
Bibliografía.....	35

## **CAPÍTULO IV**

<b>Diferentes formas de hipertensión pulmonar.....</b>	<b>37</b>
--	-----------

<b>Grupo I: Hipertensión arterial pulmonar.....</b>	<b>38</b>
---	-----------

<b><i>Hipertensión arterial pulmonar idiopática y familiar.....</i></b>	<b>38</b>
---	-----------

Introducción.....	38
-------------------	----

Epidemiología.....	38
--------------------	----

Fisiopatología.....	39
---------------------	----

Peculiaridades diagnósticas.....	39
----------------------------------	----

Pronóstico.....	39
-----------------	----

Hipertensión arterial pulmonar familiar.....	40
--	----

Hipertensión arterial pulmonar familiar frente a hereditaria.....	42
---	----

Epidemiología y características de la hipertensión arterial pulmonar hereditaria.....	43
--	----

Bibliografía.....	44
-------------------	----

<b><i>Hipertensión arterial pulmonar en las enfermedades autoinmunes sistémicas.....</i></b>	<b>45</b>
--	-----------

Introducción.....	45
-------------------	----

Esclerodermia.....	46
--------------------	----

Clínica y subtipos de hipertensión arterial pulmonar en la esclerodermia.....	46
--	----

Factores de riesgo.....	47
-------------------------	----

Diagnóstico y seguimiento.....	48
--------------------------------	----

Pronóstico.....	50
-----------------	----

Lupus eritematoso sistémico.....	51
----------------------------------	----

Enfermedad mixta del tejido conjuntivo.....	52
---	----

Artritis reumatoide.....	52
--------------------------	----

Síndrome de Sjögren primario. Dermatomiositis.....	52
--	----

Bibliografía.....	53
-------------------	----

<b>Hipertensión portopulmonar</b> .....	54
Introducción.....	54
Etiopatogenia.....	55
Clínica.....	57
Diagnóstico.....	57
Tratamiento.....	59
Medidas generales.....	60
Tratamiento específico.....	61
Bibliografía.....	61
 <b>Hipertensión pulmonar en la infección por VIH</b> .....	62
Epidemiología.....	63
Patogenia.....	63
Clínica.....	64
Diagnóstico.....	66
Tratamiento.....	67
Bibliografía.....	69
 <b>Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatía congénita</b> .....	70
Introducción.....	70
Epidemiología.....	70
Fisiopatología.....	71
Clasificación patológica.....	72
Clasificación clínica.....	74
Tratamiento.....	77
Bibliografía.....	80
 <b>Otras formas de hipertensión arterial pulmonar (inducida por tóxicos, asociada a anemia hemolítica crónica, etc.)</b> .....	81
Hipertensión arterial pulmonar inducida por tóxicos.....	81
Hipertensión arterial pulmonar asociada a anemia hemolítica.....	82
Hipertensión arterial pulmonar asociada a esquistosomiasis.....	84
Hemangiomas capilar y enfermedad venooclusiva pulmonar.....	84
Bibliografía.....	86
 <b>Grupo II: Hipertensión pulmonar en la cardiopatía izquierda</b> .....	87
Fisiopatología.....	87
Diagnóstico.....	89
Tratamiento.....	92
Bibliografía recomendada.....	93

<b>Grupo III: Hipertensión pulmonar por enfermedades respiratorias y/o hipoxemia</b> .....	94
Introducción .....	94
Proceso diagnóstico .....	96
Implicaciones terapéuticas.....	97
Oxigenoterapia.....	97
Vasodilatadores.....	98
Tratamiento específico de la hipertensión arterial pulmonar.....	98
Bibliografía.....	104

<b>Grupo IV: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica</b> .....	108
Incidencia y factores predisponentes.....	109
Diagnóstico .....	109
Tratamiento .....	111
Bibliografía.....	115

<b>Grupo V: Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros o multifactoriales</b> .....	117
Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades hematológicas.....	117
Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades sistémicas.....	118
Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades metabólicas.....	119
Otros tipos de hipertensión pulmonar con mecanismo poco claro o multifactorial.....	119
Bibliografía.....	120

## **CAPÍTULO V**

<b>¿Cómo se trata la hipertensión pulmonar?</b> .....	121
Introducción .....	121
Tratamiento convencional.....	122
Tratamiento vasodilatador.....	123
Bloqueadores de los canales de calcio.....	123
Prostanoides.....	126
Antagonistas de los receptores de la endotelina.....	130
Inhibidores de fosfodiesterasa 5.....	134
Estimuladores de la guanilato-ciclasa.....	136
Tratamientos combinados.....	136
Tratamiento de transición.....	137
Tratamiento invasivo.....	139
Trasplante pulmonar o cardiopulmonar.....	139

Auriculoseptostomía.....	140
Nuevos tratamientos.....	140
Bibliografía.....	141

## **CAPÍTULO VI**

<b>Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: situaciones especiales</b> .....	147
Viajes en avión.....	147
Profilaxis infecciosa y vacunaciones.....	148
Embarazo, anticoncepción y tratamiento hormonal sustitutivo.....	150
Cirugía.....	151
Tratamiento general del paciente con hipertensión arterial pulmonar con cirugía.....	153
Bibliografía.....	155

## **CAPÍTULO VII**

¿Cuál es el futuro de la hipertensión pulmonar?.....	157
Bibliografía.....	159

## **CAPÍTULO VIII**

<b>Papel de la enfermería en la hipertensión arterial pulmonar</b> .....	161
Dispositivos de administración.....	162
Administración subcutánea.....	162
Administración intravenosa.....	163
Administración mediante vía inhalada.....	164
Conclusión.....	165

## **CAPÍTULO IX**

<b>Hipertensión arterial pulmonar: un problema socio-sanitario</b> .....	167
Unidades de hipertensión arterial pulmonar.....	169
Guías de diagnóstico y tratamiento.....	174
Asociaciones de pacientes.....	175
Bibliografía.....	176



# CAPÍTULO I

## ¿Qué es la hipertensión pulmonar?

---

SAIOA EGUILUZ CASTAÑÓN Y MARÍA VICTORIA EGURBIDE ARBERAS  
*Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.*

### Definición

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad clínica producida por diferentes enfermedades que se caracteriza por el desarrollo de cambios moleculares y anatómicos en la circulación pulmonar que conllevan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) que, con el tiempo, conduce a una insuficiencia cardíaca derecha y, finalmente, a la muerte.

El lecho vascular pulmonar constituye un circuito de alto flujo, con baja resistencia capaz de acomodar grandes incrementos en el flujo. La hipertensión pulmonar resulta de la reducción en el calibre de los vasos pulmonares y/o del aumento del flujo sanguíneo pulmonar, y se pierde la capacidad de acomodar incrementos en el flujo pulmonar.

Dichos cambios se traducen, hemodinámicamente, en una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) en reposo  $\geq 25$  mmHg medida por cateterismo cardíaco derecho, siendo la medición de este parámetro imprescindible para el diagnóstico de HP conforme se indica en las guías de recomendación para el diagnóstico y el tratamiento, tanto europeas<sup>1</sup> como americanas<sup>2</sup>. Pero hay que tener en cuenta que la presión arterial pulmonar es una función

de la resistencia vascular pulmonar, el gasto cardíaco y la presión a la salida de las venas pulmonares, por lo que centrarse únicamente en la presión de la arteria pulmonar oculta la etiología y las posibles opciones terapéuticas de la HP. Hay otros valores hemodinámicos importantes para la caracterización de la HP; así, cuando la presión capilar pulmonar (PCP) es  $\leq 15$  mm, se trata de una HP precapilar, y cuando es mayor de los citados valores, de una HP poscapilar. Las RVP están elevadas, debiendo ser  $> 3$  unidades Woods. Otro parámetro útil es el gradiente transpulmonar (GTP, resultado de PAPm – PCP), que puede ayudar a identificar HP “desproporcionadas” para lo que cabría esperar por la enfermedad de base. En la tabla 1 se muestran de forma esquemática los parámetros hemodinámicos según el tipo de HP.

Debe mencionarse también que, aunque en consensos anteriores la definición de HP incluía una PAPm con el esfuerzo  $> 30$  mmHg, este término se ha desechado en la actualidad, puesto que estos valores pueden aparecer también en pacientes sanos.

## Clasificación

La clasificación de la HP ha evolucionado de acuerdo con el incremento del conocimiento sobre la enfermedad. La que está vigente en la actualidad fue acordada en el 4.º Simposio Internacional en Hipertensión Pulmonar que tuvo lugar en Dana Point, California<sup>3</sup> (tabla 2), y comprende 5 grupos diferenciados entre sí por sus características fisiopatológicas y terapéuticas: a) grupo I, que incluye los diferentes tipos de hipertensión arterial pulmonar (HAP); en el grupo I' se encuentran la HP asociada a hemangiomatosis capilar pulmonar y la enfermedad venooclusiva pulmonar (que, aunque presentan algunas diferencias con respecto al grupo I, comparten con éste ciertas características, por lo que no se ha desligado por

Tabla 1. Definiciones hemodinámicas de hipertensión pulmonar<sup>a</sup>

Definición	Características	Tipo <sup>b</sup>
HP	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCP $\leq$ 15 mmHg GC normal o disminuido <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	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).

<sup>a</sup>Todos los valores medidos en reposo.

<sup>b</sup>Véase tabla 2.

<sup>c</sup>Puede estar elevado en estados hiperdinámicos como shunts sistémico-pulmonares, anemia, hipertiroidismo, etc.

Tomada de Gailé N, et al.

completo de éste); b) grupo 2, HP causada por cardiopatía izquierda; c) grupo 3, HP asociada a enfermedad pulmonar y/o hipoxemia; d) grupo 4, HP por enfermedad tromboembólica crónica, y e) grupo 5, HP con mecanismo poco claro o multifactorial.

Cada uno de estos grupos se desarrollará de forma más amplia en capítulos posteriores de esta Guía.

*Tabla 2. Clasificación de la hipertensión pulmonar según el consenso de Dana Point*

---

1. Hipertensión arterial pulmonar
    - 1.1. Idiopática
    - 1.2. Heredable/hereditaria
      - 1.2.1. Asociada a BMPR2
      - 1.2.2. Asociada a ALK1, endogлина (con o sin telangiectasia hereditaria hemorrágica)
      - 1.2.3. Desconocida
    - 1.3. Inducida por drogas y toxinas
    - 1.4. Asociada a:
      - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
      - 1.4.2. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
      - 1.4.3. Hipertensión portal
      - 1.4.4. Cardiopatía congénita
      - 1.4.5. Esquistosomiasis
      - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
    - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
  - 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
  2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda
    - 2.1. Disfunción sistólica
    - 2.2. Disfunción diastólica
    - 2.3. Valvulopatía
  3. Hipertensión pulmonar causada por enfermedad pulmonar y/o hipoxia
    - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
    - 3.2. Enfermedad intersticial pulmonar
    - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
    - 3.4. Síndrome de apnea-hipopnea del sueño
- 

*Continúa en página siguiente*

- 3.5. Enfermedades con hipoventilación alveolar
  - 3.6. Exposición crónica a grandes altitudes
  - 3.7. Alteraciones del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar con mecanismo poco claro o multifactorial
    - 5.1. Enfermedades hematológicas: síndromes mieloproliferativos, esplenectomía
    - 5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans: linfangioleiomiomatosis, neurifibromatosis, vasculitis
    - 5.3. Enfermedades metabólicas: enfermedad por depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, alteraciones tiroideas
    - 5.4. Otros: obstrucción de origen tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

---

*LK1: cinasa tipo 1 similar a los receptores de activina; BMPR2: receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea.*

*Tomada de Simonneau G, et al.*

## Epidemiología

La HP se considera hoy día una enfermedad rara, aunque probablemente su prevalencia global esté subestimada, ya que hay múltiples procesos que pueden conducir a una HP<sup>4</sup>. El grupo I (HAP) es el mejor conocido, gracias a diferentes registros en marcha en la actualidad.

En Europa, el más importante es el registro francés. Según éste, la prevalencia estimada de HAP es de unos 15 casos por millón de habitantes, con predominio de la HAP idiopática (39,2%), seguida de la asociada a conectivopatías (15,3%), cardiopatía congénita (11,3%), de origen portopulmonar (11,4%), relacionada con anorexígenos (9,5%), con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (6,2%) y de carácter familiar (3,9%); el resto (4,3%) es multi-

factorial. De forma global, es más prevalente en el sexo femenino, con una relación 1,9:1<sup>5</sup>.

En el registro REVEAL, llevado a cabo en Estados Unidos, la predominancia del sexo femenino en la HAP es mayor que la recogida en el registro francés, con una relación de hasta 4,1:1 en pacientes con HAP idiopática y hasta 3,8:1 en HAP asociada a otras entidades. La HAP idiopática sigue siendo la más prevalente (46,2%)<sup>6</sup>.

En el año 2007 se creó el Registro Español de Pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP) para la recogida protocolizada de información de pacientes con HAP, con el fin de conocer mejor las características de la enfermedad en nuestro medio. Puede encontrarse más información sobre este registro en: [www.rehap.org](http://www.rehap.org).

## Bibliografía

1. Autores/miembros Task Force, Galiè N, Hoepfer 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.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al; American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents; American Heart Association; American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc; Pulmonary Hypertension Association. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1573-619.

3. 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(1 Suppl):S43-54.
4. Humbert M. The burden of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:1-2.
5. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
6. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010;137:376-87.



# CAPÍTULO II

## ¿Por qué se produce?

### Biopatología de la hipertensión pulmonar

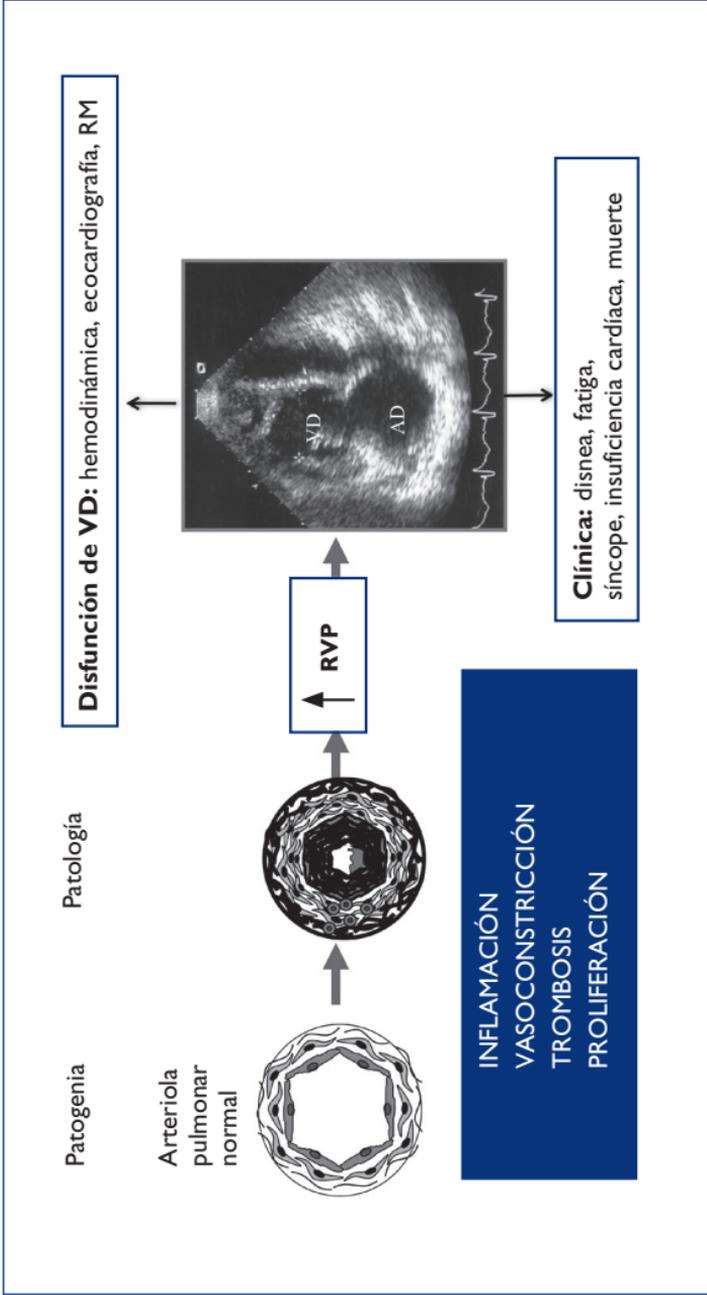
---

MIGUEL A. GÓMEZ SÁNCHEZ Y CARLOS PINDADO RODRÍGUEZ  
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.*

La hipertensión pulmonar (HP) es un estado hemodinámico y fisiopatológico que puede encontrarse en muchas enfermedades clínicas, las cuales se han clasificado en 5 grupos clínicos con características específicas<sup>1</sup>. Diferentes procesos patológicos caracterizan los diversos grupos clínicos de HP<sup>2-4</sup>.

- Grupo I: hipertensión arterial pulmonar (HAP). Es una enfermedad rara y grave caracterizada por un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), que lleva a insuficiencia cardíaca y muerte prematura por fracaso del ventrículo derecho (fig. 1). La importancia de la progresión del fracaso ventricular derecho, la limitación para el ejercicio físico y la evolución pronóstica de los pacientes con HAP se confirma por el impacto pronóstico de la presión de la aurícula derecha, el índice cardíaco y la presión pulmonar, todos factores hemodinámicos ligados a la función ventricular derecha. La HAP incluye al menos 9 subgrupos clínicos que comparten clínica, hemodinámica y cambios patológicos en las arterias pulmonares distales (< 500  $\mu\text{m}$ ) similares: idiopática, heredable, inducida por fármacos o toxinas, asociada a enfermedades del tejido conectivo, infección por el

6 **Figura 1. Remodelado vascular y progresión de la enfermedad.**

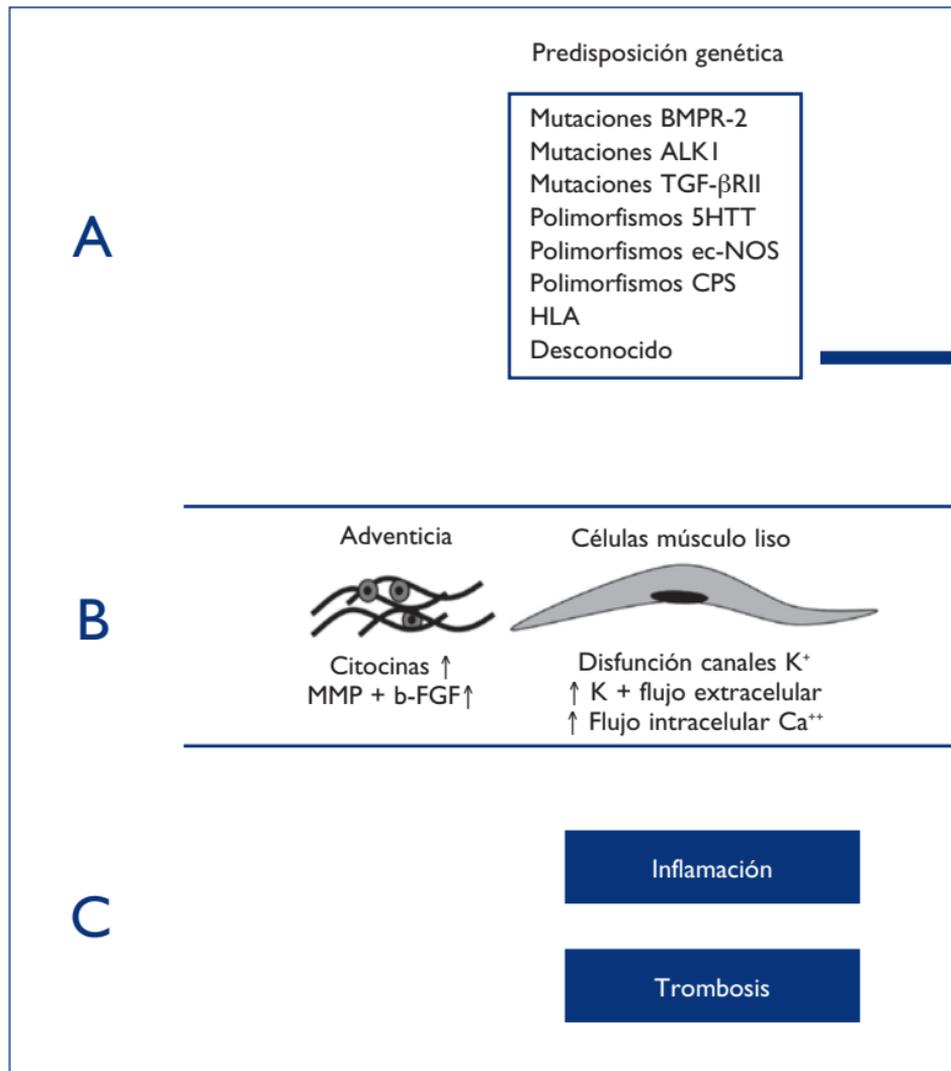


AD: aurícula derecha; RM: resonancia magnética; RVP: resistencias vasculares pulmonares; VD: ventrículo derecho.

virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis y anemia hemolítica crónica. Aún no se conocen los procesos exactos que inician los cambios patológicos que se observan en la HAP, aunque sí se sabe que tiene una biopatología multifactorial que afecta a diversas vías bioquímicas y tipos de célula. Se postula que hay una interacción entre la predisposición genética y los factores de riesgo ambientales en los estadios iniciales de la enfermedad (fig. 2). El aumento de la RVP está relacionado con diferentes mecanismos, que incluyen la vasoconstricción, el remodelado proliferativo y obstructivo de la pared vascular pulmonar, la inflamación y la trombosis. Se ha relacionado la excesiva vasoconstricción con la función o la expresión anómala de los canales de potasio en las células de músculo liso, y con la disfunción endotelial. Esta última genera una producción deficiente crónica de vasodilatadores y agentes antiproliferativos, como el NO y la prostaciclina, junto con la sobreexpresión de sustancias vasoconstrictoras y proliferativas, como el tromboxano A<sub>2</sub> y la endotelina I. También se ha demostrado que, en los pacientes con HAP, las concentraciones de plasma de otras sustancias vasodilatadoras y proliferativas, como el péptido intestinal vasoactivo, se encuentran reducidas. Muchas de estas anomalías aumentan el tono vascular y estimulan el remodelado vascular a partir de cambios proliferativos que afectan a varios tipos de células, incluidas las endoteliales y las de músculo liso, al igual que los fibroblastos.

Además, en la adventicia hay una producción excesiva de la matriz extracelular, que incluye el colágeno, la elastina, la fibronectina y la tenascina. Las células inflamatorias y las plaquetas (a través de la serotonina) también pueden llegar a desempeñar un papel importante en la HAP. Los pacientes con HAP manifiestan anomalías protrombóticas y los trombos se encuentran tanto en las arterias

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos en la hipertensión arterial en las arterias genéticas, factores facilitantes y desencadenantes en las arterias en la adventicia, la capa media, las células endoteliales y la intima en la HAP y los cambios fisiopatológicos que tienen lugar.

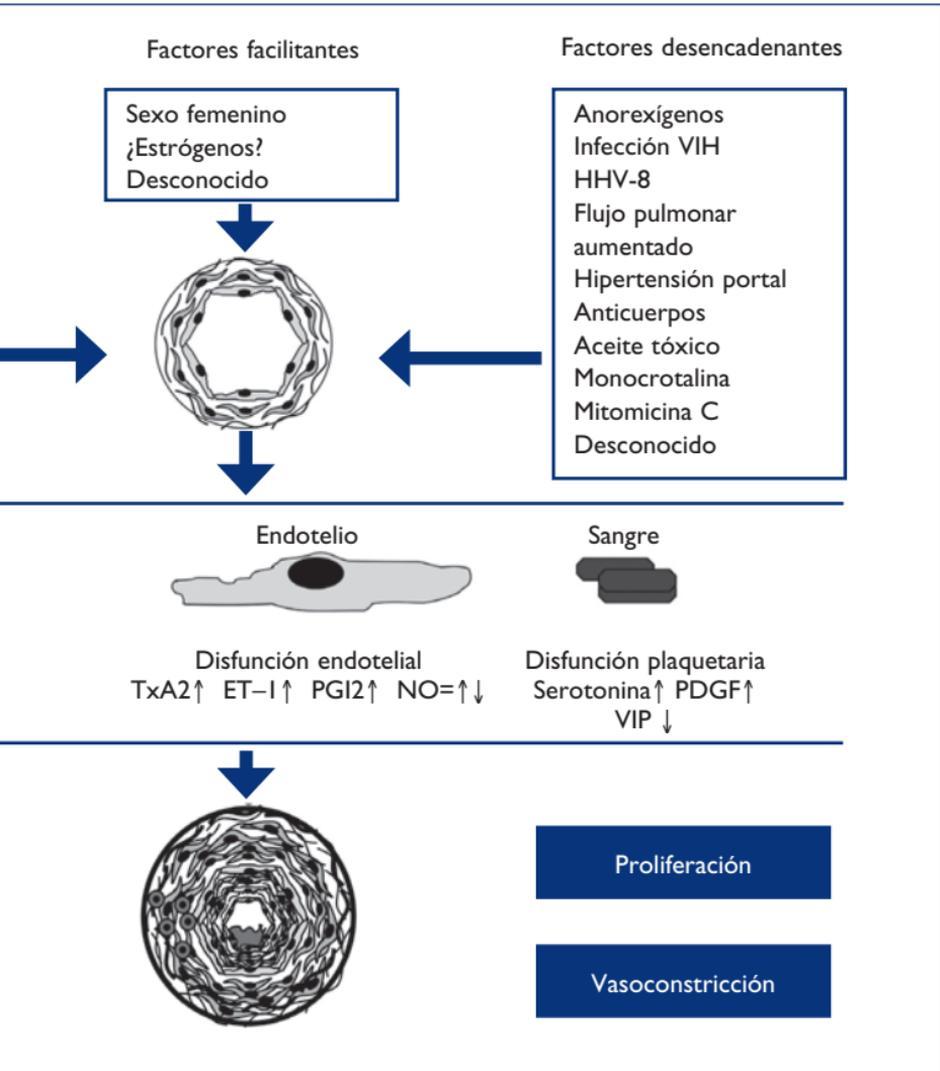


B-FGF: factor de crecimiento básico derivado del fibroblasto; ET-1: endotelina I; MMP: matriz de PGI2; prostaciclina; TxA2: tromboxano A2; VIP: péptido vasoactivo intestinal.

Modificada de Galiè N et al'.

## ¿Por qué se produce la hipertensión pulmonar?

pulmonar (HAP). A: Representación esquemática de las posibles influ-arteriolas pulmonares de la HAP. B: Cambios biopatológicos que afectan plaquetas circulantes. C: Remodelado obstructivo de una arteriola pul



metaloproteasas; NO: óxido nítrico; PDGF: factor de crecimiento derivado de las plaquetas;

pulmonares distales pequeñas como en las arterias pulmonares elásticas proximales.

- Grupo 2: HP causada por cardiopatía izquierda. 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). En estos casos, el gradiente de presión transpulmonar ( $GTP = PAP \text{ media} - \text{presión capilar pulmonar [PCP]}$ ) y la 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 aumento en la RVP se debe a un incremento en el tono vasomotor de las arterias pulmonares y/o al remodelado obstructivo estructural fijo de los vasos de resistencia de la arteria pulmonar<sup>5</sup>. El primer componente de la HP es reversible con pruebas farmacológicas agudas, mientras que el último, caracterizado por la hipertrofia medial y la proliferación de la íntima de la arteriolo pulmonar, no responde a la vasodilatación aguda<sup>6</sup>. Poco se sabe de las razones por las que algunos pacientes desarrollan el componente vasoconstrictivo reversible agudo o el obstructivo fijo. Los mecanismos fisiopatológicos pueden incluir reflejos vasoconstrictivos que surgen de los receptores de extensión localizados en la aurícula izquierda y en las venas pulmonares, y la disfunción endotelial de las arterias pulmonares que puede favorecer la constricción y proliferación de las células de la pared vascular.
- Grupo 3: HP causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia. Los mecanismos biopatológicos y fisiopatológicos implicados en este proceso son múltiples e incluyen la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del humo del tabaco.

Asimismo, se dispone de datos que respaldan un desequilibrio vasoconstrictor-vasodilatador causado por el endotelio.

- Grupo 4: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTC). El proceso biopatológico más importante en la HPTC es la falta de resolución de masas embólicas agudas que más adelante experimentan la fibrosis y acaban produciendo una obstrucción mecánica de las arterias pulmonares. La tromboembolia pulmonar o trombosis in situ puede iniciarse o verse agravada por anomalías en la cascada de coagulación, tanto en las células endoteliales como en las plaquetas, interactuando todas ellas en el proceso de coagulación<sup>7</sup>. Las anomalías plaquetarias y las características bioquímicas de un entorno procoagulante dentro de la vasculatura pulmonar desempeñan un papel potencial para la trombosis al desencadenar la enfermedad en algunos pacientes. En la mayoría de los casos, todavía se desconoce si la trombosis y la disfunción plaquetaria son una causa o una consecuencia de la enfermedad. Normalmente, los infiltrados inflamatorios se detectan en las muestras de la endarterectomía pulmonar. En diferentes estudios trombofílicos se ha demostrado que los anticoagulantes lúpicos pueden encontrarse en aproximadamente el 10% de estos pacientes, y el 20% es portador de anticuerpos antifosfolípidos, anticardiolipina, anticoagulantes lúpicos o ambos. En un reciente estudio se ha revelado que la concentración de plasma del factor VIII, una proteína relacionada con la tromboembolia venosa primaria y con la recurrencia, aumenta en el 39% de los pacientes con HPTC. No se han identificado anomalías de fibrinólisis. Las lesiones obstructivas observadas en las arterias pulmonares distales de las zonas no obstruidas (prácticamente idénticas a las observadas en la HAP) pueden estar relacionadas con una variedad de factores, como el cizallamiento, la presión, la inflamación y la liberación de citocinas y mediadores vasculotróficos.

- Grupo 5: HP con mecanismos poco claros o multifactoriales. En este grupo, la biopatología es poco clara o es multifactorial.

## **Bibliografía**

1. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines on 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) *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
2. 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:S13-24.
3. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S10-9.
4. Morrell N, Adnot S, Archer S, Dupuis J, Jones P, MacLean MR, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S20-31.
5. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:1011-6.
6. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:233-41.
7. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med*. 2004;350:2236-8.

# CAPÍTULO III

## Hipertensión pulmonar. Cómo se diagnostica. Clínica, diagnóstico y pronóstico

---

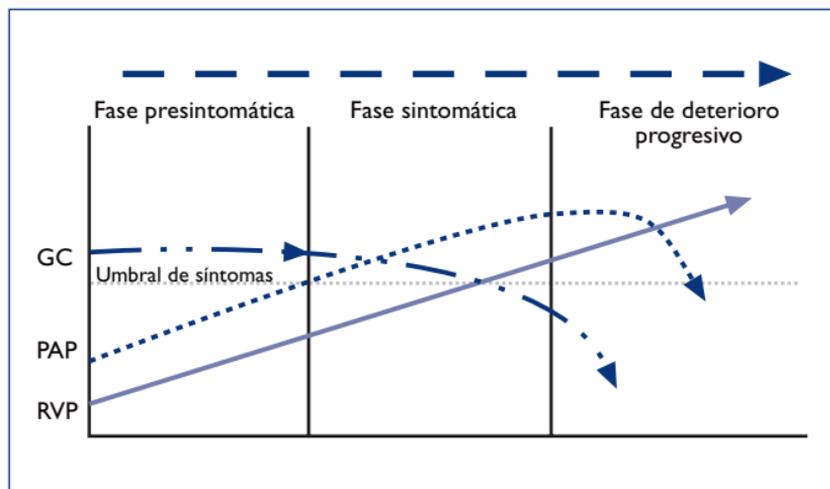
NORBERTO ORTEGO CENTENO, JOSÉ-LUIS CALLEJAS RUBIO  
Y RAQUEL RÍOS FERNÁNDEZ  
*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Clínico San Cecilio. Granada.*

### Clínica de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) hay que entenderla, más que como una enfermedad, como un síndrome caracterizado por un remodelado de la vasculatura pulmonar que puede desarrollarse en muy variadas condiciones médicas y que provoca un ascenso mantenido de la presión en el territorio pulmonar<sup>1</sup>. Los síntomas y los signos derivados de esta situación se relacionan tanto con el grado de hipertensión como con su repercusión sobre el ventrículo derecho (VD) y están modulados por la etiología. Dada la capacidad de adaptación del territorio vascular pulmonar, la enfermedad permanece asintomática durante mucho tiempo (fig. 1) y, cuando se hace evidente, las alteraciones histológicas se encuentran en una fase avanzada y la presión de la arteria pulmonar (PAP) prácticamente se ha duplicado.

El síntoma por excelencia de la HP es la disnea de esfuerzo<sup>1</sup>. Es un síntoma tan poco específico que, salvo cuando aparece en poblaciones predispuestas al desarrollo de HP, no nos pondrá sobre la pista del problema hasta transcurrido un tiempo considerable

Figura 1. Historia natural de la hipertensión pulmonar.



GC: gasto cardíaco; PAP: presión de arteria pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

desde su presentación. Se supone que su origen estriba en la incapacidad del VD de incrementar el gasto en situaciones de estrés. Los otros dos síntomas propios de la HP son el dolor torácico y el síncope. El dolor torácico se cree que es debido a una isquemia relativa en la que participarían un grosor desmedido de la pared del VD y la reducción del gasto cardíaco (GC) y de la presión intraórtica. El síncope implica una enfermedad avanzada y se relaciona con una disminución del volumen sistólico a consecuencia de la incursión del VD en el ventrículo izquierdo (VI), especialmente durante el ejercicio.

Otros síntomas asociados a la disfunción del VD son la edematización de las extremidades inferiores, la distensión abdominal por ascitis o la pérdida de apetito<sup>1</sup>. También pueden aparecer tos, palpitaciones y hemoptisis, y no es infrecuente la presencia de fenómeno de Raynaud. Lógicamente, en casos de HP asociada a

diferentes enfermedades (HIV, hepatopatía, cardiopatía, trombo-sis venosa, conectivopatía, etc.), tendremos las manifestaciones propias de éstas.

Los signos asociados a la HP incluyen: palpación de latido cardíaco paraesternal izquierdo o subxifoideo (hipertrofia de VD), onda a (baja distensibilidad del VD) y onda v (regurgitación tricuspídea) prominentes en el yugulograma, refuerzo del componente pulmonar del segundo tono, S4 y S3 derechos, soplo diastólico (reflujo pulmonar) y soplo sistólico (insuficiencia tricuspídea). Los signos propios de disfunción ventricular son: ingurgitación yugular, hepatomegalia, ascitis y edemas de las extremidades inferiores, expresión del incremento de presión en la aurícula derecha (AD). También pueden aparecer acropaquias.

## Diagnóstico

Hay al menos 4 grupos de pacientes en los que nos podemos plantear el diagnóstico de una HP: a) los que tienen antecedentes personales o familiares que les confieren alto riesgo de desarrollar una hipertensión arterial pulmonar (HAP) (esclerodermia [ES] y familiares de pacientes con HAP heredable), o en los que su presencia modificaría de forma notable la actuación terapéutica (candidatos a trasplante hepático), en los que hay que hacer una búsqueda activa y protocolizada de la enfermedad; b) los que pertenecen a grupos de riesgo (VIH, cardiopatía congénita, trombo-embolismo pulmonar, esplenectomía, conectivopatías diferentes de la ES, etc.) en los que no está justificada una búsqueda activa, pero en los que la presencia de disnea nos debe poner sobre aviso de su presencia; c) los que presentan enfermedades que pueden complicarse con HP pero que provocan disnea por sí mismas (cardiopatías y neumopatías), en las que el diagnóstico es especial-

mente complicado, y d) los que consultan por primera vez por disnea, inicialmente de esfuerzo, sin factores de riesgo de HP.

Cuando la HAP es una complicación “esperada”, el diagnóstico puede y debe hacerse en fases tempranas de la enfermedad. Cuando se trata de una forma idiopática, el diagnóstico sigue haciéndose en fases avanzadas (grado III/IV) porque la disnea se suele atribuir a problemas más comunes.

En todos los casos, el estudio del paciente con disnea implica la puesta en marcha de una serie de exploraciones complementarias que se realizarán de una forma escalonada, y nunca exhaustiva, en función de la sospecha diagnóstica y de los resultados de las pruebas iniciales:

### **Electrocardiograma**

Suele mostrar signos de crecimiento de cavidades derechas: rotación horaria, eje derecho, p prominente (sobre todo en II), ondas R altas o patrón QR y depresión del segmento ST en las precordiales derechas. Sin embargo, puede ser normal en las fases iniciales. Las arritmias son poco frecuentes, posiblemente porque, si se desarrollan, suelen ser fatales.

### **Radiografía de tórax**

Los hallazgos característicos serían el crecimiento de las cavidades derechas y de los hilios por aumento de las arterias pulmonares, junto con oligoemia periférica<sup>2</sup>. El crecimiento de la AD es muy difícil de valorar en la radiografía de tórax; el del VD se traduce en desplazamiento de la punta cardíaca hacia arriba y afuera, en la placa PA, y contacto de la silueta cardíaca con más de la mitad del cuerpo del esternón en la lateral. En la radiografía PA, la rama

arterial del lóbulo inferior derecho puede ser mayor de 1,7 cm, pero puede ser normal en las fases iniciales.

### Gasometría

La  $pO_2$  está baja, como consecuencia del bajo gasto, y la  $pCO_2$  también disminuye por la hiperventilación.

### Pruebas de función respiratoria

Tienen utilidad, sobre todo, para descartar una enfermedad respiratoria asociada. Los hallazgos de la HP son una ligera restricción (con descenso de la capacidad vital forzada [CVF] y la capacidad pulmonar total [CPT]), atribuida a una menor distensibilidad por engrosamiento de los vasos pulmonares, y un discreto descenso en la capacidad de difusión (DLCO). Estos hallazgos son comunes a los de la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, en enfermedades como la ES, es difícil saber el origen de los hallazgos, aunque un cociente  $CVF/DLCO > 1,6$  orientará más a una HAP.

En pacientes con HAP con hipoxemia importante y descenso desproporcionado de la DLCO debemos considerar la presencia de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

### Tomografía computarizada pulmonar

El hallazgo característico de la HP es un crecimiento de la arteria pulmonar (AP) con disminución de la vasculatura periférica<sup>3</sup>. Una AP  $> 29$  mm tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 89% para el diagnóstico de HP. Otros signos de HP son: relación arteria pulmonar/aorta (AP/Ao)  $> 1$ , relación VD/VI  $> 1$ , abombamiento del septo interventricular hacia la izquierda o pared de

VD > 4 mm. La presencia de adenopatías, patrón reticulonodular difuso y derrame pleural puede orientar a una enfermedad venooclusiva (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

### **Ecocardiografía transtorácica**

Es la prueba por excelencia en la evaluación de los pacientes en los que se sospeche HP y la que nos orientará hacia esta posibilidad cuando no sea así<sup>4</sup>. Nos permite medir la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs), y también ofrece mucha información sobre posibles cardiopatías causantes de la HP al evaluar la función sistólica y diastólica de ambos ventrículos, la posible dilatación de la aurícula izquierda (AI), la presencia de una valvulopatía o de un cortocircuito intracardíaco o intrapulmonar<sup>4</sup>.

Hay varios métodos de medir la PAPs. El más extendido es el del jet tricuspídeo. Los pacientes con HP suelen tener insuficiencia tricuspídea (IT). La PAPs, en ausencia de obstrucción, es equivalente a la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD). La PSVD se calcula conociendo la velocidad máxima del flujo de IT, según la fórmula:

$$PSVD = 4v^2 + PAD$$

donde PAD es la presión de la AD, que puede asumirse como 5-10 mmHg de forma fija, o calcularse en función del diámetro y las variaciones respiratorias del calibre de la vena cava inferior<sup>5</sup>. La correlación entre la PAPs, mediante ecocardiografía, y la PAPm, mediante cateterismo, es alta ( $r = 0,57-0,99$ )<sup>6</sup>. Chemla et al propusieron una fórmula para conocer la PAP media (PAPm) partiendo de la PAPs ( $PAPm = 0,6 \times PAPs + 2$  mmHg)<sup>7</sup>, si bien hay otros métodos de mayor complejidad, pero más precisos<sup>7,8</sup>.

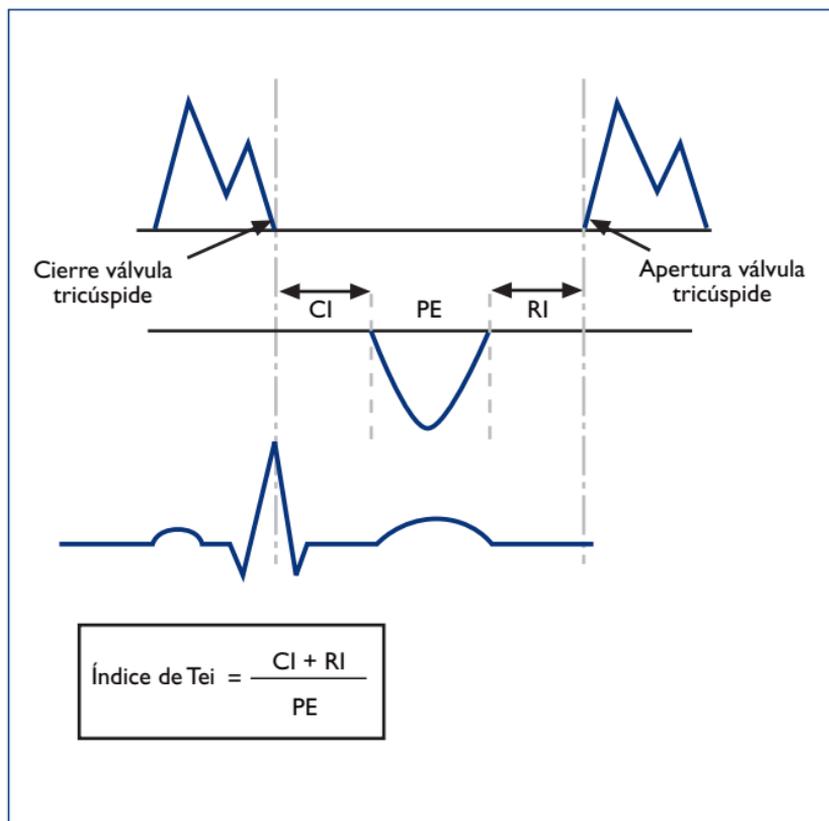
Se considera que hay una HP ecocardiográfica moderada cuando la velocidad de regurgitación se sitúa en 2,8-3,4 m/s (PAPs de 36-51 mmHg, asumiendo una PAD de 5 mmHg) pero nunca debemos considerarla sinónima de una HAP mediante cateterismo. Su prevalencia se relaciona con la edad, el sexo y el peso, y es más frecuente en mayores y obesos<sup>9</sup>.

En casos sin IT o con mal registro de la curva, la administración de contraste (suero salino agitado) por una vía periférica puede ser de gran utilidad.

Además de medir la PAPs, el ecocardiografista debe evaluar otros parámetros que reflejan las consecuencias de la HP sobre la morfología y la función de las cavidades cardíacas. El grosor de la pared del VD mide el grado de hipertrofia ventricular. El índice de Tei analiza, de forma conjunta, la función sistólica y diastólica del VD (para su cálculo se mide el intervalo que va desde el final del flujo tricuspídeo hasta el comienzo del siguiente flujo [ciclo sistodiastólico]). En este ciclo hay 3 fases: a) contracción isovolumétrica (CI); b) período eyectivo (PE), y c) relajación isovolumétrica (RI). Si al ciclo sistodiastólico le restamos el tiempo de eyección, tenemos un tiempo que expresa la suma de la CI y la RI. El índice de Tei se calcula dividiendo este tiempo por el PE =  $(CI + RI)/PE$  (fig. 2). El índice TAPSE se mide en modo M y representa la distancia que se mueve el anillo tricuspídeo desde el final de la diástole al final de la sístole. Otras mediciones de interés son: el índice de remodelado (relación entre el eje menor y el mayor del VD), el área de la AD en el plano apical o el tiempo de aceleración del flujo pulmonar, que se acorta cuanto mayor es la impedancia de los vasos pulmonares, y si es < 80 ms indica una HP importante.

La valoración de las cavidades izquierdas es también fundamental. El índice de excentricidad mide el grado de desviación septal. Es el

Figura 2. Cálculo del índice de Tei.



CI: contracción isovolumétrica; RI: relajación isovolumétrica; PE: período eyectivo.

cociente entre ejes D2/D1 (D2 es el eje paralelo al septo; D1 es el eje perpendicular al septo) del VI, que en condiciones normales es  $> 1$ , y que disminuye en caso de abombamiento del septo por crecimiento del VD.

En la tabla I se recoge el grado de sospecha de HP en función de los hallazgos ecocardiográficos.

Tabla 1. Criterios ecocardiográficos para evaluar la posibilidad de hipertensión pulmonar

	Nivel de evidencia	Recomendación
<i>HP improbable</i>		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, PAPs $\leq 36$ mmHg y sin otros datos ecocardiográficos que sugieran HP	I	B
<i>HP posible</i>		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, PAPs $\leq 36$ mmHg y con otros datos ecocardiográficos que sugieran HP	Ila	C
Velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, PAPs 37-50 mmHg, con datos ecocardiográficos que sugieran HP	Ila	C
<i>HP probable</i>		
Velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,4$ m/s, PAPs $> 50$ mmHg, con o sin otros datos sugestivos de HP	I	B

HP: hipertensión pulmonar.  
Adaptada de Galìè N, et al<sup>9</sup>.

### Ecocardiografía transesofágica

Es de especial interés en pacientes con sospecha de cortocircuito en los que la eco con contraste no haya sido demostrativa.

### Gammagrafía de ventilación/perfusión (V/Q)

Es útil en la valoración de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). En la HAP puede ser normal o mostrar zonas

parcheadas de hipoperfusión, pero nunca segmentarias, como se observan en casos de HPTEC<sup>2</sup>.

### **Angio-TC multicorte**

En caso de sospecha de HPTEC, la angio-TC usando multidetectores (4 a 320) es una técnica no invasiva de gran utilidad en la evaluación de los pacientes<sup>2</sup>.

### **Resonancia magnética**

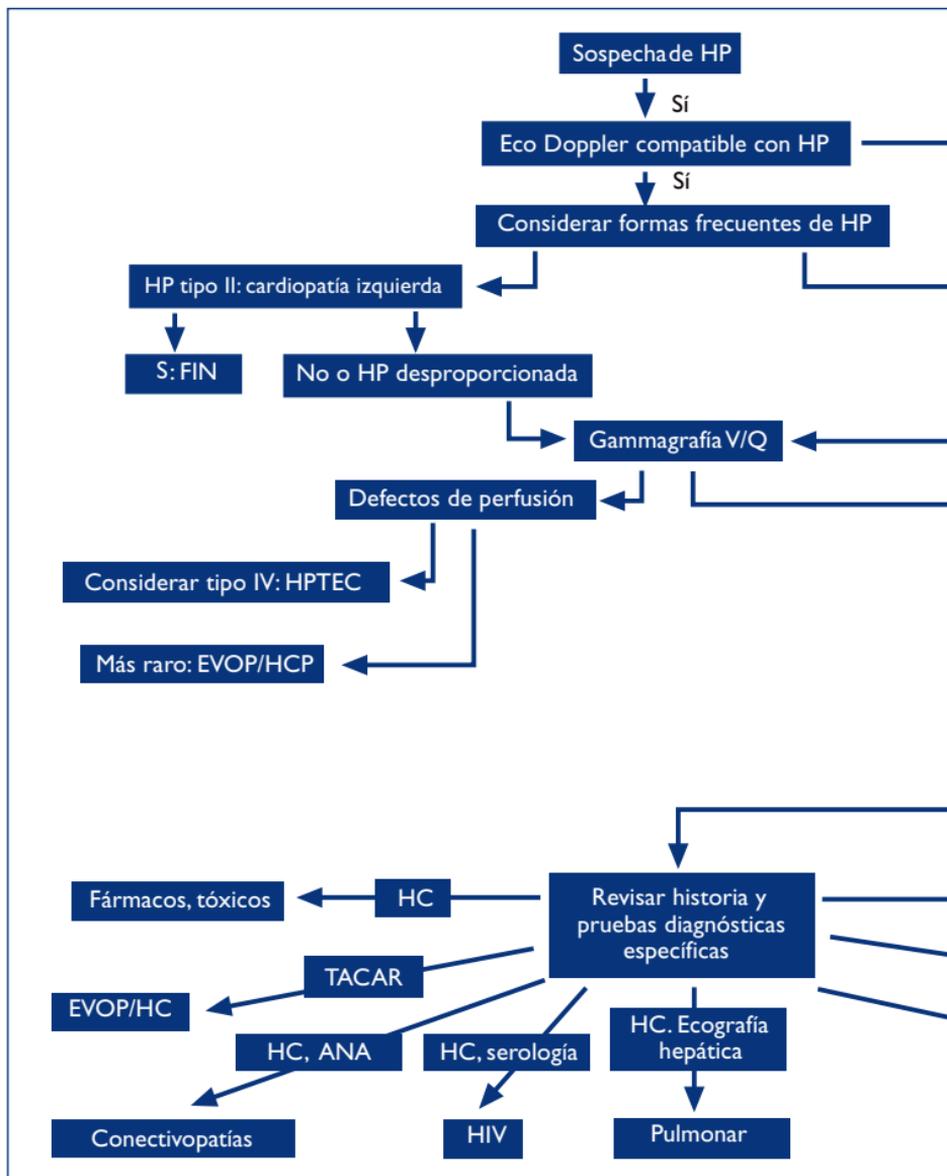
Es una técnica poco extendida, pero de gran futuro. Permite evaluar la forma y la función del VD y su interacción con el VI<sup>10</sup>.

En la figura 3 se recoge un algoritmo diagnóstico de gran utilidad. Ante la sospecha de HP, la ecocardiografía nos dará la primera pista. Mediante la historia clínica y las pruebas complementarias comentadas previamente descartaremos las causas más comunes de HP (grupos 2 y 3). Si se observa una de estas causas, pero la HP es desproporcionada, debemos valorar, en primer lugar, una HPTEC mediante una gammagrafía de V/Q. Llegados a este punto, si persiste la sospecha de HP, debemos hacer un **cateterismo cardíaco derecho (CCD)**. En los pacientes en los que se haya establecido la sospecha de HAP del grupo I, el CCD es preceptivo para la confirmación del diagnóstico (tabla 2). También está indicado en caso de HPTEC. Cuando la HP está asociada a cardiopatía izquierda, está indicado si hay dudas sobre el posible origen precapilar. En los casos de pacientes con enfermedad respiratoria, se realizará si la PAPs está elevada de forma desproporcionada (PAPs > 55 mmHg); en caso de presiones inferiores, debe valorarse según la sospecha clínica y siempre antes de iniciar un tratamiento específico.

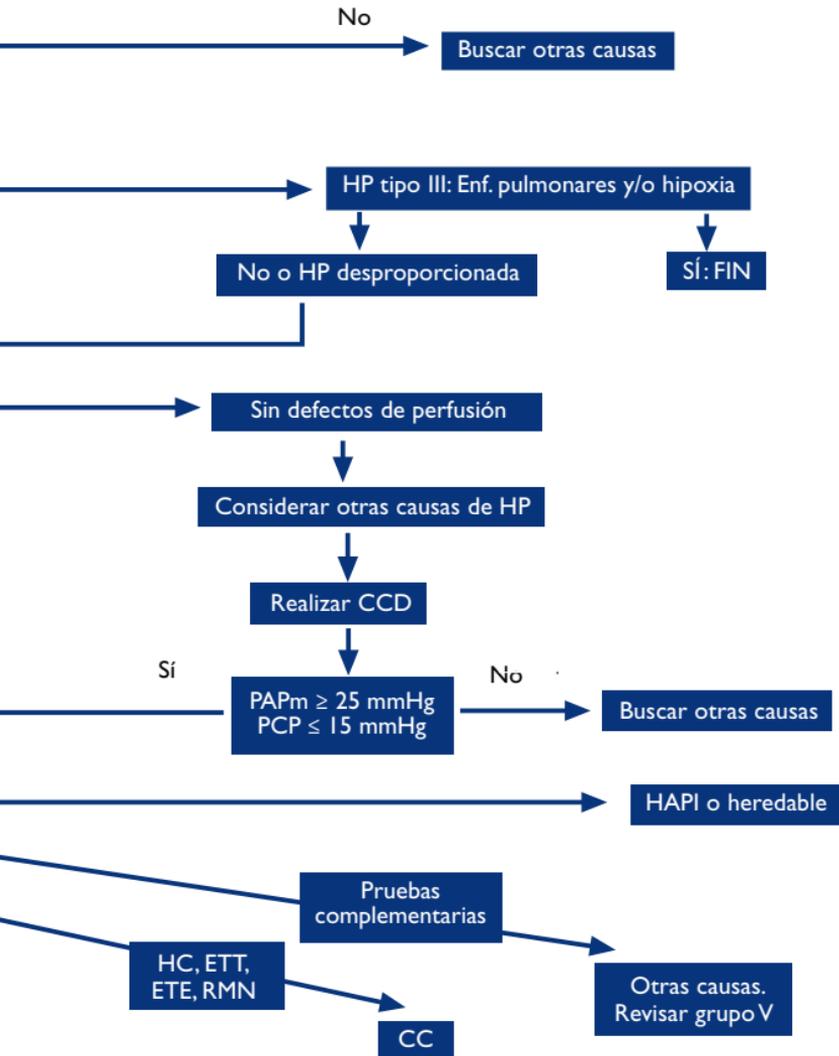
El CCD debe realizarse sin tratamiento vasodilatador. Nos permite medir la presión de la AD, la presión sistólica y diastólica de VD, la presión sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar, la presión capilar pulmonar (PCP), las resistencias vasculares pulmonares, la saturación de oxígeno sistémica y de la arteria pulmonar, y el gasto cardíaco. Es la única técnica que nos permite establecer el diagnóstico de HAP. Además, puede poner de manifiesto la presencia de cortocircuitos que pudieran haber pasado desapercibidos y, sobre todo, identificar la disfunción diastólica (PCP medida al final de la espiración  $> 15$  mmHg) como causa de la HP detectada en la ecocardiografía. No obstante, la PCP puede infraestimar la presión telediastólica del VI. En caso de fuerte sospecha de insuficiencia diastólica como causa de la HP, se recomienda estudiar la función diastólica mediante Doppler pulsado y tisular del flujo mitral, el anillo mitral y las venas pulmonares<sup>4</sup>. Del mismo modo, en estos pacientes es importante realizar el CCD con sobrecarga de volumen (1.000 ml de suero salino en 20 min con mediciones cada 250 ml, hasta la aparición de síntomas y/o PCP  $> 18$  mmHg).

De haber HAP se debe realizar, durante el CCD, una prueba de vasodilatación aguda que ayude a identificar a los pacientes subsidiarios de tratamiento con antagonistas del calcio (AC). La prueba se lleva a cabo con fármacos de actuación rápida y con el menor efecto sistémico posible. Se ha ido imponiendo el óxido nítrico (ON), pero con frecuencia se utilizan epoprostenol o adenosina, que tienen más efectos sistémicos. Se considera respuesta positiva cuando la PAPm disminuye al menos 10 mmHg respecto a la basal, la PAPm alcanza un valor  $\leq 40$  mmHg y el GC se mantiene o aumenta. Sólo se aprecia en el 10-12% de los casos. Estos pacientes se tratarán con AC sólo si no tienen datos hemodinámicos de mal pronóstico y se efectuará un seguimiento estrecho a fin de valorar si la respuesta se mantiene en el tiempo (50% de los respondedores)<sup>11</sup>.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico en hipertensión pulmonar (HP).



ANA: anticuerpos antinucleares; CC: HP asociada a cardiopatías congénitas; CCD: cateterismo ETT: ecocardiografía transtorácica; HP: hipertensión pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar idiopática; HC: historia clínica; PAPm: presión arteria pulmonar media; PCP: presión Adaptada de Galìè N, et al.



cardíaco derecho; EVOP: enfermedad venoclusiva pulmonar; ETE: ecocardiografía transesofágica; pulmonar tromboembólica crónica; HCP: hemangiomas capilares; HAPI: hipertensión arterial de enclavamiento capilar.

*Tabla 2. Actuación práctica para el diagnóstico de hipertensión arterial factores de riesgo y las manifestaciones clínicas*

Probabilidad de HAP	Sospecha ecocardiográfica de HAP	Síntomas	Presencia de factores de riesgo o enfermedades asociadas a HAP
Baja probabilidad	Improbable	No	No
	Improbable	Sí	Sí
	Improbable	Sí	No
Probabilidad intermedia	Posible	No	No
	Posible	Sí	Sí
	Posible	Sí	No
Probabilidad alta	Probable	Sí	Sí/no
	Probable	No	Sí/no

CCD: cateterismo cardíaco derecho; HAP: hipertensión arterial pulmonar.

Adaptada de: Galìè N, et al<sup>3</sup>.

Si se confirma la HAP, deben descartarse razonablemente las posibles enfermedades asociadas mediante las pruebas correspondientes (fig. 3). La analítica recomendada es la siguiente: hemograma y bioquímica básica, incluidas la función hepática, la función tiroidea, la serología de virus de la hepatitis B (VHB), C (VHC) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y ecografía hepática. Se recomienda realizar un estudio de trombofilia, con especial atención a la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos (anticoagulante lúpico<sup>12</sup> [AL] y anticuerpos anticardiolipina [ACA]) y la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), muy especialmente anticentrómero, anti-Scl70 y anti-RNP.

*pulmonar en función de los hallazgos ecocardiográficos, la presencia de*

Actuación	Nivel de evidencia	Recomendación
No más estudios	I	C
Seguimiento ecocardiográfico	I	C
Búsqueda de otras causas	I	C
Búsqueda de otras causas	I	C
Valorar CCD	IIb	C
Buscar otras causas		
Puede considerarse CCD	IIb	C
CCD recomendado	I	C
Valorar CCD	IIa	C

## Pronóstico

La presencia de HP ensombrece, en general, el pronóstico de las enfermedades asociadas. En el caso de la HAP, la hereditaria o la asociada a anorexígenos, a pesar de los modernos tratamientos, apenas se ha modificado la mortalidad respecto a la observada en la década de 1980<sup>13</sup> y por eso debe considerarse como una entidad maligna que requiere un diagnóstico ágil y un inicio de tratamiento temprano. La intensidad de dicho tratamiento debe basarse en la presencia de factores de gravedad (tabla 3), valorados siempre de forma crítica.

*Tabla 3. Factores asociados a mal pronóstico en pacientes con hipertensión arterial pulmonar*

*Parámetros clínicos y de laboratorio*

- Clase funcional de la OMS III/IV
- Clínica de insuficiencia cardíaca derecha
- Deterioro clínico rápido
- Presencia de síncope y/o hemoptisis
- BNP/NTpro-BNP, endotelina I, noradrenalina y troponina elevados

*Capacidad de ejercicio*

- Desaturación de  $O_2$  >10% durante el test de la marcha de 6 min
- Distancia recorrida en el test de la marcha de 6 min < 325 m
- Consumo máximo de  $O_2$  < 10,4 ml/kg/min
- Presión arterial sistólica < 120 mmHg

*Parámetros ecocardiográficos*

- Hallazgo de derrame pericárdico
- Índice de excentricidad del VD
- TAPSE < 1,5 cm
- Índice Tei de VD > 0,83

*Parámetros hemodinámicos*

- Presión de AD >12-15 mmHg
- PAPm > 65 mmHg
- Saturación arteria pulmonar < 63%
- Índice cardíaco < 2 l/min/m<sup>2</sup>

*AD: aurícula derecha; TAPSE: excursión sistólica del plano anular tricuspídeo.*

## **Clínica**

Son datos de mal pronóstico la edad avanzada, la velocidad de instauración de la clínica, la presencia de IC, hemoptisis o síncope, así como de arritmias auriculares. Los pacientes en clase funcional III y IV tienen peor pronóstico.

## Capacidad de ejercicio

### *Test de la marcha de 6 min*

Es un test de ejercicio submáximo fácil de realizar y relativamente reproducible que se ha utilizado de manera amplia para evaluar la respuesta a los tratamientos en diferentes ensayos clínicos. Se debe iniciar tras 10 m de reposo, preferentemente en un pasillo de 50 m. Se le pide al paciente que camine dentro de sus posibilidades durante 6 min. Se miden la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la saturación de O<sub>2</sub>, basales y al final de la prueba (tras 1 min de reposo), y la distancia caminada. Se relaciona con el pronóstico de una forma umbral más que lineal, de tal manera que el hecho de caminar menos de unos 325 m ensombrece el pronóstico. Un reciente metaanálisis confirma que los pacientes que mejoran este parámetro poco después de iniciar el tratamiento tienen mayor supervivencia<sup>14</sup>.

### *Ergoespirometría*

En pacientes en clase funcional II y capaces de caminar > 450 m en el test de la marcha de 6 min, esta prueba pierde capacidad discriminatoria y es necesario utilizar otros test más precisos. La ergoespirometría es un método no invasivo que evalúa, de forma conjunta, los sistemas respiratorio y cardiovascular. El consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) se refiere a la cantidad de O<sub>2</sub>, en litros, extraída del aire inspirado en la unidad de tiempo en condiciones estándar. Normalmente se expresa en función de la masa corporal (ml/kg/min). Un descenso del valor normal implica que los tejidos inician antes el metabolismo anaeróbico. El VO<sub>2</sub> máximo hace referencia al valor más alto de consumo de O<sub>2</sub> durante una prueba de esfuerzo progresivo:  $VO_2 = Q \text{ (ml/min)} \times \text{Dif a-v O}_2$  ( $Q = \text{FC [frecuencia cardíaca]} \times \text{VES [volumen de eyección sistólica]}$ ). Un  $VO_2 < 10,4 \text{ ml/kg/min}$  se ha relacionado con una mayor mortalidad.

## **Biomarcadores**

De los diferentes posibles, los más ampliamente utilizados son el péptido natriurético de tipo B (BNP) y el NT pro-BNP (fragmento inactivo). Los valores circulantes de ambos péptidos se correlacionan con la PAPm y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Los valores elevados se correlacionan con la mortalidad, y el descenso después de iniciar el tratamiento es un signo de buen pronóstico<sup>15</sup>.

## **Parámetros ecocardiográficos**

Son marcadores de mal pronóstico un índice TAPSE < 18 mm, un índice de Tei > 0,83 o la presencia de derrame pericárdico.

## **Parámetros hemodinámicos**

Son parámetros de mal pronóstico: presión arterial diastólica (PAD) > 12 mmHg, PAPm > 65 mmHg; saturación de AP < 63% o un índice cardíaco < 2 l/min/m<sup>2</sup>.

## **Detección temprana de hipertensión arterial pulmonar en poblaciones de riesgo**

En los pacientes con ES, la HAP es una complicación relativamente frecuente (10-12%) y se asocia a una elevada mortalidad. Las recientes pruebas científicas sobre el beneficio de un tratamiento temprano<sup>16</sup> hacen especialmente atractiva la búsqueda de técnicas que permitan realizar un diagnóstico precoz. En este sentido, la ecocardiografía de esfuerzo podría identificar a pacientes con una HAP latente cuyo tratamiento podría retrasar el desarrollo de HAP con el reposo, aunque este extremo aún no esté demostrado<sup>12</sup>.

## Bibliografía

1. Peacock AJ. Clinical features. En: Peacock AJ RL, editor. Pulmonary circulation: diseases and their treatment. Londres: Edward Arnold; 2004. p. 73-88.
2. Musset D, Maître S. Imaging of pulmonary hypertension. En: Humbert M, Lynch III J, editores. Pulmonary hypertension. Nueva York: Informa Healthcare USA, INC; 2009. p. 95-121.
3. Autores/miembros Task Force, Galiè 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.
4. Escribano Subias P, Barbera Mir JA, Suberviola V. Evaluación diagnóstica y pronóstica actual de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:583-96.
5. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, Klarich KW. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:24-9.
6. Denton CP, Cailes JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:239-43.
7. Chemla D, Castelain V, Provencher S, Humbert M, Simonneau G, Herve P. Evaluation of various empirical formulas for estimating mean pulmonary artery pressure by using systolic pulmonary artery pressure in adults. *Chest*. 2009;135:760-8.
8. Aduen JF, Castello R, Daniels JT, Diaz JA, Safford RE, Heckman MG, et al. Accuracy and precision of 3 echocardiographic methods for estimating mean pulmonary artery pressure. *Chest*. 2010 Jul 22. Epub ahead of print.
9. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation*. 2001;104:2797-802.
10. Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle-current state of the art. *Nat Rev Cardiol*. 2010 Aug 10. Epub ahead of print.

11. 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(1 Suppl):S43-54.
12. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 2008;134:146-51.
13. 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.
14. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:394-403.
15. Casserly B, Klinger JR. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther*. 2009;3:269-87.
16. Galiè N, Rubin LJ, Hooper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.

# 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 1951<sup>1</sup> 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 2008<sup>2</sup>. 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 familiares<sup>3</sup>. 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 plexiformes<sup>4</sup>. 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 HAPI<sup>5</sup>.

### 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 autoinmunitaria<sup>6</sup>. 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 años<sup>5</sup>. 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%<sup>7</sup>.

## Hipertensión arterial pulmonar familiar

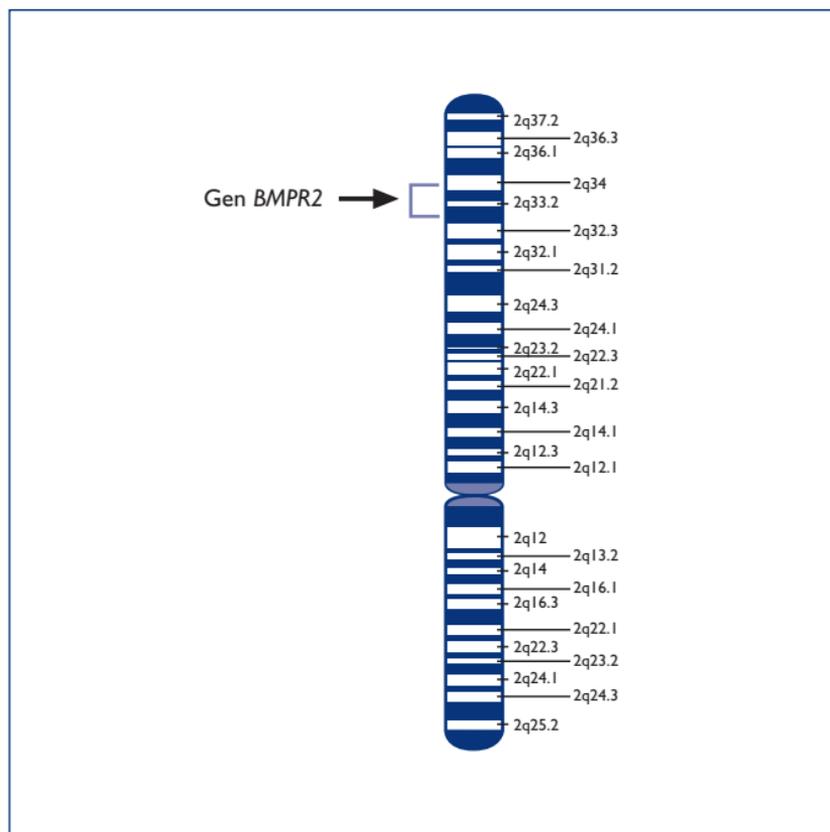
Desde la descripción de la enfermedad se postuló la existencia de casos familiares de HAP, aunque no fue hasta el año 2000 cuando 2 grupos de investigadores independientes identificaron las mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo 2 de la proteína morfogenética ósea (BMP2)<sup>8,9</sup> (tabla 1). Este gen se localiza en el cromosoma 2 (fig. 1), es miembro de la superfamilia del factor de crecimiento transformador beta (TGF- $\beta$ ) 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- $\beta$  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

Endoglina

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- $\beta$ : el gen que codifica la endoglina 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<sup>10,11</sup>. 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 familiar<sup>12</sup>.

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 mutaciones<sup>2</sup>.

### **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%<sup>3</sup>. 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<sup>1,2</sup>. 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-ETC<sup>3</sup>.

## **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%<sup>3</sup>.

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 situ<sup>3</sup>.

### **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<sup>3,4</sup>. 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<sup>3,5</sup>.

## 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)<sup>3,4,6</sup>. 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 conectivopatías<sup>1</sup> (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 pronóstico<sup>4</sup>. 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 asintomáticos<sup>7</sup>. 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 supervivencia<sup>6</sup>.

## **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 complicación<sup>3</sup>. 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<sup>3,4,8</sup>. A los 3 años, la supervivencia es inferior al 60%<sup>3</sup>. El tiempo de supervivencia aún se reduce más en los pacientes que presentan neumopatía intersticial asociada<sup>9</sup>. 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<sup>3,4,8</sup> (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 dicha<sup>3</sup>. 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 similar<sup>10</sup>. 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 supervivencia<sup>5</sup>.

## 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%<sup>2</sup>, 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 diagnóstico<sup>11</sup>, 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)<sup>12</sup>. El pronóstico es algo mejor que el de la HPA-ESC y a los 3 años la supervivencia es de un 75%<sup>8</sup>.

## **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%<sup>2</sup>. 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 inmunodepresor<sup>12</sup>.

## **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<sup>2,8</sup>.

## **Síndrome de Sjögren primario. Dermatopolimiositis**

En una serie de 500 enfermos con HAP-ETC, el 1% tenía HAP-SS y el 2% HAP-DM/PM<sup>8</sup>. 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 Neumología<sup>1</sup> 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  $\geq 25$  mmHg

Presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg

Resistencias vasculares pulmonares  $> 240$  din/s/cm<sup>5</sup> (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 flujo<sup>2</sup> (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 cirrosis<sup>3</sup>. 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 A<sub>2</sub>, 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 genética<sup>4</sup> 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.

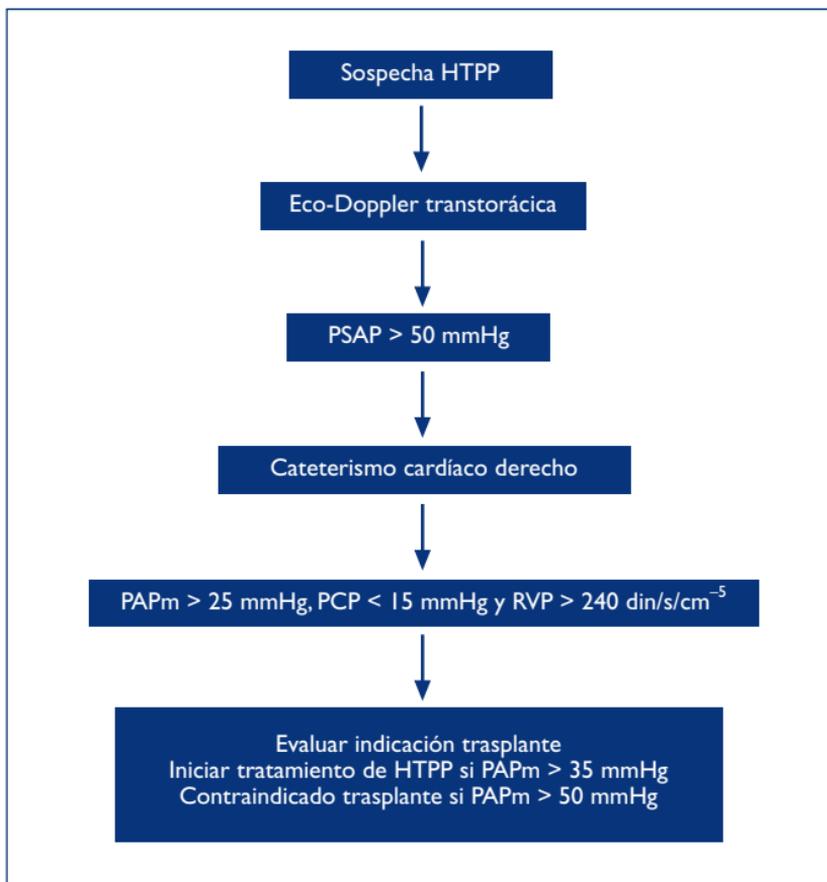
## Clínica

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 hepatopulmonar<sup>5</sup>. 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 riesgo<sup>6</sup>.

## 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/grave<sup>7</sup>. 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 positivos<sup>8</sup>. 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 <sup>2</sup> )	2,5-4	> 2,5	> 2,5	< 2
RVP (din/s/cm <sup>-5</sup> )	< 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 trasplantados<sup>9</sup>; 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, McGoan 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%<sup>1</sup>. 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 diagnóstico<sup>2</sup>.

## 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

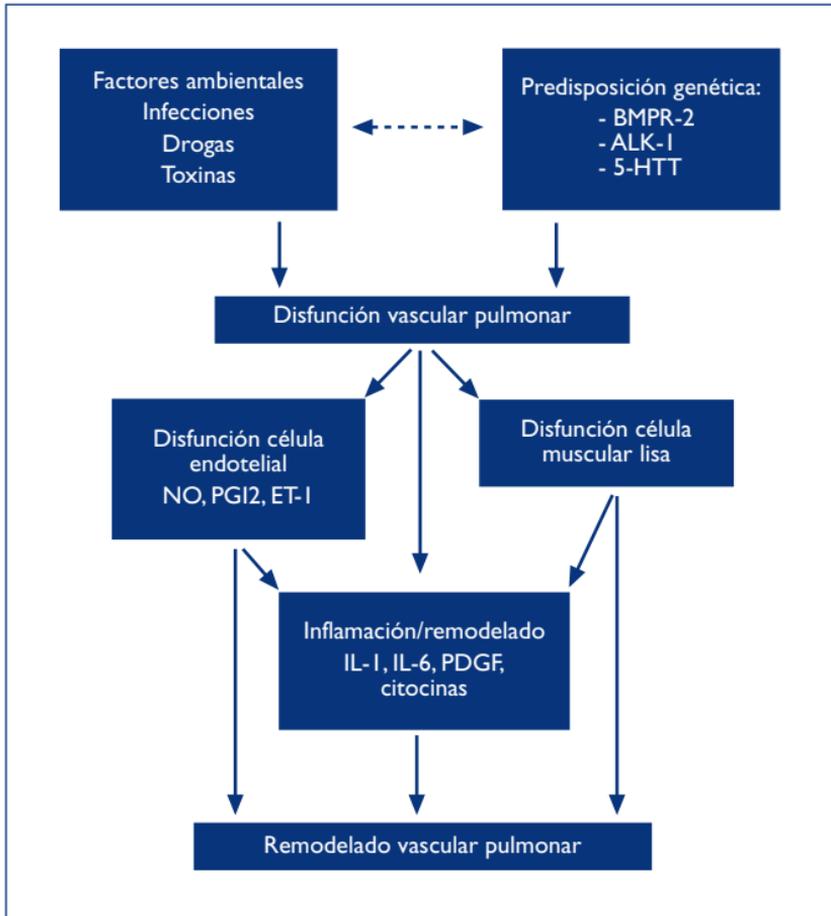
vascular por técnicas de PCR y de hibridación in situ. Es posible que proteínas virales pleiotrópicas, de las cuales la más estudiada es la proteína Nef, puedan poner en marcha la respuesta inflamatoria de forma indirecta, a través de mediadores del tipo citocinas y factores de crecimiento: la glucoproteína 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.<sup>3</sup> (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-HEART<sup>4</sup>. 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 pacientes<sup>5</sup>. 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 viroinmunológica<sup>6</sup>.

## Clínica

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

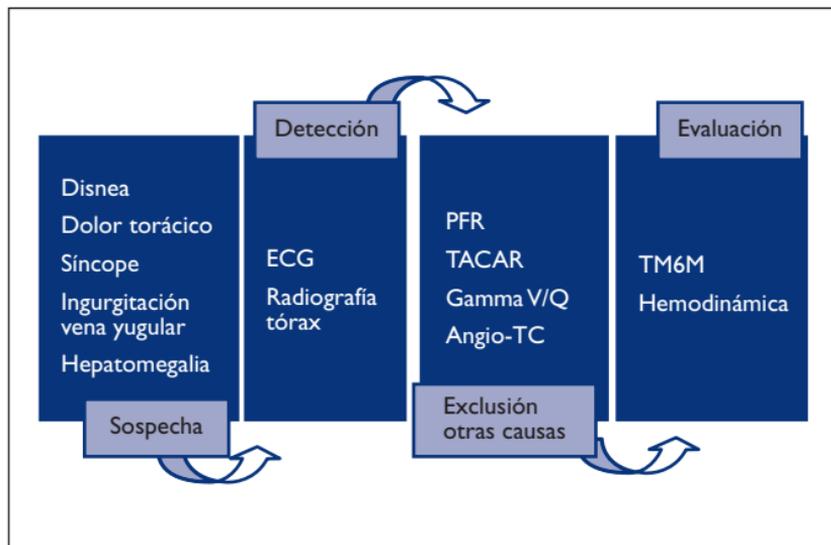
Figura 1. Posible mecanismo de hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por virus de la inmunodeficiencia humana.



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 al<sup>2</sup> 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

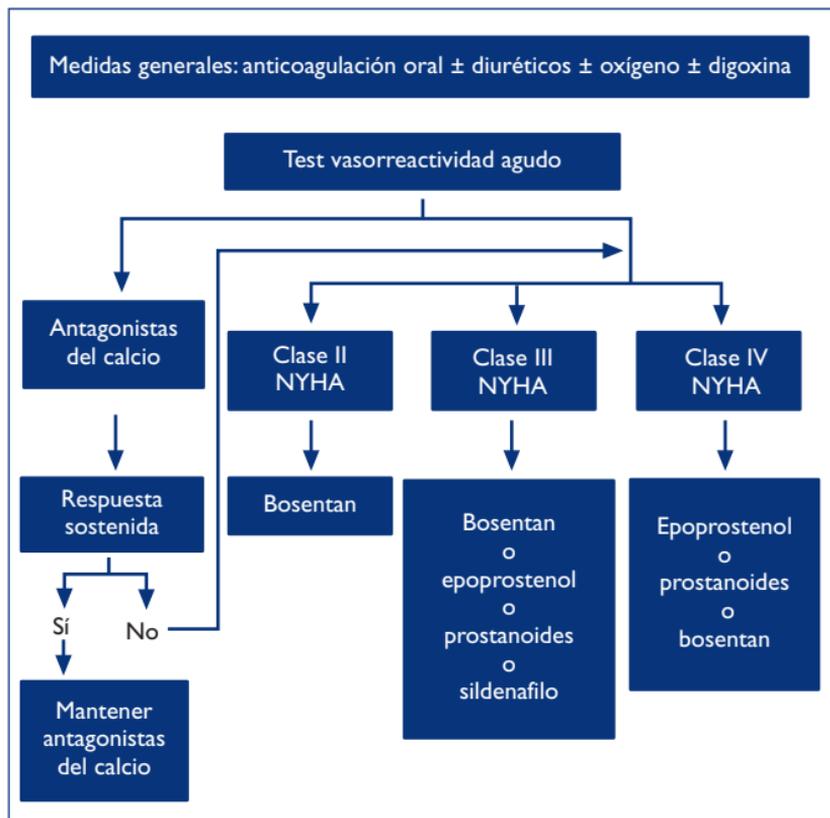
Requiere una aproximación que incluye 4 fases: sospecha, detección, exclusión de otras causas y evaluación hemodinámica (fig. 2)<sup>7</sup>. En los casos de sospecha ecocardiográfica es obligatorio proceder a la confirmación mediante la realización de un cateterismo cardíaco derecho (CCD) con test de 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. Sitbon<sup>8</sup> 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 TARGA<sup>9</sup>. 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 VIH<sup>10</sup>. 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<sup>1,2</sup>. 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 años<sup>3</sup>. 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<sup>4,5</sup>.

## **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 A<sub>2</sub>, 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 irreversible<sup>5</sup>. 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.<sup>er</sup> simposium de Venecia 2003, de las cardiopatías congénitas con *shunt* sistémico-pulmonar (tabla 1)<sup>6</sup>. 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 arbitraria<sup>7</sup>. 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

1.1. Cortocircuitos simples pretricuspidéos

1.1.1. Comunicación interauricular

1.1.1.1. *Ostium secundum*

1.1.1.2. Seno venoso

1.1.1.3. *Ostium primum*

1.1.2. Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial

1.2. Cortocircuitos simples postricuspidéos

1.2.1. Comunicación interventricular

1.2.2. Persistencia del conducto arterioso

1.3. Cortocircuitos combinados

1.3.1. Describir la combinación y definir el defecto predominante

1.4. Cardiopatía congénita compleja

1.4.1. Canal auriculoventricular

1.4.2. Tronco arterioso

1.4.3. Ventrículo único sin estenosis pulmonar

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

1.4.5. 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)

---

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 hematológico 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 <sub>12</sub> , 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 bosentan<sup>8</sup>.

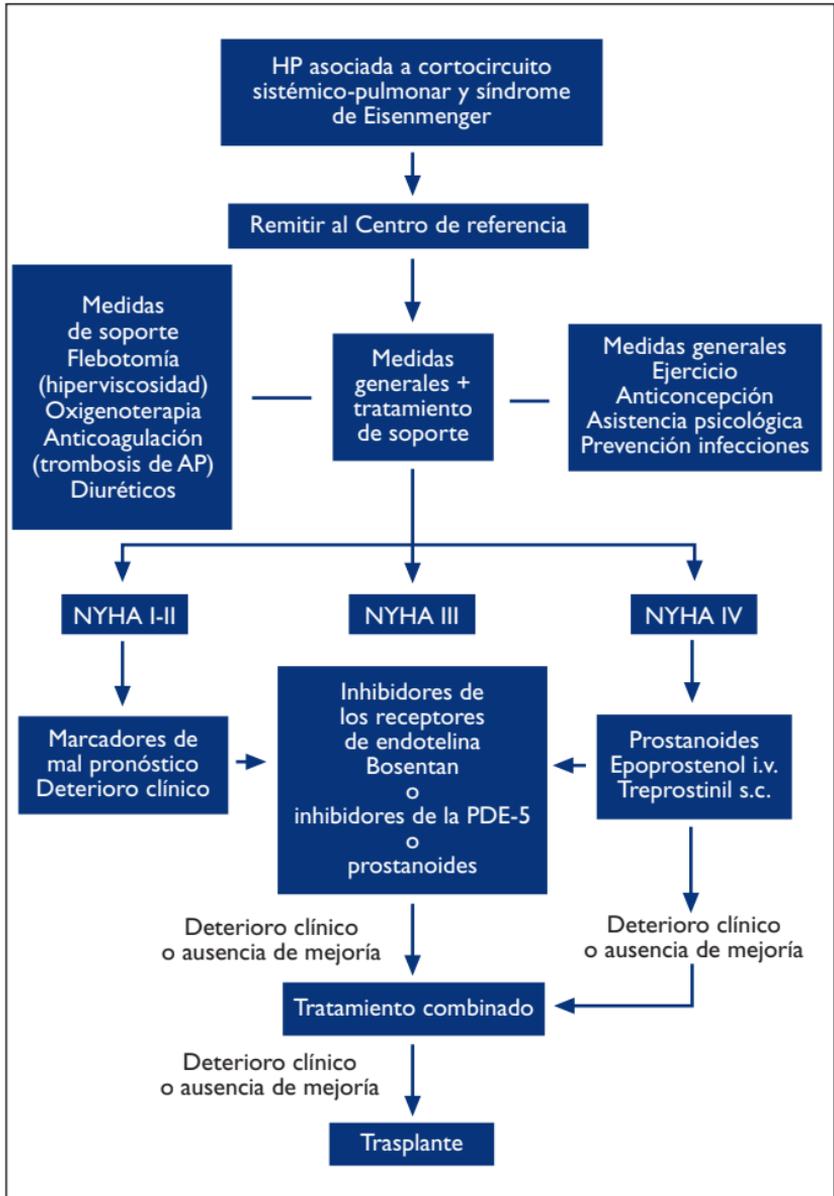
Los pacientes con HAP asociada a CC con defectos de pequeño tamaño y con HAP persistente tras corrección quirúrgica sin *shunt* residual se deben tratar de modo similar a los pacientes con HAP idiopática<sup>9</sup>. En este apartado nos referiremos solamente a la HAP asociada a *shunt* sistémico-pulmonar 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<sup>5,10</sup>, no está sustentado en pruebas científicas y, por ello, no se establece un nivel de recomendación.

Las medidas generales<sup>11</sup> 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<sup>8,12</sup> e inhibidores de la fosfodiesterasa 5<sup>13</sup>. 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 España<sup>1</sup>. 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 relación<sup>2</sup>. 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 Point<sup>2</sup>.

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 ecocardiografía<sup>3</sup>, y del 10-75% para la talasemia<sup>4</sup>. 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 crónica<sup>5</sup>. 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 pacientes<sup>4</sup>.

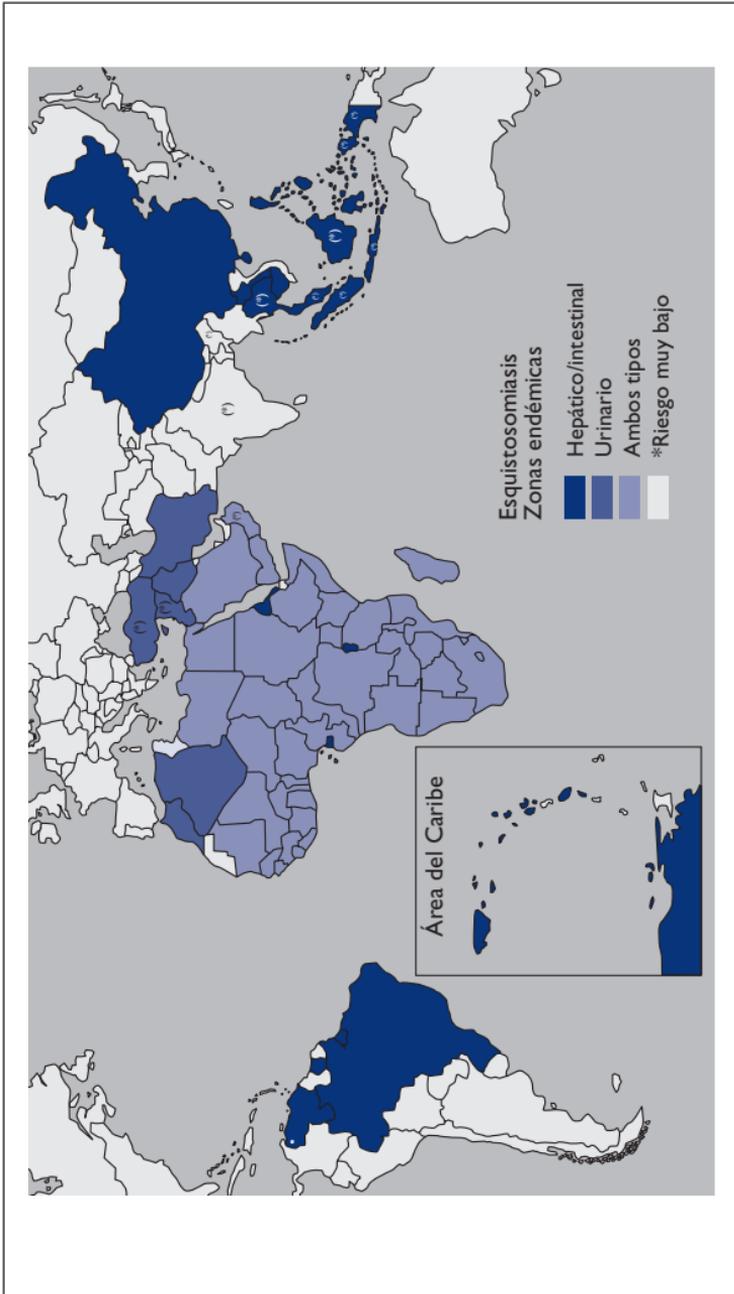
## **Hipertensión arterial pulmonar asociada a esquistosomiasis**

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 hepatoesplénica<sup>6</sup>. 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 I<sup>2</sup>.

## **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 I<sup>1</sup>. 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)<sup>7</sup>. 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 PaO<sub>2</sub>, así como la presencia de hemosiderófagos en el lavado broncoalveolar, apoyan la sospecha diagnóstica<sup>7</sup>. 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 Atauri 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<sup>a</sup>**

Definición	Características	Tipo <sup>b</sup>
HP	PAPm $\geq$ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm $\geq$ 25 mmHg PCP $\leq$ 15 mmHg GC normal o disminuido <sup>c</sup>	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 <sup>c</sup>	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).

<sup>a</sup>Todos los valores medidos en reposo.

<sup>b</sup>Véase tabla 2 de la pág. 4.

<sup>c</sup>Puede 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.*

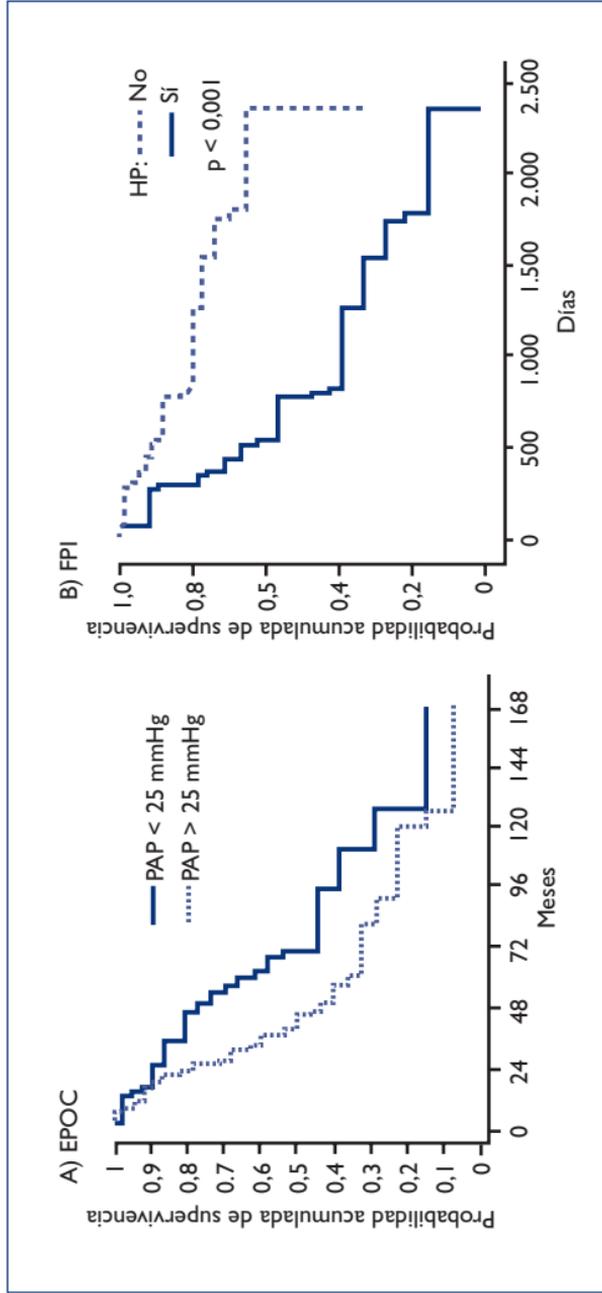
### Introducción

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<sup>1,2</sup> y a una mayor utilización de recursos sanitarios<sup>3</sup> (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 plazo<sup>4</sup>. 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%<sup>1,5-7</sup>. 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 al<sup>9</sup>. B: Adaptada de Lettieri Cj, et al<sup>10</sup>.

presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia a una mayor prevalencia de HP<sup>8</sup>.

## 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 HP<sup>9</sup>. 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 presente<sup>10</sup>, 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**

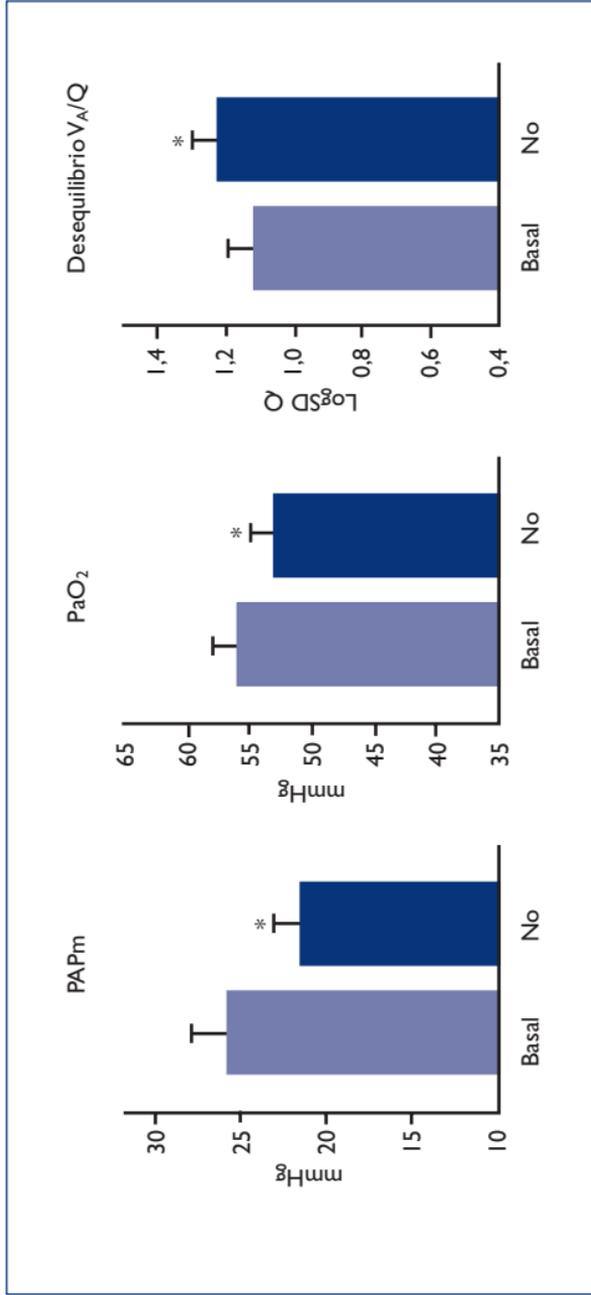
El empleo de fármacos vasodilatadores resulta eficaz en el tratamiento de la HAP, dado que mejora los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia<sup>11,12</sup>. En las ERC, la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores podría estar indicada, puesto que también disminuye 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)<sup>13,14</sup> (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 pulmonar<sup>15</sup>. 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 al<sup>16</sup>.

telial, podrían revertir los trastornos vasculares. Las 3 vías principales que participan en la biopatología endotelial de la HAP (prostaciclina-AMPc, endotelina-1 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<sup>16,17</sup>.

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<sup>18,19</sup>. Sin embargo, en el tercer estudio no se observó ninguna mejoría<sup>20</sup>.

Del mismo modo, en un estudio publicado recientemente, en el que se ha evaluado el efecto de bosentan en 30 pacientes con EPOC grave, no se observó mejoría de la tolerancia al esfuerzo tras 12 meses de tratamiento. Sí que se observó, sin embargo, un empeoramiento de la oxigenación arterial<sup>21</sup>. 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<sup>22,23</sup>. 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 al<sup>24</sup> 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 gases<sup>25</sup>.

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 <sup>19</sup>	Sildenafil	No controlado	6	50/12 h	3
Madden <sup>a,18</sup>	Sildenafil	No controlado	7	50/8 h	2
Rietema <sup>20</sup>	Sildenafil	No controlado	14	20/8 h	3
Stolz <sup>21</sup>	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; PaO<sub>2</sub>: presión  
<sup>a</sup>Cuatro pacientes estaban diagnosticados de EPOC y 3 de fibrosis pulmonar idiopática.

<sup>b</sup>Medida mediante ecocardiografía Doppler; los valores se expresan como mediana (rango intercuartil).

<sup>c</sup>p < 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 min<sup>26</sup>. Sin embargo, en dicho estudio no se evaluaron los efectos de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases.

Los efectos de bosentan también se han evaluado en pacientes con FPI. De forma aguda, bosentan disminuye ligeramente la PAP, sin alterar el intercambio pulmonar de gases<sup>27</sup>. 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 esfuerzo<sup>27</sup>. 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 FPI<sup>28</sup>. Sin embargo,

*arterial pulmonar en el tratamiento de la hipertensión pulmonar aso-*

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

*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 vida<sup>28</sup> (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 <sup>26</sup>	Sildenafil	No controlado	14	20-50/8 h	3
Gunther <sup>27</sup>	Bosentan	No controlado	11	125/12 h	3
King <sup>28</sup>	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 <sub>2</sub> (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

PaO<sub>2</sub>: 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 HP<sup>1</sup>. En opinión de algunos autores<sup>2</sup>, 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.

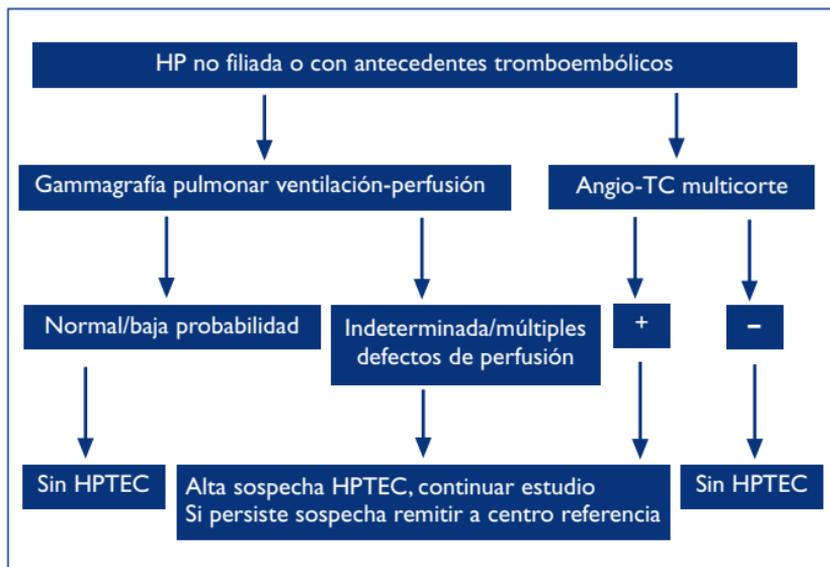
### Incidencia y factores predisponentes

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 conocido<sup>3</sup>, 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 agudo<sup>4-6</sup>. Esta entidad representa el 16,4% de los pacientes incluidos en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)<sup>7</sup>. En la tabla I se resumen los principales factores clínicos que parecen predisponer al desarrollo de esta entidad<sup>8,9</sup>. 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 HPTEC<sup>10</sup>. 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 cuadro<sup>11</sup>. 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 situaciones<sup>12</sup>. 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<sup>13,14</sup>. 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 quirúrgica<sup>15</sup> y la existencia de un perfil de riesgo preoperatorio favorable<sup>16</sup> (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 concomitante<sup>17</sup>. 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 al<sup>4</sup>; Ribeiro A, et al<sup>5</sup> y Bonderman D<sup>6</sup>.*

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<sup>-5</sup>

Trombo accesible quirúrgicamente

Ausencia de comorbilidades graves

### Factores predictores de éxito quirúrgico

RVP < 1.000 din/s/cm<sup>-5</sup>

Historia previa de enfermedad tromboembólica venosa

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

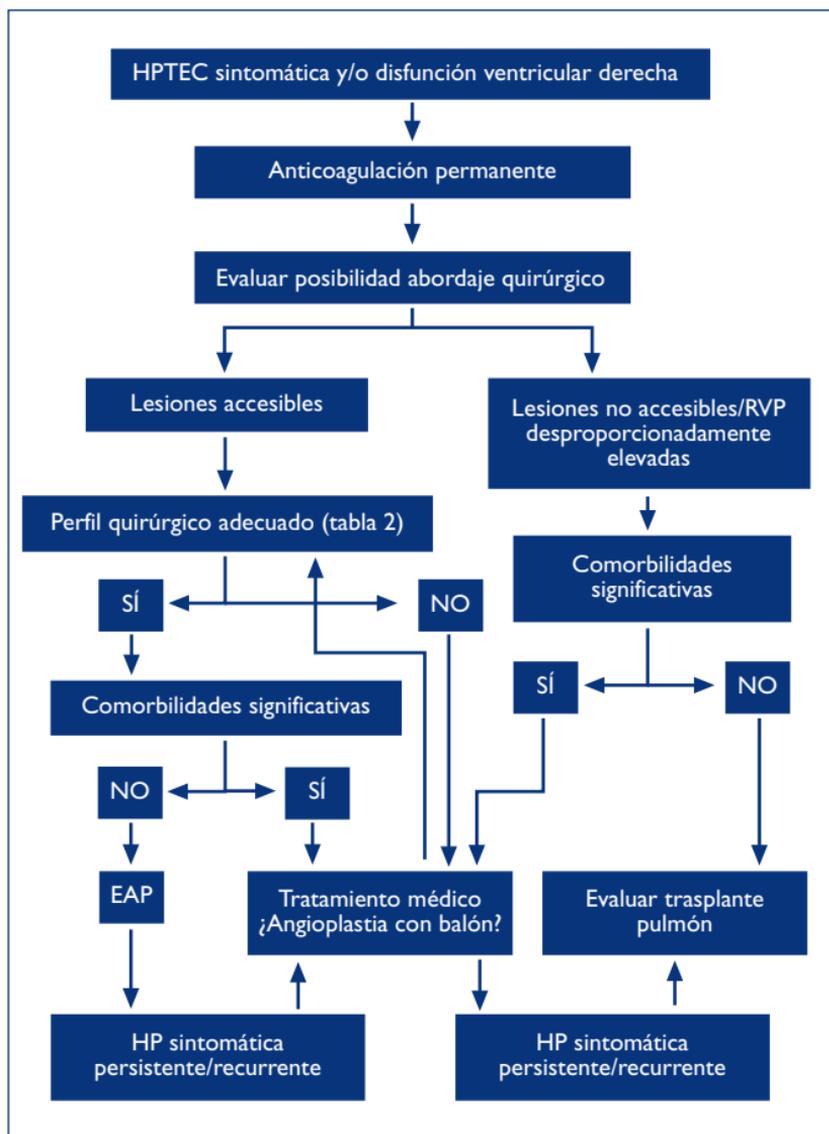
Lesiones proximales visualizados en la arteriografía

Correlación RVP/obstrucción vascular observada

NYHA: New York Heart Association; RVP: resistencias vasculares pulmonares.  
Modificada de Mayer D, et al<sup>16</sup>.

han utilizado prostanoides<sup>18,19</sup>, inhibidores de la fosfodiesterasa-5<sup>20,21</sup> y antagonistas de los receptores de la endotelina (ERA)<sup>22,23</sup>. 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 min<sup>24</sup>. El papel de otros fármacos, como riociguat, está en evaluación<sup>25</sup>.

*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 al<sup>10</sup>.

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 asociada<sup>1</sup>. 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 ahora<sup>2</sup>.

## **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 HP<sup>3</sup>.

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 histiocitos<sup>4</sup>.

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 caracterizan<sup>5</sup>. 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 HAP<sup>6</sup>. 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 otros<sup>7</sup>. 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 papel<sup>8</sup>. También se ha descrito asociación entre la disfunción tiroidea (tanto hipo como hipertiroidismo) y HP, aunque el mecanismo es poco conocido<sup>9</sup>.

### **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 prolongada<sup>9</sup>.

## **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, Iosifescu 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.

# CAPÍTULO V

## ¿Cómo se trata la hipertensión pulmonar?

JULIO SÁNCHEZ ROMÁN, MARÍA JESÚS CASTILLO PALMA,  
FRANCISCO JOSÉ GARCÍA HERNÁNDEZ Y ROCÍO GONZÁLEZ LEÓN  
*Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

### Introducción

En la actualidad, como se recoge en las guías de recomendación para el diagnóstico y tratamiento de la HP y de acuerdo con la clasificación de Dana Point, sólo el grupo I (HAP) es subsidiario de tratamiento específico. En el resto de los grupos se recomienda el tratamiento de la enfermedad de base, y sólo de forma experimental o excepcional se utilizan los fármacos vasodilatadores. Por ello, nos vamos a referir exclusivamente al tratamiento de la HAP.

La supervivencia (SV) media de los pacientes con HAP antes del año 1990, en que comenzó a utilizarse la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) en perfusión intravenosa, no superaba los 2,5 años<sup>1</sup>. El arsenal terapéutico con el que contamos en la actualidad ha modificado radicalmente este panorama. Su efectividad se ha demostrado a corto plazo y, aunque no hay estudios aleatorizados de duración superior a 16 semanas que hayan demostrado un beneficio sostenido o una reducción consistente de la mortalidad, el conjunto de la documentación clínica disponible ofrece unos resultados cada vez más favorables<sup>2,3</sup>, aunque en estudios recientes se comprueba que la mortalidad de las distintas variantes de HAP, tanto idiopática (HAPI) como heredada (HAPH) o asociada (HAPA), continúa

siendo muy elevada (especialmente cuando se considera el grupo de pacientes “incidentes”, es decir, diagnosticados en el momento de inclusión en el estudio)<sup>4</sup>. Las premisas para un tratamiento adecuado de la HAP consisten en: a) realizar un diagnóstico correcto descartando otras causas de HP diferentes de la HAP (tipo I de la clasificación de Dana Point) o, en determinadas circunstancias, de hipertensión arterial pulmonar tromboembólica crónica (HPTTEL; tipo IV), tal como se expone en otras partes de esta obra, cuyo tratamiento es radicalmente distinto; b) establecer el diagnóstico lo más tempranamente posible (manteniendo un adecuado nivel de sospecha, sobre todo en individuos pertenecientes a grupos de riesgo), y c) emplear estrategias de tratamiento orientadas a objetivos, adecuándolas a las particularidades específicas de cada paciente (hemodinámica, clase funcional [CF] y capacidad de esfuerzo)<sup>5</sup>, tanto en el punto de partida como en cada momento de su evolución.

## Tratamiento convencional

Todos los pacientes se benefician de determinadas normas inespecíficas<sup>6</sup> (en otro capítulo desarrollaremos lo referente a las ventajas del apoyo psicológico): mantenimiento de peso y realización de actividad adecuada (acompañada de rehabilitación dirigida en caso de forma física deficiente). La HAP contraindica el embarazo y deben emplearse métodos anticonceptivos en mujeres fértiles. En caso de embarazo, deben exponerse claramente los riesgos, plantear la interrupción de la gestación o, si desean continuar con ella, realizar una estrecha vigilancia multidisciplinaria (con la colaboración de obstetras y anestesiistas). La insuficiencia cardíaca (IC) se tratará con diuréticos, digoxina, fármacos inotrópicos y oxigenoterapia (es necesario mantener una  $pO_2 > 60$  mmHg). Es conveniente la inmunización frente a la gripe y la infección neumocócica.

Las intervenciones quirúrgicas suponen un alto riesgo; cuando sea posible es preferible el empleo de la vía epidural para la anestesia. Se ha comprobado una mejor SV con tratamiento anticoagulante oral, por lo que se recomienda a no ser que haya alto riesgo de hemorragia, como en el síndrome portopulmonar.

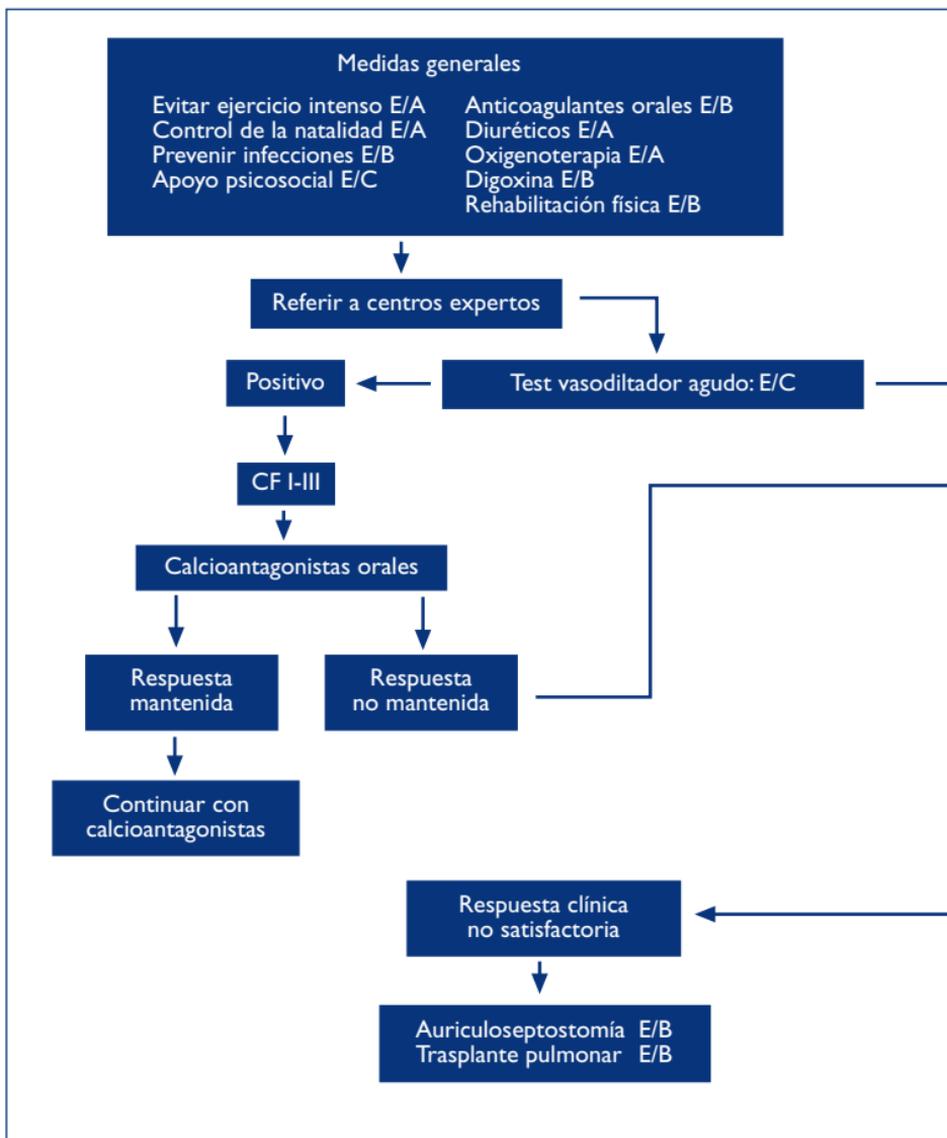
### Tratamiento vasodilatador

El primer paso es determinar la capacidad de respuesta en el test vasodilatador agudo realizado durante el cateterismo cardíaco derecho (CCD). Los pacientes “respondedores” tienen una SV excelente cuando se tratan exclusivamente con antagonistas de canales de calcio. En el resto de los pacientes, el planteamiento es mucho más complejo<sup>5,6</sup>. En la figura 1 se resume la estrategia general de tratamiento y en la figura 2 se resume el mecanismo de acción de los distintos fármacos vasodilatadores sobre las arteriolas pulmonares.

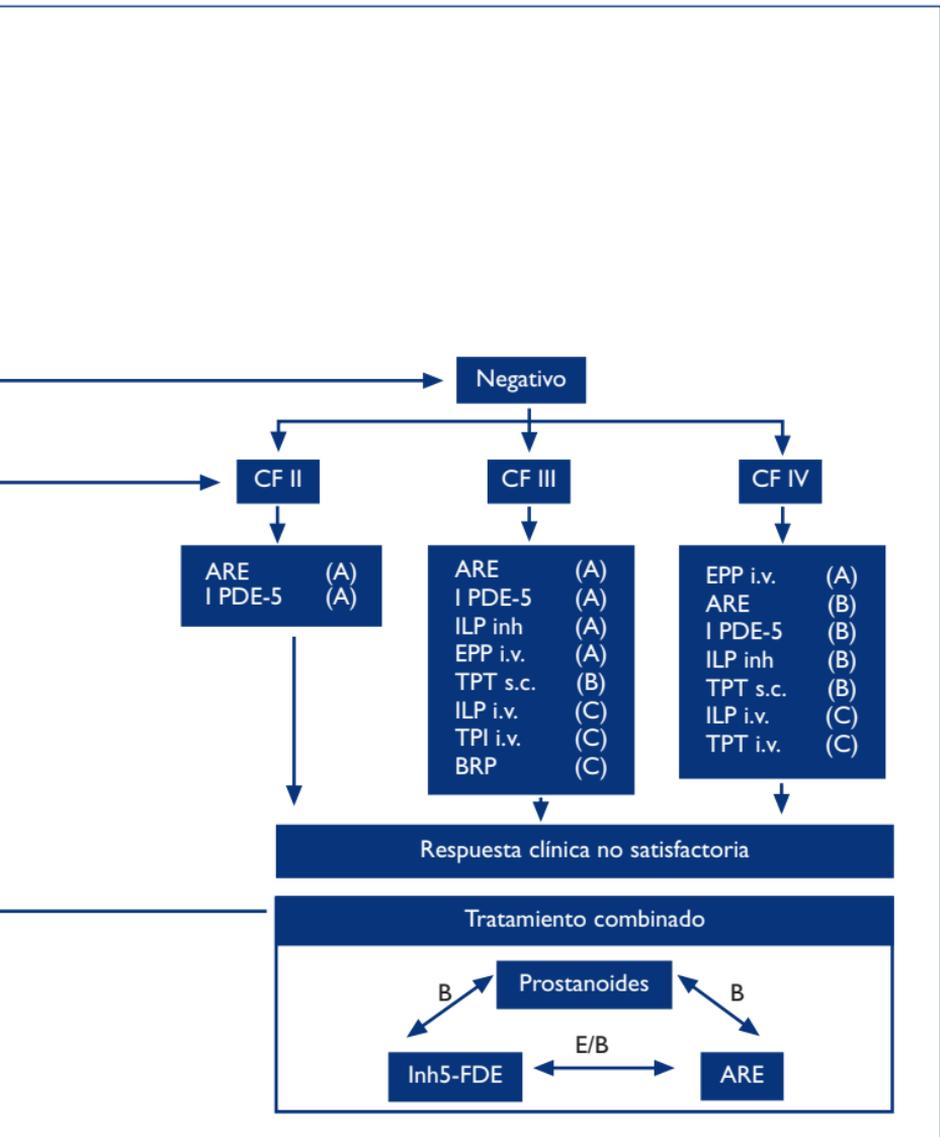
### Bloqueadores de los canales de calcio

Rich et al trataron con bloqueadores de los canales del calcio (BCC) a 64 pacientes con HAP. Un subgrupo (26%) que experimentó una reducción  $\geq 20\%$  de su presión arterial pulmonar media (PAPm) durante el CCD, en respuesta a los BCC, alcanzó una SV del 94%. Actualmente se considera “respondedores” a los pacientes que experimentan un descenso en la PAPm  $> 10$  mmHg y alcanzan una PAPm  $\leq 40$  mmHg sin descenso de gasto cardíaco (GC) durante la prueba aguda realizada con óxido nítrico (NO), PGI<sub>2</sub> o adenosina<sup>7</sup>. Esta respuesta se observa en menos del 10% (es casi exclusiva de pacientes con HAPI). Sólo un 4% con otras variantes de HAP es “responedor agudo” y, de éstos, menos del 15% responde a lar-

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar



A, B, C: niveles de evidencia; EPP: epoprostenol; ILP: iloprost; TPT: teprostini; BRP: beraprost; S; CF: clase funcional; EA, EB, EC: opinión de experto (grados fuerte, intermedio y débil, respectivamente).  
 Adaptada de Barst RJ, et al<sup>5</sup>, y Galie N, et al<sup>6</sup>.



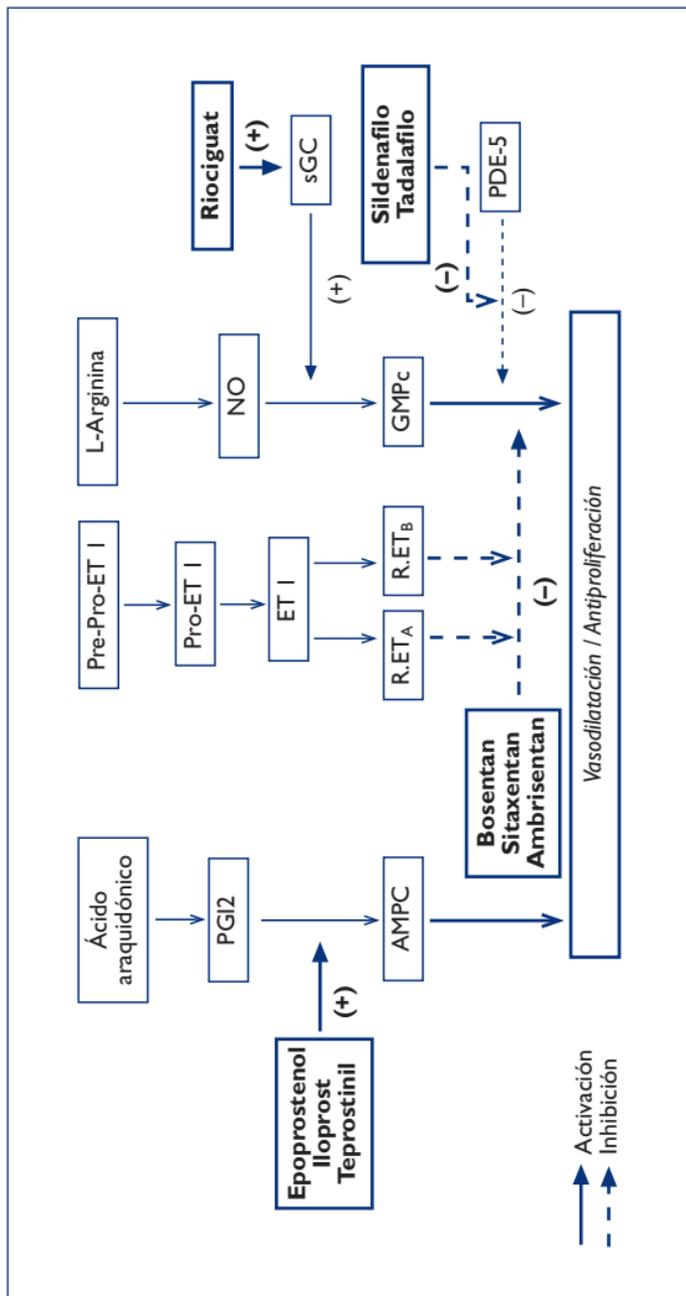
ARE: antagonistas de los receptores de la endotelina; I PDE-5: inhibidores de la fosfodiesterasa tivamente); Inh: inhalado; s.c.: subcutáneo; i.v.: intravenoso. Los criterios de positividad para el

go plazo<sup>6</sup>. Los pacientes respondedores tienen una SV excelente cuando se tratan en monoterapia con BCC siempre que, a largo plazo, permanezcan en clase funcional I-II. Los más utilizados son nifedipino, diltiazem y amlodipino. La dosis inicial (30, 120 y 10 mg al día, respectivamente) se incrementa hasta alcanzar la máxima tolerada. Son frecuentes los efectos secundarios (edemas, hipotensión, bloqueo auriculoventricular [diltiazem] y, en pacientes con enfermedad pulmonar, hipoxemia por incremento de perfusión en zonas mal ventiladas). Verapamil, por su efecto inotrópico negativo, debe evitarse. En caso de deterioro de la clase funcional es necesario cambiar la estrategia terapéutica (fig. 1).

## **Prostanoides**

En la HAP se ha comprobado un desbalance entre los valores circulantes de PGI<sub>2</sub> (disminuidos) y los de tromboxano, su antagonista fisiológico (aumentados)<sup>8</sup>. La PGI<sub>2</sub>, sustancia vasodilatadora, anti-trombótica y antiproliferativa producida en el endotelio a partir del ácido araquidónico<sup>9-11</sup>, y sus derivados, comparten las mismas propiedades farmacodinámicas, pero se diferencian en su farmacocinética. Incrementan la síntesis de adenosin-monofosfato cíclico (AMPC) por estimulación de la adenilciclase (fig. 2); dan lugar a la vasodilatación de arteriolas y vénulas que inhibe la vasoconstricción inducida por endotelina; inhiben la agregación, la activación y la liberación de factores proinflamatorios plaquetarios; inhiben la activación de polimorfonucleares por las plaquetas, su adhesión al endotelio y la liberación de radicales libres, leucotrienos y enzimas proteolíticas; disminuyen la permeabilidad endotelial y la trombogénesis y activan la trombólisis; poseen efectos antifibróticos (supresión de TGF-β), antiproliferativos (estimulación de VEGF) e inmunomoduladores (bloqueo de la síntesis del factor de necrosis tumoral [TNF], la interleucina [IL] 1 y los factores de síntesis tisular por macrófagos, y de TNF, IL-2, IL-4 e interferón gamma por linfocitos T).

Figura 2. Mecanismo de acción de los distintos fármacos vasodilatadores sobre las arteriolas pulmonares.



AMPC: adenosintrifosfato cíclico; ET I: endotelina-1; NO: óxido nítrico; GMPc: guanosinmonofosfato cíclico; PDE-5: fosfodiesterasa 5; PGI<sub>2</sub>: prostaciclina; R.ET<sub>A</sub> y R.ET<sub>B</sub>: receptores A y B de endotelina (para mayor simplicidad no se consideran los receptores ET<sub>B</sub> de localización endotelial); sGC: guanosinciclasa soluble.

*Epoprostenol (Flolan®, GSK)*

Primer medicamento aprobado para el tratamiento de la HAP. Es de elección en pacientes en clase funcional IV. Inestable a temperatura ambiente y sensible a la luz, debe prepararse inmediatamente antes de iniciar la infusión (disolución en tampón alcalino). Sus efectos hemodinámicos comienzan pocos minutos después de iniciar la infusión. Su corta semivida plasmática (VMP) < 5 min obliga a emplear bomba de infusión continua portátil conectada a un catéter venoso central. La dosis inicial es de 1-2 ng/kg/min, con aumento progresivo hasta 5-20 ng/kg/min (incluso mucho mayor) según el balance entre eficacia y efectos secundarios que se relacionan con el grupo farmacológico (PGI<sub>2</sub>) y la vía de administración: dolor mandibular, abdominal y en las extremidades, enrojecimiento, náuseas, cefalea, diarrea, hipotensión, infección en el sitio del catéter o sepsis, además de las posibles consecuencias del fallo en la bomba o la obstrucción del catéter. Su administración a pacientes con enfermedad venooclusiva o angiomas capilar puede dar lugar a edema pulmonar. Barst et al<sup>9</sup> trataron a 81 pacientes con HAPI (clase funcional III-IV) durante 12 semanas. En los que recibieron epoprostenol (EPP) mejoraron la clase funcional, el test de la marcha de 6 min (TM6M), la hemodinámica y la SV. En trabajos posteriores se ha llegado a conclusiones semejantes, pero no se ha vuelto a emplear grupo control, por razones éticas, y las comparaciones se han establecido con series históricas de pacientes no tratados o mediante cálculos derivados del empleo de la fórmula de D'Alonzo et al<sup>1</sup>, como en el de McLaughlin et al<sup>10</sup>, en que la SV de 162 pacientes con HAPI en clase funcional III-IV fue del 87,8, el 76,3 y el 62,8% a 1, 2 y 3 años, respectivamente, muy superior a la esperada (el 58,9, el 46,3 y el 35,4%). Otros estudios avalan la eficacia de EPP en la HAPA por esclerodermia (ES)<sup>11</sup>, cardiopatías congénitas (CCG)<sup>12</sup>, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>13</sup> e hipertensión portal<sup>14</sup>.

*Iloprost (Ventavis<sup>®</sup>, Schering)*

Análogo estable de la PGI<sub>2</sub> no degradable a temperatura ambiente ni sensible a la luz, no precisa preparación inmediata ni refrigeración. Su VMP es de 15-30 min y su potencia vasodilatadora, doble que la de EPP. Es eficaz por vía intravenosa pero la más difundida es la inhalada (admitida para clase funcional III-IV en Estados Unidos; sólo en clase funcional III en Europa). La dosis por sesión inicial es de 2,5 µg (administrada por la boquilla del nebulizador) y de 5 µg para las siguientes (si se tolera). Debe repetirse de 6 a 9 veces al día, en función de la respuesta y la tolerancia individuales. En el estudio AIR<sup>15</sup> (203 pacientes aleatorizados para recibir iloprost [ILP] o placebo durante 12 semanas) se observó una mejoría significativamente de la clase funcional y la calidad de vida, aunque los datos referentes a seguimientos más prolongados son contradictorios. Sus efectos secundarios son comunes a los de PGI<sub>2</sub> por vía sistémica (dolor mandibular, enrojecimiento, cefalea, hipotensión, etc.).

*Treprostinil (Remodulin<sup>®</sup>, Ferrer)*

Análogo estable a temperatura ambiente de la PGI<sub>2</sub> de acción más prolongada (VMP de 2-4 h). Aprobado para clase funcional II-IV en Estados Unidos (sólo en clase funcional III en Europa). Se administra por vía subcutánea mediante bomba portátil. Se absorbe rápidamente, con biodisponibilidad del 100%, y alcanza niveles plasmáticos estables en 10 h. El lugar de infusión debe rotarse para minimizar la inflamación local, su principal efecto secundario. En la actualidad se estudian otras vías alternativas de administración (intravenosa, inhalada y oral). La oral no ha resultado hasta ahora satisfactoria (se aprecian efectos secundarios antes de alcanzar valores terapéuticos aceptables), mientras que la intravenosa, ya autorizada en Estados Unidos, es prometedora por su larga VMP, que conlleva un menor número de manipulaciones en el sistema

infusor. En un ensayo aleatorizado y controlado de 12 semanas en 470 pacientes con HAPI y HAPA a enfermedades del tejido conectivo (ETC) y CCG, en clase funcional II a IV, mejoraron la CF, el TM6M y los parámetros hemodinámicos<sup>16</sup>. En seguimientos prolongados se comunicó una respuesta sostenida y un aumento de SV<sup>17</sup>.

### *Beraprost*

Es el único análogo de PGI<sub>2</sub> disponible por vía oral. Su VMP es de 3 h. Se han llevado a cabo 2 estudios controlados con resultados contradictorios. En el europeo<sup>18</sup> se evaluaron su eficacia y su seguridad durante 12 semanas en 130 pacientes con HAP en clase funcional II y III. Los pacientes tratados mejoraron en el TM6M, pero sin cambios significativos en la clase funcional o las variables hemodinámicas. En el norteamericano<sup>19</sup>, con diseño semejante pero con seguimiento a 12 meses, la mejoría fue significativa para el TM6M a los 3 y 6 meses, pero no se mantuvo posteriormente. Por ello, el medicamento no se ha desarrollado en los países occidentales y sólo está disponible en Japón y Corea del Sur.

## **Antagonistas de los receptores de la endotelina**

Las endotelinas (ET) constituyen una familia de polipéptidos de 21 aminoácidos que tienen un importante papel en la regulación del tono vascular. La ET-1 se sintetiza predominantemente en las células endoteliales a partir de la preproendotelina, precursora de 212 aminoácidos, por la acción sucesiva de la endopeptidasa (que da lugar a un péptido de 38 aminoácidos, "big-ET-1") y la enzima de conversión de la endotelina (ECE). La VMP de ET-1 es de 4-5 min y actúa, a modo de hormona local, sobre 2 receptores (ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub>). Los receptores ET<sub>A</sub> se localizan en los miocitos de la pared vascular y en cardiomiocitos, mientras que los ET<sub>B</sub> tienen 2 localizaciones diferentes en los vasos: la célula de

músculo liso y la endotelial. El estímulo de los receptores (A o B) sobre la célula muscular lisa produce la activación de fosfolipasa C, generando diacilglicerol e inositol trifosfato (IP3); éste, a su vez, incrementa la concentración citosólica de  $Ca^{++}$  favoreciendo la contracción del músculo liso. Tanto el  $Ca^{++}$  como diacilglicerol actúan como mitógenos y favorecen la hiperplasia y la proliferación de los vasos pulmonares. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial  $ET_B$  activa la síntesis de NO y  $PGI_2$  produciendo vasodilatación y disminuye, metabolizándolos, los valores de ET-I. Ésta incrementa, además, la proliferación de fibroblastos a través de la liberación de fibronectina (de origen endotelial), la producción de colágeno y la reacción inflamatoria (incrementa la permeabilidad vascular, la estimulación de mastocitos y neutrófilos, la producción de elastasas y citocinas proinflamatorias y la quimiotaxis). Los efectos mitogénicos de ET-I están mediados por ambos receptores,  $ET_A$  y  $ET_B$ . En los pacientes con HAP se han detectado valores elevados de ET-I circulante, que se correlacionan directamente con la gravedad del proceso, y una expresión elevada de sus receptores en lesiones plexiformes<sup>20,21</sup>. En la actualidad, tras la supresión de la comercialización del sitaxentán, contamos con 2 fármacos antagonistas de los receptores de la ET-I (ARE): bosentan (bloqueo dual de los receptores A y B de la ET-I) y ambrisentan (bloque selectivo del receptor A). La ventaja de un bloqueo respecto al otro constituye un tema controvertido<sup>21</sup>.

### *Bosentan (Tracleer<sup>®</sup>, Actelion)*

Bloqueador dual de los receptores  $ET_A$  y  $ET_B$ , fue el primer fármaco oral autorizado en Europa para pacientes en clase funcional III y II (en Estado Unidos y Canadá también para la clase funcional IV). Su VMP es de 5,4 h. En el ensayo BREATHE-I<sup>22</sup>, 213 pacientes en clase funcional III-IV fueron aleatorizados para recibir tratamiento con bosentan (BST) (62,5 mg/12 h incrementa-

do a 125 o 250 mg/12 h) frente a placebo. Se comprobó una respuesta favorable en el TM6M, la disnea y el tiempo de deterioro clínico en los tratados. Se produjo un incremento de transaminasas en el 10% de los pacientes, relacionado con la dosis mayor, que se resolvió en todos los casos al disminuirla. Por ello, la de 125 mg/12 h se considera más adecuada. McLaughlin<sup>23</sup>, en su valoración de 2 estudios controlados acerca de la eficacia de BST frente a placebo, y sus extensiones, en pacientes con HAPI, la mayoría de ellos en clase funcional III, comprobó que la SV con BST como tratamiento de primera línea fue semejante a la de históricos, comparables, tratados desde el principio con EPP. Los que al inicio estaban en clase funcional IV o con un TM6M < 358 m tuvieron una SV menor por lo que, en ellos, se aconseja utilizar prostanoïdes, y no BST, conclusiones semejantes a las de Provencher et al<sup>24</sup>. Por otra parte, debe asociarse tempranamente EPP si no se observa una respuesta favorable a BST en pocos meses, ya que se logra un efecto de rescate en relación con la SV<sup>23</sup>. El tratamiento en primera línea con BST (asociado o no a prostanoïdes con posterioridad) tiene un efecto muy favorable sobre la SV en pacientes con HAPA a ETC y, especialmente, a ES<sup>25</sup>. Diferentes trabajos (analizados en su conjunto por McLaughlin)<sup>26</sup> apoyan la idea de que el empleo de BST en primera línea (con o sin la posterior asociación o sustitución con EPP) mejora la SV en cualquiera de las variantes de HAP cuando se compara con la de pacientes que se tratan sólo con EPP desde el inicio. También se han obtenido resultados alentadores con BST en HAPA a infección por VIH (BREATHE-4), síndrome de Eisenmenger (BREATHE-5), hipertensión portal, HPTL de localización distal o no subsidiaria de cirugía y en la HAP en la infancia (BREATHE-3). En el estudio EARLY<sup>27</sup> se analizó la SV de 93 pacientes (clase funcional II) tratados con BST comparada con la de 92 tratados con placebo. En los primeros se observó una mejoría hemodinámica y un retraso significativo del tiempo transcurrido hasta el deterioro clínico, lo

que aboga por posibilidad de inicio de tratamiento de la HAP en fases cada vez más tempranas (de hecho, este estudio propició la autorización del empleo de BST en CF II). BST se metaboliza en el hígado a través las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 y se elimina por excreción biliar. En cuanto a las interacciones descritas al asociar BST con otros medicamentos, hay que tener en cuenta que casi nunca constituyen una contraindicación absoluta pero obligan a una vigilancia especialmente cuidadosa de los pacientes. Cuando BST se asocia con sildenafil, su concentración puede elevarse hasta en un 50% (mientras que la de este se reduce en un 50%); no obstante, estas modificaciones apenas tienen significado clínico. BST puede reducir la eficacia de anticonceptivos hormonales y de simvastatina y elevar la toxicidad de antidiabéticos orales. Ketoconazol y ciclosporina elevan el área bajo curva de BST; son estos dos fármacos los que realmente contraindican de forma más absoluta la asociación con BST. El efecto de BST sobre la metabolización de warfarina carece de trascendencia a las dosis utilizadas en clínica. Tampoco es necesario ajustar las dosis de digoxina o de retrovirales. Como efectos secundarios se han descrito, además de la elevación reversible de las transaminasas con una frecuencia del 5-10%, anemia, edemas, rubor facial, cefalea y disnea no relacionadas con la HAP. Debe controlarse inicial y mensualmente los niveles de transaminasas. BST está contraindicado en pacientes embarazadas. En niños, la dosis de BST debe adaptarse al peso. Tal como se desprende de los resultados del estudio FUTURE-I, la dosis recomendada es de 2 mg/kg de peso, cada 12 horas. En el caso de que el paciente pese más de 30 kg, las dosis serán las mismas que en el paciente adulto.

*Ambrisentan (Volibris<sup>®</sup>, GSK)*

Está aprobado para el tratamiento de pacientes en clase funcional II y III. Su VMP es de 9-15 h con afinidad 260 veces mayor para el

r-ET<sub>A</sub> que para r-ET<sub>B</sub>. En los estudios ARIES-1 y ARIES-2 (394 pacientes en conjunto) se comprobó la eficacia de ambrisentan (ABST) a las 12 semanas para el TM6M y, de forma más variable, retraso del deterioro clínico y mejoría de la clase funcional, la disnea y la concentración de BNP (objetivos secundarios)<sup>29</sup>. A diferencia de otros ARE, ABST no interfiere con la warfarina. La frecuencia de toxicidad hepática, reversible, fue del 3,4%.

*Sitaxentan (Thelin<sup>®</sup>, Encysive)*

Fue aprobado, en Europa, para su utilización en pacientes en clase funcional III (también para clase funcional II en Canadá). Es 6.500 veces más afín para el receptor ET-A que para el ET-B y su VPM es de 5-7 h. En el primer estudio piloto (en clase funcional II-IV) se administró en dosis de 100-500 mg/12 h (aproximadamente 6 mg/kg/12 h)<sup>28</sup>. A las 12 semanas se observó incremento en el TM6M y una mejoría hemodinámica significativa, aunque se produjeron 2 casos de hepatitis aguda, una de ellas fatal, con dosis inicial de 600 mg/día. Pese a las aparentes ventajas de SXT en lo que se refiere a menor hepatotoxicidad teórica, el empleo del fármaco sufrió un importante revés en diciembre de 2010 al comunicarse 2 nuevos casos de lesión hepática aguda con resultado mortal. Esta circunstancia llevó a la retirada del fármaco.

## **Inhibidores de fosfodiesterasa 5**

*Sildenafil (Viagra<sup>®</sup>, Revatio<sup>®</sup>, Pfizer)*

Es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5), enzima degradante del guanilil-monofosfato cíclico (GMPc), potente vasodilatador y antiagregante inducido por la liberación de

NO en la pared vascular. Sildenafil (SDF) produce, mediante la prolongación de la semivida de GMPc, un efecto vasodilatador pulmonar (fig. 2). El incremento de GMPc inhibe, a su vez, la FDE-3, con lo que produce también un aumento en la concentración de AMPc responsable del efecto inotrópico positivo de SDF sobre la hipertrofia ventricular derecha (HVD) en pacientes con HP (en la que, a diferencia del corazón normal, en el que no se aprecia este efecto, se observa la presencia de PDE-5)<sup>30</sup>. Esta circunstancia podría establecer la preferencia, en caso de HVD, de utilizar SDF mejor que ARE (ya que el estímulo por ET-1 de sus receptores, que igualmente se expresan en la HVD y no en el corazón normal, aumenta la contractilidad y, en este sentido, su bloqueo resultaría perjudicial). SDF ha sido aprobado en Estados Unidos en dosis de 20 mg/3 veces al día, sin limitación de la clase funcional (en Europa sólo para la clase funcional III), aunque en la mayoría de los estudios realizados la dosis utilizada ha sido de 80 mg/3 veces al día<sup>6</sup>. Se ha demostrado su eficacia y su seguridad en HAPI o HAPA, en adultos y en niños, pero es muy escasa la información enfocada a valorar su efecto a largo plazo en la SV. El estudio SUPER-1<sup>31</sup> (sobre 278 pacientes con HAPI, HAPA a ETC o a CPC en clase funcional III-IV), con dosis de 20, 40 y 80 mg/3 veces al día, puso de manifiesto una mejora, a las 12 semanas, de la clase funcional, la hemodinámica y el TM6M. No hubo diferencias entre las 3 dosis (salvo mejoría hemodinámica, que fue mejor con 80 mg) y la respuesta fue semejante en todos los grupos. En la fase de extensión del estudio<sup>1,31</sup> (141 pacientes con HAPI en clase I-IV) la SV al año fue del 96% (mientras que la SV esperada era del 71%). Los efectos adversos más frecuentes con SDF son diarrea (sobre todo asociada a prostanoides), dispepsia, dolor de espalda, congestión nasal y alteración de la visión de colores. Potencia los efectos de los nitratos (hipotensión arterial) y la warfarina.

### *Tadalafilo (Adcirca<sup>®</sup>, Lilly)*

Es otro inhibidor de la PDE-5 con una VMP mayor (16 h, con lo que se consiguen valores más estables con una sola dosis diaria, oral, de 40 mg). Ha sido aprobado para el tratamiento de HAPI y HAPA en clase funcional II-III. En el estudio PHIRST<sup>32</sup> se analiza la respuesta a diferentes dosis en pacientes en clase funcional II-IV, tanto naïve como tratados con BST, durante 16 semanas. Se comprobó, con dosis de 40 mg, una mejora del TM6M (especialmente en el grupo naïve y con clase funcional avanzada). La hemodinámica y la clase funcional mejoraron también en el grupo naïve, pero no en combinación con BST. La SV, después de un año (estudio de extensión PHIRST-2), fue del 96,4% con mantenimiento de la clase funcional. Los efectos secundarios de tadalafilo (TDF) son superponibles a los de SDF. La concentración plasmática de TDF se redujo un 26% cuando se asoció a BST (la de éste no se modificó)<sup>32</sup>.

### **Estimuladores de la guanilato-ciclasa**

Riociguat (Bayer) actúa incrementando los valores de GMPc de forma similar a SDF, aunque por un mecanismo distinto: aumentando los valores de guanilato-ciclasa soluble (sGC) de forma tanto sinérgica como independiente de NO (fig. 2). En un estudio de 12 semanas se comprobó una respuesta positiva (hemodinámica y en el TM6M) en pacientes con HAPI o HPTL<sup>33</sup>. Están en marcha nuevos estudios.

### **Tratamientos combinados**

Aunque la SV de los pacientes con HAP tratados con los nuevos fármacos ha mejorado, no se consigue en todos ellos una respuesta satisfactoria. Por esta razón, en ellos, un esquema terapéutico

basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia. Su efecto no es simplemente aditivo. Ya se ha mencionado que SDF eleva indirectamente los valores de AMPc potenciando así el efecto vasodilatador de los prostanoides<sup>7</sup>. Hay numerosos trabajos acerca de la seguridad y la eficacia de diferentes asociaciones (SDF + prostanoides<sup>34</sup>, BST + ILP inhalado<sup>35</sup>, BST + EPP<sup>36</sup>, BST + TPT inhalado<sup>37</sup>, BST + SDF<sup>38</sup> o TDF + BST<sup>39</sup>, entre otros), pero ninguno de ellos proporciona conclusiones incontestables acerca de tasas de SV, ya que el número de pacientes y el tiempo de observación son muy limitados. Además, el TM6M (parámetro de valoración primaria más común) resulta muy insuficiente, ya que su variación con un segundo fármaco siempre es de menor cuantía. Se han propuesto nuevos algoritmos de tratamiento basados en la combinación de fármacos, dirigidos a una mayor comodidad de administración (preferencia por la vía oral e inhalada), a disminuir los efectos adversos y a potenciar la eficacia por la suma de efectos beneficiosos. El de Hooper et al<sup>40</sup> combina los fármacos mediante un protocolo orientado a objetivos con el que mejoró la SV. En general, la finalidad del tratamiento combinado es mantener a los pacientes en situación estable y satisfactoria (tabla I)<sup>6</sup> considerando como tal aquella en que se cumplen todos (o casi todos) los criterios de la columna de la izquierda de la tabla. El desplazamiento de la situación hacia la columna de la derecha de forma completa (inestable e insatisfactoria) o incompleta (estable e insatisfactoria) obliga a replantear el tratamiento<sup>6</sup>. Otro importante punto en discusión es el empleo de tratamiento combinado en primera línea.

## Tratamiento de transición

La aparición de efectos secundarios puede obligar a modificar una estrategia terapéutica preestablecida: la toxicidad hepática justifica

Tabla 1. Parámetros con importancia confirmada para valorar la gravedad, la estabilidad y el pronóstico de la enfermedad en la hipertensión pulmonar

Mejor pronóstico	Determinación del pronóstico	Peor pronóstico
No	Evidencia clínica de insuficiencia VD	Sí
Lento	Velocidad progresión de síntomas	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	CF de la OMS	IV
Más largo (> 500 m)*	TM6M	Más corto (< 300 m)*
Consumo máximo O <sub>2</sub> > 15 ml/min/kg	Prueba de ejercicio cardiopulmonar	Consumo máximo O <sub>2</sub> < 12 ml/min/kg
Normal o casi normal	Concentración de BNP/NT-proBNP	Muy elevadas y en aumento
Sin derrame pericárdico	Resultados ecocardiográficos	Derrame pericárdico
ESPAT > 2 cm		ESPAT < 2 cm
PAD < 8 mmHg e IC ≥ 2,5 l/min/m <sup>2</sup>	Hemodinámica	PAD > 15 mmHg o IC ≤ 2 l/min/m <sup>2</sup>

\*Dependiente de la edad.

IC: índice cardíaco; CF: clase funcional; ESPAT: excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo; PAD: presión de aurícula derecha; TM6M: test de la marcha de 6 minutos; VD: ventrículo derecho.

Adaptada de Galliè N, et al.

el cambio de uno a otro ARE; algunos pacientes no soportan las complicaciones locales de TPT y es necesario buscar una alternativa. Una situación diferente, en pacientes con respuesta favorable a determinado tratamiento, sería el paso a otra modalidad menos agresiva, menos compleja o mejor tolerada. Por ejemplo, cambio del tratamiento inicial con EPP i.v. a TPT s.c. o a tratamiento oral (SDF o ARE), aislados o en combinación, siempre que no conlleve pérdida del beneficio inicial. No se dispone aún de guías terapéuticas que faciliten estas decisiones por lo que, igual que para el tratamiento de combinación, ponerlas en práctica exige un alto nivel de experiencia y extremar el nivel de exigencia en el control y el seguimiento de los pacientes<sup>7</sup>.

## Tratamiento invasivo

El trasplante pulmonar (o cardiopulmonar) y la auriculoseptostomía (AS) se reservan en la actualidad para pacientes en los que el tratamiento médico ha fracasado (fig. 1).

## Trasplante pulmonar o cardiopulmonar

Se considera indicado en pacientes que reciben un tratamiento intensivo óptimo (EPP) durante al menos 3 meses, con persistencia o progresión a clase funcional III-IV, baja tolerancia en el TM6M (< 350 m), síncope incontrolado, hemoptisis o IC, PAS < 120 mmHg, deterioro hemodinámico importante (índice cardíaco < 2 l/min/m<sup>2</sup>; PAPm > 55 mmHg; presión auricular derecha [PAD] > 15 mmHg) y saturación venosa de O<sub>2</sub> (SvO<sub>2</sub>) < 60%<sup>7,41</sup> en ausencia de contraindicaciones. Analizar los criterios de elección para una u otra modalidad de trasplante (cardiopulmonar [TCP] o pulmonar [TP] unilateral o bilateral) excede los propósitos de este trabajo. En general, los pacientes con HAP sin cardiopatía congénita asociada no precisan TCP<sup>41</sup>. La mortalidad relacionada

con el TP es, durante el primer año, mucho más elevada que para otras condiciones diferentes de la HAP con TP, aunque mejora considerablemente tras dicho período. La media de SV postrasplante, en pacientes con HAPI, es de 4 años<sup>7</sup>.

### **Auriculoseptostomía**

Es una medida de transición al TP, cuando se cumplen los criterios de indicación quirúrgica, o una alternativa a éste en caso de contraindicación<sup>41</sup>. No está indicada en pacientes con riesgo de muerte inminente e IC derecha grave. Son factores de mal pronóstico, que contraindican la AS, una PAD > 20 mmHg, un RVP > 55 U/m<sup>2</sup>, una SvO<sub>2</sub> < 90% y una SV calculada a un año < 40%<sup>41</sup>.

### **Nuevos tratamientos**

La complejidad de los mecanismos implicados en la vasomotricidad y el remodelado, tanto de la circulación pulmonar como de la pared miocárdica (incluidas la disfunción mitocondrial o de canales de K<sup>+</sup>, los mediadores inflamatorios, o las señales de crecimiento celular y de apoptosis), abre nuevas perspectivas terapéuticas que se encuentran aún en fases muy iniciales en cuanto a la valoración de su eficacia<sup>42</sup>. Inhibidores de la Rho-cinasa (elemento fundamental en la actuación del Ca<sup>++</sup> sobre la vasoconstricción) como fasudil producen una disminución ligera de la PAPm y más marcada de la RVP. Probablemente, los inhibidores de la PDE-5 actúan también, al menos en parte, por esta vía, además de poseer efectos inotrópicos<sup>30</sup>. Imatinib, antagonista del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) aprobado para el tratamiento de procesos mieloproliferativos, ha resultado útil en casos aislados o series muy reducidas de pacientes con HAP. Otros agentes aún en fase experimental más

temprana o utilizados en contados casos son la grelina, péptido con actividad vasomotora; B9972, agonista del receptor 2 de la bradisinina que actúa potenciando la liberación endotelial de NO y PGI<sub>2</sub>; el péptido intestinal vasoactivo (VIP), reducido en pacientes con HAP en sangre y tejido pulmonar y que suministrado en aerosol en 8 pacientes mejoró sus parámetros hemodinámicos; los inhibidores de elastasa o del receptor de factor de crecimiento endotelial (EGFr); las estatinas, antisurvivina; la ciclosporina; los agentes estimulantes de los canales de potasio Kv1.5, tales como levosimedan i.v.; el dicloroacetato oral; el tratamiento génico con nebulización de Kv1.5 adenoviral. Su generalización, en clínica, aislados o en combinación, depende del desarrollo de nuevos estudios<sup>42</sup>.

## Bibliografía

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofski E, Brundage B, Detre K, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-9.
2. Sánchez Román J, García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Castillo Palma MJ. Tratamiento médico e impacto en la supervivencia en la hipertensión pulmonar. *Av Hipertensión Pulmonar.* 2007;10:1-8.
3. Galiè N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30:394-403.
4. 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.
5. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoepfer MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:578-84.

6. Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá A, et al. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1464.e1-e58.
7. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Int Med*. 2005;258:199-215.
8. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:70-5.
9. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
10. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002;106:1477-82.
11. Badesch DB, Tanson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132:425-34.
12. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.
13. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1433-9.
14. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol. A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999;30:641-8.
15. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
16. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Rubin LJ; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.

17. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1636-43.
18. Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1496-502.
19. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, Tapson V, Oudiz R, Shapiro S, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:2119-25.
20. Dupuis J, Hoeper MM. Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2008;31:407-15.
21. Opitz CF, Ewert R. Dual ET(A)/ET(B) vs. selective ET(A) endothelin receptor antagonism in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 Suppl 3:1-9.
22. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896-903.
23. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galiè N, et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:244-9.
24. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2006;27:589-95.
25. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006;92:926-32.
26. McLaughlin VV. Survival in patients with primary pulmonary hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest*. 2006;36 Suppl 3:10-5.
27. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper MM, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:2093-100.
28. Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an oral endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2002;121:1860-8.

29. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of ARIES Study I - 2. *Circulation*. 2008;117:3010-9.
30. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, Gurtu V, Moudgil R, Haromy A, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation*. 2007;116:238-48.
31. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesh D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
32. Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, Ronald J, Oudiz RJ, Simonneau G, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
33. Ghofrani HA, Voswinckel R, Gall H, Schermuly R, Weissmann N, Seeger W, et al. Riociguat for pulmonary hypertension. *Future Cardiol*. 2010;6:155-6.
34. García Hernández FJ, Ocaña Medina C, Martínez Martínez A, Bautista Lorite A, Santos Ramos B, Sánchez Román J. Tratamiento combinado con prostaciclina intravenosa y sildenafil en pacientes con hipertensión pulmonar. *Med Clin (Barc)*. 2004;122:64-6.
35. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1257-63.
36. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J*. 2004;24:353-9.
37. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinckel R, Rubin LJ. Safety and efficacy of inhaled treprostinil as add-on therapy to bosentan in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1433-7.
38. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:469-75.
39. Galiè N, Brundage B, Ghofrani A, Oudiz R, Simonneau G, Safdar Z, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2009;119:2894-903.
40. Hoepfer M, Markevych I, Spiekeroetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Resp J*. 2005;26:858-63.

41. Sandoval Zárate J, Carrillo A, Córdova J, Martínez Guerra ML. Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía. *Neumol Cir Torax (Mex)*. 2006;65 Supl 4: 68-76.
42. Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M. Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:1486-95.



# CAPÍTULO VI

## Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: situaciones especiales

---

LUIS SÁEZ COMET

*Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.  
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.*

### Viajes en avión

La hipoxia produce una vasoconstricción y un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, condicionada genéticamente en cada individuo. A grandes altitudes se observan valores de presión arterial pulmonar (PAP) mayores que a nivel del mar. La presión en la cabina de los aviones es similar a la presión atmosférica a 2.400 m de altitud, lo que supone una  $FiO_2$  del 15% (150 mmHg a nivel del mar, 107 mmHg a 2.400 m). En pacientes con hipoxemia basal, el descenso de la  $FiO_2$  en vuelo disminuye la afinidad de la hemoglobina por el  $O_2$ , aumenta el gasto cardíaco y las resistencias pulmonares, y disminuye la difusión.

La SEPAR, en 2007<sup>1</sup>, publica recomendaciones para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas e hipoxemia, pero no considera la HAP como una enfermedad o factor de riesgo de hipoxemia en vuelo. En pacientes con oxigenoterapia crónica domiciliaria, estas guías recomiendan aumentar el flujo de  $O_2$  en vuelo, habitualmente 1-2 l/min más. En otros estudios<sup>2</sup> se recomienda oxígeno suplementario a pacientes respiratorios crónicos con  $SaO_2$  basales por debajo del 92%. Actualmente se requiere una valoración más

precisa (fig. 1). El flujo de oxígeno en vuelo suele ser suficiente con 2 l/min, aumentándolo si el paciente va a movilizarse durante el vuelo.

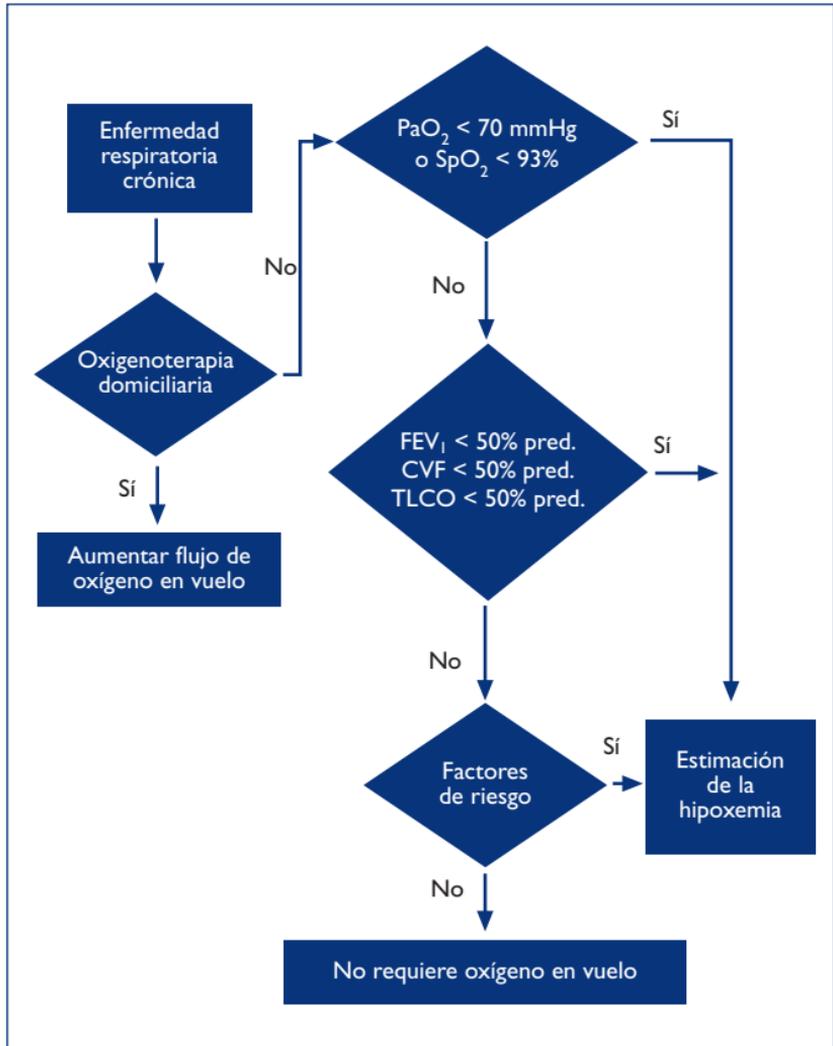
Las guías europeas para el diagnóstico y el tratamiento de la HAP<sup>3</sup> recomiendan la administración de O<sub>2</sub> en vuelo a pacientes con HAP en clase funcional III-IV de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y con PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg mantenidas. Un flujo de O<sub>2</sub> de 2 l/min eleva la FiO<sub>2</sub> a los valores observados al nivel del mar. También se recomienda evitar viajes a altitudes > 1.500-2.000 m sin O<sub>2</sub> suplementario. Los pacientes con HAP deberían recibir información escrita sobre los riesgos de los vuelos en avión y también sobre centros especializados en HAP en los países de destino. Se debe valorar la profilaxis con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con HAP sin tratamiento anticoagulante oral indefinido, por el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) en vuelo.

## **Profilaxis infecciosa y vacunaciones**

Las neumonías son la primera causa de muerte en el 7% de los casos de pacientes con HAP<sup>3</sup>. No hay información relativa al riesgo específico de infecciones en pacientes con HAP, pero suponen un compromiso de la función cardíaca y respiratoria, por lo que cabe prever un riesgo semejante al de los pacientes con insuficiencia cardíaca izquierda o enfermedad pulmonar. Así pues, en cuanto a la prevención de las infecciones, debería seguirse lo recomendado para estas situaciones, incluidas la vacunación antigripal y antineumocócica<sup>4</sup>.

Por otra parte, ante cualquier episodio de fiebre persistente en pacientes portadores de catéteres para la administración intrave-

Figura 1. Algoritmo para evaluar la necesidad de suplemento de oxígeno en vuelo en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas.



FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; CVF: capacidad vital forzada; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; SaO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno por pulsioximetría; TLCO: factor de transferencia de monóxido de carbono.

Tomada del García Río F, et al'.

nosa continua de epoprostenol, debe sospecharse la infección del catéter. Se han publicado guías para la prevención de bacteriemias relacionadas con catéteres centrales en pacientes con HAP y prostanoides intravenosos<sup>5</sup>.

## **Embarazo, anticoncepción y tratamiento hormonal sustitutivo**

El embarazo produce cambios fisiológicos cardiovasculares y pulmonares que deterioran la HAP y la función del ventrículo derecho. Este deterioro suele ocurrir en torno a las 20-24 semanas (si ocurre antes suele conducir a un aborto terapéutico temprano) y es mayor en el parto, especialmente con las contracciones uterinas. En el posparto se produce un aumento de gasto cardíaco y de las resistencias sistémicas vasculares. El regreso a la situación basal puede durar hasta 6 meses o incluso puede haber un deterioro permanente.

A pesar de los nuevos tratamientos, la mortalidad materna sigue siendo elevada (36%)<sup>6</sup>. Además, el embarazo está relacionado con el 30-50% de la mortalidad en la HAP<sup>7</sup>. Por todo esto, el embarazo está clásicamente contraindicado en mujeres con HAP, recomendándose anticoncepción eficaz a mujeres en edad fértil con HAP.

La supervivencia neonatal se estima en torno al 85% (similar a la de estudios previos con el 87-89%). El principal factor de riesgo es la hipoxemia materna, que puede producir un retraso de crecimiento, parto pretérmino o muerte anteparto, con mayor frecuencia de deformaciones congénitas<sup>8</sup>.

No hay pruebas científicas suficientes para recomendar uno u otro tratamiento médico. Se han publicado casos con buenos

resultados con epoprostenol intravenoso<sup>9</sup>. Se recomienda la anticoagulación con HBPM en pacientes con HAP idiopática y tras una tromboembolia pulmonar crónica. Se intenta evitar el tratamiento anticoagulante oral (TAO) por el riesgo de hemorragias y teratogenia en el embarazo. En otros tipos de HAP no está clara la anticoagulación.

En cuanto a los métodos anticonceptivos, no hay tanto acuerdo<sup>3</sup>. Los métodos de barrera serían seguros para la paciente, aunque con efecto impredecible. Los preparados sólo de progesterona, como el acetato de medroxiprogesterona y el etonogestrel, son efectivos para la anticoncepción, sin las consecuencias potenciales de los preparados con estrógenos. El dispositivo intrauterino (DIU) mirena es eficaz, pero su colocación puede inducir reacciones vasovagales, mal toleradas en pacientes con HAP. La combinación de métodos de barrera y anticonceptivos sin estrógenos puede ser una opción. Se debe tener en cuenta que bosentan puede reducir la eficacia de los anticonceptivos orales.

No hay estudios claros sobre el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres menopáusicas con HAP. Se podría considerar en pacientes con síntomas intolerables y asociados a TAO (tabla 1).

## **Cirugía**

Supone un riesgo importante en pacientes con HAP, con una mortalidad temprana del 7%<sup>8</sup> (tabla 2). Las complicaciones perioperatorias más frecuentes son el fracaso del ventrículo derecho, la hipoxia persistente posquirúrgica con fracaso respiratorio y la isquemia coronaria.

*Tabla 1. Recomendaciones para pacientes con hipertensión arterial pulmonar y embarazo*

Antes de embarazo	<p>Contraindicar embarazo: anticoncepción eficaz con preparados sin estrógenos o métodos barrera</p> <p>Esterilización quirúrgica y DIU: seguimiento y anestesia especializada por riesgo de complicaciones (reacciones vasovagales) potencialmente fatales.</p> <p>Si hay deseo de embarazo, completar un año de tratamiento eficaz y normalizar la función del ventrículo derecho</p>
Durante embarazo	<p>Ofertar aborto terapéutico si deterioro hemodinámico temprano (antes de 20-24 semanas)</p> <p>Valorar prostaglandinas de forma temprana, sobre todo en la HAP idiopática, teniendo en cuenta los fármacos más seguros para el feto.</p> <p>Antagonistas de la endotelina contraindicados. Sildenafil e iloprost con toxicidad en animales. Epoprostenol podría ser seguro</p>
En parto	<p>Inducción parto con dosis muy bajas de oxitocina (sin efecto hemodinámico significativo). Grandes bolos intravenosos pueden ser fatales en pacientes hemodinámicamente inestables</p> <p>Cesárea con anestesia combinada epidural-espinal (aunque sin evidencias que apoyen mejores resultados que con parto vaginal o anestesia general)</p>
En posparto	<p>Vigilancia intensiva al menos varios días después, período más crítico para descompensación de la HAP</p> <p>Anticoagulación ampliamente aceptada</p>

*HAP: hipertensión arterial pulmonar.*

*Tabla 2. Factores de riesgo independientes en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y cirugía*

---

Hipertrofia o disfunción del ventrículo derecho
Antecedentes de tromboembolia pulmonar
HAP suprasistémica
Capacidad funcional $\geq$ II
Duración de anestesia $>$ 3 h
Cirugía de riesgo intermedio o alto: abdominal mayor, traumatológica, torácica, vascular, trasplante
Uso intraoperatorio de vasopresores

---

*HAP: hipertensión arterial pulmonar.*

En pacientes con HAP en los que se realiza cirugía electiva no cardíaca<sup>10</sup> se recomienda un abordaje multifactorial, mantener hasta la cirugía el esquema de tratamiento que haya producido una mayor estabilidad clínica y prevenir el tratamiento de una posible crisis perioperatoria.

No hay diferencias en la morbimortalidad entre las distintas técnicas anestésicas: sedación, anestesia general inhalatoria o intravenosa.

## **Tratamiento general del paciente con hipertensión arterial pulmonar con cirugía**

Evitar aumentos de la resistencia vascular pulmonar (RVP), disminuir el retorno venoso, la resistencia vascular sistémica y los depresores miocárdicos. En caso de precisar vasopresores, la norepinefrina tiene el perfil más adecuado en estos pacientes.

*Tabla 3. Aproximación básica frente a pacientes con crisis de hipertensión arterial pulmonar*

---

Si hay diagnóstico de HAP en el preoperatorio y la cirugía es impostergable, iniciar sildenafil

FiO<sub>2</sub> 100%, CO<sub>2</sub> telespiratorio normal-bajo (30-35 mmHg)

Mantener pH normal con ventilación y añadir bicarbonato si se precisa

Evitar tanto el colapso pulmonar como la sobredistensión

Mantener adecuada profundidad anestésica y analgésica (opioides, benzodiazepinas) y una temperatura normal

Asegurar normovolemia y adecuada presión de perfusión miocárdica (de elección noradrenalina)

Si la presión arterial sistémica no se logra mantener con noradrenalina, se puede agregar milrinona intravenosa

Si la HAP no disminuye y aún compromete la hemodinámica, valorar nebulizaciones con iloprost

Postoperatorio en UCI. Considerar sedación profunda, ventilación mecánica o incluso parálisis neuromuscular en postoperatorio si hay HAP preoperatoria grave, cirugía de gran magnitud o importante componente reactivo

---

*HAP: hipertensión arterial pulmonar; UCI: unidad de cuidados intensivos.*

*Tomada de Ferandois C, et al<sup>10</sup>.*

El propofol y el tiopental parecen seguros en pacientes con HAP. La ketamina debería evitarse, pues podría aumentar la RVP. Se debe utilizar la concentración con mínima repercusión hemodinámica.

La ventilación mecánica debe asegurar una oxigenación adecuada (PEEP 5-10 cm H<sub>2</sub>O y FiO<sub>2</sub> alta con CO<sub>2</sub> en el intervalo normal-bajo) (tabla 3).

## Bibliografía

1. García Río F, Borderías Clau L, Casanova Macario C, Celli BR, Escarrabill Sanglás J, González Mangado N, et al; SEPAR. Patología respiratoria y vuelos en avión. *Arch Bronconeumol*. 2007;43:101-25.
2. Mohr LC. Hypoxia during air travel in adults with pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2008;335:71-9.
3. Autores/miembros Task Force, Galiè N, Hoepfer 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.
4. Reis A, Rocha N, Barros R, Martins A, Oliveira F, Diogo AN, et al; Pulmonary Vascular Disease Study Group of the Portuguese Society of Internal Medicine; Pulmonary Hypertension Study Group of the Portuguese Society of Cardiology; Portuguese Societies of Pulmonology and Paediatric Cardiology. Guidelines for the management of pulmonary hypertension patients. *Rev Port Cardiol*. 2010;29:253-89.
5. Doran AK, Ivy DD, Barst RJ, Hill N, Murali S, Benza RL; Scientific Leadership Council of the Pulmonary Hypertension Association. Guidelines for the prevention of central venous catheter-related blood stream infections with prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Int J Clin Pract Suppl*. 2008;(160):5-9.
6. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Roger-Christoph S, Jaïs X, Humbert M, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. *Anesthesiology*. 2005 Jun;102(6):1133-7; discussion 5A-6A.
7. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009;30:256-65.
8. Casado I, González MV. Recomendaciones médicas para los pacientes con hipertensión arterial pulmonar y sus familiares. En: Sueiro A, Gaudó J, editores. *Tratado de hipertensión arterial pulmonar*. Barcelona: Ars Medica; 2009. p. 295-308.
9. Steward R, Tuazon D, Olson G, Duarte AG. Pregnancy and primary pulmonary hypertension: successful outcome with epoprostenol therapy. *Chest*. 2001;119:935-75.

10. Fermandois CM, López BR, León SP, Lema FG. Hipertensión pulmonar y el paciente quirúrgico: estrategias de manejo actual. Rev Med Chil. 2010;138:496-503.

# CAPÍTULO VII

## ¿Cuál es el futuro de la hipertensión pulmonar?

SAIOA EGUILUZ<sup>1</sup>, LUIS ALBERTO RUIZ<sup>2</sup>, PEDRO MONTES<sup>3</sup>

Y M. VICTORIA EGURBIDE<sup>1</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Medicina Interna, <sup>2</sup>Neumología y <sup>3</sup>Cardiología.  
Hospital de Cruces. Baracaldo, Vizcaya.*

El camino recorrido, los avances en el conocimiento de la HP, los nuevos recursos en el diagnóstico y el tratamiento convierten el futuro en un tiempo apasionante por los múltiples retos a los que enfrentarse.

Durante el 4.º Simposio Mundial sobre HP celebrado en Dana Point en febrero de 2008, expertos internacionales, además de valorar y revisar las lecciones aprendidas, plantearon cómo afrontar en el futuro esta enfermedad desde objetivos diversos.

El valor traslacional de los hallazgos moleculares en la genética y genómica de la HAP amplía la posibilidad de intervención en esta área, al proporcionar información sobre la patogenia o explicar las diferencias en los resultados a los tratamientos<sup>1</sup>. La ecocardiografía tridimensional, la imagen de Doppler tisular o la ecocardiografía intracardíaca auguran una información factible y precisa; asimismo, el desarrollo de nuevas tecnologías de imagen no invasivas de alta resolución, como la imagen por resonancia magnética, puede representar una de las opciones con más futuro en la investigación de aspectos no solamente anatómicos, sino también funcionales y moleculares<sup>2</sup>.

Los tratamientos disponibles en la actualidad han supuesto un enorme avance en el tratamiento de la HAP, al reducir el tiempo de su progresión pero sin que podamos hablar de curación. Por ello, los planes futuros requieren creatividad científica y nuevas estrategias de investigación, definición de objetivos (*end points*) de acuerdo con las agencias reguladoras de medicamentos, combinación de tratamientos o desarrollo de nuevas clases de fármacos<sup>3</sup>. El test de la marcha de 6 min ha sido el objetivo principal en los ensayos clínicos, pero en la actualidad se reconocen sus limitaciones<sup>4</sup> y se recomienda realizar una prueba de esfuerzo cardiopulmonar y/o valorar el tiempo hasta el deterioro clínico para evaluar la respuesta al tratamiento. Conocer los diferentes factores que influyen en la supervivencia y su análisis sólo es posible con la colaboración interdisciplinaria, con los registros unificados de pacientes, como se ha mostrado en comunicaciones recientes<sup>5</sup>.

Desde una perspectiva global<sup>6</sup>, la enfermedad vascular pulmonar es un problema por su elevada morbimortalidad, por el riesgo en amplios grupos de población (infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], esquistosomiasis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], cardiopatías congénitas), por la carestía de los procedimientos diagnósticos y de tratamiento que los hacen inalcanzables fuera del llamado “primer mundo” (afortunadamente no en nuestro país), que obliga a diseñar y buscar nuevas opciones diagnósticas y terapéuticas, por lo que es necesario identificar las barreras políticas, económicas y culturales como parte de cualquier plan estratégico futuro<sup>7</sup>.

En conclusión, los diversos aspectos señalados refuerzan la idea de la necesidad/obligatoriedad de colaboración multidisciplinaria y multicéntrica, que aúne pacientes, esfuerzos y recursos con el objetivo único de mejorar el conocimiento de la enfermedad que

conlleve un mejor tratamiento y una mejora de la supervivencia de las personas afectadas de HP.

## Bibliografía

1. Morrell NW. Genetics of pulmonary arterial hypertension: do the molecular findings have translational value? *F1000 Biology Reports*. 2010;2:22.
2. Sanz J, Fernandez-Friera L, Moral S. Técnicas de imagen en la evaluación del corazón derecho y la circulación pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:209-23.
3. Galiè N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J*. 2010;31:2080-6.
4. Naeije R. The 6-min walk distance in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2010;137:1258-60.
5. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey ChS, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension. Insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). *Circulation*. 2010;122:164-72.
6. Rich S, Herskowitz A. Targeting pulmonary vascular disease to improve global health. *Chest*. 2010;137 Suppl:1S-5S.
7. Elliott CG, Barst RJ, Seeger W, Porres-Aguilar M, Brown LM, Zamanian RT, et al. Worldwide physician education and training in pulmonary hypertension. *Chest*. 2010;137 Suppl:85S-94S.



# CAPÍTULO VIII

## Papel de la enfermería en la hipertensión arterial pulmonar

CARMEN ALONSO

*DUE, Servicio Medicina Interna. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.*

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad compleja que se caracteriza por el incremento de la resistencia vascular pulmonar. Ésta, con el tiempo, conduce a la sobrecarga de las cavidades cardíacas derechas con remodelado del ventrículo derecho, que evoluciona hacia el fracaso de su función y la insuficiencia cardíaca derecha.

Para el diagnóstico de esta enfermedad, el personal de enfermería debe conocer con precisión y estar familiarizado en la realización de las siguientes pruebas:

- Electrocardiografía (ECG).
- Radiografía de tórax.
- Ecocardiografía transtorácica (ETT).
- Pruebas de laboratorio (hematología y bioquímica, función tiroidea, serologías para virus de la inmunodeficiencia humana y virus hepatotropos, parámetros inmunológicos).
- Estudio funcional respiratorio.
- Gammagrafía pulmonar.
- Tomografía computarizada (TC) pulmonar.

- Test de la marcha.
- Cateterismo cardíaco.

Se debe realizar el estudio diagnóstico con el objetivo de garantizar la realización precisa, exacta y segura de las diferentes pruebas, así como la anticipación a las probables complicaciones que puedan surgir durante la ejecución de ésta.

Diagnosticada la enfermedad, se indicará el tratamiento más adecuado. La enfermería es fundamental en la enseñanza y el control de los autocuidados, y el soporte es esencial cuando el tratamiento indicado precisa dispositivos especiales para su administración.

## Dispositivos de administración

### Administración subcutánea

El medicamento que se administra por esta vía se denomina treprostinil sódico (Remodulin®). Para la administración del fármaco se utiliza la bomba de infusión Minimed 407C<sup>a</sup>. Este tipo de aparato permite al paciente su uso ambulatorio autónomo. Como norma protocolaria se deberá instruir y adiestrar al paciente para el correcto uso y aplicación de las técnicas apropiadas al sistema, que de modo abreviado se resume en los siguientes puntos:

- Conocimiento de los posibles puntos de inserción y cambio según la tolerancia del paciente (entre 15-20 días), y la apreciación de síntomas de posibles infecciones superficiales o pequeños abscesos.
- Preparación de la medicación en la jeringa específica, inserción del sistema de perfusión en el sistema de infusión y administración del medicamento mediante inyección en el abdomen

siguiendo una frecuencia rotativa. Limpieza de la piel de la zona de inyección para evitar infecciones y la protección de la zona de inyección mediante apósitos estériles. De suma importancia es comunicar la no interrupción del tratamiento. Como norma de seguridad se facilitan al paciente 2 bombas de infusión.

- En este tipo de administración el efecto secundario más importante es el dolor. Se debe indicar al paciente que, en el caso de tolerarlo en un espacio temporal de 2-3 días, el dolor irá disminuyendo a lo largo del tiempo. Y en caso de persistencia del dolor, se deberá administrar analgésicos o antiinflamatorios según prescripción facultativa.

### Administración intravenosa

El medicamento que se administra por esta vía se denomina epoprostenol (Flolan®). Este tipo de administración es de mayor complejidad que el anterior, puesto que requiere mayor destreza y conocimiento por parte del paciente. Para la administración del fármaco se utilizan 2 tipos de bombas: la bomba de infusión hospitalaria o la bomba de infusión portátil CADD-I Legacy® (para administración ambulatoria, que permite al paciente su utilización autónoma). Para la administración intravenosa se pueden utilizar 2 dispositivos diferentes: el catéter de Hickman y el reservorio Port-a-Cath. En el caso de utilizarse el reservorio Port-a-Cath, se deberá adiestrar al paciente en la técnica de pinchado en el dispositivo con la aguja de tipo Gripper. Puesto que este sistema se administra a través de una vía central, es de vital importancia transmitir y enseñar al paciente la especial asepsia y cuidado durante la preparación del medicamento, así como la utilización, acople y óptimo funcionamiento de los diferentes componentes del aparato de dispensación, que de modo abreviado se resume en los siguientes puntos:

- Preparar la disolución con la adecuada concentración, cargar la medicación en los cassettes, cuidar el sistema de infusión y limpieza del punto de inserción. Al igual que todos los sistemas, se pondrá en conocimiento del paciente la importancia de no interrupción del tratamiento. Como norma de seguridad, se facilitan al paciente 2 bombas de infusión.
- Cambio del cassette según los tiempos indicados (12 h para el medicamento prescrito), señalar las normas de asepsia previas a la preparación de la disolución y manipulación de todos los dispositivos. Examen y sintomatología del punto de inserción (mediante el reconocimiento de signos de posible infección) y la protección del catéter mediante apósitos estériles.
- Además de los posibles efectos secundarios provocados por el medicamento, es muy importante comunicar al paciente que, en caso de rotura, arrancamiento u obstrucción del catéter, deberá acudir al centro hospitalario más próximo para continuar el tratamiento mediante la bomba hospitalaria hasta la resolución del problema.

### **Administración mediante vía inhalada**

El medicamento que se administra por esta vía se denomina iloprost (Ventavis®). Este sistema es el más sencillo, puesto que el fármaco está previamente preparado y envasado en ampollas. Para su administración se utiliza un inhalador tipo I-NEB® AAD. Este sistema aporta información al paciente durante el proceso de administración del fármaco mediante una ligera vibración, emitiendo una señal acústica que indica el final del tratamiento. Para la utilización de este sistema se facilitará la siguiente información al usuario:

- Adiestramiento en la utilización de la máquina y la precisa introducción del envase que contiene la medicación en el dispositivo del inhalador. Es importante indicar al paciente que, para la efi-

cia del tratamiento, deberá realizar el número adecuado de inhalaciones prescritas por los facultativos (6-9 inhalaciones/día). Asimismo, es conveniente indicar las medidas adecuadas para el cuidado, la asepsia y la conservación del aparato.

### Conclusión

El papel de la enfermería se basa primordialmente en la enseñanza y la educación de los autocuidados, así como en la instrucción de las diferentes técnicas de administración de los tratamientos. Adiestramiento del paciente en la utilización de los aparatos y la perfecta preparación del fármaco. Asimismo, insistirá en lo relevante que resulta la precisa consecución de la administración continuada de dicho tratamiento. Al ser la finalidad de los tratamientos su aplicación de forma ambulatoria, resulta redundante indicar que el paciente debe sentir plena confianza, seguridad y certeza en la aplicación, la administración y el control de cada proceso.



# CAPÍTULO IX

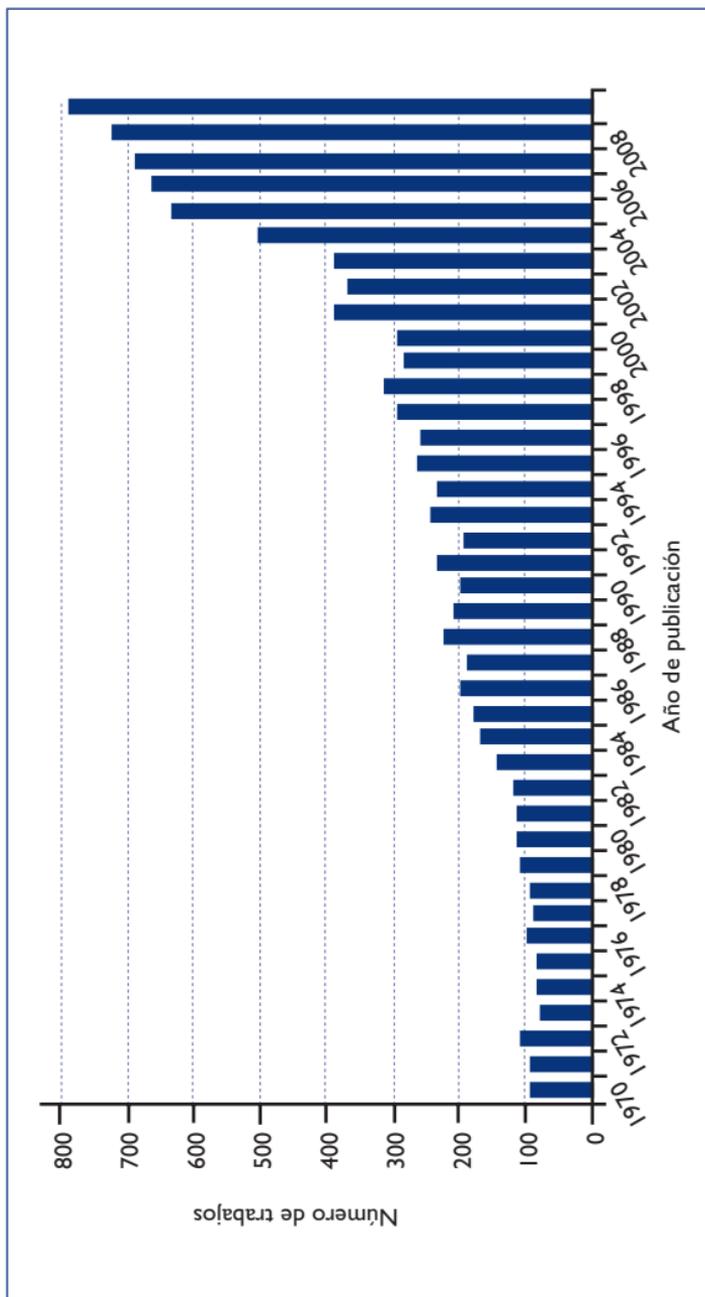
## Hipertensión arterial pulmonar: un problema sociosanitario

JULIO SÁNCHEZ ROMÁN, MARÍA JESÚS CASTILLO PALMA,  
FRANCISCO JOSÉ GARCÍA HERNÁNDEZ Y CELIA OCAÑA MEDINA  
*Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.*

Nuestra visión acerca del problema sociosanitario que representa la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha cambiado radicalmente en algo más de una década. Previamente se había considerado una enfermedad rara, de causa desconocida, sin tratamiento posible y de evolución fatal e inexorable en poco más de 2 años. El interés que despertaba la HAP en la comunidad científica era, además, muy escaso y el número de publicaciones al respecto, muy limitado (fig. 1).

Este desinterés experimentó una primera sacudida, al final de la década de 1970, con el incremento súbito de casos de registrados de HAP en relación con la toma de anorexígenos (en España con los asociados al consumo de aceite de colza adulterado) y, posteriormente, con la comprobación, en 1990, de que la HAP (hasta entonces una “enfermedad viuda” en cuanto a posibilidades terapéuticas) era susceptible de tratamiento con un, también hasta entonces, “medicamento huérfano”: un derivado de la prostaciclina muy poco utilizado (caro y muy poco rentable). Este interés cristalizó en una serie de importantes reuniones internacionales de expertos (Ginebra en 1973, Evian en 1998, Venecia en 2003 y Dana Point en 2008). Consecuencia de ello fue un rápido progreso en la epidemiología, la nomenclatura, el conocimiento de los aspectos morfológicos y fisiopatológicos de la HAP y, muy espe-

Figura 1. Evolución anual de artículos publicados sobre hipertensión arterial pulmonar en la bibliografía internacional en los últimos 40 años. Búsqueda en Pub-Med. Descriptores “pulmonary arterial hypertension” OR “pulmonary hypertension” en el campo “Title”.

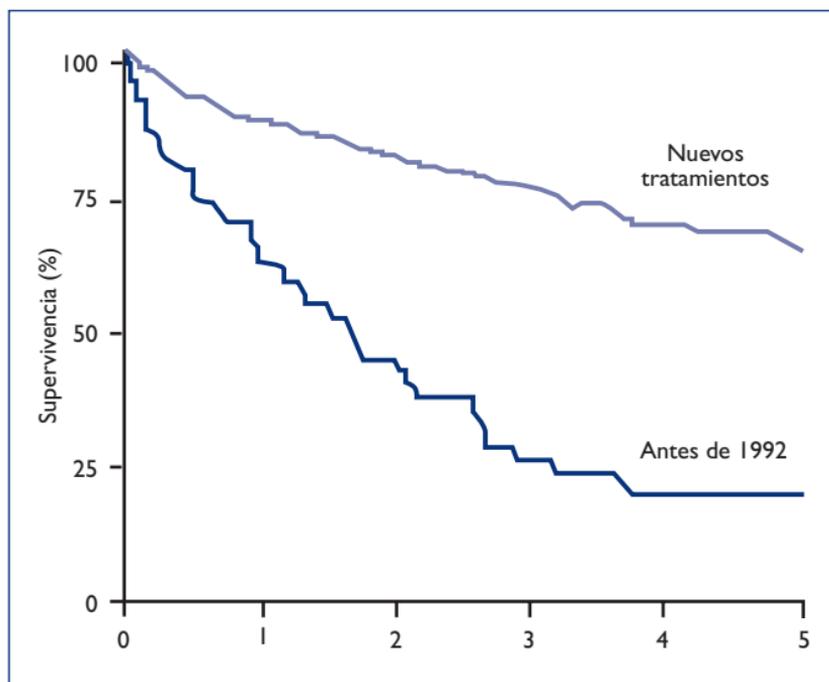


cialmente, de su tratamiento. La HAP sigue siendo una enfermedad “rara” (se consideran como tales aquellas cuya frecuencia es < 5 casos por cada 10.000 habitantes), aunque ya “no tanto” ya que su frecuencia, estimada inicialmente en 1-2 nuevos casos por año y millón de habitantes, se valora en la actualidad, en España (registro REHAP), en prácticamente el doble (3,94 nuevos casos anuales por millón), con una prevalencia de 14,5 casos por millón de habitantes (que en el registro escocés asciende a 26 por millón). Las características epidemiológicas del proceso (o más bien nuestra percepción al respecto) también han cambiado: la HAP sigue siendo más frecuente en mujeres, pero la edad media de nuestros pacientes ha aumentado de manera considerable: ha pasado de 20-30 a  $50 \pm 15$  años y, por otra parte, la eficacia de los tratamientos con los que contamos ha prolongado considerablemente su supervivencia (fig. 2)<sup>1</sup>. Esto último ha puesto de manifiesto nuevos aspectos y necesidades en el panorama sociosanitario de la HAP.

### Unidades de hipertensión arterial pulmonar

El desarrollo de nuevos tratamientos se ha acompañado de una complejidad creciente en la sistemática de diagnóstico, valoración de la evolución y elección de los diferentes fármacos (no exentos de efectos secundarios e importantes interacciones), que ha llevado al desarrollo de unidades de hipertensión arterial pulmonar (UHAP), constituidas en forma variable por cardiólogos, neumólogos, internistas, reumatólogos, cirujanos cardiopulmonares, anestesiistas, intensivistas y otros especialistas especialmente formados en el tratamiento de estos pacientes. Las características (necesarias-suficientes) de estas UHAP se han descrito de manera reciente para nuestro país en un documento de consenso<sup>2</sup>. En resumen, es necesario un mínimo de 2 especialistas (se mencionan sólo neumólogos y/o cardiólogos, uno de los cuales

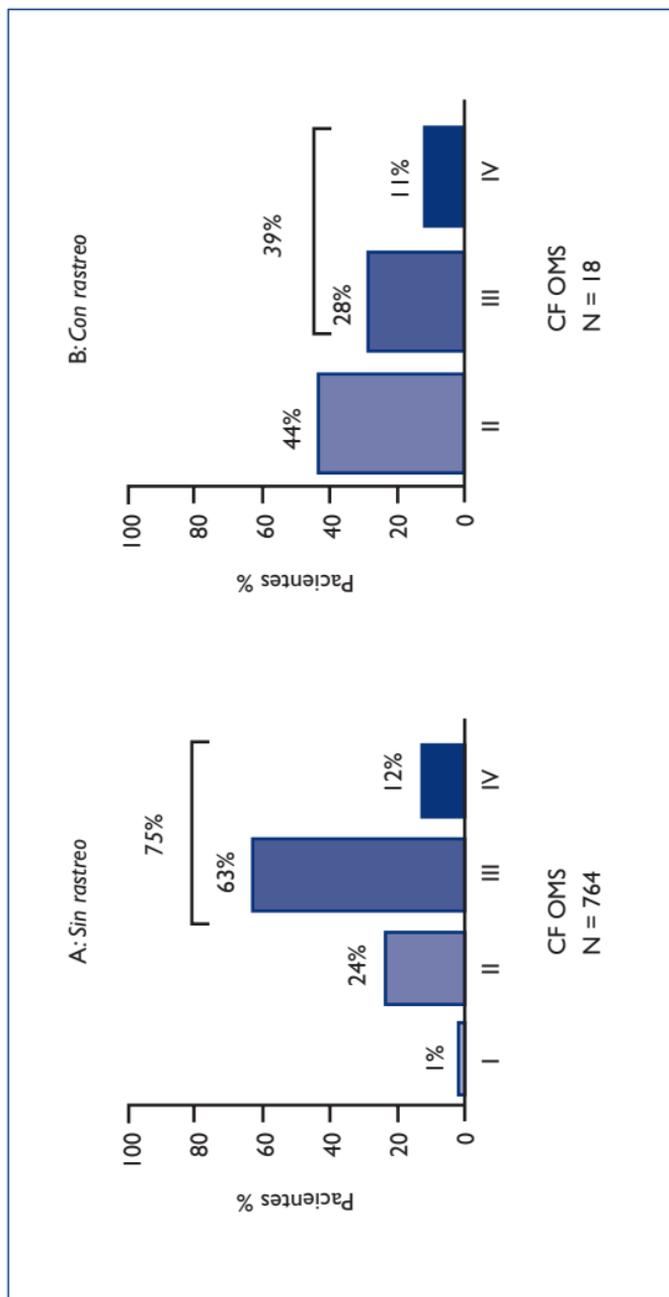
*Figura 2. Cambios en la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar tras la introducción de medicamentos específicos.*



Tomada de Blanco I, et al'.

actuará como director) y se aconseja la coordinación multidisciplinaria con otros especialistas. No obstante, el incremento de la complejidad clínica, así como el predominio creciente de pacientes con HAP asociada (HAPA) especialmente a enfermedades del tejido conectivo (ETC), que llega a superar en número a los casos de HAP idiopática (HAPI), ha justificado una importante participación de internistas en las UHAP asumiendo incluso la dirección de algunas de ellas (sobre todo aquellos con una formación sólida en ETC; terreno en el que, además, es factible detectar de forma mucho más temprana el desarrollo de HAP [fig. 3]). Las UHAP

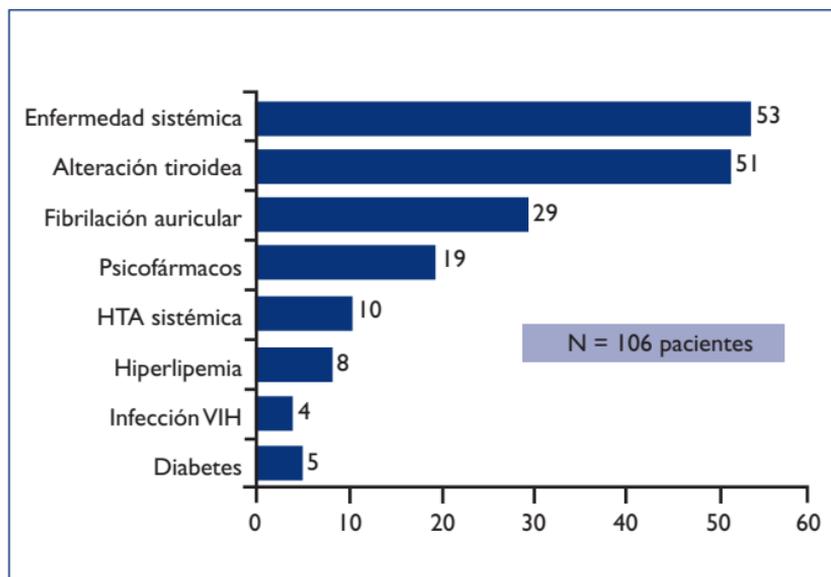
Figura 3. La vigilancia sistemática periódica de pacientes pertenecientes a grupos de riesgo (esclerodermia) permite un diagnóstico más temprano de hipertensión arterial pulmonar.



A: Adaptada de Humbert M, et al.<sup>2</sup>.  
 B: Adaptada de Hachulla E, et al.<sup>1</sup>.

deben demostrar un volumen mínimo de actividad (5 casos nuevos al año y al menos 30 en seguimiento clínico activo); acreditar experiencia asistencial en los tipos más significativos de HAP y en las distintas formas de administración de fármacos, específicamente por vía intravenosa; realizar sesiones clínicas regulares en las que se analice la evolución de los pacientes; y acreditar indicadores de resultados adecuados a los estándares actuales. Para su actividad deben contar de unos medios adicionales suficientes (área de consultas externas y de hospitalización) y con protocolos normalizados de diagnóstico y tratamiento, así como los medios necesarios para llevarlos a cabo<sup>2</sup>. Las UHAP han sido muy eficaces, al aunar sus esfuerzos (el grupo REHAP asocia a las españolas) al desarrollo de investigación básica y aplicada y al análisis retrospectivo de series de pacientes con HAP. En la actualidad, todo paciente diagnosticado de HAP debe ser remitido a una unidad de referencia para su correcta clasificación y para la elección del tratamiento más adecuado. La UHAP determinará posteriormente la sistemática de seguimiento de cada paciente de acuerdo con los médicos de familia u otros especialistas extrahospitalarios<sup>2,5</sup>. Otro aspecto importante es el de los costes de la atención integral a este segmento de la población, que se han elevado considerablemente. Al gasto farmacéutico directo hay que añadir los indirectos por hospitalización, material fungible y atención protocolizada en las UHAP, que incluye métodos complementarios de alto coste. La administración de estos recursos con criterios estrictos de coste-efectividad, coste-eficiencia y coste-oportunidad es otra de las funciones ineludibles de estas unidades. La segunda consecuencia del incremento de la supervivencia (que ha convertido la HAP en una enfermedad crónica) es que, en un gran porcentaje de pacientes, la comorbilidad (fig. 4), a la que hemos aludido antes, complica considerablemente su tratamiento. Ello ha justificado la inclusión, en los algoritmos terapéuticos más recientes, de un apartado que enfati-

Figura 4. Comorbilidad (%) en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (serie de la Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar; Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla).



za la necesidad de aplicar medidas generales y tratamiento de apoyo. Conseguido un incremento de supervivencia (“dar años a la vida”), aflora un nuevo objetivo en el tratamiento de esos pacientes: la mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL): “dar vida a los años”. La HRQoL se define como el grado de satisfacción percibido en aquellas áreas de la vida (física, psicológica y social) que tienen probabilidad de resultar afectadas por el estado de salud<sup>1</sup>. Se han realizado diferentes estudios acerca de la HRQoL en pacientes con HAP<sup>6</sup>. Las herramientas utilizadas han sido muy variadas, desde cuestionarios inespecíficos diseñados para escenarios muy diferentes, como Nottingham Health Profile (NHP), Medical Outcome study 36

item short form Health Survey (SF-36) o European Quality of Life (EuroQoL), hasta otros especialmente orientados a pacientes con HAP, como Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Survey (CAMPHOR). La mayoría de los estudios se refiere a efectos de los fármacos empleados sobre síntomas, capacidad de ejercicio, cambios hemodinámicos, supervivencia y seguridad, además de HRQoL; pocos consisten en estudios específicos de la HRQoL. Un escollo importante que es común a todos es el escaso tiempo de seguimiento para valorar precisamente el efecto de la cronicidad en estos pacientes pero, en general, se detecta una importante repercusión física y emocional sobre la HRQoL: ansiedad de moderada a intensa en el 19% de los casos y franca depresión en el 26% (más acentuadas en pacientes no tratados con epoprostenol). Los pacientes con HAPA a ETC están más afectados en su HRQoL que aquellos con HAPI (sin diferencias por tipo de tratamiento y los valores hemodinámicos). En el estudio SQUALY<sup>7</sup> realizado en España, en el que se emplearon los cuestionarios SF-36 y EuroQoL-5D, se comprobó que la HRQoL se relacionaba inversamente con la clase funcional y era peor en pacientes con HPA a ETC. Las respuestas a cuestionarios diseñados más específicamente para pacientes con HAP (CAMPHOR)<sup>8</sup> revelaron graves sentimientos de inseguridad, falta de apoyo e incertidumbre sobre el futuro. Responder a estas necesidades y sentimientos detectados es un imperativo de primer orden para mejorar su HRQoL. Por ello, es absolutamente necesario integrar la asistencia psicológico-psiquiátrica en las UHAP.

## **Guías de diagnóstico y tratamiento**

Es ya un paradigma, en la medicina actual, la necesidad de aplicar los resultados de la investigación en cualquier punto del diag-

nóstico y el tratamiento de nuestros pacientes. Consecuencia de ello es la aplicación de las guías de diagnóstico y tratamiento (GDT) también en el terreno de la HAP. Todas ellas (que se han analizado en capítulos anteriores y de las que esta obra pretende formar parte) son un instrumento de gran valor pero que hay que considerar en su justo medio. Las GDT contienen recomendaciones generales (no dogmas) basadas en la experiencia obtenida a partir de pacientes ideales en situaciones ideales que en numerosas ocasiones serán muy diferentes de los nuestros. No basta (con ser muy importante) con la “medicina basada en evidencias”. Al analizar las condiciones que tiene que cumplir una UHAP se insiste en la absoluta necesidad de especialización y experiencia (saber, saber hacer y haber hecho). La complejidad de estos procesos sobrepasa en muchas ocasiones el bagaje que proporciona la medicina “basada en experiencia”, sin que por ello podamos eludir nuevas actuaciones imaginativas (“medicina basada en la imaginación”) que sólo son justificables en un medio experto y experimentado. Estos 3 pilares de actuación no son contrapuestos, sino complementarios: en las zonas de penumbra es donde suelen partir los caminos hacia nuevas evidencias.

### Asociaciones de pacientes

Las asociaciones de pacientes (AdP) son unas instituciones que cuentan ya con dilatada experiencia como elementos de apoyo a los pacientes en múltiples áreas que rebasan ampliamente la atención médica tradicional. Ofrecen información asequible sobre los diferentes aspectos de su enfermedad, así como soporte psicológico (cuya importancia hemos subrayado), laboral y asistencial en relación con las estructuras sanitarias y administrativas, tanto a pacientes como sus familiares. Las AdP constituyen, además, un punto de encuentro importantísimo entre médicos

y pacientes. Nuestra propia experiencia en este terreno (de más de 15 años) con el apoyo a nuestros pacientes en la Asociación de Autoinmunes y Lúpicos de Sevilla (ALUS), con la que colaboramos muy activamente, no puede ser más satisfactoria. Los pacientes con HAP (la mayoría con EAS asociadas) que controlamos en nuestra UHAP se han integrado también en ALUS. En nuestro país se ha creado más recientemente la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar con fines semejantes a los de ALUS. Puede obtenerse más información sobre ambas en: <http://www.alusevilla.org> y <http://www.hipertensionpulmonar.es>, respectivamente.

## Bibliografía

1. Blanco I, Barberà JA. Abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con hipertensión pulmonar. *Jano*. 2008;1:27-32.
2. Barberà JA, Escribano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez MA, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:170-84.
3. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
4. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792-800.
5. Rubenfire M, Lippo G, Bodini B, Blasi F, Allegra I, Bossone E. Evaluating health-related quality of life, work ability and disability in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:597-603.
6. Ocaña Medina C, García Hernández F, Castillo Palma MJ, Sánchez Román J. Cómo valorar la calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar. *Avances Hipertensión Pulmonar*. 2010;18:1-4.

7. Román A, Escribano P, Barberá JA, Sánchez Román J, Muñoz R. Quality of life in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension-SQUALY study. American Thoracic Society (ATS) International Conference. Nueva Orleans, 14-19 de mayo de 2010.
8. Gomberg-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, McKenna SP. United States validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:124-30.





