

Hipertensión arterial pulmonar

J.F. Sánchez Gómez, E. Taberner Huguet

INTRODUCCIÓN

Es una enfermedad de las arterias pulmonares pequeñas que se caracteriza por una proliferación vascular y su remodelado. Esto implica un progresivo aumento de las resistencias vasculares pulmonares y al final un fallo ventricular derecho y la muerte.

Tres factores son los que caracterizan los hallazgos patológicos: vasoconstricción, remodelado de la pared de los vasos y trombosis *in situ*.

A pesar de los últimos avances en el tratamiento no existe ninguno que cure la enfermedad de forma definitiva, pero en los últimos años han aparecido opciones terapéuticas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida de estos pacientes.

DEFINICIÓN

Elevación sostenida de la presión arterial pulmonar mayor de 25 mmHg, con una presión media pulmonar capilar enclavada y presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole menor de 15 mmHg. En la última reunión mundial de expertos celebrada en Dana Point (California, febrero-2008) se ha eliminado la condición de esfuerzo y se define una nueva categoría, la hipertensión pulmonar límite, para aquellos pacientes con HAP entre 21 y 25 mmHg.

EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y SUPERVIVENCIA

La incidencia y la prevalencia de la hipertensión arterial pulmonar idiopática es entre 16 y 26 casos por millón de habitantes en países occidentales. Es más frecuente en mujeres (ratio 1,7:1) y la edad media de presentación es entre los 30 y 40 años. En la década de los 80 la supervivencia media era de 2,8 años tras el diagnóstico para los casos de HAP idiopática, siendo menor en los casos pertenecientes a otras categorías, donde la respuesta al tratamiento es más desfavorable. En estudios publicados en 1997 la supervivencia actuarial era del 68-77%, 40-56% y del 22-38% a uno, tres y cinco años, respectivamente. El mal pronóstico estaba asociado al tipo de hipertensión, reactividad vascular, la historia de fallo cardíaco derecho, clase funcional de la NYHA (*New York Heart Association*) (Tabla I) III o IV, elevada presión en aurícula derecha, disminución del gasto cardíaco, resistencias pulmonares elevadas y baja saturación venosa mixta.

CLASIFICACIÓN

Avalada por la Organización Mundial de la Salud de febrero 2008 (Dana Point) (Tabla II). Agrupándose por clases o categorías que comparten vías patogénicas, mecanismos fisiológicos, presentación

Tabla I. Clase funcional NYHA

- I. No limitación funcional con la actividad física habitual
- II. La actividad física ordinaria puede causar disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope
- III. Marcada limitación de la actividad física. Los síntomas pueden aparecer con pequeños esfuerzos
- IV. Los pacientes pueden tener los síntomas mencionados incluso en reposo y pueden observarse signos de fallo ventricular derecho

clínica y tienen opciones terapéuticas comunes (Figura 1).

MECANISMOS MOLECULARES

Las alteraciones más importantes en la vasculatura pulmonar en la hipertensión arterial pulmonar son la vasoconstricción, proliferación de células del músculo liso y endoteliales y la trombosis. Estos hallazgos sugieren la presencia de alteraciones en la normal relación entre factores vasodiladores y vasoconstrictores; inhibidores del crecimiento y factores mitogénicos y moléculas pro-trombóticas y antitrombóticas. Estos cambios son probablemente consecuencia de daño o disfunción de las células endoteliales pulmonares (Figura 2).

Prostaciclina y tromboxano A2

Son derivados del metabolismo del ácido araquidónico de las células vasculares. La prostaciclina es un potente vasodilatador, inhibe la activación plaquetaria y tiene propiedades antiproliferativas. Por el contrario, el tromboxano A2 es un potente vasoconstrictor y agonista de la activación plaquetaria. En la HAP el balance está desplazado hacia el tromboxano A2.

Endotelina-1

Es un potente vasoconstrictor que además estimula la proliferación de las células musculares de las arterias pulmonares. Los niveles de endotelina-1 están aumentados en la HAP.

Óxido nítrico

Vasodilatador, inhibidor de la activación plaquetaria y de la proliferación de las células mus-

Tabla II. Clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - Idiopática
 - Hereditaria: BMPR2, ALK1, endoglin, desconocidas
 - Inducida por drogas y tóxicos
 - Relacionada con: enfermedades del tejido conectivo, infección VIH, hipertensión portal, malformación congénita con comunicación sistémica-pulmonar, esquistosomiasis, anemia hemolítica crónica
 - Hipertensión pulmonar del recién nacido
 - 1.1. Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades del corazón izquierdo
 - Disfunción sistólica
 - Disfunción diastólica
 - Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar causada por enfermedades pulmonares y/o hipoxia
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Enfermedades pulmonares intersticiales
 - Otras enfermedades pulmonares
 - Enfermedades respiratorias durante el sueño
 - Exposición crónica a grandes alturas
 - Anomalías en el desarrollo
4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC)
5. Hipertensión pulmonar sin mecanismo definido o multifactorial
 - Enfermedades hematológicas: desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía
 - Enfermedades sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, histiocitosis, neurofibromatosis
 - Enfermedades metabólicas: del tiroides, enfermedad de Gaucher, por depósito de glucógeno
 - Malformaciones congénitas: excluyendo el shunt sistémico-pulmonar
 - Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis

culares lisas vasculares. Su síntesis es catalizada por la familia de las enzimas nitro-óxido-sintasas. Se han observado niveles disminuidos de la isoforma endotelial en la vasculatura de pacientes con

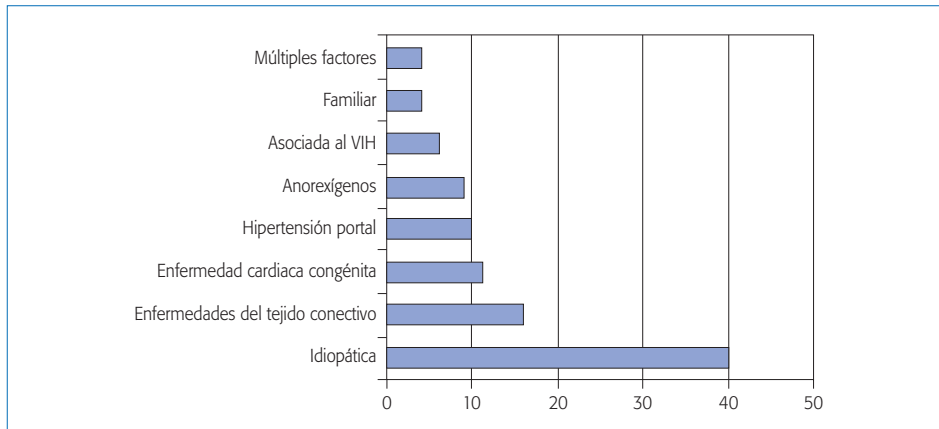


Figura 1. Prevalencia de los distintos tipos de hipertensión sobre 674 casos en el registro francés.

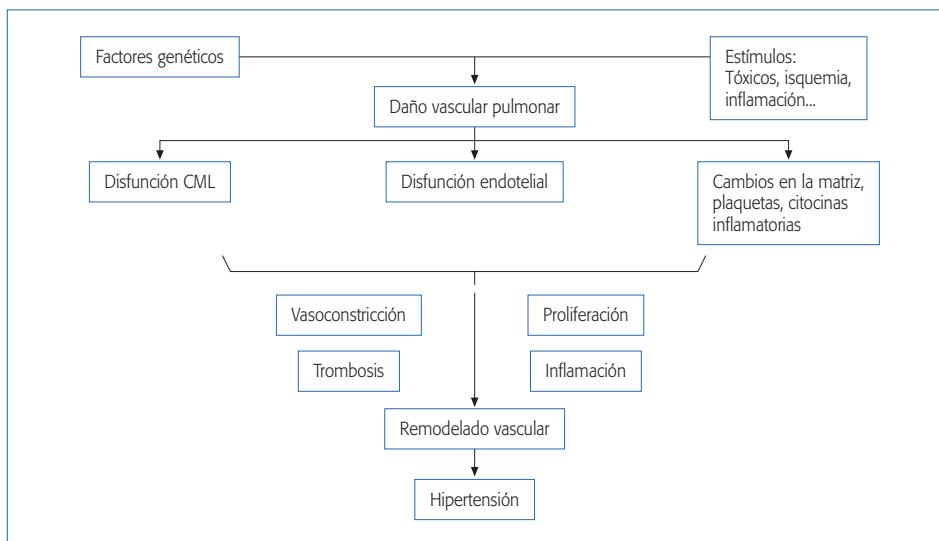


Figura 2. Etiopatogénesis de la hipertensión pulmonar.

HAP, sobre todo en los pacientes del grupo idiopático. Además se han observado niveles aumentados en las lesiones plexiformes de la HAP en su forma idiopática, donde probablemente promueve la proliferación celular endotelial.

Serotonina

Vasoconstrictor que además induce proliferación e hiperplasia de las células musculares lisas. Se han detectado niveles elevados en plasma y disminuidos en plaqueta en pacientes con la forma

idiopática de HAP. La dexenfluramina aumenta la liberación e impide la recaptación de serotonina por las plaquetas.

Adrenomedulina

Niveles elevados de esta sustancia se han detectado en pacientes con HAP y en hipertensión pulmonar asociada con hipoxemia. Este factor produce dilatación de los vasos pulmonares e incrementa el flujo sanguíneo. Es un marcador de HAP más que una causa.

Péptido intestinal vasoactivo

Potente vasodilatador sistémico. Inhibe la activación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas de los vasos.

Factor de crecimiento vascular endotelial

En la hipoxia crónica este factor así como su receptor están aumentados en el tejido pulmonar.

Ninguna de estas sustancias está implicada directamente en la patogénesis primaria de la enfermedad pero existe un desbalance que favorece la vasoconstricción, la proliferación vascular y la trombosis.

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS**Hipoxia**

La hipoxia aguda produce vasoconstricción en la vasculatura pulmonar, regulada en parte por la serotonina y la endotelina y por los cambios en la actividad de los canales de potasio que incrementan la concentración citoplásmica de calcio. La hipoxemia crónica induce remodelado de la estructura vascular.

Anorexígenos

Aminorex, fenfluramina y dexenfluramina. La incidencia de HAP aumenta con el tiempo de exposición, pero se han podido observar elevaciones de la presión pulmonar con sólo 3-4 semanas de su utilización.

Estimulantes del sistema nervioso central

Cocaína y metanfetamina. Producen hipertrofia de la capa media de las arterias pulmonares.

OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS**Esclerodermia**

Especialmente la variante CREST, se observan cambios histopatológicos similares a los de la HAP en la mayoría de los pacientes pero sólo se observa hipertensión pulmonar significativa en un 10-15%. También en el lupus, enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoide, sobre todo si se asocian a fenómeno de Raynaud.

Infección por el VIH

Relacionada con la duración de la infección. Afecta al 0,5%, con una incidencia 6-12 veces mayor que en la población general. Muchos de ellos tienen cuerpos extraños vasculares, o hipertensión portal debido a coinfección por VHB o VHC.

Herpes virus ECHO

Es la causa del sarcoma de Kaposi. Se observan similitudes entre las lesiones plexiformes de estas dos patologías. Se ha encontrado este virus en biopsias de pacientes con HAP.

Hipertensión portal

En aproximadamente un 4% de los pacientes con cirrosis y un 5,3% de los pacientes remitidos para trasplante de hígado.

Trombocitosis y hemoglobinopatías

Un 20% de los pacientes con anemia hemolítica crónica presentan PAPm > 25 mmHg.

Se ha descrito también esta enfermedad en pacientes con síndrome mielodisplásico crónico asociado con trombocitosis y en enfermos con beta-talasemia.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

En un 15% de los pacientes con esta enfermedad se observa HAP con características histopatológicas iguales a las de la HAP primaria.

ANORMALIDADES GENÉTICAS ASOCIADAS

Las formas familiares suponen un 6% de todos los pacientes con HAP y las características son similares a las de la forma esporádica. Parece existir una herencia autosómica dominante con una forma de anticipación generacional.

Se observan alteraciones en dos genes del receptor beta del TGF: BMPR2 (en más del 70% de las formas familiares y entre el 10 y el 40% de la HAP idiopática), y AALK1.

También son más prevalentes en pacientes con HAP ciertos polimorfismos del gen transportador de la serotonina 5-HTT que se asocia con un aumento en el crecimiento de las células muscu-

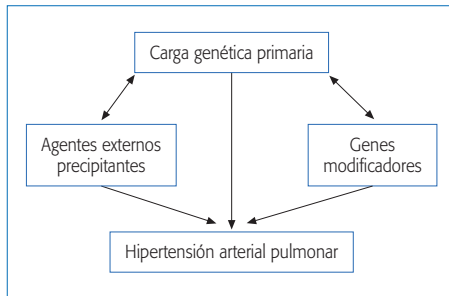


Figura 3. Factores genéticos.

lares lisas vasculares. El metabolito más activo de la dexenfluramina, la nor-dexenfluramina, es un potente agonista de este receptor (Figura 3).

PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

La HAP incluye distintas formas de hipertensión pulmonar con diferentes etiologías pero con parecidas presentación clínica y alteraciones funcionales. Los cambios histopatológicos vasculares en todos los tipos son cualitativamente similares, con diferencias cuantitativas en la distribución y prevalencia de estos cambios en distintas regiones del lecho vascular pulmonar. Estas variaciones topográficas pueden ser importantes para entender la patogénesis de los subtipos de HAP.

Arteriopatía pulmonar

Lesiones constrictivas

Resultado del desbalance entre proliferación y apoptosis de los distintos tipos celulares que conforman las paredes vasculares, son difusas y pueden ser hemodinámicamente importantes si afectan a sus propiedades vasorrelajantes o porque produzcan excesiva cantidad de vasoconstrictores.

Hipertrofia de la capa medial de las arterias pulmonares

Debido a la hipertrofia e hiperplasia de las fibras de músculo liso y aumento de la matriz conectiva y de fibras elásticas, en la capa media de arterias musculares preacinares con extensión a las arterias intraacinares no muscularizadas.

Engrosamiento de la íntima

Puede ser concéntrico laminar, excéntrico y concéntrico no laminar.

Engrosamiento de la adventicia

Se observa en casos de HTP por persistencia de la circulación fetal del recién nacido.

Lesiones complejas

Incluyen lesiones plexiformes (proliferación focal de canales endoteliales alineados por miofibroblastos, células de músculo liso y matriz de tejido conectivo), lesiones con dilatación y arteritis. Además se añaden en este grupo la venopatía oclusiva pulmonar y la microvasculopatía pulmonar.

Clasificación patológica de las vasculopatías en la hipertensión pulmonar

- Arteriopatía pulmonar que afecta a arterias pre e intraacinares (arteriopatía pulmonar plexogénica).
 - Además con cambios que afectan a venas y vénulas.
- Venopatía oclusiva pulmonar.
- Microvasculopatía pulmonar con o sin arteriopatía y/o venopatía.
- Inclasificable.

Estos dos últimos tipos lesionales son excepcionales, suponen sólo unos 200 casos, no responden al tratamiento, incluso en ellas puede producir edema pulmonar amenazante para la vida.

Las angiopatías con afectación exclusiva del lecho capilar comparten características morfológicas: hipertrofia medial, fibrosis de la íntima, lesiones plexiformes y suelen responder bien al tratamiento.

SINTOMATOLOGÍA

Asintomática en las fases iniciales aun existiendo ya alteraciones hemodinámicas. La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente (60%); en el momento del diagnóstico, un 63% está en clase III de la NYHA y está presente en todos los pacientes cuando la enfermedad progresa. Debilidad, fatiga con el ejercicio, dolor tipo anginoso, sín-

cope, palpitaciones, ortopnea, edemas en piernas, distensión abdominal se pueden observar dentro del cortejo sintomático a lo largo de la presentación de la enfermedad.

INDICACIONES DE CRIBAJE PARA HTP

En pacientes a los que potencialmente les beneficiaría el tratamiento de esta condición.

- Historia familiar de HP o predisposición genética conocida (mutaciones gen BMPR2).
- Enfermedades del tejido conectivo.
- Enfermedades cardíacas congénitas o shunt sistémico-pulmonar.
- Hipertensión portal en pacientes en evaluación para trasplante ortotópico de hígado.
- TEP no resuelto.
- Anemia hemolítica crónica.
- Otras (VIH, toma previa de anorexígenos).

EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Se ha publicado un consenso entre SEPAR y SEC sobre estándares asistenciales en esta patología. Se trata de un proceso progresivo dirigido a su identificación, clasificación y evaluación. En dicho proceso hay cuatro estadios: sospecha, detección, identificación de clase o categoría y evaluación y diagnóstico.

Sospecha de paciente con HTP

Historia clínica, síntomas, factores de riesgo, historia familiar, exploración, Rx de tórax, EKG.

Detección

Si es probable, entonces realizar **ecocardiografía Doppler** (grado de recomendación A). Hay que tener en cuenta que: permite detectar pero no establecer el diagnóstico, el valor de la PAPm puede aumentar de forma fisiológica con la edad y que pueden existir falsos negativos.

Se debe medir: dilatación del ventrículo derecho, presión sistólica del ventrículo derecho, dilatación de la aurícula derecha, velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT), a partir de la cual se calcula la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs).

- Diagnóstico por ECO-2D:
 - VRT < 2,8 m/seg (PAPs < 36 mmHg): se descarta HTP.
 - VRT entre 2,8 y 3,4 m/seg (PAPs entre 36 y 50 mmHg): actuar en función de la clínica, si la clase NYHA y test de marcha son buenos repetir a los 6-12 meses, si son malos completar evaluación.
 - VRT > 3,4 m/seg (PAPs > 50 mmHg): continuar estudio.

Además la ecocardiografía nos sirve para evaluar si la hipertensión pulmonar pudiera ser debida a enfermedades de cavidades cardíacas izquierda, aunque no se conoce el punto de corte de lo que es HP desproporcionada para esta enfermedad: disfunción sistólica o diastólica y enfermedades valvulares.

También nos permite valorar si es debida a enfermedades cardíacas congénitas (shunt): mejor con **ecocardiografía con contraste y/o transesofágica** (grado de recomendación B).

Identificación de clase

Analíticas general y hepática, serología de enfermedades del tejido conectivo asociadas, VIH, VHB, VHC, hormonas tiroideas.

- **Pruebas de función respiratoria** para valorar posible enfermedad pulmonar.
- Evaluar si es debida a enfermedad tromboembólica con **gammagrafía de ventilación/perfusión** (grado de recomendación B), angioTAC; si existe, realizar angiografía para valorar operabilidad.
- Otras pruebas opcionales según sospecha clínica: **estudio polisomnográfico TACAR**, ecografía abdominal.

Evaluación

Valorar la limitación que ocasiona la HTP: **clase funcional NYHA, test de la marcha de los 6 minutos** (grado de recomendación A), además, serán útiles para establecer pronóstico, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

Valorar la hemodinámica pulmonar: **cateterismo cardíaco derecho** (grado de recomendación A): prueba de referencia para confirmar la hiper-

tensión pulmonar, establecer diagnóstico específico y determinar la severidad.

Según el consenso SEPAR su realización está indicada en el diagnóstico de todos los pacientes con HAP o HPTEC (categorías I y IV, respectivamente). En otras circunstancias su realización está justificada si de sus resultados se derivara un cambio en la situación clínica del paciente o del tratamiento.

En pacientes con PSAP menor de 50 mmHg estimada por ETT se deberá individualizar la decisión en función de la edad, la sospecha clínica y la comorbilidad.

El estudio hemodinámico diagnóstico debe acompañarse siempre de la valoración de la respuesta vasodilatadora aguda, para lo cual se empleará uno de los agentes recomendados (epoprostenol intravenoso, óxido nítrico inhalado o adenosina intravenosa). Se considera positiva si se produce un descenso de la PAPm de 10 mmHg como mínimo, con una PAPm final igual o inferior a 40 mmHg sin descenso del gasto cardiaco. El resultado de la prueba vasodilatadora tiene importantes implicaciones en el tratamiento y el pronóstico.

La **biopsia pulmonar** no está rutinariamente recomendada debido a su riesgo excepto en casos seleccionados en los que una lesión específica pueda ser únicamente evaluada por el examen del tejido.

Si hay antecedentes familiares de HAP se recomienda investigar posibles mutaciones del gen BMPR2 y si se identifican realizar estudio familiar con el objeto de detectar precozmente HP en portadores asintomáticos así como valorar **consejo genético** (Figura 4).

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Recomendaciones generales y terapia básica

Realizar tareas físicas apropiadas a su capacidad física aconsejando sobre los síntomas que pueden aparecer para evitar cuadros sincopales. Ya que el embarazo puede suponer un estrés sobre el sistema cardiovascular debe evitarse con medidas de contracepción seguras y efectivas, evitar los anti-

ceptivos orales con estrógenos. La oxigenoterapia domiciliar es útil y está indicada para mantener la saturación de O₂ por encima del 90%. Los diuréticos, especialmente espironolactona, pueden mejorar a los pacientes con fallo ventricular derecho. La digoxina se emplea en casos de cor pulmonale, fibrilación auricular y cuando existen síntomas de fallo cardiaco izquierdo. La utilización de tratamiento anticoagulante específico no está basada en estudios controlados pero la predisposición de estos pacientes a eventos trombóticos como el fallo cardiaco, la vida sedentaria o la trombofilia y el hallazgo de trombosis en las autopsias de estos pacientes favorecen su recomendación, excepto en la hipertensión portopulmonar con varices esofágicas. El objetivo es mantener un INR entre 1,5 y 2,5.

En los pacientes con un test de vasorreactividad agudo positivo, entre un 10 y un 15% de todos los casos, pueden utilizarse bloqueadores de los canales del calcio a dosis elevadas, nifedipino 120-240 mg/día y diltiazem 240-720 mg/día, pero sólo en la mitad de ellos la respuesta es mantenida. No existen trabajos randomizados que apoyen su empleo y en la formas no primarias de HAP no son útiles.

Los pacientes incluidos en el grupo I son subsidiarios del mismo tratamiento médico y en general pueden tener la misma respuesta, aunque en los estudios realizados siempre responden mejor los las formas idiopáticas. Casi la mitad de los pacientes con EPVO desarrollan edema pulmonar al iniciar el tratamiento específico para la HAP.

Prostaglandinas

La prostaglandina I₂ (prostaciclina) es un derivado del metabolismo del ácido araquidónico del endotelio vascular. Produce relajación de la musculatura lisa vascular estimulando la producción de AMP cíclico (c-AMP), inhibe el crecimiento de las células musculares lisas e inhibe la agregación plaquetaria.

Epoprostenol (prostaciclina sintética)

Se utiliza desde principios de los 80 y la ausencia de respuesta hemodinámica en el test de vaso-

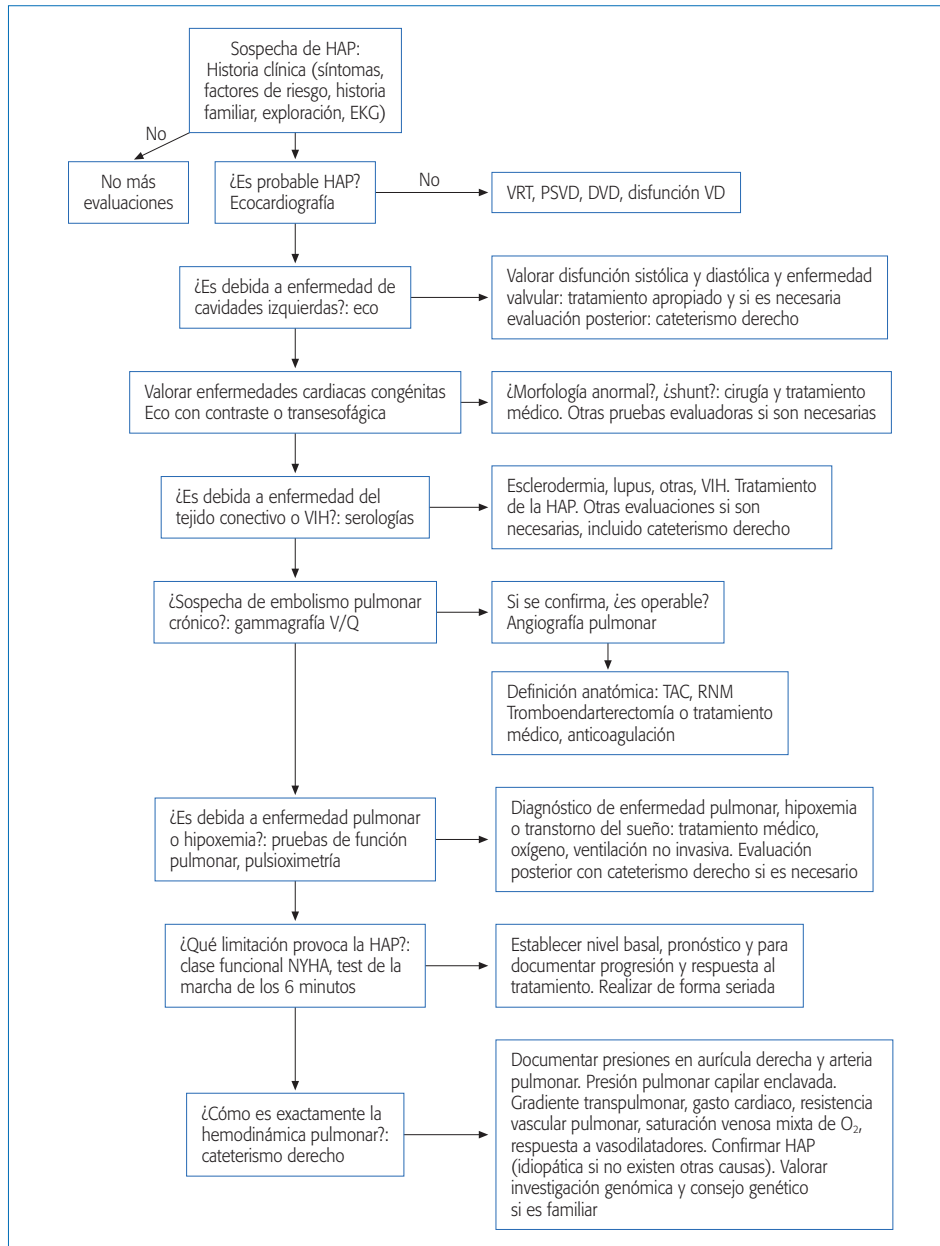


Figura 4. Evaluación de un paciente con sospecha de hipertensión arterial pulmonar.

reactividad no presupone su falta de respuesta en el tratamiento a largo plazo. De hecho es el tratamiento del que se dispone más experiencia clínica y más evidencia científica, habiendo demostrado en ensayos clínicos controlados una mejora en la

supervivencia de los pacientes. Además, mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y respuesta de las variables hemodinámicas tanto en pacientes con la forma primaria de la HAP como en las formas asociadas a esclerodermia.

Las limitaciones con esta droga son que tiene una vida media de 3 minutos, se inactiva con pH bajo, debe administrarse por un catéter central de forma continua con bomba de infusión. Los efectos secundarios más frecuentes son dolor mandibular, cefalea, náuseas, enrojecimiento cutáneo, diarrea que están relacionados con la dosis y suelen ser aceptablemente tolerados. El mayor riesgo lo supone la sepsis relacionada con el catéter (0,1-0,6/paciente y año). También pueden llevar a peligro para la vida el fallo de la bomba o la deslocalización del catéter.

Teprostiniil

Análogo sintético de la prostaciclina, con vida media entre dos y tres horas por lo que se puede administrar por vía subcutánea en infusión continua. Existe un ensayo clínico controlado sobre 470 pacientes en el que se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio, eventos clínicos y parámetros hemodinámicos. En el 85% de los casos se produce dolor local en el punto de infusión, con lo que se debe disminuir la dosis y lleva hasta en un 8% a la interrupción del tratamiento. Puede ser utilizado por vía intravenosa. Pacientes que han tenido complicaciones graves con epoprostenol pueden ser tratados con esta sustancia.

Iloprost inhalado

Es un análogo de la prostaciclina con vida media de 20 minutos que se administra por vía inhalada. Existe un ensayo controlado con 207 pacientes en los que se observó una mejoría en el test de la marcha de los 6 minutos y de la clase funcional de la NYHA. El mayor inconveniente proviene de su vida media corta por lo que debe inhalarse entre 6 y 12 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son la tos y los síntomas ligados a la vasodilatación sistémica que produce. También puede ser administrado por vía intravenosa.

Beraprost

Es el único análogo de la prostaciclina oral que se utiliza. Alcanza su pico de concentración sérica en 30 minutos y tiene una vida media de 40 minutos. La dosis utilizada suele ser de 80 mg cuatro

veces al día. Hay ensayos controlados en los que se ha demostrado un aumento de la capacidad de ejercicio en pacientes con la forma primaria de HAP, que no fue mantenida más allá de los primeros 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes son los ligados a la vasodilatación sistémica que produce.

Antagonistas de los receptores de la endotelina-1 (ERA)

La endotelina 1 activa receptores ETA, que causan vasoconstricción y proliferación vascular y ETB, que produce un aclaramiento de la endotelina y aumenta la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales.

Bosentan

Es un antagonista dual de los receptores de la endotelina y se administra por vía oral. Existen ensayos clínicos controlados en los que se demuestra una mejoría de la capacidad de ejercicio, de las variables hemodinámicas, y de la clase funcional a largo plazo en pacientes con HAP primaria y con esclerodermia. Se han publicado estudios en pacientes en clase funcional II. Es metabolizado en el hígado y puede producir un aumento de la ALT, dosis dependiente. Con las cantidades utilizadas, 125 mg dos veces al día, se produce una elevación hasta 8 veces de la ALT en entre un 3 y un 7% de los pacientes. Se recomienda un control mensual de las enzimas hepáticas. No se han detectado lesiones hepáticas permanentes o fallo hepático en más de 12.000 pacientes tratados con esta sustancia. También se ha utilizado en niños y en pacientes con síndrome de Eisenmenger.

Sixtasentan y ambrisentan

Bloqueadores selectivos del receptor de la endotelina 1 ETA, mientras mantiene los efectos positivos de los receptores ETB. Ya existen estudios amplios con estas drogas que demuestran su efectividad aunque parece que también pueden producir hepatitis.

Inhibidores de la fosfodiesterasa V

El sildenafil produce un efecto vasodilatador, mejorando la actividad del óxido nítrico endógeno.

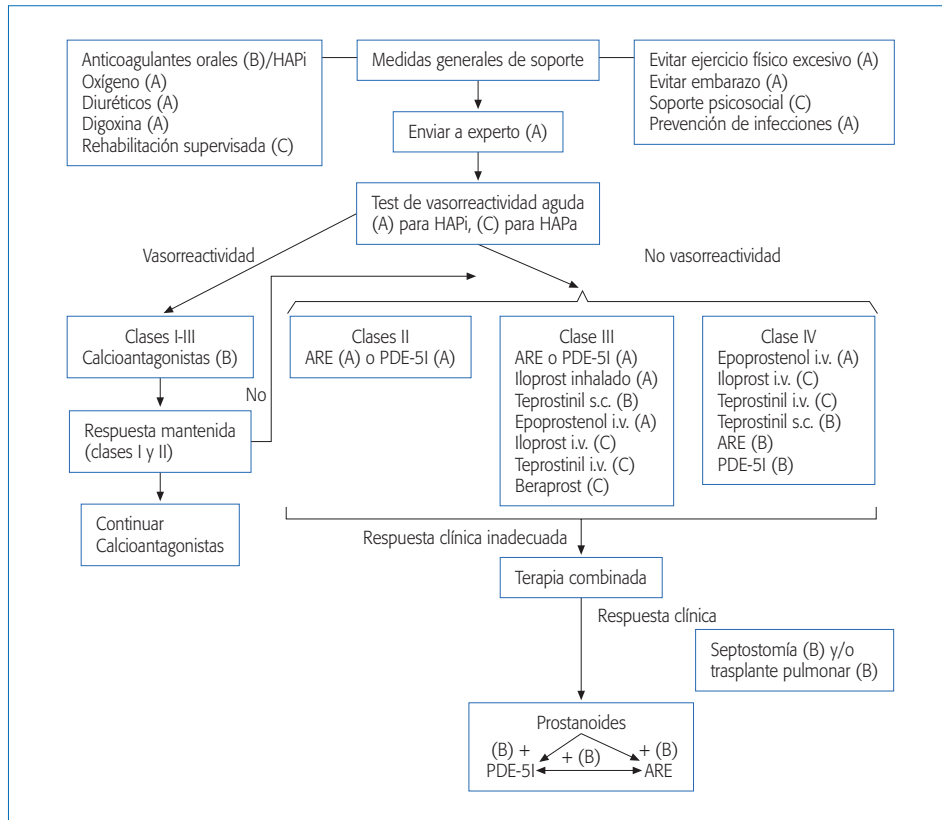


Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la hipertensión pulmonar. Entre paréntesis, nivel de evidencia. ARE: antagonistas de los receptores de endotelina; PDE-5I: inhibidores de la fosfodiesterasa; HAPi: HAP idiopática; HAPa: HAP asociada a conectivopatías, fármacos. Respuesta clínica inadecuada: aumentar clase funcional o mantenerse en la misma con deterioro hemodinámico en reposo, test de la marcha < 350 m.

no, a través del GMP-c, impidiendo la ruptura de éste por la fosfodiesterasa V. Existen algunos ensayos controlados a dosis de 20 mg/8 h donde se demuestra su eficacia en la mejoría de parámetros cardiovasculares y capacidad de ejercicio. Existen estudios en marcha para valorar su efecto aditivo a otros tratamientos. El tadalafilo es otro inhibidor con mayor potencia y existen estudios en curso.

Óxido nítrico

Vasodilatador endógeno, que relaja la musculatura lisa vascular.

Se administra por vía inhalada. No existen estudios de uso continuado.

Terapia combinada

Es una posibilidad atrayente ya que los distintos fármacos actúan por mecanismos diferentes. La adición de bosentan o sildenafil a terapias ya existentes parece que mejora los parámetros de efectividad y ya han aparecido estudios con peso para afirmarlo. Aunque en este momento no se dispone de información sobre la combinación más efectiva, se considera indicada la terapia combinada si con monoterapia no se consigue un aceptable control de la enfermedad (Figura 5).

Indicaciones de cirugía

Los pacientes en clases III y IV y aquellos que tienen mal pronóstico a pesar del tratamiento médi-

co deben ser referidos para evaluación de trasplante bipulmonar (TB) o cardiopulmonar (TCP) (evidencia A-B). Otra posibilidad es considerar la septostomía atrial (evidencia C). En los casos de HAP con tromboembolismo crónico que sean catalogados de operables el procedimiento de elección es la tromboendarterectomía (evidencia B). En adultos con lesiones congénitas simples el tratamiento consistiría en su reparación y TB (evidencia C), si las lesiones son complejas habría que realizar el TCP.

Hipertensión pulmonar en pacientes con patología respiratoria

En los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño, el tratamiento debe ser CPAP o ventilación no invasiva y, si hiciera falta, añadir oxigenoterapia. Los pacientes con EPOC raramente tienen cifras de presión arterial pulmonar por encima de 50 mmHg, si esto ocurre habrá que valorar si existen otras enfermedades asociadas. El diagnóstico mediante ecocardiografía de HAP, es muchas veces poco fiable, sobreestimando las cifras en más del 50% de los casos. Aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada no hay estudios que hayan avalado de forma clara el uso de nuevos fármacos, incluso pueden ser perjudiciales. Hay algunos estudios, en los que el uso de análogos de la prostaciclina y sildenafil mejoran a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que tienen HAP.

Tratamiento en otras formas de hipertensión arterial pulmonar

Superponible a la HAP idiopática en: asociada a enfermedades del tejido conectivo y a cardiopatías congénitas (evidencia A) y en la inducida por tóxicos.

En la asociada al VIH, puede ir bien la terapia estándar y la terapia antirretroviral de alta actividad.

En la hipertensión portopulmonar existen problemas con los calcioantagonistas y con bosentan y epoprostenol. Se puede valorar el mononitrato de isosorbide en los respondedores (D) y el iloprost en los no respondedores (D).

La enfermedad venooclusiva y en la hemangiomas capilar pulmonar, pueden presentar

edema pulmonar con el tratamiento; el trasplante pulmonar se considera el tratamiento de elección.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar tromboembólica se establece por la presencia de fenómenos trombóticos pulmonares e HP tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. En estos pacientes es preciso determinar si las lesiones trombóticas tienen una localización proximal o distal. Para ello la prueba radiológica de referencia es la angiografía pulmonar selectiva. En la enfermedad tromboembólica crónica proximal la tromboendarterectomía es el tratamiento de elección y en la distal se puede valorar el bosentan o sildenafil.

En los pacientes con HP asociada a cardiopatía izquierda (30-40%) y que es la forma más frecuente de HP, la elevación de la PSAP en el ecocardiograma no constituye por sí misma una indicación de estudio hemodinámico. El cateterismo derecho se realizará cuando haya dudas diagnósticas sobre si la HP detectada en el ecocardiograma es HAP (HP precapilar) o HP asociada con enfermedad cardíaca izquierda (HP poscapilar), generalmente pacientes con función sistólica normal y únicamente disfunción diastólica del ventrículo izquierdo. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente ya que no se han objetivado claramente beneficios del tratamiento específico.

SEGUIMIENTO

Se recomienda valoración de la situación funcional y tolerancia al ejercicio a los tres meses de iniciar el tratamiento, ya que es predictivo de la evolución a largo plazo. Son indicadores de respuesta favorable el alcanzar una clase I-II, recorrer más de 380 m en el test de 6 minutos y un consumo pico de oxígeno mayor de 10 ml/kg/min. Se recomienda repetir ecocardiografía cada 6 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubin LJ. American College of Chest Physicians. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 1S-91S.
2. Faber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease: Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1655-65.

3. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Drug therapy: Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
4. Galic 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: 1s-90s.
5. Olceswski H, Simonneau G, Galie N. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322s-9s.
6. Rubin LJ, Badesch D, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
7. Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of tprostiniil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-4.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized double-blind placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
9. Badesch D, Abman S, Simonneau G, Rubin LJ, Laughlin V. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension*: Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28.
10. Barberà JA, Escribano P, Morales P et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 87-99.
11. Stolz D, Rash H, Lnka A et al. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-28.
12. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 1371-85.