

NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX

Dirigir correspondencia a: Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir y Dra. Mayra Edith Mejía Ávila, Editor y Co-Editora de la Revista Neumología y Cirugía de Tórax, de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax. Amsterdam No. 124 3er Piso, CP 6170, México, D.F. Tel: (52) 5211-2350, Fax: (52) 5211-2353. Correo electrónico: moralesjaime@usa.net smnct@prodigy.net.mx

MESA DIRECTIVA 2005-2007

Dr. José Felipe Villegas Elizondo
Presidente

Dr. Octavio Narváez P.
Vicepresidente

Dr. Adrián Rendón
Secretario

Dr. Juan O. Galindo G.
Tesorero

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir
Editor de la Revista

Dra. Mayra Edith Mejía Ávila
Editora Asociada de la Revista

Dr. Andrés Palomar Lever
*Representante ante el Consejo
Nacional de Neumología, A.C.*

Dr. Julio Sandoval Zárate

*Departamento de Cardiopulmonar Instituto Nacional
de Cardiología Ignacio Chávez
Editor Huésped*

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir

*Departamento de Neumología Instituto Nacional
de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Editor Huésped*

CONSEJO EDITORIAL

NACIONAL

Dr. Raúl Cicero Sabido
*Hospital General de México,
México, D.F.*

Dr. Juan Galindo Galindo
Monterrey N.L.

Dr. Moisés Selman Lama
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dr. Raúl Sansores Martínez
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dr. Guillermo Domínguez Cherit
INCMNSZ, México, D.F.

Dr. Lorenzo Pérez Fernández
*Instituto Nacional de Pediatría,
México, D.F.*

Dra. Luz Audina Mendoza Topete
*Centro Médico de Occidente,
Guadalajara, Jalisco.*

Dr. Gerardo F Rico Méndez
*Instituto Mexicano del Seguro Social,
México, D.F.*

Dr. Celso García Espinosa
*Universidad Nacional Autónoma de
México, México, D.F.*

Dr. Roberto Mejía Alfaro
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dra. Virginia Novelo Retana
*Hospital General de México,
México, D.F.*

Dr. Julio Sandoval Zárate
*Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez" México, D.F.*

Dr. Rogelio Pérez Padilla
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dra. Rocío Chapela Mendoza
*Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias, México, D.F.*

Dr. Patricio Santillán Doherty
INCMNSZ, México, D.F.

Dr. León Green S
*Hospital General de México,
México, D.F.*

Dr. Alfredo Rafael Pérez Romo
*Hospital General de México,
México, D.F.*

INTERNACIONAL

Alejandro C. Arroliga M.D.
*Professor of Medicine Head,
Section of Critical Care Medicine
The Cleveland Clinic, USA*

Dr. Carlos M. Luna
*Profesor Adjunto de Medicina Interna
Presidente de la Asociación
Latinoamericana del Tórax
(ALAT) 2004-2006 Argentina*

Dr. Alvaro Undurraga Pereira
*Jefe del Servicio Médico Quirúrgico
del Instituto Nacional de Tórax
de Santiago de Chile, Chile*

Dr. Carlos Rodrigo
*Director del Departamento
de Medicina Crítica
Asociación Española
Primera de Socorros Mutuos
Montevideo, Uruguay*

Dr. Antonio Anzueto
*Profesor de Medicina,
División de Enfermedades
Pulmonares y Cuidado Crítico.
Universidad de Texas,
Centro Médico de San Antonio.
Jefe de la Sección de Pulmonar.
Centro de Veteranos del Sur
de Texas San Antonio,
Texas. EUA*

Dr. Joan Albert Barberá Mir
*Profesor Asociado,
Facultad de Medicina,
Universidad de Barcelona
Coordinador de Investigación-Institut
Clinic del Torax
Hospital Clinic de Barcelona
Consultor, Servei de Pneumologia
Hospital Clinic de Barcelona. España*

Dr. Jorge A. Cuadra C.
*Secretario de la Asociación
Nicaragüense de Neumología
Profesor de Fisiología y Medicina
Universidad Nacional Autónoma
de Nicaragua, Nicaragua*

Imagen de la portada: Fístula arteriovenosa pulmonar compleja, reconstrucción de angiotac pulmonar. Cortesía de la Dra. María de los Angeles Gómez-Almazán. Hospital de alta especialidad "Dr. Juan Graham Casaus", SSA. Villahermosa, Tabasco.

La Revista Neumología y Cirugía de Tórax es el Órgano Oficial de la Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, se publica trimestralmente. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) se hallan reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericana e Internacional de Derechos de Autor. Reserva de derechos N. 04-2006-10161444900-102 Todos los Derechos Reservados © 1985. Registro de Publicación Periódica No. 010196 autorizado por SEPOMEX. La responsabilidad intelectual de los artículos y fotografías firmados reierte a sus autores.

Certificados de licitud de título y contenido Nos. 6331 y 5011 respectivamente. Arte, diseño, composición tipográfica, proceso fotomecánico, impresión y distribución por **Graphimedic, S.A. de C.V.** Tels: 8589-8527 al 31. E-mail: emyc@medigraphic.com

En internet indizada y compilada en Medigraphic-Artemisa: www.medigraphic.com/neumología www.smnct.org.mx



Contenido

Editorial	
Hipertensión arterial pulmonar: Evidencias e incertidumbres	S3
<i>Joan Albert Barberà</i>	
Biopatología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática	S6
<i>Edgar G Bautista Bautista, Luis Efrén Santos, José Luis Hernández</i>	
Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar	S19
<i>María de Jesús R Rosas Romero, Ricardo Campos Cerda, Jaime Eduardo Morales Blanhir</i>	
Proceso diagnóstico en la hipertensión arterial pulmonar	S28
<i>Jaime Eduardo Morales Blanhir, Ricardo Campos Cerda, María de Jesús R Rosas Romero</i>	
Test de reactividad vascular pulmonar	S43
<i>Julio César Robledo Pascual, María de Jesús R Rosas Romero, Ricardo Campos Cerda, Jaime Eduardo Morales Blanhir</i>	
Evaluación funcional en la hipertensión arterial pulmonar	S51
<i>Carmen Hernández Cárdenas, Roberto Mejía Alfaro, María de Jesús R Rosas Romero, Ricardo Campos Cerda, Jaime Eduardo Morales Blanhir</i>	
Manejo médico y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar	S58
<i>Tomás Pulido Zamudio, Erick Domínguez Cano, Karina del Valle Zamora</i>	
Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía	S68
<i>Julio Sandoval Zárate, Arturo Carrillo, Julio Córdova, I María Luisa Martínez Guerra</i>	

Contents

Editorial	
Pulmonary arterial hypertension: Evidence and doubts	S3
<i>Joan Albert Barberà</i>	
Pathobiology of the idiopathic pulmonary arterial hypertension	S6
<i>Edgar G Bautista Bautista, Luis Efrén Santos, José Luis Hernández</i>	
Clinical classification of pulmonary arterial hypertension	S19
<i>María de Jesús R Rosas Romero, Ricardo Campos Cerda, Jaime Eduardo Morales Blanhir</i>	
Diagnostic approach in pulmonary arterial hypertension	S28
<i>Jaime Eduardo Morales Blanhir, Ricardo Campos Cerda, María de Jesús R Rosas Romero</i>	
Vascular pulmonary reactivity test	S43
<i>Julio César Robledo Pascual, María de Jesús R Rosas Romero, Ricardo Campos Cerda, Jaime Eduardo Morales Blanhir</i>	
Cardiopulmonary evaluation in pulmonary arterial hypertension	S51
<i>Carmen Hernández Cárdenas, Roberto Mejía Alfaro, María de Jesús R Rosas Romero, Ricardo Campos Cerda, Jaime Eduardo Morales Blanhir</i>	
Medical and pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension	S58
<i>Tomás Pulido Zamudio, Erick Domínguez Cano, Karina del Valle Zamora</i>	
Non pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension surgical and invasive alternatives	S69
<i>Julio Sandoval Zárate, Arturo Carrillo, Julio Córdova, I María Luisa Martínez Guerra</i>	



Hipertensión arterial pulmonar: Evidencias e incertidumbres

Joan Albert Barberà¹

En los últimos años hemos asistido a un cambio espectacular en las opciones disponibles para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. La forma idiopática o primaria de la misma ha pasado de ser una enfermedad incurable a otra con varias alternativas de tratamiento, que han demostrado ser eficaces tanto en términos de sintomatología como de supervivencia. El cambio más destacable ha sido el incremento en la supervivencia de los pacientes tratados con los nuevos fármacos que ha pasado del 68 y 57%, al 1º y 2º año, respectivamente, en los años 80,¹ a cifras que oscilan alrededor del 95% en el primer año, y del 90% en el segundo.^{2,3} Esta mejoría en la supervivencia de pacientes con una enfermedad extremadamente grave no es casual, sino que obedece a los notables avances que ha habido en el conocimiento de la biopatología del proceso, y a los esfuerzos llevados a cabo para realizar estudios multicéntricos con un número de pacientes suficiente para generar evidencia firme en ensayos clínicos controlados.

El avance más radical, que a la larga ha conducido al mejor tratamiento de la enfermedad, ha sido la identificación de la célula endotelial como elemento clave de la homeostasis vascular. Los experimentos de Furchgott y Zawadzki publicados en 1980⁴ en los que se demostró que la célula endotelial produce sustancias que son necesarias para que se produzca la relajación vascular, han constituido la base sobre la que se ha asentado el conocimiento actual de la biopatología de la hipertensión pulmonar y sistémica. Hoy día sabemos que la alteración inicial de la hipertensión pulmonar se produce en la célula endotelial, que ejerce un importante papel en la regulación del tono vascular y el control del crecimiento celular en la pared de los vasos, a través de la síntesis de varias

moléculas.⁵ Cuando existe disfunción endotelial disminuye la síntesis de las moléculas que ejercen acción vasodilatadora y a la vez controlan la proliferación celular, como el óxido nítrico y la prostaciclina, mientras que aumenta la producción de tromboxano y de endotelina-1, cuya acción es la opuesta, aumentan el tono vascular y estimulan el crecimiento celular.⁶ El desequilibrio entre estos mediadores de síntesis endotelial, junto con la acción de otras moléculas reguladoras, como los factores de crecimiento, contribuyen a la vasoconstricción y a la proliferación fibromuscular que ocurre en las arterias pulmonares.⁵ Además de estos trastornos funcionales, las células endoteliales pueden sufrir cambios en sus características genéticas que dan lugar a su expansión monoclonal.⁷ El reconocimiento de la célula endotelial y de los mediadores que ésta sintetiza como elementos clave en la patogénesis de las alteraciones de la hipertensión pulmonar ha comportado un nuevo enfoque en el diseño de las estrategias terapéuticas, dirigidas actualmente a subsanar la disfunción endotelial en vez del enfoque anterior, dirigido a reducir el tono vascular. Más recientemente, esta estrategia se ha diversificado y en base a observaciones con inhibidores de factores de crecimiento como imatinib,⁸ hoy día se están diseñando estrategias basadas en el empleo de fármacos que hasta ahora sólo se habían utilizado en el tratamiento de neoplasias.

Con sorprendente celeridad los conocimientos adquiridos en el laboratorio y en ensayos clínicos han tenido impacto directo en la práctica asistencial, tanto en los aspectos diagnósticos como terapéuticos. Así, en el *3rd World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension*, celebrado en Venecia en junio de 2003, se adoptó una nueva clasificación de los procesos que cursan con hipertensión pulmonar agrupándolos en cinco categorías, de acuerdo con los mecanismos biopatológicos y fisiopatológicos, y la forma de presentación clínica.⁹ Esta clasificación tiene un notable interés clínico, ya que la agrupación de procesos diferenciados, pero que poseen mecanismos comunes, comporta que el diagnóstico y tratamiento de los procesos incluidos dentro de una misma categoría sea análogo.¹⁰

¹ Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. España.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. J.A. Barberà. Servicio de Neumología, Hospital Clínic. C/Villarroel, 170. 08036 Barcelona, España. Tel. 3493-2275747; fax 3493-2275455 E-mail: jbarbera@clinic.ub.es

Desde el punto de vista terapéutico donde más avances se han registrado en los últimos años ha sido en el tratamiento de la hipertensión pulmonar de tipo arterial, tanto en su forma idiopática como en algunas de las formas asociadas a otros procesos. Estos avances responden a los resultados de los ensayos clínicos multicéntricos controlados, que han proporcionado bases científicas sólidas para determinar la eficacia y la seguridad de nuevos fármacos dirigidos específicamente al tratamiento de la hipertensión pulmonar. Los nuevos antihipertensivos pulmonares actúan corrigiendo el desequilibrio entre mediadores de síntesis endotelial y, presumiblemente, ejercen una acción antiproliferativa que atenúa el remodelado de la pared vascular. Hoy día existen tres familias de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP): los análogos de la prostaciclina (prostanoides), los antagonistas de los receptores de la endotelina y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Estos fármacos actúan sustituyendo o promoviendo la acción de agentes de síntesis endotelial con acción vasodilatadora, que también inhiben la proliferación celular, como prostaciclina u óxido nítrico; o bien inhiben la acción de agentes de síntesis endotelial con acción opuesta, como la endotelina.

La evidencia científica aportada por los estudios multicéntricos controlados con estos nuevos fármacos ha servido para reelaborar y actualizar las guías de práctica clínica de sociedades internacionales como el *American College of Chest Physicians*¹¹ y la *European Society of Cardiology*,¹² que a su vez sirven de referencia para las guías clínicas nacionales, adecuadas a las características específicas de cada país.

Si bien la información científica disponible es abundante, y los logros obtenidos en la mejoría de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes innegables, todavía quedan numerosas incertidumbres por resolver.

El espectro clínico de los pacientes incluidos en los estudios multicéntricos ha sido variado. La mayoría de los pacientes estudiados estaban en clase funcional III de la clasificación NYHA-WHO, siendo variable el número de pacientes en clase funcional II ó IV. Por dicho motivo, las autoridades reguladoras han aprobado el uso de los nuevos fármacos mayoritariamente en clase funcional III, considerando insuficiente la información disponible sobre el tratamiento de fases más precoces de la enfermedad (clase funcional I ó II). En el momento de escribir estas líneas ha concluido un ensayo clínico realizado exclusivamente en pacientes en clase funcional II, cuyos resultados aportarán luz sobre este aspecto. De todos modos, todavía tardaremos algún tiempo en conocer cuál es el impacto real en la historia natural de la enfermedad cuando el tratamiento de la misma es en sus fases más precoces.

Otro aspecto que desconocemos es la eficacia comparativa de los distintos fármacos en régimen de monoterapia, dado que no se han realizado estudios en este sentido. Por otro lado, aunque intuitivamente puede parecer que el empleo de combinaciones de fármacos que actúan por vías distintas aportará mejores resultados que cada uno de ellos en régimen de monoterapia, todavía existen pocas evidencias disponibles sobre la seguridad y eficacia del empleo de combinaciones de fármacos en estudios controlados. De hecho, al día de hoy sólo existen dos publicaciones que hayan abordado esta cuestión de forma rigurosa, mediante estudios controlados y aleatorizados. En una de ellas la combinación de fármacos no aportó mejores resultados que la monoterapia,¹³ en la otra la combinación sí fue más eficaz tanto en términos clínicos como hemodinámicas.¹⁴ Afortunadamente, actualmente están en curso diversos ensayos clínicos controlados que permitirán establecer con base firme la aplicabilidad clínica de los tratamientos combinados.

Los ensayos clínicos multicéntricos efectuados hasta la actualidad se han realizado principalmente en pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo.¹⁵ Sólo en algunos de ellos se han incluido pacientes con HAP asociada a cardiopatía congénita, infección por VIH, o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. Los datos conocidos indica que la respuesta terapéutica es mejor en los pacientes con HAP idiopática que en las formas asociadas,¹⁶ por lo que persiste la duda de cuál es el mejor régimen terapéutico de estas formas asociadas. Un ejemplo paradigmático lo constituyen los pacientes con hipertensión portopulmonar, que han sido excluidos de todos los ensayos terapéuticos con los nuevos fármacos,¹⁵ y para quienes no existen buenas opciones terapéuticas.

Por último, tampoco sabemos si los nuevos fármacos antihipertensivos pulmonares también podrían ser eficaces en las formas de hipertensión pulmonar secundarias a cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria crónica.

En definitiva, a pesar de los importantes cambios registrados en el tratamiento de algunas formas de hipertensión pulmonar, que han redundado en una notable mejoría en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, todavía persisten grandes incertidumbres. Como siempre ocurre en investigación: cuanto más se conoce, más evidente resulta lo que todavía se ignora.

REFERENCIAS

1. 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: 343-349.

2. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie N et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
3. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jais X, Simonneau G. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589-595.
4. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
5. Voelkel NF, Tuder RM. Severe pulmonary hypertensive diseases: a perspective. *Eur Respir J* 1999; 14: 1246-1250.
6. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995; 8: 2129-2138.
7. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tuder RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1998; 101: 927-934.
8. Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 1412-1413.
9. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S5-S12.
10. 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: S81-S88.
11. Rubin LJ. Executive summary. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 4S-6S.
12. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
13. 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: 353-359.
14. 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: 1257-1263.
15. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevielle P, Haworth S, Higenbottam T et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-2278.
16. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.



Biopatología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática

Edgar G Bautista Bautista,¹ Luis Efrén Santos,¹ José Luís Hernández¹

RESUMEN. El conocimiento bio-patológico actual de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), se sustenta en los hallazgos patológicos de la enfermedad descritos hace más de 30 años, consistentes en importantes alteraciones morfológicas y funcionales de células endoteliales, células del músculo liso vascular pulmonar (CMLVP) y de la propia adventicia. El concepto fisiopatológico de la HAPI centrado en vasoconstricción ha cedido su lugar al de un endotelio vascular entendido como un complejo formador de una innumerable cantidad de sustancias con propiedades vasoactivas, antitrombóticas y antiproliferativas, cuyo desequilibrio favorece la aparición de vasoconstricción, trombosis y proliferación celular anormal. Es en base a estos conceptos que en la actualidad se considera a la HAPI como una enfermedad con carácter angioproliferativo.

Palabras clave: Patobiología, hipertensión arterial pulmonar idiopática, células endoteliales, células de músculo liso vascular, proliferación vascular.

ABSTRACT. Actual knowledge from cellular and molecular pathobiology of idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) initially derived from pathological findings described more than thirty years ago. However, it is recognized now that pulmonary arterial obstruction observed at IPAH it is a multifactor problem characterized by abnormal vasoconstriction and out of control proliferation from endothelial cells, smooth muscle vascular cells and altered metabolism at extra cellular matrix an adventitia causing an altered lung vascular remodeling as the hallmark of IPAH pathogenesis.

Key words: Pathobiology; idiopathic pulmonary arterial hypertension, endothelial cells, smooth muscle vascular cells, vascular proliferation.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento biológico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha evolucionado desde las descripciones iniciales de los hallazgos patológicos hasta su concepción actual como una enfermedad con carácter angioproliferativo y un sustrato genético muy importante. Los hallazgos patológicos de la enfermedad descritos hace más de 50 años, confinados a la información obtenida de laminillas teñidas con hematoxilina y eosina ha evolucionado significativamente, la incorporación de técnicas para la detección de proteínas y antígenos por diferentes métodos como la inmunohistoquímica, hibridación *in situ* de ácido ribonucleico mensajero (RNA-m) y estudios de biología molecular espe-

cíficos de estructuras celulares. Además, los avances en la genética han abierto el horizonte de la patogénesis y con ello el tratamiento de esta enfermedad, es ahora cuando el sustrato biológico y patológico de la enfermedad han adquirido una relevancia insospechable conceptualizando ahora a la circulación pulmonar como una compleja y extensa red endotelial capaz de sintetizar un gran número de sustancias con propiedades vasoactivas, antitrombóticas y antiproliferativas, las cuales forman parte esencial en el mantenimiento del tono vascular y aún más importante en los mecanismos homeostáticos celulares de crecimiento, proliferación, reparación y apoptosis, los cuales al verse alterados ocasionan un comportamiento anormal consistente en vasoconstricción, proliferación desorganizada y muerte celular descontrolada ocasionando graves alteraciones morfológicas y funcionales en el propio endotelio, en las células del músculo liso vascular pulmonar (CMCVP), en la matriz extracelular y en la adventicia.

Patología

El estudio patológico de la hipertensión arterial pulmonar en los años de 1900 es resultado del interés clínico en pacientes con cianosis y crecimiento del corazón dere-

¹ Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Edgar G Bautista Bautista

Departamento de Cardiopulmonar

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano

Núm. 1. Colonia Sección XVI, Tlalpan 14080. México D.F. México

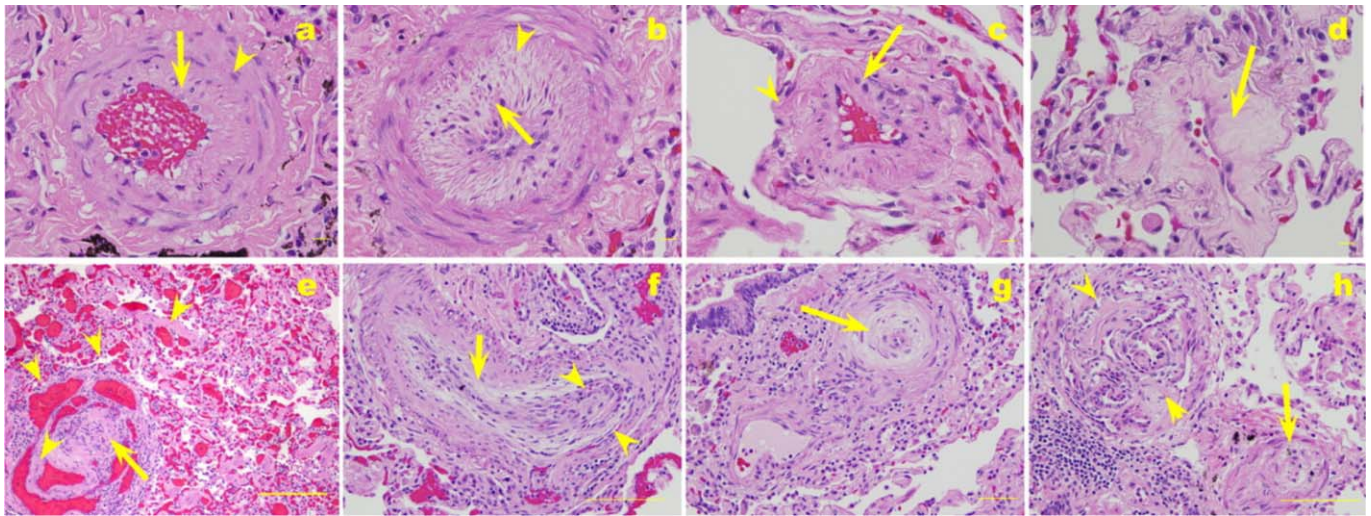
Correo electrónico: bauegd@cardiologia.org.mx

cho, incluso del interés de la afección vascular en pacientes con sífilis, un culpable popular de enfermedades vasculares en aquellos tiempos. Así, los intentos tempranos por identificar las lesiones presentes en el lecho vascular de pacientes con enfermedades cardíacas posiblemente congénitas condujo al conocimiento de las lesiones en la capa íntima de los vasos.

Heath y Edwards en 1958,¹ dieron a conocer una serie de alteraciones patológicas en el lecho vascular pulmonar (LVP) encontradas en el estudio de 67 pacientes con cardiopatía congénita, en dicha clasificación se describen 6 grados que

son: (I) Hipertrofia de la capa media en pequeñas arterias musculares (que afecta particularmente arterias de pequeño calibre < 200 μm en pacientes con HAP idiopática).²

(II) Proliferación celular progresiva y engrosamiento de la capa íntima con disminución de su calibre, (III) Oclusión progresiva con fibrosis de la íntima, (IV) Dilatación anormal de arterias musculares por atrofia de la media y aparición de lesiones plexiformes, (V) Adelgazamiento y fibrosis de la media superpuesto con numerosas lesiones plexiformes y finalmente el grado (VI) representado por necrosis fibrinoide (*Figuras 1 y 2*).



- a) Hipertrofia medial con engrosamiento de la íntima en hojas de cebolla, grado I
- b) Proliferación y engrosamiento de la íntima con lámina elástica interna de bordes irregulares, grado II
- c) Muscularización periférica de una arteria pulmonar pequeña pre-capilar
- d) Arteria pulmonar periférica con engrosamiento de la íntima por colágena e y h) Lesión plexiforme, grado IV
- f) Sección longitudinal de una arteria Pulmonar con distribución concéntrica
- g) Lesión concéntrica con oclusión progresiva de la intima, grado III

Modificado de Zaiman Ari, Fijalkowska I, Hassoun and Tuder R. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33: 425-431.

Figura 1. Patología de la hipertensión arterial pulmonar idiopática.

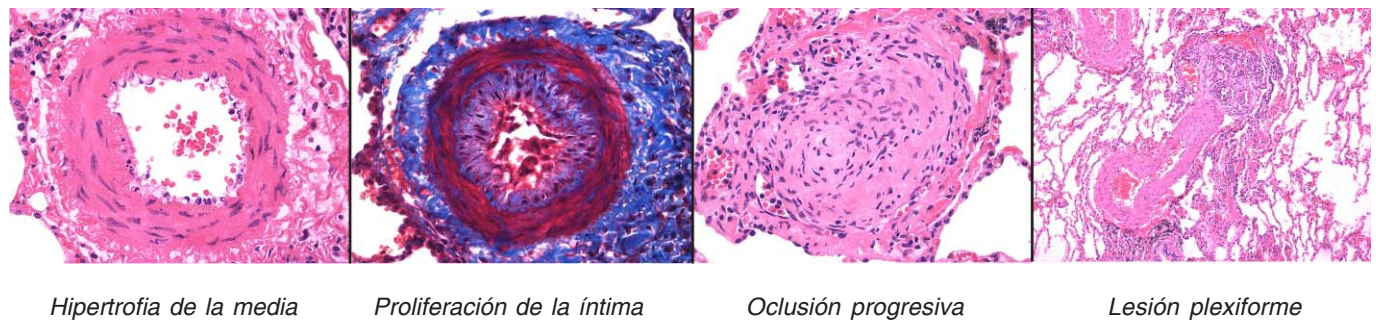


Figura 2. Patología de la HAP idiopática. Cortesía del Dr. Alberto Aranda Fraustro Departamento Patología, INCICH.

Posteriormente, Reid³ y colaboradores describieron anomalías cuantitativas en la estructura de las arterias pulmonares asociadas con hipertensión arterial pulmonar secundaria a cardiopatía congénita. Estas alteraciones fueron descritas como: Extensión anormal del músculo liso a arterias periféricas de menor calibre (grado A), hipertrofia de la media en arterias pulmonares e incremento del grosor de la íntima (grado B) y disminución en el número de vasos distales (grado C).

Patogénesis y biología patológica de la hipertensión arterial pulmonar situación actual

La biopatología de la HAP es el estudio de los mecanismos íntimos de daño vascular en esta entidad. En este capítulo vamos a señalar y analizar con detalle los conceptos más importantes obtenidos hasta la actualidad.

1. La vasoconstricción pulmonar es un componente temprano en HAP y se debe a:
 - a. Disfunción de canales de potasio
 - b. Expresión anormal de los canales de potasio
 - c. Desequilibrio de vasodilatadores – vasoconstrictores
2. La proliferación celular contribuye a los cambios estructurales de remodelado de la circulación pulmonar e incluye:
 - a. Proliferación anormal de las CMLVP, lo cual es una característica patológica de la HAP, esta proliferación *in vitro* se presenta sólo en presencia de serotonina o suero pero no de otros factores de crecimiento comunes.
 - b. Proliferación anormal de células endoteliales con carácter monoclonal
3. Los cambios fenotípicos en células endoteliales y CMLVP se relacionan a alteraciones genéticas principalmente:
 - a. Mutaciones del gen receptor II de proteínas morfogénicas (BMPR-II)
 - b. Polimorfismos del gen que codifica a la serotonina (5HT) y al transportador de la serotonina (5-HTT).⁴
4. Las proteínas de la matriz extracelular y el remodelado de la misma juegan un papel fundamental en el remodelado del LVP en HAP, los factores involucrados son:
 - a. Elastasas y metaloproteinasas de la matriz extracelular que controlan el remodelado de la matriz extracelular, la migración celular y el crecimiento.
5. La apoptosis contribuye significativamente al remodelado del LVP en HAP, el principal argumento a esta hipótesis es que a nivel experimental la apoptosis de células endoteliales ocasiona remodelado del LVP.

6. La interacción de plaquetas circulantes y células inflamatorias con la pared del vaso contribuye al remodelado del LVP.
7. La tensión de rozamiento (shear stress). La hemodinámica pulmonar alterada a través de fuerzas mecánicas ejercidas en la pared vascular puede influenciar el proceso de remodelado del LVP como se observa en las cardiopatías congénitas.

VASOCONSTRICCIÓN

La descripción de Euler y Liljestrand del fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica⁵ (VPH) puso al descubierto la posibilidad, de que un estímulo en este caso la hipoxia pudiera inducir vasoconstricción pulmonar, más aún que dicho efecto fuera reversible. Sumado a los hallazgos patológicos y basados en este concepto, años más tarde se especuló acerca de la vasoconstricción pulmonar como causa directa del incremento anormal y sostenido en la presión pulmonar, de las resistencias vasculares pulmonares y como mecanismo patogénico de hipertensión arterial pulmonar. La VPH ha sido objeto de intensa investigación desde hace mucho tiempo y fue en este modelo experimental donde se observó que la hipoxia aguda inhibe la corriente de potasio por disfunción de los canales de potasio dependientes de voltaje (Kv) como mecanismo contribuyente de la vasoconstricción anormal y sostenida observada en pacientes con HAP idiopática.⁶

ENDOTELIO

El concepto fisiopatológico de la HAP idiopática centrado en vasoconstricción y remodelado hipóxico se ha modificado sustancialmente al de una enfermedad con carácter angioproliferativo, parte de este cambio inició con observaciones muy cuidadosas en las lesiones plexiformes, de las que resaltan las siguientes: La alteración del fenotipo celular en pacientes con HAP idiopática como una de las causas de proliferación anormal del propio endotelio y de las CMLVP, así como el carácter monoclonal de esta proliferación en las células endoteliales comparado al de pacientes con HAP secundaria cuya proliferación de células endoteliales es policlonal.⁷ Es esta observación la que permite considerar a la HAP idiopática como una verdadera neoplasia vascular.

Así mismo, el estudio de los mecanismos de regulación del tono vascular pulmonar condujeron a la identificación de una gran cantidad de sustancias vasoactivas y factores de crecimiento así como su expresión en la circulación pulmonar, de las primeras, las más relevantes: prostaciclina (PGI₂), tromboxano A₂ (TXA₂), óxido nítrico (NO), endotelina (ET-1) y serotonina (5-HT) aun-

que existen otras no tan extensamente explorados ello no demerita su importancia, entre ellos están: Angiotensina III, péptido natriurético auricular (ANP), péptido natriurético ventricular (BNP), adrenomedulina (AM) y el péptido vasoactivo intestinal (VIP).

De los factores de crecimiento podemos citar: los factores inducidos por hipoxia 1α y 2α (HIF- 1α y HIF- 1β), el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) el factor de crecimiento endotelial (VEGF), el factor transformador de crecimiento beta (TGF β), el factor beta de crecimiento derivado de los fibroblastos (FGF), factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento básico derivado de las plaquetas (PDGF).

Estos factores de crecimiento a pesar de haber sido descritos desde hace ya algún tiempo, han adquirido una gran relevancia recientemente por su profundo efecto sobre la proliferación celular y los mecanismos de apoptosis que más adelante revisaremos con detalle (*Cuadro 1*).

Mientras que el comportamiento de la célula endotelial está más o menos caracterizado, los mecanismos de patogénesis no se han aclarado del todo, se conocen múltiples factores que pueden inducir la activación de estos cambios a diferentes niveles. Incluida en esta lista

están: Tensión de rozamiento endotelial, mutación genética (BMPR-II), autoinmunidad (CREST; calcinosis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, telangiectasia), lupus eritematoso sistémico (LES), inflamación, drogas y virus.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

El endotelio pulmonar como sintetizador de sustancias vasoactivas

Los vasodilatadores derivados del endotelio vascular tienen además un efecto anti-proliferativo y en la mayoría de los casos un efecto antiagregante plaquetario, este entendimiento y conceptualización ha favorecido que se continúen buscando nuevas formas de evitar la progresión de la enfermedad no sólo a través del mecanismo vasodilatador sino impidiendo la proliferación y la apoptosis.

A continuación haremos una breve descripción de las principales sustancias vasoactivas que se encuentran en desequilibrio y los mecanismos a través de los cuales ejercen sus efectos vasodilatadores-antiproliferativos o bien vasoconstrictores, trombóticos y proliferativos.

Cuadro 1. Moléculas involucradas en la bio-patología de la HAP.

Molécula	Localización, efecto vascular pulmonar y mecanismo	
	VD; Vasodilatador, AT; Anti-trombótico, AP; Antiproliferador, VC; Vasoconstrictor, P; Proliferador, T; Trombótico, A; Apoptoico, FC; Factor de crecimiento	
Prostaciclina	VD, AT, AP	AMPc
Endotelina,	VC, P	Receptores A y B
Tromboxano A_2	VC, T, P	AMPc
NO	VD, AT, AP	GMPc
Serotonina 5HT	VC, T, P	5HTT (Transportador) , receptores 5HT1B, 5HT2B, 5HT2A
Canales de potasio Kv 1.5	Disfunción Kv 1.5	VC
VIP y VPAC 1 y 2	VD, AP	AMPc, GMPc,
Adrenomedulina	VD, AP	
Angiopoyetina-1,	TIE2	
Estrógenos		
EVE	Matriz extracelular (MEX)	Activa factores de crecimiento
Tenascina	MEX	amplifica la proliferación celular
Metaloproteinasas	MEX	induce migración celular
PAF	FC	VC, T, P
TGF- β	FC	AP, A
VEGF	FC	proliferativo y angiogénico VEGFR-1 y VEGFR-2
PDGF	FC	mitogénico y quimiotáctico PDGFR α y β
FCF β	FC	proliferativo y angiogénico, induce la síntesis de tenascina
IIGF	FC	proliferativo, incrementa la síntesis de colágena y elastina
EGF	FC	proliferativo, incrementa la síntesis de colágena y elastina
Gen BMPR II	> 45 mutaciones descritas.	Modula el crecimiento de cmlv a través de las SMAD y LIM.
Gen ALK-1	Receptores BMPR 1 y 2	Modula el crecimiento de cmlv

Prostaciclina (PGI₂). Es una prostaglandina capaz de inhibir potencialmente la agregación plaquetaria y tiene un efecto vasodilatador sobre la circulación pulmonar obtenido a través de adenosin monofosfato cíclico (AMPC).⁸ La evidencia derivada de la interferencia del anticoagulante lúpico sobre la síntesis de prostaciclina en pacientes con LES y HAP sugirió su probable participación en la génesis de HAP,⁹ más tarde esta observación se confirmó de forma experimental en un modelo animal de HAP inducida por monocrotalina, demostrando que la presencia de prostaciclina podía prevenir la producción de tromboxano, resaltando más tarde sus efectos antiplaquetarios y sus efectos vasodilatadores en pacientes con HAP, recientemente se ha resaltado su efecto estimulador de la formación de VEGF, por lo cual tendría inclusive un efecto antiproliferativo.^{10,11}

Se ha identificado disminución en la expresión de prostaciclina en arterias de pacientes con HAP idiopática, estas observaciones condujeron a que se propusiera el uso de prostaciclina en pacientes con HAP idiopática,¹² más tarde se demostraría un desequilibrio en los niveles de prostaciclina-tromboxano¹³ que alentaría aún más el uso de la prostaciclina.

El tromboxano A₂ se encuentra dentro de esta misma vía ya que también es un producto del metabolismo del araquidonato, sin embargo su efecto es más bien vasoconstrictor además de ser un estimulante de la agregación plaquetaria. Los niveles urinarios del metabolito estable de esta sustancia se encuentran elevados en pacientes con HAP idiopática y HAP secundaria.

Óxido nítrico (NO). Es probablemente el vasodilatador más importante producido por células endoteliales. Es sintetizado a partir de la L-arginina en presencia de la enzima NO sintasa, su efecto relajante sobre las CMLV es obtenido a través del guanosin monofosfato cíclico GMPc.¹⁴

Aunque se ha demostrado una disminución de NO en pacientes con HAP idiopática, mucho del conocimiento de los mecanismos íntimos a través de los cuales el NO controla el tono vascular pulmonar y el remodelado deriva de modelos animales en los cuales se han demostrado algunos de sus efectos, entre ellos: la protección contra la vasoconstricción inducida por hipoxia, la inhibición de la proliferación de las células del músculo liso, la inhibición de la agregación plaquetaria y la disminución en la regulación de producción de endotelina-1.¹⁵

A concentraciones bajas el NO tiene más bien una función regulatoria del tono vascular a través de la activación de la guanilato ciclasa soluble, lo que incrementa el GMPc en las CMLVP produciendo vasodilatación.

El incremento del GMPc reduce el calcio (Ca²⁺) intracelular por 2 mecanismos principalmente:

1. Inhibición del flujo intracelular de Ca²⁺, otro mecanismo más es a través de 2. Activación de los canales

de potasio del sarcolema causando hiperpolarización de la membrana reduciendo así el flujo de Ca²⁺ al interior de la célula a través de los canales de Ca²⁺ operados por voltaje (Kv).

Se ha demostrado que los pacientes con HAP idiopática y HAP secundaria muestran una disminución en la expresión de NO y NO sintetasa¹⁶ la enzima encargada de convertir la L-Arginina en NO y de la cual existen 3 isoformas; la endotelial ecNOs, la neuronal y la inducible iNOs.

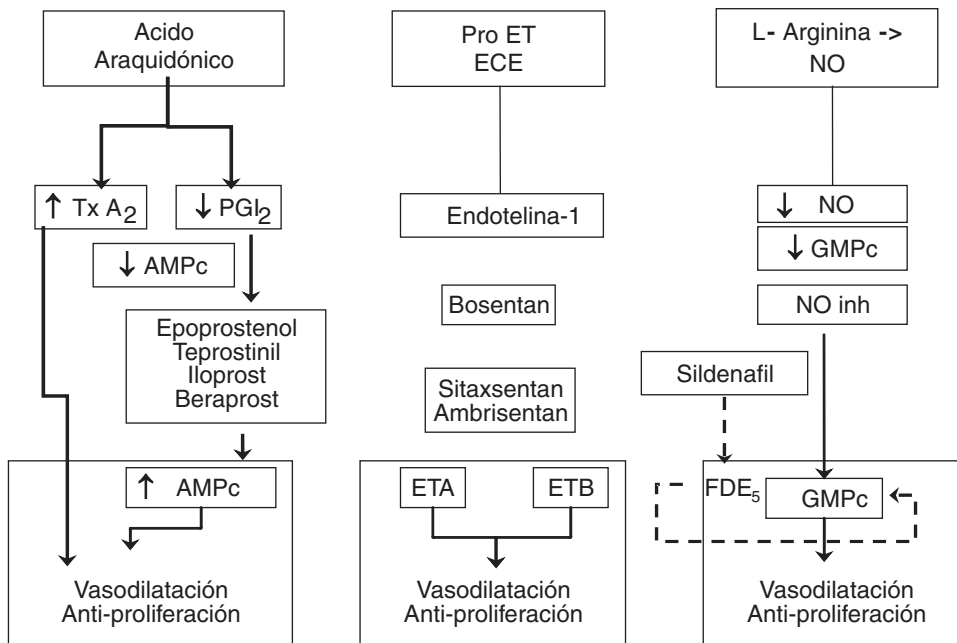
Aunque algunos autores cuestionan la consistencia de esta disminución de niveles de NO o de su expresión tisular, ya que en varios reportes se ha demostrado que por el contrario existe incremento en la expresión de NO así como de las NO sintetasas (ecNOs e iNOs). Mientras tanto, otros más señalan que bien pudiera tratarse de una doble fase consistente en elevación durante la edad pediátrica y disminución en etapas tardías de la enfermedad.

Además de estos efectos se le han reconocido otros igualmente importantes dentro de los cuales figuran angiogénesis, supervivencia de las células endoteliales y movilización de células madre, es decir interviene también en la apoptosis celular.

Desafortunadamente el mecanismo a través del cual el NO induce vasodilatación es muy complejo, por lo que su exploración terapéutica no ha tenido mucho éxito, sin embargo debe quedar claro que es del final de estas dos vías; L-arginina-NO y la de las prostaciclina, donde un nuevo elemento terapéutico ha encontrado su lugar al impedir que los segundos mensajeros de las mismas sean desdoblados por la enzima fosfodiesterasa incrementando las concentraciones intracelulares de GMPc y AMPC que sería el caso de los inhibidores de la fosfodiesterasas.

Endotelina. El endotelio vascular genera en condiciones normales una cantidad de sustancias vasodilatadoras como las mencionadas previamente NO y prostaciclina con un efecto además antiagregante plaquetario y antiproliferativo. Sin embargo, bajo condiciones patológicas el endotelio puede producir componentes vasoconstrictores muy potentes, en forma notable los tres péptidos que conforman el sistema de las endotelinas: ET-1, ET-2 y ET-3, la primera ET-1 es la forma predominante de estas y promueve la proliferación celular, así como inflamación y fibrosis. Existen para estas sustancias dos subtipos de receptores A y B; ET_A y ET_B y hay evidencia que sugiere que la síntesis de ET-1 local en células del endotelio vascular juega un papel en la fisiopatología de HAP (Figura 3).

1. Existe pobre o ninguna inmunorreactividad a ET-1 y RNAm en células endoteliales vasculares de sujetos sin HAP, mientras que esta inmunorreactividad es intensa



Prostaciclina (PGI₂), Endotelina (ET) y óxido nítrico (NO) y sus mecanismos de acción; adenosin monofosfato cíclico (AMPc), guanosin monofosfato cíclico (GMPc) y receptores de la endotelina ET_A y ET_B. Estas 3 sustancias derivaron cada una en líneas de investigación y finalmente en formas de tratamiento contemporáneo para pacientes con HAP idiopática. Las fosfodiesterasas FDE son una familia de enzimas con alta especificidad y diversos efectos. La FDE 5 y la FDE 3 inhiben la degradación de GMPc y AMPc respectivamente permitiendo que el efecto vasodilatador de estas sustancias se mantenga.

Figura 3. Mecanismos biológicos de control del tono vascular y nuevos tratamientos.

en pacientes con HAP idiopática y en HAP asociada a fibrosis de la íntima y engrosamiento de la media.

2. Existe una fuerte correlación entre la intensidad de esta inmunorreactividad a ET-1 y la resistencia vascular pulmonar en pacientes con arteriopatía plexogénica pulmonar pero no en pacientes con HAP secundaria.
3. La densidad de los receptores de ET-1 fue considerablemente mayor en arterias pulmonares de pequeño calibre y parénquima pulmonar de pacientes con HAP que en sujetos sanos.
4. La ET-1 estimula la síntesis de ADN en células de músculo liso de la circulación pulmonar.^{17,18}

Serotonina (5-HT) y transportador de la serotonina (5-HTT)

Se ha acumulado una cantidad considerable de investigación para validar la hipótesis de que el transportador de la serotonina (5-HTT) a nivel pulmonar podría ser una clave determinante en el remodelado vascular pulmonar. Este transportador se codifica por un solo gen en el cromosoma 17q11.2 y se expresa en varios tipos celulares, incluyendo neuronas, plaquetas, endotelio y células del músculo liso vascular pulmonar.¹⁹

Se han sugerido varios efectos del 5-HTT sobre las funciones de las CMLV.

Además de contribuir en la captura de 5-HT en su paso a través del pulmón, el 5-HTT interviene en la proliferación de las CMLV a través de su habilidad para introducir

indoleamina, aunque investigaciones efectuadas en el laboratorio han propuesto otros mecanismos:

1. La exposición crónica a la hipoxia es un estímulo bien reconocido del remodelado vascular y del desarrollo de HAP. La hipoxia crónica ocasionó HAP e hipertrofia ventricular derecha de menor severidad en ratones con trastornos señalizados del gen 5-HTT comparados con animales controles.²⁰
2. Los inhibidores selectivos del 5-HTT atenúan la HAP hipóxica.
3. La infusión intraperitoneal de serotonina en un periodo de 2 semanas en ratones heterocigotos deficientes del BMPR-II ocasionó en este modelo animal el desarrollo de HAP y remodelado vascular.²¹
4. La expresión del 5-HTT y su actividad se encuentra incrementada en plaquetas y pulmones de pacientes con HAP y en arterias pulmonares de pacientes con HAP idiopática comparado contra células correspondientes de sujetos sanos.
5. Comparados con las CMLV pulmonar de pacientes controles, aquellas de pacientes con HAP son más susceptibles a los efectos promotores del crecimiento del 5-HT y del suero (que contiene altos niveles de 5-HT).
6. Se ha identificado en un mayor porcentaje (65%), polimorfismo ligado a proliferación de CMLVP en pacientes con HAP idiopática comparado a sujetos sanos (27%),²² aunque esta evidencia no es concluyente.

La observación de que los derivados del aminorex y la fenfluramina interactúan con el 5-HTT de una manera específica, ha provisto de un mayor apoyo a la hipótesis de que este transportador puede ser un objetivo crítico de los supresores del apetito y quizás de otros factores agresores desencadenantes de HAP. En ratas que recibieron tratamiento por 4 semanas con dexfenfluramina, el nivel de expresión del 5-HTT en el tejido pulmonar permaneció sin cambio, sin embargo a partir de que se discontinuó el tratamiento con dexfenfluramina, el nivel de expresión incrementó junto con el desarrollo de HAP hipóxica. Este puede ser un ejemplo de sobreexpresión del 5-HTT, el cual se agrega como mecanismo de promoción de la hiperplasia de CMLVP pulmonar dependiente de 5-HTT (Figura 4).

Disfunción de los canales de potasio de las CMLVP

El control del potencial trans-membrana (Em) es la función más importante de todas las células excitables. En las CMLVP este potencial controla la apertura de los canales de calcio tipo L regulados por voltaje. Se ha descrito que los canales de potasio controlan el potencial transmembrana de las CMLVP. Los canales de potasio son proteínas transmembrana, de las cuales existen varios tipos (inward recti-

fier (Kir), calcio-sensibles (Kca) y los activados por voltaje (Kv) de estos últimos existen 9 familias (Kv 1-9) cada una con varios miembros (ejem; Kv 1.1-Kv1.6))

Se han reportado en pacientes con HAP idiopática, anomalías en las propiedades electrofisiológicas de la CMLVP, una de las más importantes se representa por la disfunción de los canales de potasio particularmente los tipo Kv1.5,²³ que son los más importantes en el mantenimiento del tono vascular pulmonar y de su estado de proliferación. La inhibición de los Kv1.5, ocasiona una acumulación de K⁺ intracelular, lo cual abre los canales de Ca⁺ tipo L, permitiendo la entrada de Ca⁺ a la CMLVP e incrementando el Ca⁺ intracelular, todo ello ocasiona la contracción de la CMLVP (vasoconstricción) como resultado de la regulación en la concentración del Ca⁺ libre en el citosol y por influencia sobre el potencial de membrana.

Estos pacientes tienen expresión disminuida de Kv1.5 a nivel de las CMLVP y por ende corrientes de K⁺ disminuidas, por lo que se encuentran despolarizadas

INFLAMACIÓN: Un mecanismo patogénico en HAP

La identificación de infiltrados perivasculares en lesiones plexiformes consistentes de células inflamatorias tales

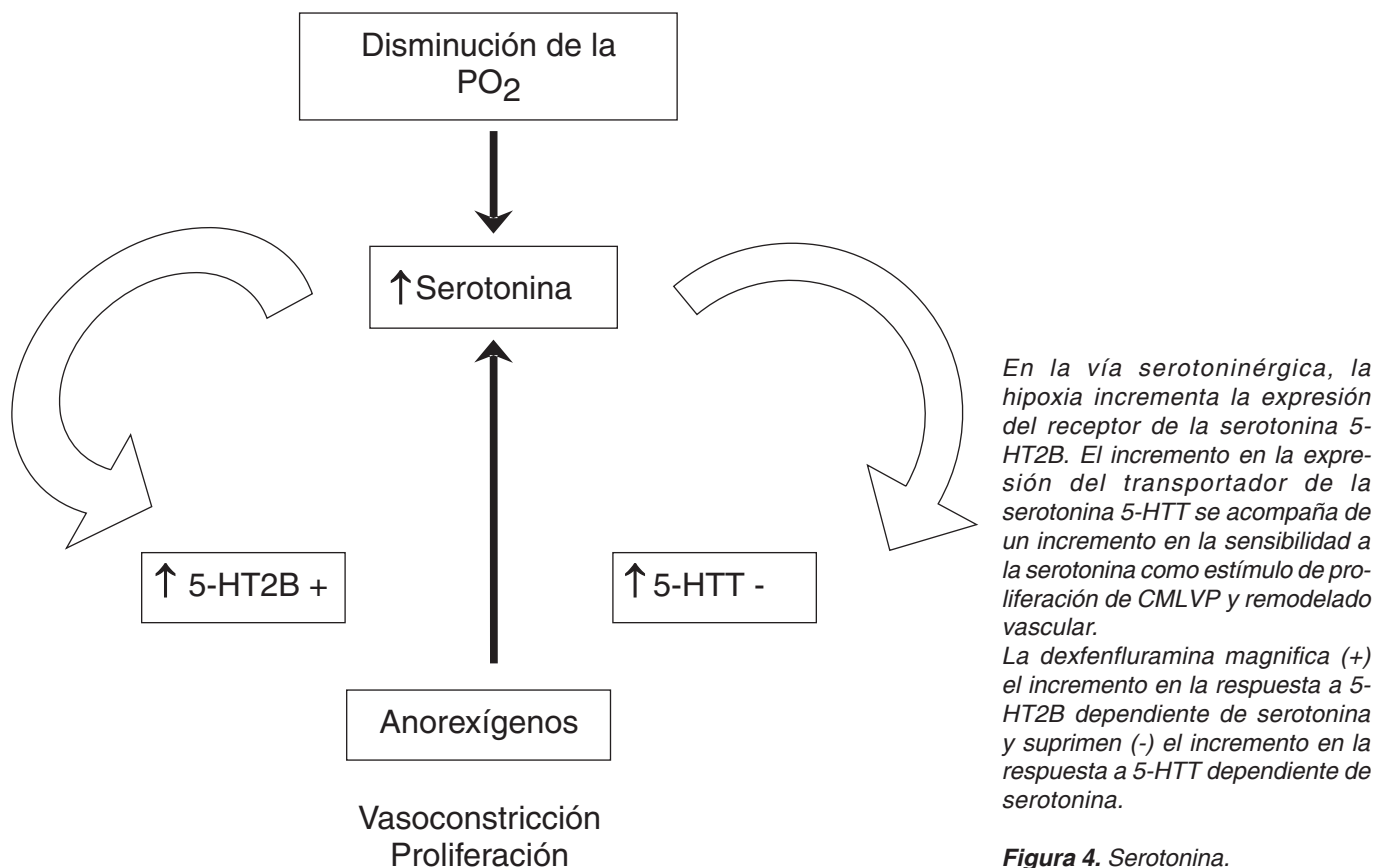


Figura 4. Serotonina.

como leucocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B así como la presencia de depósitos anticuerpo-complejo apoyan la posibilidad de un mecanismo inflamatorio dentro de la patogénesis de la HAP,²⁴ situación a la que se agrega la asociación entre infecciones virales y HAP, particularmente de pacientes con infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la asociación de HAP y enfermedades autoinmunes. El rol del reclutamiento de linfocitos T por citocinas quimiotáxicas y todo el proceso de tráfico leucocitario involucra una serie de eventos en sucesión incluyendo su desplazamiento, su adhesión firme y su extravasación en respuesta a ese gradiente quimiotáxico que involucra quimioquinas que en realidad no son otra cosa que proteínas básicas, que al ser secretadas dirigen la migración de diversos grupos leucocitarios.²⁵

La fractalquina (FKN/CX3CL1; es una quimiocina única porque existe en una forma soluble como proteína de quimiotaxis y en una forma molecular adherida a la membrana de células endoteliales,²⁶ sus acciones son mediadas por CX3CR1 un receptor expresado por monocitos, células de la microglia, neuronas, células asesinas naturales, células cebadas y sub-poblaciones de linfocitos T.²⁷ La FKN promueve el reclutamiento leucocitario por CX3CR1. Existen reportes recientes relacionados al polimorfismo en esta última molécula, asociado con una disminución del riesgo de enfermedad coronaria lo que sugiere que la FKN juega un papel crítico en el reclutamiento de células T/monocitos en la pared del vaso.²⁸ La FKN ha recibido bastante atención porque ha demostrado estar sobre-expresado en linfocitos CD4+ y CD8+ circulantes de pacientes con HAP comparados con los controles, e incluso ha demostrado particularidades en su comportamiento específico de pacientes con HAP comparados con otras formas de HAP²⁹ (TEPCNR).

RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) es un quimiotáxico de importancia para los monocitos y células T. Se presume que esta molécula juega un rol muy importante en diversos procesos inflamatorios, tales como glomerulonefritis, enfermedad de Kawasaki, arteritis de Takayasu, incluso se han reportado resultados exitosos en su antagonismo al emplearlo en enfermedades inflamatorias. Al parecer su rol en HAP es a través de la inducción de la enzima convertidora de endotelina-1 y de esa manera estimulando niveles altos de endotelina-1.³⁰ Modelos animales experimentales (ratas sometidas a trasplante renal) tratadas con antagonistas de los receptores de RANTES mostraron propiedades anti-inflamatorias relevantes caracterizadas por disminución de IL-1 β e IL-2 del factor de necrosis tumoral alfa³¹ FNT α .

Además de las moléculas mencionadas previamente, otras han sido consideradas como marcadores de infla-

mación, tales como las interleucinas IL-1 β e IL-6,³² el receptor 1 y 2 del VEGF, 5-lipo-oxigenasa, factor activador de la 5 lipo-oxigenasa, genes HOX, P27/Kip 1, sintasa de la prostaciclina y la angiopoyetina-1³³ (factor angiogénico esencial para el desarrollo vascular pulmonar, producido por CMLVP y pericitos), esta molécula estabiliza el desarrollo de vasos sanguíneos a través de la migración y división a tubos endoteliales que crea estructuras arteriales maduras.

PLAQUETAS Y TROMBOSIS

De los estudios patológicos deriva la innegable afirmación de un componente de trombosis. Se sabe que durante condiciones normales las funciones pro-coagulantes del endotelio tienen una expresión mínima predominando sus propiedades anticoagulantes y pro-fibrinolíticas.

El endotelio en reposo produce una variedad de factores de coagulación en forma inactiva o en pequeñas cantidades, tal es el caso del factor de von Willebrand, factor tisular y factor V. Las células endoteliales tienen también un potencial para ligarse con otros factores de coagulación tales como el factor IX/IXa, factor X, trombina y posiblemente el fibrinógeno. Sin embargo, está regulado de manera que esta cascada se mantenga inactiva, mientras tanto la propiedad anticoagulante y su mecanismo más prominente incluye la inactivación de los factores IIa, IXa y Xa por el sistema de heparina-antitrombina III, inactivación del factor Va y VIIa por el sistema de proteína S- proteína C-trombomodulina-trombina e inhibición de la agregación plaquetaria por acción de la prostaciclina y el NO. Existe evidencia en pacientes con HAP idiopática de la presencia de un perfil protrombótico,³⁴ caracterizado por incremento en los niveles de fibrinopéptido A (que refleja actividad de trombina), factor VIII y factor de von Willebrand, incluso se ha postulado que estos pacientes pudieran cursar con un fenómeno muy similar al de coagulación intravascular diseminada CID de manera crónica. Por otra, parte se ha involucrado a la serotonina como parte de los mecanismos de trombosis aunque de esta última sustancia se han demostrado además efectos vasoconstrictores y proliferativos sobre las CMLVP, el sustrato de estos conocimientos deriva de pacientes con HAP asociada a la ingesta de anorexígenos,³⁵ al demostrar que algunos de ellos inhiben la mono amino oxidasa, una acción que potencialmente podría inhibir el metabolismo de la serotonina, incrementando por lo tanto sus niveles plasmáticos, en este sentido podemos decir que lo mismo pasa con otras sustancias, de las cuales además de su efecto vasodilatador o vasoconstrictor se ha identificado un efecto anticoagulante o procoagulante y/o incluso un

efecto proliferativo o antiproliferativo tal es el caso de la prostaciclina, NO y trombomodulina. Cabe señalar que además de lo comentado previamente acerca del VEGF como un factor de crecimiento y mitógeno endotelial específico, éste es sintetizado por varios tipos de células y tejidos entre los cuales están los megacariocitos, es almacenado en los gránulos α de plaquetas circulantes donde se encuentra con otro factor de crecimiento, el PDGF (platelet derived growth factor); ambos son segregados después de la adhesión plaquetaria a la membrana basal sub-endotelial en los sitios de lesión vascular, de esta manera mientras que el PDGF y la serotonina son potentes mitógenos de los fibroblastos y CMLVP, el VEGF puede iniciar angiogénesis y acelerar la reparación de la capa endotelial.³⁶

CÉLULAS DE MÚSCULO LISO VASCULAR

Matriz extracelular; proliferación y migración de CMLVP a la íntima

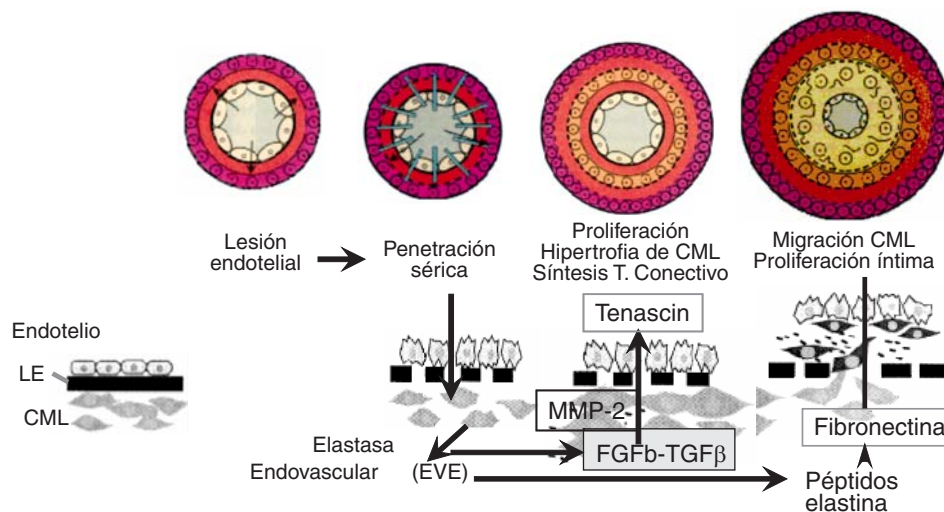
¿Cómo es posible que células musculares de la capa media y fibroblastos de la matriz extracelular migren y/o proliferen hacia el interior del vaso?

Se ha demostrado que un endotelio morfológica y funcionalmente anormal al perder su distensibilidad causa la aparición de un endotelio de aspecto acanalado y rígido, lo que ocasiona incremento en el stress mecánico (flujo turbulento) sobre los elementos formes principalmente plaquetas y leucocitos, así como un incremento en la actividad metabólica del sub-endotelio.³⁷ Mientras que el flujo laminar se asocia con la activación de genes tales como el de la eNOs y la ciclo-oxigenasa COX2, el flujo turbulento se asocia con la sobreexpresión de moléculas de adhesión, tales como la molécula de ad-

hesión vascular No 1 y la molécula de adhesión intercelular No 1 (VCAM-1 e ICAM-1³⁸) respectivamente, las cuales causan reclutamiento y activación leucocitaria, estos cambios propiciados por el estrés mecánico también alteran la expresión genética de la CMLVP, tales como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGF. Por otra parte cuando hablamos de un incremento en la actividad metabólica del sub-endotelio ésta consiste en proteólisis e incremento en la síntesis de proteínas de tejido conectivo, que ocasiona interrupción de la integridad de la lámina elástica interna de arterias musculares, permitiendo la fuga de sustancias séricas al sub-endotelio que induce activación de la elastasa (EVE; endothelial vascular elastase) de la CMLVP (Figura 5).

Estas enzimas liberadas por precursores de las CMLVP sobreexpresan las metaloproteasas de la matriz extracelular (Matrixinas MMP2 y MMP9) las cuales están involucradas en esta migración celular, además que la propia EVE activa factores de crecimiento normalmente almacenados en la matriz extracelular en una forma inactiva (FGF β , IGF, TGF β) los cuales inducen hipertrofia y proliferación de las CMLVP e incremento en la síntesis de colágena y elastina.³⁹

El FGF β además induce síntesis de tenascina, una glicoproteína de la matriz que amplifica la proliferación, mientras tanto la actividad continua de EVE causa diferenciación de células de músculo liso a partir de células precursoras e hipertrofia y migración de células de músculo liso hacia la íntima. Los péptidos productos de degradación de la elastina pueden estimular la fibronectina, una glicoproteína de la matriz extracelular clave en alterar la forma de las CMLVP e inducir el cambio de fenotipo de célula contráctil a célula móvil.



Modificado de Rabonovitch M. It all begins with EVE (endogenous vascular elastase). *Isr J Med Sci* 1996; 32: 803.

Figura 5. HAP idiopática: Rol de la matriz extracelular.

Consideraciones genéticas

La HAP idiopática se presenta como una enfermedad familiar o esporádica, de acuerdo al registro de la NIH (Institutos Nacionales de Salud) la variedad familiar es responsable del 6% de los casos, el patrón autosómico dominante con penetrancia incompleta se desarrolla en no más de 20% de las personas en riesgo. Las alteraciones genéticas observadas son mutaciones heterocigóticas que involucran el gen que codifica el receptor 2 de proteínas morfogenéticas (BMPR-II; Bone morphogenetic protein receptor), un miembro de la superfamilia de factores β transformadores del crecimiento (TGF β) gen que se encuentra en el cromosoma 2q31 que modula el crecimiento de células vasculares a través de la activación de las vías intracelulares de las quinasas Smad y LIM (Lin-11, Is1-1 y proteína Mec-3).⁴⁰ Bajo condiciones normales las proteínas morfogenéticas 2, 4 y 7 señalizan a través de los receptores BMPR tipo I y II para suprimir el crecimiento de CMLVP, más de 45 mutaciones en el BMPR-II se han identificado en pacientes con HAP idiopática familiar (*Cuadro 2*).

Mutaciones similares se han encontrado hasta en 26% de pacientes con HAP aparentemente esporádica, lo que

Cuadro 2. Mecanismos íntimos de daño en HAP.

Vasoconstricción

Desequilibrio vasoconstrictores y vasodilatadores en el LVP

Alteración de la función de los canales de K⁺ dependientes de voltaje (Kv)

Proliferación endotelial anormal y remodelado del LVP

Trombosis

Inflamación

Proliferación anormal endotelial y disfunción endotelial

Proliferación anormal de células del músculo liso vascular pulmonar

Proliferación en la adventicia

Alteraciones de la matriz extracelular

Incremento en la producción de factores de crecimiento

Genética

Mutación del gen BMPRII en el cromosoma 2q33

Mutaciones de la ALK 1

Alteración de las señalizaciones de crecimiento, proliferación y apoptosis

Otros genes candidatos que pudieran modificar el riesgo de HAP:

Sintasa del NO (1 y 3), VIP, 5-HTT, enzimas del ciclo de la urea (Vía de la Arginina y NO)

Receptor de la prostaciclina, receptores beta-adrenérgicos, polimorfismos en las cascadas de la coagulación (PAI-1, glicoproteínas plaquetarias), antecedente inmunogenético relacionado a HLA y proceso inmune, mutaciones somáticas del BMPR1, canales de potasio

sugiere que la variedad familiar pudiera ser más común de lo que se pensaba. Sin embargo, los portadores de mutaciones BMPR-II tienen sólo un 10 a 20% de riesgo de desarrollar clínicamente HAP y sólo 60% de los pacientes con variedad familiar tienen mutaciones BMPR-II detectables. Lo que sugiere heterogeneidad genética y obliga a considerar la existencia de otros genes, polimorfismos genéticos y factores ambientales, involucrados en el inicio de la secuencia patológica que finaliza en el desarrollo de la enfermedad, esta evidencia ha sido recientemente obtenida por la identificación de mutaciones en otro grupo de pacientes con telangiectasia hereditaria hemorrágica y/o HAP grave, en la cual otro miembro es afectado de la familia de receptores TGF β .

Como es el caso del receptor de activinas similar a la quinasa ALK-1 (activins receptor like kinasa), la evidencia de que mutaciones en dos genes diferentes pero relacionados pueden producir el mismo cuadro clínico fenotípico, apunta a que la vía molecular de los receptores TGF β es el origen del remodelado vascular anormal.

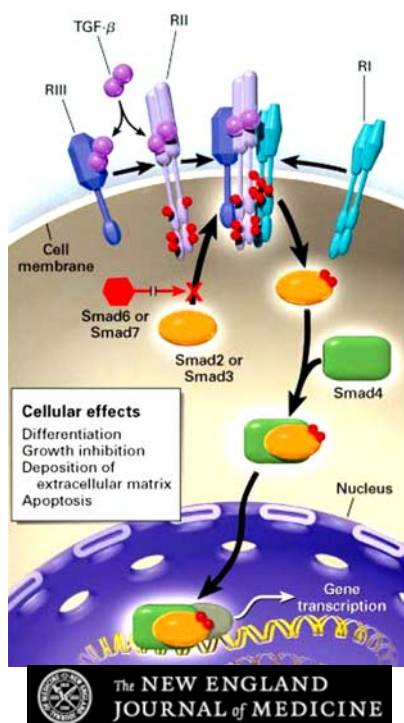
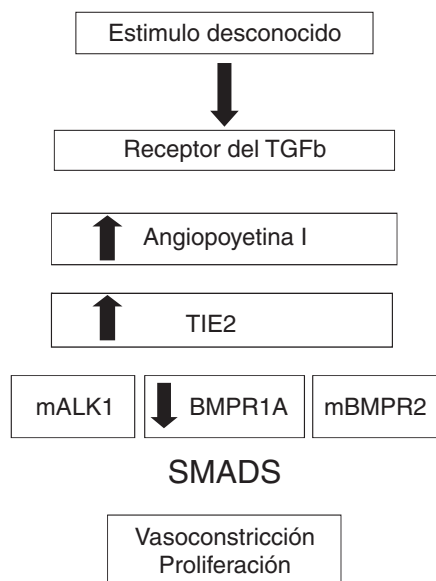
En forma reciente se han señalado defectos en pacientes con HAP⁴¹ en otra vía común de señalización vascular que incluye a la angiopoyetina 1 y la forma fosforilada de su receptor endotelial específico TIE independiente de la causa asociada a la enfermedad. Este incremento en la señalización de la angiopoyetina es acompañado de una disminución en otro miembro de la familia de receptores de TGF β , el BMPR1A un receptor de tipo complementario requerido para la señalización adecuada del BMPR-II (*Figura 6*).

Factores de crecimiento y apoptosis

El factor de crecimiento derivado de las plaquetas PDGF se encuentra estrechamente involucrado en la patología vascular pulmonar de pacientes con HAP idiopática. El PDGF actúa como potente mitogénico y quimiotáctico de CMLVP y actúa a través de 2 receptores; PDGFR α y β .

Recientemente se ha explorado un antagonista ST1571 de estos receptores PDGFR (Imatinib o Gleevec) aprobado para el tratamiento de ciertos tumores estromales del tracto digestivo; se ha demostrado en modelos animales experimentales de HAP de grado grave, ratas con HAP inducida por monocrotalina y en ratones expuestos a condiciones de hipoxia crónica; ventilación con O₂ al 10% por 35 días, revertir el remodelado vascular pulmonar avanzado y el cor pulmonale.⁴²

Con respecto al factor de crecimiento vascular endotelial VEGF podemos decir que es el principal factor de crecimiento endotelial. Es necesario para el desarrollo pulmonar y el mantenimiento del pulmón estructuralmente normal incluyendo la supervivencia de las células endoteliales pulmonares. Es una sustancia proliferativa y



Modificado de *Blobe G et al. N Engl J Med 2000; 342: 1350-1358.*

La figura ilustra el mecanismo a través del cual un estímulo desconocido incrementa la expresión de angiopoyetina-I, así como la de su receptor TIE2 a través del receptor del factor transformador del crecimiento (TGFβ) lo que ocasiona una disminución en la expresión del receptor tipo 1^a de la proteína morfogénica ósea (BMPR1A). Este miembro de la familia de receptores TGF es requerido para la señalización óptima con un receptor asociado BMPR tipo 2 (BMPR2). Las formas mutantes del BMPR2 (mBMPR2) y el receptor de actividad similar kinasa (mALK1) se asocian con formas familiares de HAP idiopática y ambas mutaciones resultan en una mejoría en la señalización, sin restricciones a través de las SMADS promotoras de crecimiento, las cuales son las que directamente estimulan la proliferación y el remodelado de las células del músculo liso vascular pulmonar.

Figura 6. Receptor del TGFβ.

angiogénica, específica de células endoteliales que actúa a través de 2 receptores de tirosina kinasa de alta afinidad VEGFR-1 y VEGFR-2, en HAP idiopática la expresión de VEGFR-1 se encuentra aumentada mientras que dentro de la lesión plexiforme es el VEGFR-2 el que se encuentra aumentado. En ratas se ha demostrado que la combinación de bloqueo crónico de VEGFR-2 e hipoxemia pueden causar disfunción endotelial y apoptosis, permitiendo la selección de un fenotipo endotelial proliferativo resistente a la apoptosis con el desarrollo de remodelado vascular desorganizado y HAP. Dado que la muerte celular endotelial, la proliferación celular y el desarrollo de HAP severa podrían ser bloqueados por un inhibidor de caspasas de amplio espectro, parecería que la selección de un fenotipo celular endotelial resistente a la apoptosis es el evento crucial y responsable de la proliferación celular endotelial desordenada. Por eso es que la apoptosis de células endoteliales sería un factor subyacente a la propensión de enfermedad vascular. Es decir que la apoptosis de células endoteliales conduce a remodelado vascular.⁴³

CONCLUSIÓN

En la biología y patología de la HAP idiopática existen múltiples factores asociados a un sustrato genético importante igualmente múltiple. Sin embargo, el entendimien-

to de estos mecanismos de patogénesis ha conducido a nuevas formas de tratamiento de la enfermedad y permitirá formas acordes con los nuevos hallazgos que involucran las anomalías electrofisiológicas y los tratamientos de reemplazo de canales iónicos, así como terapias basadas en la modulación del remodelado y proliferación, involucrando más la manipulación de los factores de crecimiento a través del uso de células madres de médula ósea.

REFERENCIAS

1. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. *Circulation* 1958; 18: 533-537.
2. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Hansen LA, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 pt 1): 1577-1586.
3. Anderson EG, Simon G, Reid LM. Primary and thromboembolic pulmonary H: a quantitative pathologic study. *J Pathol* 1972; 10: 273-293.
4. Eddahibi S, Morrell N, d'Ortho M-P, Naeije R, Adnot D. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1559-1572.
5. Euler USv, Liljeström G. Observations of the pulmonary arterial blood pressure on the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-320.
6. Michelakis ED, Weir K. Smooth muscle cells and ion channels in clinics in chest medicine; Pulmonary hypertension. Rich S, McLaughlin V., Smiley I. ISSN 0272-4231. WB Saunders 2001: 405-432.

7. Tudor RM, Cool CD, Yeager M, Taraseviciene-Stewart, Bull T, Voelkel NF. The pathobiology of pulmonary hypertension; endothelium in clinics in chest medicine; pulmonary hypertension. Rich S, McLaughlin V, Smiley I. ISSN 0272-4231. WB Saunders 2001; 22: 405-418.
8. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263(5579): 663-665.
9. Tudor RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-1932.
10. Geraci MW, Gao B, Sheperd DC, et al. Pulmonary prostacyclin synthase overexpression in transgenic mice protects against development of hypoxic pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 1999; 103: 1509-1515.
11. Clapp LH, Finney P, Turcato S, Tran S, Rubin LJ, Tinker A. Differential effects of stable prostacyclin analogues on smooth muscle proliferation and cyclic AMP generation in human pulmonary artery. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26: 194-201.
12. Hyman AL, Chapnick BM, Kadowitz PJ, et al. Unusual pulmonary vasodilator activity of 13,14 dehydroprostacyclin methylester: comparison with endoperoxides and other prostanoids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74: 5711-5715.
13. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 70-5.
14. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: a pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-1715.
15. Perrella MA, Edell ES, Krowka MJ, Cortese DA, Burnett JC Jr. Endothelium-derived relaxing factor in pulmonary and renal circulations during hypoxia. *Am J Physiol* 1992; 263: R45-R50.
16. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 33: 14-221.
17. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-1739.
18. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-469.
19. Eddahibi S, Hanoun N, Lanfumey L, Lesch KP, Raffestin B, Hamon M, Adnot S. Attenuated hypoxic pulmonary hypertension in mice lacking the 5-hydroxytryptamine transporter gene. *J Clin Invest* 2000; 105: 1555-1562.
20. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, Raffestin B, Darmon M, Capron F, Simonneau G, Darteville P, Hamon M, Adnot S. Serotonin transport overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-1150.
21. Long, Maclean MR, Jeffery TK, Morecroft I, Yang X, Rudarakanchana N, Southwood M, James V, Trembath RC, Morrell NW. Serotonin increases susceptibility to pulmonary hypertension in BMPR2 deficient mice. *Circ Res* 2006; 98: 818-827.
22. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003; 361: 1533-1544.
23. Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, Gaine SP, Rubin LJ. Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351: 726-727.
24. Tudor, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF, Tudor RM. Pathogenesis and evolution of plexiform lesions of pulmonary hypertension. *Am J Pathol* 1994; 144: 275-285.
25. Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76: 301-314.
26. Bazan JF, Bacon KB, Hardiman G, et al. A new class of membrane bound chemokine with a CX3C motif. *Nature* 1997; 385: 640-644.
27. Foussat A, Coulomb-L'Hermine A, Goslin J, et al. Fractalkine receptor expression by T lymphocyte subpopulations and in vivo production of fractaline in human. *Eur J Immunol* 2000; 30: 87-97.
28. Moatti D, Faure S, Fumaron F, et al. Polymorphism in the fractalkine receptor CX3CR1 as a genetic risk factor for coronary artery disease. *Blood* 2001; 97: 1925-1928.
29. Balabanian K, Foussat A, Drfmuller P, et al. CX(3)C Chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1419-1425.
30. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselini I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 534-539.
31. Song E, Zou H, Yao Y, et al. Early application of Met-RANTES ameliorates chronic allograft nephropathy. *Kidney Int* 2002; 61: 676-685.
32. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1628-1631.
33. Du L, Sullivan CC, Chu D, Cho AJ, Kido M, Wolf PL, Yuan JX, Deutsch R, Jamieson SW, Thistlethwaite PA. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-509.
34. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996; 9: 356.
35. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, Rich S, Benichou J, Kurz X, Higenbottam T, Oakley C, Wouters E, Aubier M, Simonneau G, Beagud B. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335: 609-616.
36. Hervé P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451-8.
37. Rabinovitch M. It all begins with EVE (endogenous vascular elastase). *Isr J Med Sci* 1996; 32: 803-8.
38. Molossi S, Clausell N, Sett S, et al. ICAM-1 and VCAM expression in accelerated cardiac allograft arteriopathy and myocardial rejection are influenced differently by cyclosporine A and tumour necrosis factor blockade. *J Pathol* 1995; 176: 175-182.

39. Humbert M, Morrell N, Archer SL, Stenmark KR, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 13S-24S.
40. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension (Editorial). *N Engl J Med* 2001; 345: 5.
41. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 33S-39S.
42. Schermuly RT, Dony E, Ghofrani HA, Pullamsetti S, Savai R, Roth M, Sydov A, Lai YJ, Weissmann, Seeger W, Grimminger F. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* 2005; 115: 2811-2821.
43. Taraseviciene-Stewart T, Kasahara Y, Alger L, et al. Inhibition of the VEGF receptor-2 combined with chronic hypoxia causes cell death dependent pulmonary hypertension. *FASEB J* 2001; 15: 427-38.



Clasificación clínica de la hipertensión arterial pulmonar

María de Jesús R Rosas Romero,¹ Ricardo Campos Cerda,² Jaime Eduardo Morales Blanhir³

RESUMEN. La hipertensión pulmonar es una patología de la circulación pulmonar. Su presencia, se relaciona a alteraciones intrínsecas del endotelio vascular pulmonar, a la presencia de enfermedades cardíacas, pulmonares o sistémicas. El diagnóstico preciso del origen de la hipertensión pulmonar permite establecer un adecuado plan de tratamiento, así como determinar el pronóstico de la enfermedad. En los pacientes con hipertensión pulmonar, ya sea idiopática o asociada con otras etiologías, existe disnea de esfuerzo. La presencia de falla cardíaca derecha (generalmente de curso progresivo) manifestada por reducción del gasto cardíaco o elevación de la presión auricular derecha, se asocia con deterioro clínico y mal pronóstico. La rapidez con que esto ocurre es variable, y generalmente está relacionado a la edad de inicio, así como las condiciones asociadas. Los pacientes con hipertensión pulmonar y enfermedad cardiovascular izquierda comúnmente tienen una evolución lenta y progresiva, mientras que los pacientes con síndrome de CREST (calcinosis, Raynaud, esclerodactilia y telangiectasia) o hipertensión portal presentan un curso rápido, generalmente fatal. Durante las últimas décadas, se desarrollaron clasificaciones basadas en las características clínicas, etiología y pronóstico de la hipertensión pulmonar, con el propósito de dirigir la investigación sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas de la enfermedad. El esfuerzo iniciado en Ginebra en 1973 durante el Primer Simposium Mundial sobre Hipertensión Pulmonar, sentó las bases de la clasificación desarrollada en Venecia Italia en 2003 durante el Tercer Simposium sobre Hipertensión Pulmonar, misma que actualmente pretende dirigir la investigación y conocimiento de la misma. **Palabras clave:** Hipertensión arterial pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, hemangiomatosis capilar pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, clasificación de Evian, clasificación de Venecia.

ABSTRACT. Pulmonary hypertension is defined by the elevation of the pulmonary pressure above the normal reference values. Its presence, is related to progressive and often fatal intrinsic modifications in pulmonary circulation, or to the presence of other cardiac, pulmonary and systemic diseases. Diagnosis of the pulmonary hypertension etiology permits to establish the treatment and prognosis of the disease. Patients with pulmonary hypertension, idiopathic or related to other diseases, develop exertional dyspnea. Presence of right heart failure (generally with progressive course) manifested with reduced cardiac output or elevation or right atrial pressure, is associated with bad prognosis. The velocity of the progression is often variable, and frequently related with age and comorbid conditions. Patients with pulmonary hypertension and left cardiac disease have an slow and progressive evolution, whereas patients with CREST syndrome (calcinosis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, and telangiectasia) or portal hypertension develop unresponsive and fatal disease. During last decades, classifications of pulmonary hypertension have been developed, based on etiology, clinical presentation and prognosis, with the objective of clinical investigation on diagnostic and therapeutic options. The first classification described in Geneva in 1973 during the First World Symposium of Pulmonary Hypertension create the bases of the last classification of Venice, Italy in 2003 during the Third World Symposium of Primary Pulmonary Hypertension, actually guides investigation and understanding of pulmonary hypertension. **Key words:** Idiopathic pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial hypertension, pulmonary capillary hemangiomatosis, pulmonary veno-occlusive disease, Evian classification, Venice classification.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se define, como: a) presión pulmonar media > 25 mmHg en reposo y de 30 mmHg durante el ejercicio, b) además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar < 15 mmHg. Puede ser el resultado de enfermedades relacionadas con la circulación pulmonar, o secundaria a enfermedades que afectan de forma indirecta la circulación pulmonar. El pronóstico dependerá de la causa que origine la HAP, por lo tanto, el diagnóstico preciso de la misma es importante para determinar el plan terapéutico a seguir.¹

¹ Co-Investigador en Cardioneumología.

² Residente de Cardioneumología.

³ Profesor Titular del Curso de Cardioneumología.

Departamento de Neumología, INNSZ

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir Departamento Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Vaso de Quiroga Núm. 15, Tlalpan 14000, México, DF. México

Se han propuesto múltiples formas de clasificación de HAP. En la primera mitad del siglo XX, se describieron las primeras características clínicas de la enfermedad. Posteriormente, en la década de los 70, se realizó la primera clasificación de la enfermedad, donde se determinó la presencia de hipertensión primaria y secundaria a otras causas. En la reunión mundial sobre HAP realizada en Evian, Francia en septiembre de 1998, avalada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), se propuso una clasificación más descriptiva que la anteriormente aceptada.²

Se describieron una serie de factores asociados a un mayor riesgo de desarrollar HAP. El mecanismo exacto por el que estos factores producen HAP no se ha establecido con exactitud. Teniendo en cuenta que el riesgo absoluto es generalmente bajo, es muy probable que la susceptibilidad individual desempeñe un papel importante. Se clasifican en *factores definitivos* (demostrados por grandes estudios, desempeñando un papel importante en el desarrollo de HAP), *factores muy probables* (en estudios de grandes series de casos que han demostrado su asociación con HAP); *factores probables* (se basa en series de casos, registros u opiniones expertas), y *factores improbables* (incluyen factores de riesgo que se han propuesto, pero para los que no se ha encontrado asociación aun cuando se han realizado estudios controlados).³

El diagnóstico requiere demostrar una elevación de la presión pulmonar superior a los valores establecidos, estos últimos se obtuvieron por medio de estudios hemodinámicos como el cateterismo cardiaco derecho en sujetos sanos, sin factores que interfieran con la respuesta hemodinámica, como lo son alteraciones auriculares-ventriculares izquierdas, o condiciones que incrementen el gasto cardiaco. Estos cambios permiten establecer que en un paciente se puede presentar hipertensión en el sistema venoso pulmonar, pero la resistencia vascular pulmonar encontrarse normal (*Cuadro 1*).

Existen situaciones donde en presencia de alteraciones en el corazón izquierdo, producen un gradiente retrógrado de presión sobre la circulación pulmonar, pero la capacidad de distensión del lecho vascular pulmonar permite mantener el gasto cardiaco, disminuyendo las resistencias vasculares pulmonares; efecto similar es observado en situaciones de gasto cardiaco elevado. Esto demuestra la necesidad de realizar estudios de hemodinámica pulmonar para determinar las presiones vasculares de los pacientes.⁴

Se han desarrollado múltiples técnicas no invasivas para determinar las presiones vasculares pulmonares, dentro de las que se encuentran la ecocardiografía Doppler, estudios de angiorresonancia y resonancia magnética nuclear cardiaca.^{4,5}

Existen además, pacientes en quienes la respuesta hemodinámica durante el reposo se encuentra normal,

Cuadro 1. Perfil hemodinámico de tres pacientes hipotéticos con hipertensión pulmonar.

A Hipertensión pulmonar en pacientes con HAPI	
Presión arterial pulmonar (mmHg)	60/20 (35)
Presión de oclusión pulmonar (mmHg)	10
Gasto cardiaco (L/min)	5.0
Resistencia vascular pulmonar (U Wood)	5
B Hipertensión pulmonar en pacientes con falla diastólica ventricular izquierda	
Presión arterial pulmonar (mmHg)	60/20 (35)
Presión de oclusión pulmonar (mmHg)	20
Gasto cardiaco (L/min)	5.0
Resistencia vascular pulmonar (U Wood)	3
C Hipertensión pulmonar en pacientes con gasto cardiaco elevado	
Presión arterial pulmonar (mmHg)	60/20 (35)
Presión de oclusión pulmonar (mmHg)	15
Gasto cardiaco (L/min)	10.0
Resistencia vascular pulmonar (U Wood)	2

HAPI, hipertensión arterial pulmonar idiopática

Estos perfiles demuestran la necesidad de realizar el diagnóstico de hipertensión pulmonar por medio de cateterismo cardiaco derecho. A) El paciente tiene un patrón hemodinámico consistente con hipertensión pulmonar idiopática con resistencias vasculares incrementadas. B) Paciente con hipertensión pulmonar y presión de oclusión elevada, que mantiene el gasto cardiaco y resistencia vascular pulmonar elevada. C) Paciente con hipertensión pulmonar, en quien existe un estado hiperdinámico con gasto cardiaco elevado, presión de oclusión ligeramente elevada pero con resistencias vasculares pulmonares cerca de la normalidad.

desarrollando durante el ejercicio importantes cambios de hipertensión pulmonar. Se ha propuesto este comportamiento como etapas iniciales de la enfermedad.⁶

El objetivo de la clasificación de Evian, y actualmente de la propuesta en Venecia 2003 durante el Tercer Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, es individualizar las diferentes categorías que comparten similitudes fisiopatológicas, presentación clínica y opciones terapéuticas.

HISTORIA

La HAP fue descrita hace más de 100 años, y se han determinado las características clínicas de la enfermedad en los últimos 50 años. Romberg y cols, en 1891 publicó la primera descripción de hipertensión pulmonar en un paciente con hipertrofia ventricular derecha y cardiomegalia, determinando la presencia de esclerosis de la circulación pulmonar, con diagnóstico final de arteritis pulmonar sifilítica. En 1901, Ayerza y cols, demostraron cianosis asociada a insuficiencia cardiaca derecha, describiendo la enfermedad como «cardiacos negros».⁷

Word y cols en 1950, durante el estudio por cateterismo cardiaco de 152 casos con sospecha de cardiopatías congénitas, definieron 6 casos de hipertensión pulmonar, determinados como primarios. Dresdale y cols, describieron 3 casos de mujeres jóvenes con disnea grave, hipertrofia ventricular derecha, incremento de tamaño vascular pulmonar en estudios de imagen y elevación de la presión pulmonar por medio del cateterismo cardiaco derecho, considerando estos casos como HAP de posible origen primario. Durante la década de 1960, en Europa se incrementó el número de casos con hipertensión pulmonar secundario al uso de Aminorex® e inició en extenso el estudio de esta patología.⁸

En Suiza durante 1967, se observó un incremento de los casos de hipertensión pulmonar, donde no se demostraron causas pulmonares o cardiacas que pudieran explicarlo, por lo que se clasificó la enfermedad como hipertensión pulmonar primaria.^{9,10}

CLASIFICACIÓN DE LA OMS

En la hipertensión pulmonar se han propuesto diferentes clasificaciones para su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. La clasificación original fue establecida en Ginebra, durante el Primer Simposium Internacional de la OMS sobre Hipertensión Pulmonar en 1973, donde se clasificó en dos categorías de acuerdo a las causas conocidas hasta ese momento: hipertensión pulmonar primaria (HPP) o HAP secundaria, dependiendo de la ausencia o presencia de causas identificables o factores de riesgo. El diagnóstico de HPP fue de exclusión cuando se habían descartado las posibilidades secundarias de la enfermedad.

La HPP se clasificó en tres categorías de acuerdo a sus patrones histopatológicos:

- a) Arteriopatía plexogénica
- b) Tromboembolismo recurrente
- c) Enfermedad veno-oclusiva

Dicha clasificación permitió establecer las primeras alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad, así como determinó la mortalidad de la misma.¹¹

En 1981, el NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute por sus siglas en inglés) en los Estados Unidos creó el Registro Nacional de los Pacientes con Hipertensión Pulmonar, cuyos primeros trabajos fueron presentados en 1987, donde se describieron los patrones epidemiológicos y se determinaron las primeras características clínicas de la enfermedad.¹²

En 1994, el Grupo del Estudio Internacional de Hipertensión Arterial Pulmonar demostró el rol de los supresores de apetito en esta enfermedad. El reporte sobre los efectos secundarios de estos medicamentos, incluyen-

do las anomalías valvulares cardiacas retiraron estas drogas del mercado en Europa y Norteamérica.⁷

CLASIFICACIÓN DE EVIAN

En 1998, durante el Segundo Simposium de Hipertensión Pulmonar en Evian, Francia, se propuso una clasificación clínica para HAP (*Cuadro 2*). El objetivo de la clasificación de Evian fue individualizar la expresión biológica de la enfermedad, por medio de categorías que comparten similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. Tal clasificación fue útil para estandarizar el diagnóstico y tratamiento, realizar ensayos clínicos con grupos homogéneos y analizar las recientes anomalías patológicas en poblaciones específicas de pacientes.¹³

Esta clasificación cuenta con 5 categorías donde la HAP se agrupó de acuerdo a las opciones terapéuticas dirigidas a la etiología:

1. Hipertensión arterial pulmonar
2. Hipertensión venosa pulmonar
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
4. Hipertensión pulmonar causada por enfermedad tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar causada por enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar

En la primera categoría se incluyeron aquellas patologías con hipertensión arterial pulmonar que compartían características patobiológicas y patológicas con lesiones de las arteriolas pulmonares. Un segundo grupo incluyó enfermedades con alteraciones en corazón izquierdo que presentaban repercusiones en forma retrógrada sobre la circulación pulmonar. El tercer grupo incluyen patologías que desarrollan hipoxemia, en el adulto como en el recién nacido. Un cuarto grupo que incluyen patologías con antecedente u origen trombótico o embólico ya sea de grandes, medianos o pequeños vasos. Un quinto grupo que incluyó enfermedades como sarcoidosis, esquistosomiasis o la hemangiomatosis capilar pulmonar.⁹

Adicionalmente, se desarrolló una clasificación funcional derivada de la clasificación propuesta por la Asociación de Corazón de Nueva York (NYHA), que permitió realizar comparaciones de la severidad del cuadro clínico de la enfermedad. Esta clasificación permite establecer la gravedad de la enfermedad y estadificar las intervenciones terapéuticas, así como determinar los puntos finales de investigación sobre las intervenciones terapéuticas en HAP. La principal diferencia entre la clasificación de clase funcional de la NYHA y la clasificación propuesta por la OMS es la inclusión de pa-

Cuadro 2. Clasificación clínica de hipertensión pulmonar; Evian Francia, 1998.

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - 1.1 Hipertensión pulmonar primaria
 - a) Esporádica
 - b) Familiar
 - 1.2 Relacionada a
 - a) Enfermedad vascular de la colágena
 - b) Cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares
 - c) Hipertensión portal
 - d) Infección por virus de inmunodeficiencia humana
 - e) Drogas/toxinas
 - Anorexigénicos
 - Otros
 - f) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
 - g) Otros
2. Hipertensión venosa pulmonar
 - 2.1 Enfermedad cardiaca auricular-ventricular izquierda
 - 2.2 Valvulopatía izquierda
 - 2.3 Compresión extrínseca de venas pulmonares centrales
 - a) Mediastinitis fibrosante
 - b) Adenopatías/tumores
 - 2.4 Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
 - 2.5 Otros
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
 - 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2 Neumopatía intersticial difusa
 - 3.3 Enfermedades de la ventilación asociadas a trastornos del sueño
 - 3.4 Enfermedades con hipoventilación alveolar
 - 3.5 Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.6 Enfermedad pulmonar neonatal
 - 3.7 Displasia alveolo-capilar
 - 3.8 Otros
4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica
 - 4.1 Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
 - 4.2 Obstrucción de arterias pulmonares distales
 - a) Embolismo pulmonar (trombos, tumores, parásitos, material extraño)
 - b) Trombosis *in situ*
 - c) Enfermedad de células falciformes
5. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades que afectan directamente a la vasculatura pulmonar
 - 5.1 Inflamatoria
 - a) Esquistosomiasis
 - b) Sarcoidosis
 - c) Otros
 - 5.2 Hemangiomatosis capilar pulmonar

cientes con síncope como clase funcional IV en esta última (*Cuadro 3*).

Durante el simposium, también se identificaron aquellos factores de riesgo asociados a la presencia de hiper-

Cuadro 3. Clasificación funcional en la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud (WHO).

Clase I. Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitación en la actividad física

Clase II. Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación de la actividad física; están sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope

Clase III. Pacientes con hipertensión pulmonar con limitación marcada de la actividad física; sin limitación en reposo, la actividad física ordinaria produce disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope

Clase IV. Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Estos pacientes manifiestan signos de falla cardiaca derecha y síncope. La disnea o fatiga pueden estar aun presentes en reposo. La incomodidad se encuentra presente por cualquier grado de actividad física.

La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope. Modificado de la clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA)

tensión pulmonar primaria, los cuales incluyen aquellos medicamentos, enfermedades y condiciones médico-demográficas con asociación definitiva, probable y poco probable¹⁴ (*Cuadro 4*).

CLASIFICACIÓN DE VENECIA

En el 2003 el Tercer Simposium Mundial sobre HAP realizado en Venecia Italia, proporcionó la oportunidad para evaluar el impacto y utilidad de la clasificación de Evian y proponer algunas modificaciones. Por medio de cuestionario a los expertos sobre la enfermedad se valoró la aceptación de la clasificación para la utilización en la práctica clínica, para evaluación y estudio básico. Dicha evaluación afirmó la aceptación de la clasificación de Evian para su utilización clínica, especialmente en centros de investigación de la enfermedad, así como su gran utilidad en la práctica clínica y orientación en la investigación (*Cuadro 5*).

Durante la reunión en Venecia, se acordó mantener la arquitectura de la clasificación, sin embargo, se realizaron algunas modificaciones de acuerdo a los avances en el estudio de la HAP:

- a. Se utilizaron los avances en estudios genéticos para determinar la permanencia en los grupos propuestos
- b. Se retiró el término de hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP), y se introdujo el término hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI)
- c. Se reclasificó la enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y la hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP)

Cuadro 4. Factores de riesgo y condiciones asociadas con hipertensión arterial pulmonar, Evian, Francia 1998.

-
- A. Drogas y toxinas
1. Definitivos
 - Aminorex
 - Fenfluramina
 - Dexfenfluramina
 - Aceite tóxico
 2. Muy probables
 - Anfetaminas
 - L-triptófano
 3. Probables
 - Meta-anfetaminas
 - Cocaína
 - Agentes quimioterapéuticos
 4. Improbables
 - Antidepresivos
 - Anticonceptivos orales
 - Terapia con estrógenos
 - Tabaquismo
- B. Condiciones médico-demográficas
1. Definitivas
 - Género
 2. Posibles
 - Embarazo
 - Hipertensión sistémica
 3. Improbables
 - Obesidad
- C. Enfermedades
1. Definitivas
 - Infección por virus de inmunodeficiencia humana
 2. Muy probable
 - Hipertensión portal/enfermedad hepática
 - Enfermedades vasculares de la colágena
 - Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos
 - 3 Posibles
 - Enfermedades tiroideas
-

d. Consideración de la clasificación de cortocircuitos sistémicos pulmonares congénitos.

e. Actualización de los factores de riesgo

Estudios genéticos en hipertensión pulmonar. De acuerdo a los avances en las bases genéticas de la hipertensión pulmonar, se ha considerado la participación de criterios genéticos para la modificación de su clasificación, comentados en el capítulo anterior de biopatología.¹⁵⁻¹⁹

Hipertensión arterial pulmonar idiopática. Inicialmente, la HAP descrita como primaria, estaba relacionada a la ausencia de enfermedades que secundariamente desarrollaran hipertensión pulmonar. Sin embargo, en los últimos años, se han descrito diferentes entidades con HAP que incluyen antecedentes de supresores de apetito, enfermedades del tejido conectivo, hipertensión portal, in-

Cuadro 5. Clasificación clínica de hipertensión pulmonar; Venecia, Italia, 2003.

-
1. Hipertensión arterial pulmonar
 - Idiopática
 - Familiar
 - Asociada con:
 - Enfermedad vascular de la colágena
 - Cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares
 - Hipertensión portal
 - Infección por virus de inmunodeficiencia humana
 - Drogas/toxinas
 - Anorexigénicos
 - Otros (enfermedades tiroideas, enfermedad con depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía)
 - Asociado con alteraciones venosas o capilares
 - Hemangiomas capilar pulmonar
 - Enfermedad veno-oclusiva pulmonar
 2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiovascular izquierda
 - Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda
 - Enfermedad cardíaca valvular izquierda
 3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia
 - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - Neumopatía intersticial difusa
 - Enfermedades de la ventilación asociadas a trastornos del sueño
 - Enfermedades con hipoventilación alveolar
 - Exposición crónica a grandes alturas
 - Alteraciones del desarrollo
 4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad embólica y/o tromboembólica crónica
 - Obstrucción proximal tromboembólica de arterias pulmonares
 - Obstrucción distal tromboembólica de arterias pulmonares
 - Embolismo pulmonar no trombótico (tumor, parásitos, material extraño)
 5. Misceláneos
 - Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante)
-

fección por VIH, quienes comparten similitudes clínicas y patológicas con la forma primaria o idiopática.

En la clasificación de Evian, se abandonó el término de forma HAP secundaria, ya que no proporcionaba orientación clínica para diferenciar las etiologías de la HAP; como anteriormente se mencionó, compartían muchas similitudes clínicas con la forma primaria o idiopática. En Venecia, se abandonó el término de HAPP, llamándola HAPI, que consiste actualmente en dos subgrupos prin-

cipales: 1) Hipertensión arterial pulmonar idiopática esporádica, 2) Hipertensión arterial pulmonar familiar. Por otro lado, se desarrolló la clasificación de la HAP asociada a condiciones o factores de riesgo.²⁰

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar. Ambas, son condiciones poco frecuentes de HAP, en un inicio catalogadas en otros grupos etiológicos. Sin embargo, comparten similitudes en su comportamiento clínico, en estudios diagnósticos y respuesta al tratamiento farmacológico. Ambas desarrollan cambios histológicos en las arterias pulmonares de pequeño calibre, con fibrosis de la íntima, hipertrofia de la media y lesiones plexiformes; ambas condiciones pueden desarrollar edema pulmonar durante la terapia con epoprostenol, y la presentación clínica es similar a HAPI. Finalmente, las condiciones o factores de riesgo asociadas son similares a HAPI, que incluyen el antecedente de esclerodermia, infección por VIH y el uso de anorexigénicos. Inclusive, en casos aislados se ha reportado la presencia de mutaciones en el gen *BMPR2* y recurrencia familiar de la enfermedad veno-oclusiva pulmonar.^{19,21}

Clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos. Basado en la clasificación de Evian, se estratificaron los cortocircuitos de acuerdo a la etiología, dimensiones y corrección (*Cuadro 6*). Los cambios histopatológicos vasculares pulmonares que acompañan a las

enfermedades cardíacas congénitas son similares a los presentados en la HAPI, que incluyen hipertrofia de la media, proliferación y fibrosis de la íntima, lesiones plexiformes y en ocasiones arteritis necrozante. En sus etapas iniciales, existen resistencias vasculares pulmonares disminuidas acompañadas de flujo sanguíneo pulmonar elevado. Estas alteraciones en el flujo sanguíneo inducen cambios endoteliales y producen hipertensión pulmonar; además se demostró que el tamaño del defecto está relacionado con la gravedad de la hipertensión, defecto de gran diámetro desarrollan HAP grave de difícil control. Por otro lado, en niños, la presencia de HAP a pesar de no manifestar grandes defectos de izquierda a derecha ha propuesto la posibilidad de presentar enfermedad idiopática más que asociada a enfermedad congénita.²²⁻²⁴

Factores y condiciones de riesgo. En la clasificación de Evian se describieron condiciones donde por medio de diversos reportes se asociaban diferentes patologías con la presencia de HAP. La hipertensión portal, infección por VIH, enfermedades de la colágena se demostraron como factores importantes en el desarrollo de HAP, con comportamiento clínico similar al de HAPI.²⁵⁻²⁸

En Venecia, se agruparon estos factores de riesgo y condiciones asociadas a hipertensión pulmonar, se estratificaron de acuerdo al riesgo que confiere su presencia. Se estableció el rol del tabaquismo, uso de contraceptivos orales, la obesidad y las enfermedades tiroideas sobre la probabilidad de desencadenar HAP.

Cuadro 6. Clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos, Venecia 2003.

-
1. Tipo I
 - Simple
 - Defectos del septum auricular (ASD)
 - Defectos del septum ventricular (VSD)
 - Persistencia del conducto arterioso
 - Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial no obstruido
 - Combinado
 - Describe la combinación y define el defecto predominante si existe
 - Complejo
 - Tronco arterioso
 - Ventrículo único con flujo pulmonar no obstructivo
 - Defectos septales auriculoventriculares
 2. Dimensiones
 - Pequeñas (ASD \leq 2.0 cm, y VSD \leq 1.0 cm)
 - Grandes (ASD $>$ 2.0 cm y VSD $>$ 1.0 cm)
 3. Asociado a anomalías extracardíacas
 4. Estado de corrección
 - No corregido
 - Parcialmente corregido (edad)
 - Corregido: espontáneo o quirúrgico (edad)
-

CONSIDERACIONES ACTUALES DE LA CLASIFICACIÓN DE VENECIA

Hipertensión arterial pulmonar

La HAP, incluye un primer grupo sin causa identificable llamada HAPI, se puede presentar en forma esporádica o familiar (HAPF). El segundo subgrupo incluye condiciones o enfermedades de causas conocidas que tienen en común la localización de lesiones en la capa muscular de las arteriolas pulmonares pequeñas, entre ellas se encuentran la HAP producida por fármacos, hipertensión portopulmonar, relacionada con VIH, enfermedad vascular de la colágena y enfermedades con afección sistémica.

Aunque el mecanismo responsable del remodelado de las arteriolas pulmonares en estas condiciones son desconocidas, ellos comparten hallazgos morfológicos similares, presentación clínica, y menor respuesta clínica al tratamiento en infusión continua de epoprostenol (particularmente HAPI y HAP asociadas con el espectro de enfermedades de la colágena).²⁹⁻³²

En esta categoría también se incluyen las patologías con afección capilar, por sus implicaciones fisiopatológi-

cas y respuesta terapéutica se asemejan a la hipertensión pulmonar idiopática, dentro de las que se encuentran la enfermedad pulmonar veno-oclusiva y la heman-giomatosis capilar pulmonar.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiovascular izquierda

Esta categoría consiste predominantemente, de enfermedad valvular izquierda, o cardiomiopatías que requieren terapias dirigidas a mejorar el funcionamiento cardíaco más que terapia para mejorar la respuesta vascular pulmonar. En este rubro, no se realizaron grandes modificaciones durante el tercer simposium, sólo se reclasificaron las lesiones inflamatorias y tumores que producen compresión extrínseca que afecta la circulación pulmonar (mediastinitis fibrosante, adenopatías, tumores mediastinales). El tratamiento con epoprostenol puede ser peligroso en los pacientes con hipertensión venosa pulmonar, ya que se han reportado casos de edema pulmonar durante el tratamiento con el mismo.³³

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia

En esta categoría predomina la hipoxemia en sangre arterial como resultado de enfermedad pulmonar crónica, alteraciones en el control de la ventilación, o residencia a grandes alturas. El incremento de la presión pulmonar media que se presenta en este grupo de enfermedades es leve (≤ 35 mmHg). La sobrevida dependerá de la evolución de la enfermedad pulmonar de base más que por sus cambios hemodinámicos pulmonares. La terapia con oxígeno suplementario a largo plazo mejora la sobrevida de los enfermos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En las personas nativas de grandes alturas, el cambio de residencia al nivel del mar mejora significativamente la hipertensión pulmonar. Las enfermedades congénitas y neonatales, se incluyeron en el apartado de anormalidades del desarrollo, que incluyen la enfermedad pulmonar neonatal y displasia alveolo-capilar.³⁴⁻³⁶

Hipertensión pulmonar debida a enfermedad embólica y/o tromboembólica crónica

Incluye la enfermedad tromboembólica crónica proximal secundaria a trombos organizados en las arterias pulmonares mayores, misma que se puede beneficiar con tratamiento quirúrgico por medio de tromboendarterectomía. La enfermedad embólica periférica es difícil de distinguir de HAPI y su tratamiento está basado en vasodilatadores. En ambos casos, está indicada la anticoagulación.

También incluyen la enfermedad embólica en sus diferentes etiologías.^{37,38}

HAP causada por enfermedades misceláneas

En esta categoría se encuentran involucradas todas aquellas patologías con proceso inflamatorio u obstructivo que afectan indirectamente la vasculatura pulmonar. Inicialmente clasificada de esta forma en Evian, Francia, actualmente en la clasificación de Venecia tomó el apartado de enfermedades misceláneas, ya que se excluyeron la HCP que generalmente se presenta de forma similar a EPVO; y se incluyeron las enfermedades que producen compresión extrínseca de la vasculatura pulmonar, como adenopatías, tumores y mediastinitis fibrosante.³⁹ La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido se incluyó en este grupo de enfermedades.⁴⁰

CONCLUSIÓN

El estudio de la hipertensión pulmonar ha evolucionado importantemente en los últimos 50 años. Inicialmente clasificada como primaria y secundaria en Ginebra Suiza, permitió sentar las bases de la clasificación actual. No fue hasta 1998 en Evian, Francia, durante el Segundo Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar donde se estableció la base de la clasificación actual de la hipertensión pulmonar. El objetivo fue individualizar las diferentes categorías que comparten similitudes en los mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas. Aceptada y ampliamente utilizada, se utilizó en diferentes centros de especializados, así como por el área de Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos y la Agencia Europea de Evaluación de Drogas para investigar las opciones farmacológicas de tratamiento.

Aunque la clasificación de Evian sirvió muy bien a la comunidad de hipertensión pulmonar, se realizaron pequeños cambios en el Tercer Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar. La clasificación clínica revisada en Venecia, Italia, durante 2003 preservó la estructura y el espíritu de la clasificación de Evian. Sin embargo, se introdujeron algunos cambios de acuerdo a los avances en la compresión de los procesos fisiopatológicos y comportamiento de la HAP con las opciones terapéuticas propuestas. Estas modificaciones pretenden hacer más comprensible, fácil de seguir y útil como herramienta en el seguimiento de la HAP.

A pesar de los grandes esfuerzos que se han realizado hasta el momento para clasificar a la enfermedad y determinar las opciones de tratamiento y seguimiento de la enfermedad, algunas de las recomendaciones que existen actualmente están basadas en opiniones de exper-

tos cuando la evidencia científica no es suficiente o consistente para proporcionar recomendaciones sólidas. Aún queda por determinar la utilidad clínica de la clasificación de Venecia, y efecto de ésta sobre el comportamiento clínico y la investigación científica en la hipertensión pulmonar.

REFERENCIAS

1. The International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. The International Primary Pulmonary Hypertension Study (IPPHS). *Chest* 1994; 105(Suppl): 37S-41S.
2. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D. Primary pulmonary hypertension in Israel. A national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-6.
3. Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Velásquez MT. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 194-210.
4. McQuillan B, Picard M, Leavitt M. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographical normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.
5. Leung JA, Debatin JF. Three-dimensional contrast-enhanced magnetic resonance angiography of the thoracic vasculature. *Eur Radiol* 1997; 7: 981-9.
6. Raeside D, Smith A, Brown A. Pulmonary artery pressure measurement during exercise testing in patients with suspected pulmonary hypertension. *Eur Resp J* 2000; 16: 282-7.
7. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
8. Saldanha MBS. Nossas diretrizes em hipertensão pulmonar. *J Bras Pneumol* 2005; 31: 20.
9. McLaughlin VV. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2002; 22: 327-41.
10. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-17.
11. Hatano S, Strasser T. Primary pulmonary hypertension. Report on a WHO meeting. Geneva: World Health Organization. 1975.
12. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BG, Detre KM. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
13. Rich S. Primary pulmonary hypertension. The world symposium of primary pulmonary hypertension 1998. World Health Organization http://www.who.int/cardiovascular_diseases/resources/publications/en
14. Rubin JL. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S-10S.
15. Lane KB, Machado RD, Pauciulo N. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- β receptor, causa familiar primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000; 26: 81-4.
16. Newman JH, Wheeler L, Lane KB. Mutation in the gene for BMPR2 as a cause for primary pulmonary hypertension in a large kindred. *N Engl J Med* 2001; 345: 319-24.
17. Humbert M, Deng Z, Simonneau G. BMPR2 germline mutations in pulmonary hypertension associated with fenfluramine derivatives. *Eur Resp J* 2002; 20: 518-23.
18. Runo JR, Vnencak JCL, Prince M. Pulmonary veno-occlusive disease caused by an inherited mutation in BMPR2. *Am J Crit Care Med* 2003; 167: 889-94.
19. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.
20. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
21. Morse JH, Barst RJ, Horn E. Pulmonary hypertension in scleroderma spectrum of disease: lack of bone morphogenetic protein receptor-2 mutations. *J Rheumatol* 2002; 29: 2379-81.
22. Kidd L, Driscoll D, Gersony W. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993; 88: 138-51.
23. Morse JH, Barst RJ, Fotino M. Familial pulmonary hypertension: immunogenetic findings in four Caucasian kindreds. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 787-92.
24. Daliento L, Somerville J, Presbitero P. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998; 19: 1845-55.
25. Simonson JS, Schiller NB, Petri M. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1989; 16: 918-25.
26. Mukerjee D, St George D, Coleiro B. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
27. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
28. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987; 18: 1293-6.
29. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Fallon H. Pulmonary-hepatic vascular disorders. *Eur Respir J* 2004; 24: 861-880.
30. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-7.
31. Brenot F, Herve P, Petitpretz P. Primary pulmonary hypertension and fenfluramine use. *Br Heart J* 1993; 70: 537-41.
32. Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
33. Humbert M, Maitre S, Capron F. Pulmonary edema complicating continuous intravenous prostacyclin in pulmo-

- nary capillary hemangiomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1681-5.
34. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
 35. British Medical Research Council Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in hypoxic cor pulmonale complicating bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-5.
 36. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
 37. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakahibara N. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457-64.
 38. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 1990; 81: 1735-43.
 39. Schraufnagel DE, Sekosan M, McGee T. Human alveolar capillaries undergo angiogenesis in pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 346-50.
 40. McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: a case series. *Ann Intern Med* 1999; 130: 740-3.



Proceso diagnóstico en la hipertensión arterial pulmonar

Jaime Eduardo Morales Blanhir,¹ Ricardo Campos Cerda,² María de Jesús R Rosas Romero³

RESUMEN. El diagnóstico de la hipertensión pulmonar requiere de un alto índice de sospecha.

El proceso diagnóstico involucra dos fases, *la detección* (determinar la etiología de los síntomas, demostrar la presencia de hipertensión pulmonar en pacientes de alto riesgo) y *la caracterización* (establecer el contexto clínico de la enfermedad, incluyendo los factores causales, enfermedades asociadas, alteraciones hemodinámicas, y secuelas).

En los pacientes sintomáticos se requiere de una evaluación exhaustiva para identificar una estrategia terapéutica adecuada que conlleve a disminuir los síntomas, mejorar la hemodinámica pulmonar y prolongar la sobrevida. En cambio, los pacientes asintomáticos requieren identificación de causas reversibles o tratables y una cuidadosa monitorización de la progresión de la enfermedad, para proponer una estrategia terapéutica conservadora (dependiendo de la severidad de las alteraciones hemodinámicas).

Una vez identificada la población de alto riesgo por medio de evaluación clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma y ecocardiograma, se debe realizar el cateterismo cardiaco derecho para confirmar el diagnóstico y documentar el comportamiento hemodinámico inicial.

Las herramientas que permiten determinar la supervivencia incluyen la clase funcional, capacidad al ejercicio, la evolución del comportamiento hemodinámico, la respuesta en el test de reactividad vascular pulmonar, función ventricular derecha, y factores bioquímicos como péptido cerebral natriurético, endotelina 1, niveles de troponina y ácido úrico. El seguimiento estrecho de estos pacientes se recomienda en centros especializados

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar idiopática, hipertensión arterial pulmonar, ecocardiograma, presión pulmonar media, cateterismo cardiaco derecho.

ABSTRACT. The early diagnosis require a high suspicious index, because the clinical picture is similar to other cardiovascular diseases.

The diagnostic approach includes two stages: detection (to determinate the nature of the clinical picture, establish the presence of pulmonary hypertension in high risk population) and characterization (to determine the specific clinical context, including causal factors, associated diseases, hemodynamic pattern and sequelae).

In symptomatic patients it is required a complete evaluation to identified a therapeutic strategy to reduce symptoms, improve the pulmonary vascular hemodynamics and increase survival. Otherwise, in non symptomatic patients is necessary to identify reversible causes and carefully monitoring of the course of the disease. This strategie permits to establish a non aggressive therapeutic approach (depending on severity of hemodynamics).

Once identified, by clinical evaluation, chest radiography, electrocardiogram and echocardiography. Right heart catheterization confirms the diagnosis, and documents initial hemodynamic pattern. Survival is determined by functional class, exercise capacity, hemodynamic evolution, response to reactivity test, right ventricular function, and biochemical parameters (brain natriuretic peptide, endotelin-1, troponins and uric acid). Long term evaluation and assessment must be done in specialized centers.

Key words: Idiopathic pulmonary arterial hypertension, pulmonary arterial hypertension, echocardiography, mean pulmonary arterial pressure, right heart catheterization.

¹ Profesor Titular del Curso Cardioneumología.

² Residente Cardioneumología.

³ Con-investigador Cardioneumología

Departamento Neumología, INNSZ

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir. Departamento Neumología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas Y Nutrición "Salvador Zubirán". Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000, México, DF. México

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la presión pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio, además de lo anterior, requiere demostrarse una presión capilar pulmonar < 15 mmHg. En sujetos sanos, la PAPm varía de 10 mmHg - 15 mmHg. Por estudio ecocardiográfico la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) oscila de 18 mmHg a 30 mmHg.

Es importante tomar en cuenta la necesidad de caracterizar el contexto clínico en el cual se desarrolla y manifiesta la HP, incluyendo los factores causales, las enfermedades asociadas y el estado hemodinámico; esto nos permitirá determinar el pronóstico y la probabilidad de secuelas.^{1,2}

La primera descripción clínica de la hipertensión pulmonar idiopática (HAPI) se realizó en la década de 1950, y durante las tres décadas siguientes, el cateterismo cardiaco derecho fue la herramienta para confirmar dicho diagnóstico. A pesar de la importancia del cateterismo en la confirmación del diagnóstico, actualmente existen alternativas que proporcionan valiosa información, sobre todo en el seguimiento. Los avances técnicos en los estudios de imagen no invasivos de tórax y corazón permiten establecer el diagnóstico, antes de su confirmación por métodos invasivos.

La ecocardiografía con Doppler color es uno de los métodos con mayor avance en este campo, estima la PSAP, además de evaluar la estructura y función cardiaca. Esto justifica su aplicación como el método más utilizado en el escrutinio de la enfermedad en poblaciones de riesgo.

El proceso diagnóstico en la hipertensión pulmonar tiene como objetivo confirmar la presencia de la misma, con base a la historia clínica, radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma transtorácico (ECOTT). Por otro lado, para clasificar y determinar la gravedad de la misma, se dividen los estudios en a) básicos: como las pruebas de función pulmonar, gammagrama ventilatorio/perfusorio, exámenes de laboratorio (biometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, estudios serológicos, pruebas de ejercicio y cateterismo cardiaco derecho; b) confirmatorios de la etiología: ecocardiografía transesofágico, tomografía de tórax: helicoidal y de alta resolución, angiografía pulmonar, polisomnografía, biopsia pulmonar^{1,2} (Cuadro 1).

HISTORIA CLÍNICA

En el interrogatorio debemos tener en cuenta varias cosas:

En la forma familiar de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), se debe tener una búsqueda intencionada entre miembros de la familia para un diagnóstico temprano.

Debe buscarse exposición de tóxicos asociados con el desarrollo de HAP como supresores del apetito, aceite tóxico, agentes quimioterapéuticos (mitomicina-C, carmustina, etopósido, ciclofosfamida, bleomicina, entre otros).

Debe investigarse el antecedente de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

Todo paciente con antecedente de trombosis venosa profunda o tromboembolia pulmonar (EP) debe descartarse

la presencia de enfermedad tromboembólica crónica (TEPC), cabe señalar que la ausencia de eventos tromboticos previos no descarta la misma.

En las etapas iniciales, la HP es difícil de reconocer. En la mayoría de las ocasiones, los pacientes son evaluados por la presencia de síntomas, o bien durante el estudio de campo en poblaciones de riesgo. Los principales síntomas incluyen disnea durante el ejercicio, fatiga o debilidad, angina, síncope, presíncope, edemas periféricos, ascitis y distensión abdominal.

Disnea. Síntoma que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con HAP, se relaciona con la respuesta cardiopulmonar al ejercicio. En la mayoría de las ocasiones, los pacientes interpretan la disnea como “falta de acondicionamiento físico”, cuando en realidad existe deterioro de la función ventricular derecha con traducción durante la actividad física. Cuando existe progresión de la enfermedad, el paciente desarrolla disnea con la actividad diaria convencional que evolucionará hasta la incapacidad aún en reposo.

Existen diversas escalas para su evaluación; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) desarrolló una escala para la evaluación del grado de disnea, basado en la escala funcional de la New York Heart Association (NYHA).¹ (Cuadro 3 del capítulo de clasificación).

Cuadro 1. Esquema de evaluación en hipertensión pulmonar. Modificado de Barst et al, J Am Coll Cardiol 2004.

Evaluación de síntomas	Escrutinio
Detección	Evaluación clínica Radiología Electrocardiograma Ecocardiograma Sospecha de hipertensión pulmonar
Caracterización	Estudios básicos Laboratorio Pruebas de función pulmonar Gammagrama pulmonar Oximetría nocturna Evaluación enfermedades colágena VIH Pruebas de ejercicio cardiopulmonar Cateterismo cardiaco derecho Estudios confirmatorios etiología Laboratorio Ecocardiograma Tomografía computarizada de tórax Angiografía pulmonar Polisomnografía Biopsia pulmonar

En pacientes con hipertensión venosa pulmonar y en la HP asociada a enfermedades del corazón izquierdo, es posible observar la presencia de disnea paroxística nocturna; la ortopnea se presenta en aquellos casos con hipertensión pre o postcapilar.^{2,3}

Angina. Algunos pacientes desarrollan dolor torácico de características isquémicas asociado a la disnea o durante la actividad física. Esto ocurre hasta en un tercio de los pacientes, con mayor frecuencia en la HP poscapilar o insuficiencia ventricular izquierda de tipo sistólico. Aunque la causa del dolor anginoso en la hipertensión pulmonar no se ha establecido con certeza, puede reflejar isquemia el ventrículo derecho. El dolor torácico atípico es un síntoma frecuente en todo tipo de HP.⁴

Síncope y presíncope. Se asocia a la incapacidad para aumentar el gasto cardíaco durante el esfuerzo. En algunos casos, puede estar asociado con arritmias ventriculares o auriculares; se presenta hasta en un tercio de pacientes pediátricos y mayores de 65 años; en estos últimos con frecuencia coexisten anomalías de la conducción cardíaca.⁵

Muerte súbita. Los pacientes con HP grave son susceptibles a desarrollar muerte súbita, ésta puede ocurrir durante la actividad diaria, cateterismo cardíaco derecho, intervenciones quirúrgicas, después de la administración de barbitúricos o agentes anestésicos. Los mecanismos por los que ocurren no son claros, pero están relacionados con la presencia de arritmias letales, embolismo pulmonar masivo agudo, entre otros.

Otros. En ocasiones cuando existe dilatación y crecimiento de las arterias pulmonares pueden producir disfonía por compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo. En algunos casos pueden cursar con episodios de hemoptisis independiente de la etiología de la HP.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Con frecuencia las manifestaciones clínicas y las alteraciones observadas en el examen físico están relacionadas con la patogénesis y la severidad de la enfermedad de base, especialmente en las enfermedades respiratorias o cardíacas asociadas.

a. Pulso venoso yugular

El pulso venoso yugular proporciona información acerca de las condiciones del corazón derecho, su determinación inicial y durante visitas subsecuentes permite tener en forma objetiva la evolución de la enfermedad. Es importante localizar la vena yugular interna, la cual está cubierta por el músculo esternocleidomastoideo, sus pulsaciones son transmitidas hacia el exterior, es más fácil determinar el pulso de la vena yugular interna derecha. La evaluación

clínica yugular se realiza en posición supina con flexión a 45°; sin embargo, en pacientes con pulso yugular importante puede ser necesario un mayor ángulo (50° a 90°) para discriminar las pulsaciones yugulares. La determinación del ángulo y las modificaciones en el pulso son el objetivo a determinar en cada evaluación clínica.^{6,7}

En pacientes con HP, deben de considerarse dos aspectos importantes durante la evaluación del pulso yugular: 1) la altura de la distensión por arriba del ángulo esternal, 2) calidad de las ondas del pulso venoso.

La HP afecta la onda *a* y *v* con sus ramas descendentes. La contracción auricular contra el gradiente de presión generado por la hipertensión pulmonar incrementa el tamaño de la onda *a*, la insuficiencia tricuspídea incrementa la amplitud de la onda *v*. En la HP grave, la onda *v* generalmente es la mayor de todas.⁸

b. Exploración cardiovascular

En la exploración cardíaca existen diferentes alteraciones en los pacientes con HP. Durante la palpación, existe pulso paraesternal izquierdo asociado a hipertrofia ventricular derecha y con menor frecuencia en la región de la arteria pulmonar principal.

Con frecuencia, en pacientes con HP ésta incrementa la intensidad del segundo componente del latido cardíaco, especialmente en foco de auscultación pulmonar (P2), secundario al incremento en la presión retrógrada hacia el ventrículo derecho. En patologías que incrementan el retorno venoso sin existir hipertensión pulmonar como la estenosis de la válvula pulmonar, existe incremento en la separación de los componentes de S2; lo mismo ocurre en pacientes con cortocircuitos por alteraciones del septum interauricular, donde los cambios de flujo se mantienen similares durante la inspiración y la espiración a pesar de los cambios de presión intratorácica.

En ocasiones se escucha un tercer ruido S3 ventricular derecho (generado por el llenado ventricular rápido y distensión de las cuerdas tendinosas) que incrementa durante la inspiración profunda y se asocia con falla ventricular derecha. Puede auscultarse un cuarto ruido (S4) relacionado con contracción auricular e hipertrofia ventricular derecha audible en el borde esternal izquierdo en su porción inferior.

Eventualmente cuando las presiones pulmonares igualan las presiones sistémicas es posible escuchar un soplo de insuficiencia valvular pulmonar, y más frecuente un soplo pansistólico asociado a insuficiencia tricuspídea, audible con mayor intensidad especialmente en todo el borde esternal izquierdo cuando el paciente se coloca en posición supina y se acentúa durante la inspiración por incremento del retorno venoso. En la estenosis pulmonar existe soplo *in crescendo* audible en el borde es-

ternal izquierdo en su porción superior; por el contrario, la insuficiencia pulmonar desarrolla soplo agudo mejor audible con el diafragma del estetoscopio en pacientes en posición sentados hacia delante y durante la espiración, llamado también soplo de Graham Steel.

Los defectos del septum ventricular desarrollan soplos mejor audibles en el 4º al 6º espacio intercostal izquierdo, holosistólicos, y en ocasiones asociados con *thrill* palpable. La intensidad del soplo no se modifica durante el ciclo respiratorio. Tiene un comportamiento paradójico: a menor defecto, mayor turbulencia y manifestación clínica.^{9,10}

c. Otros datos clínicos

Tracto gastrointestinal. Cuando existe hipertensión venosa sistémica, es posible observar reflejo hepatoyugular; los cambios producidos en forma crónica incluyen hepatomegalia, esplenomegalia y ascitis, secundario al incremento de la presión portal por la presión venosa retrógrada elevada. Es importante determinar el origen de la ascitis, ya que ésta se presenta en las fases tardías de la insuficiencia cardíaca derecha; por otro lado, en pacientes con hipertensión portal no cardíaca, algunos desarrollan HP y el grado de ella no está relacionado con el comportamiento clínico de la ascitis.

Piel. En las extremidades, algunos desarrollan dedos en palillo de tambor; con frecuencia se observa en pacientes con HP y enfermedades cardíacas congénitas; el origen de estos cambios se desconoce. Cuando existe insuficiencia cardíaca derecha, existe edema y cambios en la temperatura de las extremidades inferiores. En forma ocasional, los pacientes con HAPI desarrollan fenómeno de Raynaud, éste es más frecuente en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y enfermedades de la colágena.

ESTUDIOS DE GABINETE

Pruebas de función respiratoria

La espirometría, su determinación es importante para descartar la presencia de enfermedad pulmonar o neuromuscular asociada. Con frecuencia, en pacientes con HAPI la espirometría es normal, pero pueden existir patrones con obstrucción o restricción en forma leve.^{11,12} La prueba de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLco), con frecuencia se encuentra comprometida en pacientes con HP y enfermedades pulmonares, no así en pacientes con HAPI.¹³ Veremos más detalles de estas pruebas en el capítulo de evaluación cardiopulmonar y funcional en la hipertensión pulmonar.

Radiografía de tórax

Los hallazgos en la radiografía de tórax dependerán de la duración de la HP y su etiología; en las fases iniciales, la radiografía de tórax es normal. La evidencia radiográfica de crecimiento ventricular derecho se asocia con evolución crónica de la enfermedad, determinado por índice cardiotorácico (ICT) > 0.5 en la proyección postero-anterior, o > 0.57 en proyección antero-posterior. Los datos clásicos de la HP incluyen crecimiento de la rama derecha inferior de la arteria pulmonar > 18 mm que es posible observarlo en aproximadamente el 50% de los pacientes con HP, la prominencia del segundo botón de la silueta cardíaca que corresponde al tronco pulmonar y la atenuación del lecho vascular pulmonar periférico. El crecimiento de las cavidades derechas se detecta por medio de las imágenes postero-anterior, y por medio de la radiografía lateral derecha, ya que ante la presencia de crecimiento de cavidades derechas existe pérdida de radiolucidez en el espacio retroesternal. En la HP asociada, los cambios pulmonares (ej. hiperinflación, fibrosis, etc), la posición del corazón y diafragma pueden enmascarar con frecuencia los cambios que se presentan en la HP (*Figura 1*).

Lupi et al, desarrollaron la determinación del índice del diámetro de la rama derecha de la arteria pulmonar con el diámetro del hemitórax ipsilateral (r/h); así como el índice PL/T, corresponde a la distancia del punto de unión del borde externo de la arteria lobar superior con la par interlobaris, con el punto que corresponde al borde externo del tronco de la arteria pulmonar derecha identificando estos puntos como L y la suma de ellos como el diámetro pulmonar lobar (PL), dividido entre el diámetro transversal torácico expresado en porcentaje (*Figura 2*). El índice r/t fue anormal en 24% de los casos con HP, y PL/T > 38% se observó en el 74%.¹⁴⁻¹⁶

Ozawa et al, desarrollaron el índice entre la distancia de la línea media a la parte más prominente del arco pulmonar dividida entre el diámetro del hemitórax ipsilateral (p/t) para determinar su relación con la presión pulmonar media. El índice sobreestima la PAPm en pacientes normales e infraestima en aquellos con HP. En forma similar, Kanemoto et al desarrollaron un índice donde utilizaron la parte más prominente del arco pulmonar dividida entre el diámetro transversal torácico dividido entre dos (p/½T); valores > 43% mostraron correlación con los obtenidos por Lupi^{14,17} (*Figura 3*).

Parent et al, desarrollaron dos índices: la distancia entre la bifurcación de las arterias principales derecha e izquierda (DIP), y esta última sobre el diámetro transversal torácico (DIP/T) expresado en porcentaje. Valores de DIP > 13 cm y DIP/T > 42% se observaron en aproximadamente el 30% de los casos con HP.¹⁸

Frecuentemente la presencia de hipertensión venocapilar en la radiografía de tórax en conjunción con edema intersticial pulmonar sugiere que el volumen sanguíneo pulmonar se elevó en forma aguda. En la estenosis mitral crónica o en la falla ventricular izquierda, el volumen sanguíneo pulmonar no sólo se encuentra aumentado, sino que existe distribución hacia las zonas apicales pulmonares, llamado cefalización de flujo.

Tomografía helicoidal de tórax

La tomografía de tórax tiene un papel importante en el estudio de la vasculatura y parénquima pulmonar en pacientes con alteraciones cardiovasculares asociadas con HP. El desarrollo de la tomografía helicoidal nos permite evaluar con mayor claridad aquellos pacientes con enfermedad tromboembólica crónica ya que es posible observar arterias hasta la 6ta generación; durante el estudio de alta resolución se incrementa la calidad de la imagen del

parénquima pulmonar y así se determina la enfermedad del intersticio pulmonar.¹⁹

Se postuló que el diámetro del tronco principal de la arteria pulmonar > 29 mm es un importante predictor de HAPI y HP asociada a otras patologías, con una sensibilidad del 84% y especificidad de 75%. La combinación del diámetro del tronco principal de la arteria pulmonar y el índice del diámetro de la arteria segmentaria/bronquio segmentario > 1 en 3 lóbulos diferentes incrementa la especificidad hasta el 100%. Así mismo, el diámetro de la rama pulmonar derecha > 21 mm apoya el diagnóstico de HP²⁰⁻²³ (Figura 4).

Ng et al, describieron el índice de los diámetros del tronco de la arteria pulmonar entre la aorta ascendente (dPA/rPA). Utilizando valores de PAPm > 20 mmHg como indicador de HAP, el índice > 1 mostró una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para HAP del 70%, 92%, 96% y 52% respectivamente²⁴ (Figura 5).

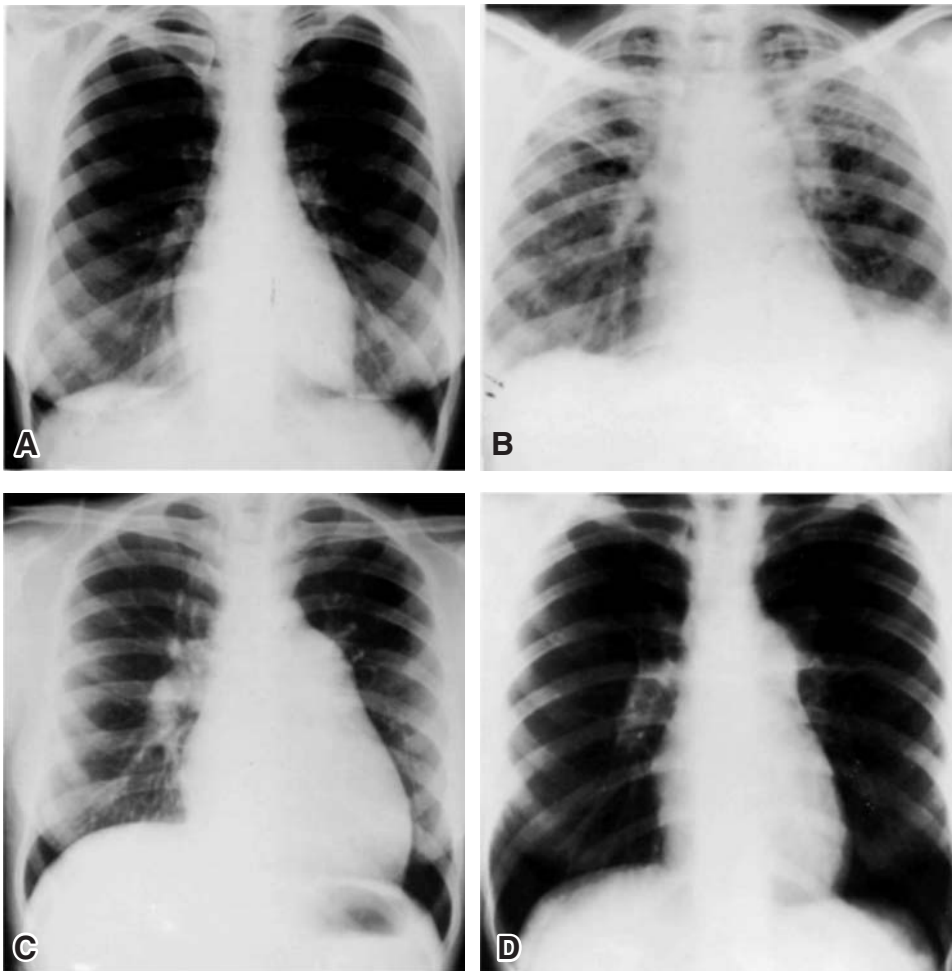
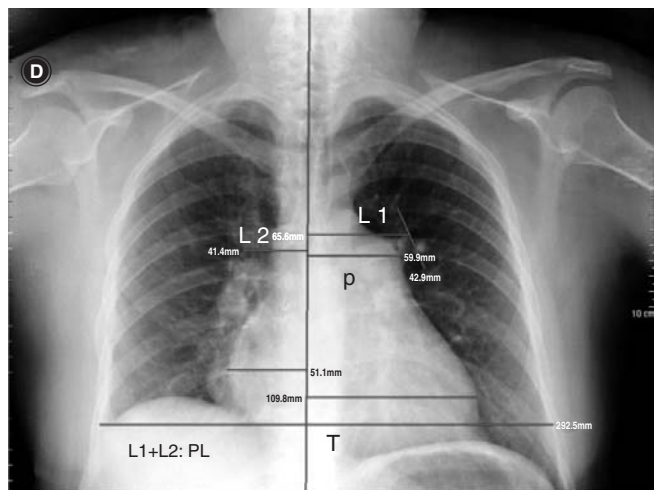


Figura 1. Silueta cardíaca de 4 pacientes con hipertensión pulmonar grave. A y B, hipertensión arterial pulmonar idiopática en diferentes estadios de función cardiovascular derecha. C, Fibrosis pulmonar e hipertensión pulmonar. D, Lupus eritematoso generalizado e hipertensión pulmonar.

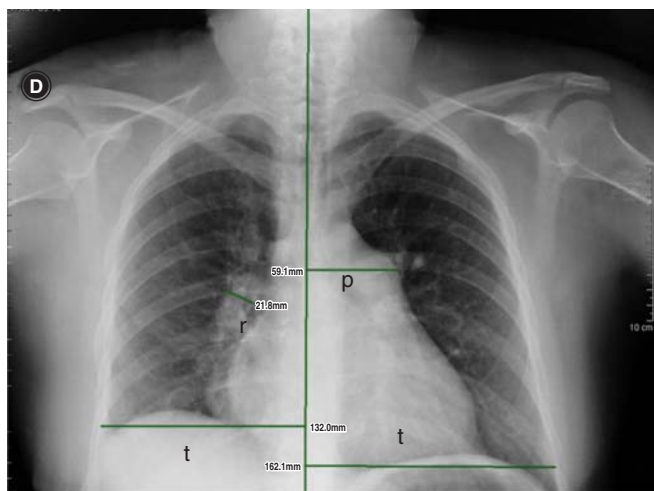
Electrocardiograma

El electrocardiograma (ECG) es un método no invasivo, su papel en el diagnóstico de la HP es limitado, puede mostrar diferentes patrones eléctricos, éstos depende-



Índice PL/T, índice cardiotorácico
 L 1, distancia del punto de unión del borde externo de la arteria lobar superior con la par interlobaris; L 2, borde externo del tronco de la arteria pulmonar derecha; PL, L1 + L2; T, diámetro transverso; p, parte más prominente del arco pulmonar

Figura 2. Mediciones de los índices de hipertensión pulmonar en la radiografía de tórax.



r, diámetro de rama derecha arteria pulmonar; t, diámetro transverso de hemitórax; p, parte más prominente del arco pulmonar

Figura 3. Mediciones en radiografía de tórax: rama derecha de arteria pulmonar, índice r/t, índice p/t.

rán de la evolución de la enfermedad y los cambios cardiacos secundarios. En el 13%-20% de los casos con HP grave el electrocardiograma no muestra alteraciones; los hallazgos más comunes son desviación del eje eléctrico a la derecha, crecimiento auricular derecho, e hipertrofia del ventrículo derecho (*Cuadro 2*). Los datos electrocardiográficos son más confiables cuando no existe enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad del parénquima pulmonar, ya que la hiperinflación produce cambios en la impedancia eléctrica de la caja torácica, y consecuentemente en el ECG (*Figura 6*).

Hasta el momento, no existe correlación entre las anomalías observadas en el ECG y el comportamiento



Figura 4. Diámetro del tronco de arteria pulmonar.



Diámetro de arteria pulmonar derecha, relación arteria pulmonar/diámetro aórtico

Figura 5. Mediciones de hipertensión pulmonar en tomografía de tórax.

hemodinámico. Bossone et al, reportaron que pacientes con presencia de hipertrofia ventricular derecha observada en ECG contaron con pronóstico desfavorable para la vida en comparación con aquellos sin este hallazgo. El crecimiento auricular derecho observado en el electrocardiograma (onda P \geq 0.25 milivolts) se asocia con incremento 2.8 veces mayor de muerte a los 6 años de seguimiento. A pesar de estos datos, no se encuentra establecido el rol de la electrocardiografía en el seguimiento de la HP.²⁵

En pacientes con HAP, la desviación del eje ventricular a la derecha y la hipertrofia ventricular derecha tienen una sensibilidad del 73% y 55%, y especificidad del 70% para ambos.²⁶

Ecocardiografía

El ecocardiograma bi-dimensional con Doppler color es el estudio no invasivo de elección recomendado durante el consenso de 2004 del American College of Chest Physicians (ACCP); permite determinar la función ventricular, el desempeño del aparato valvular cardiaco, así como obtener de la fracción de expulsión ventricular izquierda y estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar. Además, es posible medir el grosor ventricular derecho como índice de hipertensión ventricular derecha. Se establece la presencia de HP cuando existe una PSAP $>$ 35 mmHg, la estimación

se obtiene mediante la determinación del flujo de regurgitación a través de la válvula tricuspídea y pulmonar por medio de ecocardiografía Doppler color continuo (ecuación modificada de Bernoulli). Los pacientes en quienes fue posible visualizar la válvula pulmonar, se estima la presión arterial pulmonar por medio de su comportamiento durante el ciclo cardiaco. Además, la ecocardiografía es un método atractivo para aquellos casos donde se requiere la repetición de cateterismo cardiaco derecho en el curso de la enfermedad y para evaluar la respuesta a intervenciones terapéuticas de algunos pacientes. Por otro lado, permite determinar el origen de la HP en casos donde existe patología del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica o diastólica, anomalías del aparato valvular aórtico o mitral, defectos del septum interauricular o ventricular; cuenta con una sensibilidad y especificidad para determinar la presencia de HP que varían del 79%-100% y 60% al 98% respectivamente.^{27,28}

El ecocardiograma tiene gran importancia clínica para determinar las manifestaciones de la hipertensión pulmonar sobre el ventrículo derecho. La falla ventricular derecha es un importante factor de riesgo de muerte asociado a la HP. Se han desarrollado parámetros por ecocardiografía como predictores de morbilidad y mortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar. El índice de desempeño ventricular derecho, determinado por estudio Doppler, es la suma del tiempo de relaja-

Cuadro 2. Cambios electrocardiográficos en la hipertensión pulmonar.

Sin enfermedad pulmonar obstructiva de la vía aérea

1. Desviación del eje eléctrico a la derecha con eje medio del QRS $>$ $+110^\circ$
2. Relación $>$ 1 de la amplitud de R/S en V1
3. Relación $<$ 1 de la amplitud de R/S en V6
4. Rotación del eje eléctrico de acuerdo a las manecillas del reloj
5. Patrón con P pulmonar (incremento de la amplitud de la onda P)
6. Patrón con S1, Q3, o S1-3
7. Voltaje normal del QRS

Con enfermedad pulmonar obstructiva de la vía aérea

1. Ondas P isoelectricas en I o desviación del eje a la derecha del vector de P
2. Patrón de P pulmonar en II, III, aVF
3. Tendencia de desviación del eje de QRS a la derecha
4. Relación $<$ 1 en la amplitud de R/S en V6
5. Relación $>$ 1 en la amplitud de R/S en V1
6. Bajo voltaje del QRS
7. Patrón S1, Q3 o S1-3
8. Bloqueo incompleto de rama derecha (rara vez completo)
9. Desviación marcada en sentido de las manecillas del reloj del eje eléctrico
10. Ondas Q grandes ocasionales o QS en las derivaciones de la cara inferior o septum, que sugieren infarto miocárdico antiguo

ción y contracción isovolumétrica divididos entre el tiempo de expulsión; este índice de la función global del ventrículo derecho es un predictor independiente de muerte.²⁹

En pacientes con HP, los datos ecocardiográficos por Doppler color más frecuentes son las alteraciones en los patrones de velocidad de flujo de expulsión ventricular derecha y llenado ventricular izquierdo. Eysmann et al demostraron la asociación del acortamiento del tiempo de aceleración ventricular derecha (< 62 ms) y el promedio de las velocidades de flujo transmitral tempranos y tardíos (E/A) < 1 con la disminución en la supervivencia.²⁷ El crecimiento auricular derecho y el desplazamiento del septum ventricular son indicadores de mal pronóstico en pacientes con HP clase III y IV de la OMS. El área auricular derecha por planimetría > 20 cm²/m en la vista apical de 4 cámaras y el índice de excentricidad al final de la diástole (determinado en el eje corto paraesternal) > 2 se asoció con mortalidad de 40% al 50% a los 2 años de seguimiento. La presencia de derrame pericárdico no infeccioso se asocia con presión auricular derecha elevada y es un predictor independiente de mortalidad.^{30,31}

En pacientes con HAPI, la evaluación por ecocardiografía permite evaluar la morfología ventricular, la presencia de disfunción ventricular derecha, dilatación de cavidades y derrame pericárdico. Su presencia determina el pronóstico y proporciona valiosa información para dirigir la terapia en este grupo de pacientes.^{32,33}

En los pacientes con cortos circuitos intracardiacos, o aquellos con hipertensión portal coexistente, es necesario realizar estudio contrastado, para determinar el grado de cortocircuitos, su influencia y pronóstico de la enfermedad.³⁴

Pruebas de ejercicio

Las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (caminata de 6 minutos, y prueba de ejercicio cardiopulmonar) proporcionan información acerca de la relación de la ventilación/perfusión durante el ejercicio, el metabolismo del oxígeno y su relación con el intercambio de gases durante la actividad física; dichas modificaciones en ocasiones no son observadas durante el reposo. Veremos más detalles de estas pruebas en el capítulo de evaluación cardiopulmonar y funcional en la hipertensión pulmonar.³⁵⁻⁴¹

Gammagrama pulmonar ventilatorio-perfusorio

Tiene gran valor en el diagnóstico y en la exclusión de la enfermedad tromboembólica crónica (TEPC). En HAPI, existen alteraciones de origen trombótico de la microcirculación pulmonar, no asociado a trombosis venosa de arterias segmentarias o subsegmentarias.⁴²

La TEPC tiene similitudes hemodinámicas con HAPI, para la primera se cuenta con tratamiento correctivo potencial y es necesario descartarse, no así para la segunda que sólo cuenta con tratamiento farmacológico a largo plazo. Pengo et al, demostraron una frecuencia del 4% después de eventos de TEP agudo, generalmente diagnosticados 2 años posteriores. El gammagrama ventilatorio perfusorio (V/Q) se considera como el estudio de elección para la TEPC, para efectuar el diagnóstico se requiere demostrar la presencia de defectos segmentarios en la fase perfusoria, sin alteraciones en la captación durante la fase ventilatoria; un reporte de baja probabilidad descarta la enfermedad (*Figura 7 A y B*). Ryan et al observaron en pa-



Figura 6. ECG de mujer de 56 años con antecedente de tabaquismo intenso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión pulmonar. Existe desviación del eje eléctrico a la derecha, y la presencia de P pulmonar en V₂, y lenta progresión del vector de despolarización ventricular (RS desde V₂-V₆).

cientes con TEPC el gammagrama perfusorio subestima la gravedad de la obstrucción.⁴³⁻⁴⁶

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Gasometría arterial

La inervación autonómica del lecho vascular pulmonar tiene un papel importante en la modulación del tono

vasomotor, especialmente durante los cambios de volumen sanguíneo, o durante la hipoxia. La hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$) produce vasoconstricción pulmonar, este efecto se determina por los cambios iónicos en la membrana celular del músculo liso vascular pulmonar. La acidosis incrementa el efecto vasopresor de la hipoxia; la hipercapnia también cuenta con un efecto vasopresor pulmonar, aparentemente promovido por acidosis local, pero dicho efecto es menor al produci-

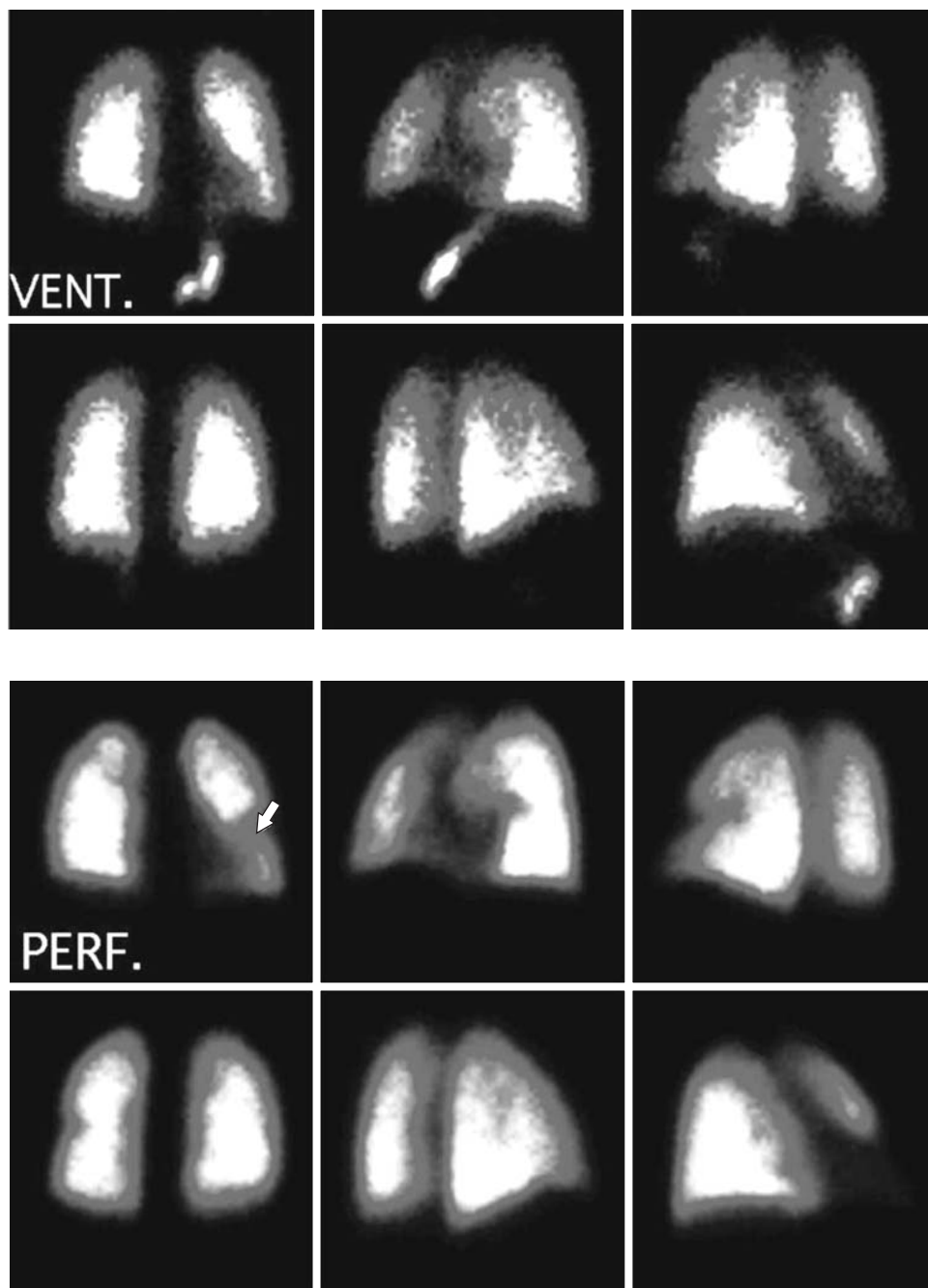


Figura 7. Gammagrama pulmonar.

a) gammagrama ventilatorio sin alteraciones en el patrón de captación

b) fase perfusoria con defecto segmentario izquierdo

do por la hipoxemia. La presencia de hipoxemia grave incrementa la sospecha de HP; en reposo en conjunto con hipercarnia moderada-grave ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$), incrementa el riesgo de HP.^{47,48}

Biometría hemática

Los pacientes con HP asociado a hipoxemia, con frecuencia desarrollan eritrocitosis secundaria, la diferencia entre ésta y la policitemia vera es la estimulación en la producción de eritropoyetina durante la hipoxemia. La poliglobulia se observa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía congénita cianógena, síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hipoventilación asociado a obesidad o durante el sueño.

Péptido cerebral natriurético

Los niveles plasmáticos del péptido cerebral natriurético se utilizan como marcador diagnóstico en la HP asociada a enfermedades respiratorias crónicas. Leutche et al, en pacientes con neumopatía intersticial difusa encontraron niveles plasmáticos de 242 pg/mL en comparación con 24 pg/mL en pacientes sin HP. Utilizando un valor de corte de 33 pg/mL, la sensibilidad y especificidad para demostrar HP grave fue de 100% y 89%. Además, los niveles del péptido cerebral natriurético elevados coexisten con el incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP).⁴⁹

Otros

Es posible observar hiperuricemia en los pacientes con HAPI y se correlaciona con las alteraciones hemodinámicas y la supervivencia. Su origen no está bien determinado. Los niveles séricos elevados de endotelina 1, troponinas, y norepinefrina también se han correlacionado con disminución en la supervivencia.⁵⁰⁻⁵²

La HP con frecuencia se asocia con enfermedades del tejido conectivo, por lo tanto, es importante realizar una búsqueda dirigida para determinar su presencia. Cerca del 30% de los pacientes con esclerodermia desarrollarán HP, 38% en pacientes con enfermedad mixta del tejido conectivo y hasta el 25% de pacientes con lupus eritematoso generalizado. En pacientes con infección por VIH cerca del 1% - 3% desarrollarán HP, así mismo, hasta el 10% de los pacientes con hipertensión portal desarrollarán la enfermedad. Por tanto, es imperante la búsqueda de causas asociadas a la HP basados en los datos de la historia clínica y exploración física.⁵³⁻⁵⁹

ESTUDIOS ESPECIALES

Resonancia magnética cardiovascular y vascular pulmonar

En la HP, la resonancia magnética nuclear permite establecer diferentes parámetros: 1) visualizar la vasculatura pulmonar en búsqueda de trombosis crónica, 2) estimar el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar, 3) evaluar la función ventricular derecha e izquierda, grosor de la pared, masa ventricular y diámetro de las cavidades. Se comparó su sensibilidad con el gammagrama pulmonar V/Q en pacientes con TEPC, y se demostró buena correlación, con sensibilidad y especificidad del 73% y 97% respectivamente, pero es operador dependiente. La angiografía por resonancia con gadolinio tiene un valor predictivo positivo del 87% y negativo de 100%. El cálculo de la presión pulmonar se correlaciona con el grosor de la pared ventricular derecha, diámetro de la arteria pulmonar principal y la masa ventricular derecha. Aún queda por establecer el papel de los estudios de resonancia en el algoritmo diagnóstico de hipertensión pulmonar de origen no tromboembólico.^{60,61}

Durante el estudio por resonancia es posible realizar el cálculo de parámetros hemodinámicos, así como visualizar el comportamiento global durante el ciclo cardíaco (Figura 8). Actualmente se obtiene la fracción de expulsión ventricular derecha e izquierda, la RVP, el gasto e índice cardíaco; así como la movilidad global y segmentaria (Figura 9). Además, es posible realizar estudios de perfusión

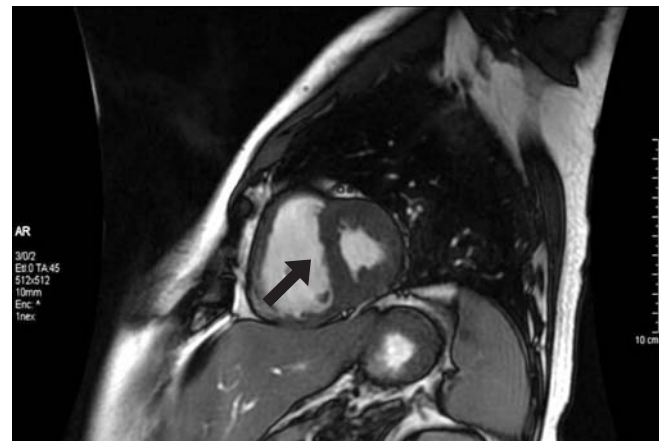


Figura 8. RMN de corazón, que demuestra durante el ciclo cardíaco el comportamiento ventricular. Esta imagen muestra la morfología en D desarrollada por el ventrículo izquierdo secundario a la interdependencia ventricular en la hipertensión pulmonar grave.

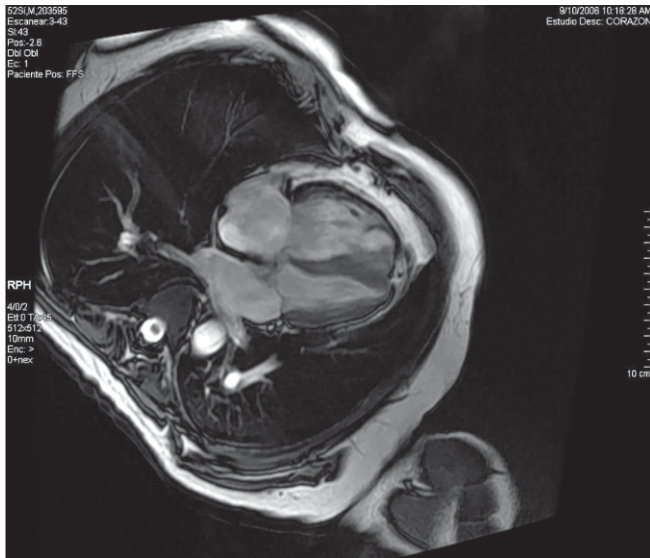


Figura 9. RMN de corazón. Se observan las características morfológicas de aurículas y ventrículos derecho e izquierdo.

miocárdica, y permiten determinar el impacto de la HP sobre la perfusión ventricular derecha. Es una alternativa en pacientes de alto riesgo de muerte durante el cateterismo cardiaco derecho para corroborar el diagnóstico.⁶⁰⁻⁶²

Estudios de radionúclidos

La respuesta ventricular durante el ejercicio se puede evaluar mediante la realización de angiografía por radionúclidos. El gammagrama con Talio 201 se emplea para determinar hipertrofia ventricular derecha secundaria a hipertensión pulmonar. Los estudios de medicina nuclear cerebral o renal pueden proporcionar evidencia de cortocircuitos de derecha-izquierda intracardiacos o intrapulmonares.

Angiografía pulmonar

La angiografía pulmonar tiene un papel importante en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar cuando existe enfermedad tromboembólica crónica, ya que el tratamiento quirúrgico ofrece mejoría en la evolución de la enfermedad. La morfología de los trombos de evolución crónica es diferente a los observados durante el embolismo pulmonar agudo, cuentan con localización variable, pueden encontrarse integrados a la pared vascular o en vasos retráctiles. La obstrucción puede formar bandas, y en ocasiones, dilatación postestenótica. Otras características incluyen superficie irregular de la íntima, ramas segmentarias con

terminación abrupta o curva, estrechez de la luz del vaso, entre otros.⁶³

Biopsia pulmonar

La toma de muestras de tejido pulmonar por medio de toracotomía abierta o toracoscopia es útil para identificar la etiología de la hipertensión pulmonar, especialmente en el caso de sospecha de vasculitis pulmonar, enfermedad granulomatosa pulmonar, enfermedad pulmonar venooclusiva, hemangiomatosis capilar pulmonar, bronquiolitis o neumatía intersticial difusa. El procedimiento cuenta con riesgos que deben ser tomados en cuenta al momento de su realización. Palevsky y cols. trataron de determinar la respuesta al estudio de reactividad vascular pulmonar con base a los resultados obtenidos en la biopsia pulmonar sin resultados satisfactorios.⁶⁴

Polisomnografía

En pacientes con sospecha de enfermedades relacionadas al sueño, debe realizarse estudio de polisomnografía, en pacientes con estas alteraciones cerca del 25% de ellos desarrollarán HP. No se ha demostrado influencia sobre la desaturación aislada durante la noche e HP. Es importante el tratamiento con ventilación no invasiva en pacientes con obstrucción de la vía aérea, especialmente aquellos con hipoxemia concomitante.⁶⁵

Cateterismo cardiaco derecho

El estándar de oro para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar es el cateterismo cardiaco derecho. Esto lo veremos con detalle en el capítulo del test de reactividad vascular pulmonar.⁶⁶⁻⁷⁴

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

La consideración inicial de la HP como diagnóstico potencial se presenta en tres diferentes escenarios: a) parte del diagnóstico diferencial de una serie de manifestaciones clínicas, b) búsqueda intencionada en pacientes de alto riesgo, y c) hallazgo incidental.

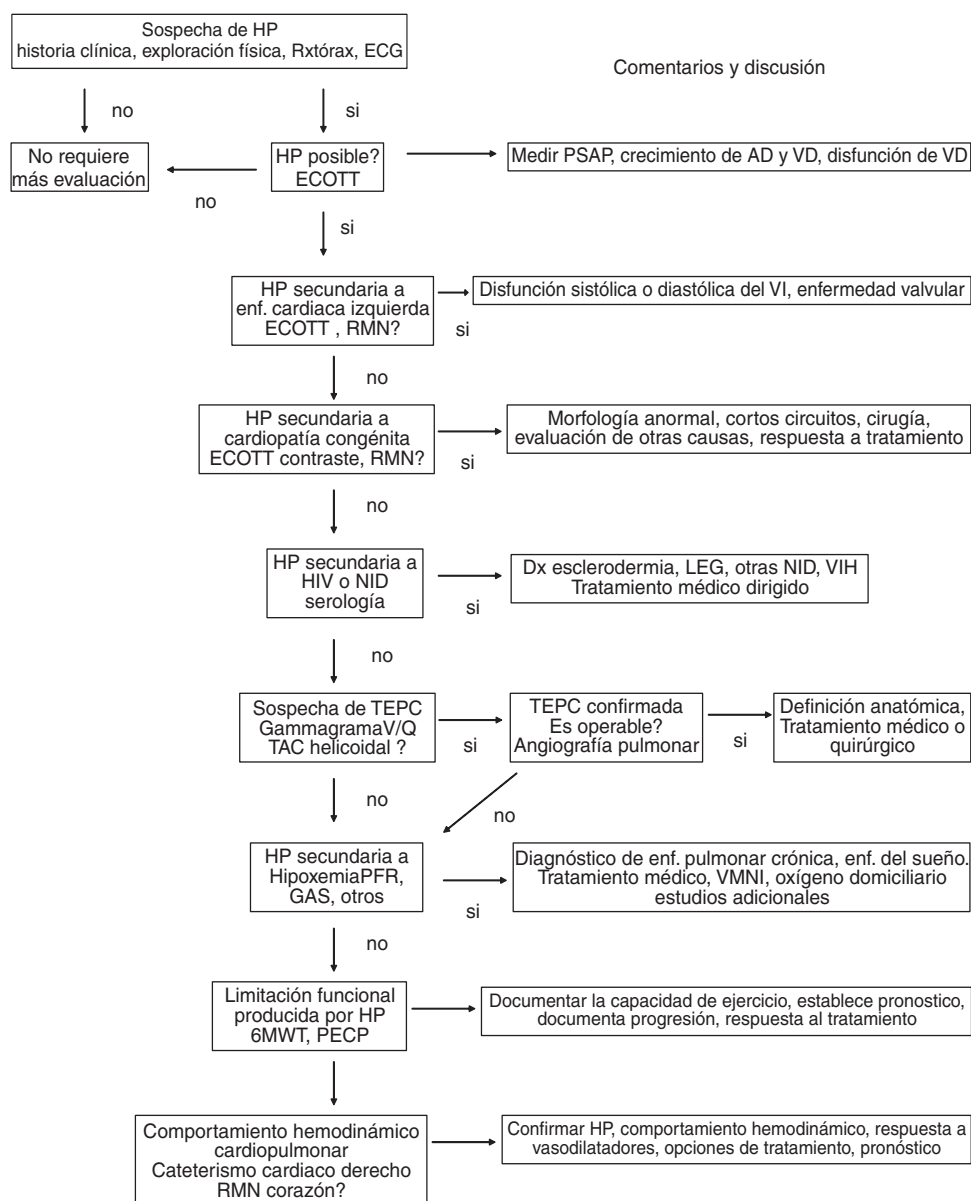
La historia clínica dirigida proporciona información sobre las enfermedades asociadas a la HP; son necesarios, estudios básicos que incluyen ECG y radiografía de tórax en la búsqueda de crecimiento auricular derecho o hipertrofia ventricular derecha como proceso de adaptación al incremento de la presión pulmonar. Una vez llevado a cabo, el ecocardiograma transtorácico cumple un papel importante en la determinación de la

presión sistólica pulmonar y por ende, confirma la sospecha de HP.

El siguiente paso incluye la búsqueda intencionada de la etiología HP. La principal entidad asociada a HP son las enfermedades pulmonares, los estudios de escrutinio incluyen pruebas de función pulmonar y gasometría arterial. Las enfermedades cardiacas son otra causa de HP, por tanto, deben descartarse por medio de ecocardiografía transtorácica. El gammagrama pulmonar V/Q o la angiografía por tomografía helicoidal establecen la presencia o ausencia de TEPC. Los estudios de ejercicio, ya sea la caminata de 6 minutos y/o la prueba de ejercicio cardiopulmonar permiten conocer el

impacto de la HP sobre el paciente, y proporcionan objetivamente el estado basal previo al tratamiento dirigido. En necesario obtener el comportamiento hemodinámico por medio de cateterismo cardiaco derecho, y en casos especiales, puede considerarse estudios no invasivos como al estudio por resonancia magnética nuclear. Es importante señalar el papel de las enfermedades de la colágena, la infección por VIH, hipertensión portal durante el escrutinio de la HP, su presencia determinarán estrategias específicas de tratamiento y vigilancia (Figura 10).

Finalmente, la angiografía pulmonar, tomografía de alta resolución pulmonar, ecocardiografía transefágica, po-



HP, hipertensión pulmonar; ECG, electrocardiograma; ECOTT, ecocardiograma transtorácico; AD, aurícula derecha; VD, ventrículo derecho; PSAP, presión sistólica de la arteria pulmonar; VI, ventrículo izquierdo; VIH, virus inmunodeficiencia humana; NID, neumopatía intersticial difusa; Dx, diagnóstico; LEG, lupus eritematoso generalizado; V/Q, ventilatorio/perfusorio; TEP, enfermedad tromboembólica crónica; TAC, tomografía axial computada; PFR, pruebas de función respiratoria; GAS, gasometría arterial; VMNI, ventilación mecánica no invasiva; 6MWT, caminata de 6 minutos; PECP, prueba de ejercicio cardiopulmonar; RMN, resonancia magnética nuclear.

Figura 10. Algoritmo diagnóstico en la hipertensión pulmonar. Modificado de McGoan et al, Chest 2004.

lisomnografía, marcadores bioquímicos y la biopsia pulmonar proporcionan información determinante de la etiología y el pronóstico de la enfermedad.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de la HP se conforma por dos fases: la detección y la caracterización. La primera se refiere al proceso que establece la presencia de la HP. El objetivo de esta fase es determinar la causa del cuadro clínico, o detectar la existencia de HP en grupos de alto riesgo; a su vez, puede identificarse la enfermedad en forma incidental durante la evaluación general por otras patologías asociadas. La caracterización que determina el contexto clínico de la HP, incluye la detección de los factores causales, enfermedades o entidades asociadas, patrones hemodinámicos y su fisiopatología, finalmente priorizar las secuelas. El objetivo de esta fase es identificar las estrategias de tratamiento e influenciar sobre el pronóstico.

La detección requiere de la acuciosidad del médico para identificar las alteraciones clínicas durante la historia clínica y por medio de estudios básicos de escrutinio utilizados en la práctica diaria. La presencia de alteraciones electrocardiográficas del corazón derecho, signos radiográficos de crecimiento auricular o ventricular derecho, y la presencia de PSAP elevada durante el ecocardiograma transtorácico determina los pacientes de alto riesgo o aquellos que requieren confirmación diagnóstica. La caracterización demanda determinar la etiología, inicialmente descartando las patologías asociadas por medio de la evaluación de la función pulmonar, descartar la presencia de TEPC por gammagrafía, tomografía helicoidal, resonancia magnética nuclear o angiografía pulmonar; iniciar la búsqueda intencionada de enfermedades de la colágena, infecciosas o hipertensión portal. Las pruebas de ejercicio no sólo establecen el efecto de la HP sobre la función cardiopulmonar, también son herramienta indispensable durante el seguimiento de los pacientes, ya que proporcionan en forma objetiva el impacto del tratamiento y la evolución de la enfermedad. El cateterismo cardíaco derecho se incluye en esta última fase, ya que establece el diagnóstico definitivo, permite conocer el patrón hemodinámico que orientará hacia el tratamiento y seguimiento final del paciente.

REFERENCIAS

1. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewsky H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio* 2004; 43: 40s-47s.
2. Sandoval J, Bauerle O, Gomez A, Palomar A, Martinez-Guerra ML, Furuya ME. Primary pulmonary hypertension

- in children. Clinical characterization and survival. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 466-74.
3. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-30.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayers SM. Primary pulmonary hypertension: a National Prospective Study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-23.
5. McGoon MD. The Assessment of Pulmonary Hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 493-508.
6. Butman SM, Ewy GA, Standen JR, Kern KB, Hahn E. Bed-side cardiovascular examination in patients with severe chronic heart failure: importance of rest or inducible jugular venous distension. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 968-74.
7. Ducas J, Magder S, McGregor M. Validity of the hepatojugular reflux as a clinical test for congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1983; 52: 1299-303.
8. Bull T. Physical Examination in Pulmonary Arterial Hypertension. *Adv Pulm Hyperten* 2005; 4: 23-30.
9. Newburger JW, Rosenthal A, Williams RG, Fellows K, Mietinen OS. Noninvasive tests in the initial evaluation of heart murmurs in children. *N Engl J Med* 1983; 308: 6-14.
10. Van de WF, Geboers J, Kesteloot H, De Geest H, Barrios L. The mechanism of disappearance of the physiologic third heart sound with age. *Circulation* 1986; 73: 877-84.
11. Escribano M, Gómez SMA, Díaz MJ, Palomera FJ, García MI. Lung function testing in patients with pulmonary artery hypertension. *Arch Bronchoneumol* 2005; 41: 380-4.
12. Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-92.
13. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 365-70.
14. Lupi E, Horwitz S, Tejada VM, Dumont C, Galland F. Índices y mediciones radiológicas en la valoración de la hipertensión pulmonar. *Arch Inst Cardiol Mex* 1975; 45: 34-42.
15. Lupi E, Dumont C, Tejada VM, Horwitz S, Galland F. A radiologic index of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 1975; 68: 28-31.
16. Arenas JL, Murillo A, Seoane M, Lupi HE. Índices y mediciones radiológicas en la valoración de la hipertensión arterial pulmonar en la neumopatía obstructiva crónica. *Arch Inst Cardiol Mex* 1983; 53: 187-90.
17. Kanemoto N, Furuya H, Etoh T, Sasamoto H, Matsuyama S. Chest roentgenograms in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1979; 76: 45-9.
18. Parent JG, Schrijen F, Viana RA. Radiological indices of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1976; 12: 637-50.
19. Cueto RG, Mares GY, Escosura RG, Torres PE, Cicero SR. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: s28-s39.
20. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984; 19: 16-22.
21. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting

- pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. *Chest* 1998; 113: 1250-6.
22. Haimovici JB, Trotman-Dickenson B, Halpern EF, Dec GW, Ginns LC, Shepard JA, McLoud TC. Relationship between pulmonary artery diameter at computed tomography and pulmonary artery pressures at right-side heart catheterization. *Acad Radiol* 1997; 4: 327-34.
 23. Alva L, Falcon V, Sotelo R. Hallazgos por imagen en la hipertensión pulmonar. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17: s40-s45.
 24. Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999; 14: 270-8.
 25. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, Agretto A, Iacono A, Gillespie BW, Rubenfire M. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-8.
 26. Ahern GS, Tapson VF, Rebeiz A. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122: 524-7.
 27. Beard JT, Bryd BF. Saline contrast enhancement of trivial Doppler tricuspid regurgitation signals for estimating pulmonary arterial pressure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 486-488.
 28. Rubin JL. Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S-10S.
 29. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, Mahoney DW, McGoon MD, Seward JB. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1157-61.
 30. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, Hackney K, Douglas PS. Two dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
 31. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
 32. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001; 22: 340-8.
 33. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A. Effects of the oral endothelin-receptor antagonist bosentan on echocardiographic and Doppler measures in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1380-6.
 34. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
 35. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166: 111-17.
 36. American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
 37. Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S48-S55.
 38. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, McLaughlin V, Hill N, Tapson VF, Robbins IM, Zwicke D, Duncan B, Dixon RA, Frumkin LR. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
 39. Wensel R, Opitz C, Anker SD. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
 40. Sun X-G, Oudiz RJ, Hansen, JE, Wasserman, K. Exercise pathophysiology in primary pulmonary vascular hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
 41. Hoeper MM, Taha N, Bekjarova A, Gatzke R, Spiekerkoetter E. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanooids. *Eur Respir J* 2003; 22: 330-4.
 42. Williamson TL, Kim NH, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 203-212.
 43. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004; 350: 2257-64.
 44. Viner SM, Bagg BR, Auger WR. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-82.
 45. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85: 457-61.
 46. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, et al. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1988; 93: 1180-5.
 47. Fishman AP. The enigma of hypoxic pulmonary vasoconstriction. In: Fishman AP, Ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1990:109-30.
 48. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
 49. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Giehl W, Vogeser M. Brain natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-5.
 50. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-5.
 51. Rubens C, Ewert R, Halank M, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 1562-9.
 52. Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-8.

53. Stupi AM, Steen VD, Owens GR. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-24.
54. Dawson JK, Goodson NC, Graham DR. Raised pulmonary artery pressures measured with Doppler echocardiography in rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 2000; 39: 1320-5.
55. Raeside DA, Chalmers G, Clelland J. Pulmonary artery pressure variation in patients with connective tissue disease: 24 hour ambulatory pulmonary artery monitoring. *Thorax* 1998; 53: 857-62.
56. Falcoa CA, Alves IC, Chahade WH. Echocardiographic abnormalities and antiphospholipid antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arq Bras Cardiol* 2002; 79: 285-91.
57. Asherson RA, Higgenbottam TW, Dinh Xuan AT. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-8.
58. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-7.
59. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991; 100: 520-8.
60. Laffon E, Vallet C, Bernard V. A computed method for noninvasive MRI assessment of pulmonary hypertension. *J Appl Physiol* 2004; 96: 463-8.
61. Saba TS, Foster J, Cockburn M. Ventricular mass index using magnetic resonance imaging accurately estimates pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2002; 20: 1519-24.
62. Hoeper MM, Tongers J, Leppert A. Evaluation of right ventricular performance with a right ventricular ejection fraction thermodilution catheter and MRI in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 502-7.
63. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 2001; 345: 1465-1472.
64. Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, et al. Primary pulmonary hypertension: Vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1207-21.
65. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1237-45.
66. Fishman AP, ed. *The Pulmonary Circulation: Normal and Abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1990: 1-551.
67. Adamson PB, Reynolds D, Luby A, Magalski A, Steinhaus D, Linde C, Braunschweig F, Rydén L, Böhm M, Ståblein A, Takle T, Bennett T. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 565-71.
68. Ohlsson A, Steinhaus D, Kjellstrom B, Ryden L, Bennett T. Serial exercise testing in heart failure patients with central hemodynamic recording using implantable hemodynamic monitors. *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 253-9.
69. Fruhwald F, Kjellström B, Perthold W, Watzinger N, Maier R, Grandjean P, Klein W. Continuous haemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost. *Chest* 2003; 124: 351-9.
70. McGoon M, Frantz R, Benza R, Bourge R, Severson C, Roettger A, Kjellstrom B, Bennett T. Continuous monitoring of pulmonary hemodynamics with an implantable device: initial experience in patients with pulmonary arterial hypertension. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
71. Benza R, McGoon M, Frantz R, Bourge R, Severson C, Kjellstrom B, Roettger A, Bennett T. Monitoring pulmonary hemodynamic responses to epoprostenol infusions with an implantable hemodynamic monitoring device. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
72. Frantz R, McGoon M, Benza R, Bourge R, Severson C, Kjellstrom B, Roettger A, Bennett T. Monitoring pulmonary artery and right ventricular hemodynamic responses to six-minute walk tests with an implantable monitoring device in PAH patients. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
73. McGoon M, Frantz R, Benza R, Bourge R, Severson C, Kjellstrom B, Roettger A, Bennett T. Range of pulmonary artery-right heart pressures in ambulatory patients with pulmonary arterial hypertension: preliminary results from an implanted monitoring system. Abstract, PHA 6th International Conference, 2004.
74. Naeije R. Pulmonary vascular function. In Peacock A, Rubin L. *Pulmonary Circulation. Diseases and their treatment*. 2th edition. London Edward Arnold 2004: 3-13.



Test de reactividad vascular pulmonar

Julio César Robledo Pascual,¹ María de Jesús R Rosas Romero,² Ricardo Campos Cerda,³
Jaime Eduardo Morales Blanhir⁴

RESUMEN. La hipertensión arterial pulmonar se define como la presencia de presión pulmonar media > 25 mmHg en reposo o 30 mmHg durante el ejercicio. El incremento de la presión pulmonar puede ser el resultado de la elevación en la resistencia vascular pulmonar o del flujo sanguíneo pulmonar; sin embargo, aún teniendo un incremento muy significativo en el flujo sanguíneo pulmonar rara vez produce una elevación grave de la presión pulmonar a menos que coexistan cambios patológicos vasculares. El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro y debe realizarse en todos aquellos pacientes que se están estudiando por hipertensión arterial pulmonar, no sólo confirma la presencia de la enfermedad, sino también es útil en el diagnóstico diferencial, evalúa la severidad de la hipertensión y sobre todo es posible determinar un factor pronóstico a través de la respuesta que se obtiene durante la administración de vasodilatadores. Los vasodilatadores que en la actualidad se utilizan durante la prueba de reactividad vascular pulmonar son adenosina, prostaciclina o análogos y óxido nítrico. Los pacientes considerados con respuesta son aquellos en los cuales hay una disminución en la presión pulmonar media ≤ 40 mmHg, o cuando menos del 10% de la misma; la prueba es útil para justificar el efecto benéfico de bloqueadores de canales de calcio por tiempo prolongado.

Palabras clave: Cateterismo cardiaco derecho, respuesta vascular pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, presión media pulmonar, presión diastólica final del ventrículo derecho.

ABSTRACT. Pulmonary arterial hypertension is defined as a mean pulmonary pressure > 25 mmHg at rest or 30 mmHg during exercise. Increase in pulmonary pressure is resulted from elevated pulmonary vascular resistance of pulmonary blood flow; however, even with significance elevated pulmonary blood flow occasionally develops severe elevation in pulmonary pressure, at least exist pathologic vascular changes. Right heart catheterization must be performed in all patients studied for pulmonary arterial hypertension; it confirms diagnosis, is useful in differential diagnosis, in evaluation of hypertension severity and permits to determine prognosis during the response to vasodilator drugs administration. Actually, vasodilator drugs used during vascular pulmonary reactivity test are adenosine, prostacyclin and analogs, and nitric oxide, patients considered responders are those with a decrease ≤ 40 mmHg in mean pulmonary pressure. The utility of the test is to justify long term treatment with calcium channel blockers.

Key words: Right heart catheterization, pulmonary vascular response, pulmonary artery hypertension, mean pulmonary pressure.

INTRODUCCIÓN

Los procesos responsables del desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) son varios y con múltiples factores de riesgo. Cuando existe sólo vasoconstricción pulmonar, el tratamiento dirigido revierte el efecto; por

otro lado, cuando presentan alteraciones estructurales u obstrucción del lecho vascular pulmonar, la HAP es totalmente irreversible. Con frecuencia se asocia con otras entidades que cursan con incremento en la resistencia vascular pulmonar, por lo que el diagnóstico diferencial juega un papel importante.

Después de identificar los pacientes con alta sospecha del diagnóstico de HAP durante la evaluación inicial (electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiografía), debe realizarse cateterismo cardiaco derecho (CCD) para corroborar el diagnóstico.

Además de caracterizar el patrón hemodinámico, el CCD está diseñado para determinar la influencia de la enfermedad cardiovascular izquierda sobre la presión pulmonar (HAP poscapilar), detectar la presencia de cortocircuitos de izquierda a derecha o estados hiperflujo vascular pulmonar, cortocircuitos de derecha a izquierda, grado de vasorreactividad pulmonar para garantizar

¹ Jefe Departamento Neumología, SSA, Villahermosa Tabasco.

² Co-investigador en Cardioneumología
Departamento Neumología, INNSZ.

³ Residente de Cardioneumología. Departamento Neumología, INNSZ.

⁴ Profesor Titular del Curso Cardioneumología. Departamento Neumología, INNSZ.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Julio César Robledo Pascual
Hospital Dr. Juan Graham Casasús, SSA.
Carretera La Isla s/n, Ria. Miguel Hidalgo,
Villahermosa Tabasco.

el inicio de terapia a largo plazo con vasodilatadores, y finalmente para evaluar paciente-candidatos para trasplante de corazón, pulmón o ambos.

El test de reactividad vascular pulmonar (TRVP) se realiza con la administración de oxígeno suplementario para determinar el efecto de la hipoxia sobre la respuesta vascular pulmonar y posteriormente se utilizan vasodilatadores específicos. El óxido nítrico (NO) es hasta el momento, el agente más seguro y utilizado especialmente en Europa y Estados Unidos; en México, el agente más utilizado es la infusión de adenosina.

El CCD requiere utilizar una técnica estandarizada, y que se realice por personal con experiencia en el estudio de la vasculatura pulmonar. Este procedimiento no está exento de complicaciones, como bradicardia, hipotensión, hipovolemia, muerte súbita, entre otros. La preparación apropiada del paciente previo al estudio disminuye estos riesgos e incrementa la probabilidad de obtener buenos resultados.

HISTORIA

El CCD se realizó en forma inicial como un método para determinar presión auricular (PAD) y ventricular derecha, así como la presión y contenido sanguíneo de oxígeno. Cournand et al, en 1941 reportaron los primeros casos de cateterismo auricular derecho en humanos; posteriormente, Dexter et al y Vandam et al en 1947 y 1948 respectivamente realizaron las primeras determinaciones de alteraciones en el contenido de oxígeno en pacientes con cardiopatías congénitas.¹

Word et al en 1950, definieron 6 casos de HAP, durante el estudio por CCD por sospecha clínica de cardiopatías congénitas Dresdale et al, describieron 3 casos de mujeres jóvenes con HAP de posible origen primario, donde postularon la presencia de HAP como el origen de los cambios ventriculares derechos y elevación de la presión pulmonar media (PAPm). En Europa durante la década de 1960, aumentó el número de casos con hipertensión pulmonar secundario al uso de supresores del apetito, incrementándose así, el estudio de la HAP y su comportamiento hemodinámico.²

La evaluación de la respuesta vascular inició durante la década de 1970. Kronenberg et al en 1975 publicaron los efectos de nifedipina sobre la circulación pulmonar en modelos animales, Daoud reportó en 1978 los efectos de la administración de isoproterenol sobre la reactividad vascular pulmonar. Posteriormente, Lupi y Sandoval describieron los efectos hemodinámicos de isoproterenol, hidralazina y nifedipina en pacientes con *cor pulmonale* y/o HAP.³⁻⁵

Pearl et al observaron los cambios hemodinámicos producidos por nitroglicerina en pacientes con HAP. Los efectos de prostaciclina (PGI₂) sobre la vasculatura pulmonar

fueron descritos por Rubin et al en 1982, y posteriormente con iloprost entre 1988-1994.⁶ Leier et al describieron el efecto hemodinámico pulmonar del nitroprusiato de sodio. Al principio de la década de 1990, se reportaron los efectos selectivos del NO sobre la vasculatura pulmonar, Michelakis et al reportaron en 2002, efectos similares con sildenafil, inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incrementa los niveles de NO a nivel vascular pulmonar.⁶⁻¹⁰

PROCEDIMIENTO

a. Indicaciones

El CCD es el estudio de confirmación diagnóstica en todo paciente con sospecha de HAP.¹¹ El CCD es un estudio invasivo, lo suficientemente completo a través del cual se puede investigar acerca de algunas causas cardiacas congénitas durante el trayecto del catéter y la carrera oximétrica, también se puede evaluar la gravedad de la hipertensión y su repercusión sobre la función ventricular derecha durante la tensiometría y mediciones del gasto cardiaco (GC), además tiene la posibilidad de llevar a cabo angiografía pulmonar en caso de que se requiera evaluar alguna alteración en la anatomía vascular pulmonar y esté orientado a descartar algunas causas asociadas con tromboembolia pulmonar (TEP).¹²

b. Evaluación previa

Como todo procedimiento invasivo, debe realizarse una evaluación clínica previa para detectar factores de alto riesgo asociados al mismo. Es necesario contar con escrutinio de la coagulación (cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación, INR), para evitar el riesgo de sangrado, especialmente en pacientes con terapia anticoagulante. El estudio electrocardiográfico y la ecocardiografía permiten determinar la coexistencia de cardiopatía isquémica o enfermedad valvular cardiaca. En centros donde no se realice de forma rutinaria la angiografía durante el estudio, deberá determinarse con anterioridad la presencia de enfermedad intravascular pulmonar.

Es recomendable no utilizar de rutina medicamentos para la sedación del paciente, ya que la mayoría de ellos produce cambios hemodinámicos sistémicos, que pueden aumentar el efecto vasodilatador de los medicamentos utilizados durante el procedimiento. En caso de ser necesario, midazolam es una buena opción.

c. Contraindicaciones y precauciones

El CCD está contraindicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica, ya que el procedimiento puede agravar esta condición. Esta contraindicado cuando coexis-

ten problemas de la coagulación, o en aquellas situaciones en las que no sea posible garantizar la oxigenación y ventilación del paciente (*Cuadro 1*).

La presencia de disfunción ventricular derecha (DVD), con presión ventricular al final de la diástole mayor de 20 mmHg se asocia con muerte súbita y arritmias letales; generalmente por la presencia de hipotensión y deterioro del gasto cardiaco durante el procedimiento.^{13,14}

d. Descripción de la maniobra

Previo aseo exhaustivo de la zona y anestesia local, por medio de técnica del Seldinger, es recomendable realizar la punción por abordaje anterior de la vena yugular interna derecha la colocación del introductor venoso para la inserción del catéter de flotación. Se debe reconocer el borde medial del esternocleidomastoideo, posteriormente puncionar en forma lateral dirigido hacia el nivel inferior del cartílago tiroideo y pezón ipsilateral, avanzando aproximadamente 3 cm de profundidad. Se debe evitar la rotación de la cabeza mayor de 45°, así como la presión en arteria carótida ya que ambas incrementan el índice de falla. En algunos centros se realiza la punción venosa guiada por ultrasonido vascular cuando está disponible, y es preferible para disminuir el riesgo de punciones repetidas.

Cuando se utiliza el acceso venoso yugular interno anterior, es recomendable utilizar introductores venosos de 8 Fr y catéter de flotación con guía metálica tipo Swan Ganz

Cuadro 1. Contraindicaciones relativas del cateterismo cardiaco derecho.

General

- Inexperiencia del médico
- Coagulopatía
- Terapia con fibrinolíticos reciente
- Trombocitopenia grave
- Dificultad para identificar las marcas guía
- Infección en el sitio de entrada de la camisa introductor
- Paciente no cooperador

Vena yugular interna

- Trombosis de la vena cava superior
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica no estable
- Secreciones excesivas, traqueotomía

Ventrículo derecho

- Disfunción ventricular severa e inestabilidad hemodinámica
- D₂VD > 20 mmHg
- Arritmias supraventriculares de reciente inicio

D2VD, presión telediastólica del ventrículo derecho

de 7.5 Fr, en el caso de catéter 8 Fr se prefiere utilizar introductor venoso de 9 Fr. En pacientes con presión ventricular derecha elevada, con frecuencia se dificulta el paso del catéter a la arteria pulmonar; ante dicha situación, se diseñaron catéteres de flotación, con un lumen para guía metálica que le permite permanecer en la arteria pulmonar durante el tiempo requerido del estudio hemodinámico.

Una vez colocado el catéter en la aurícula derecha (AD) y VD, se infla al balón distal para introducirse a la circulación pulmonar y determinar la presión de oclusión como reflejo de la presión auricular izquierda. Cuando la primera determinación de la presión de oclusión es normal, no es necesario volver a *encuñar* el catéter durante el estudio de reactividad vascular pulmonar, ya que los pacientes con HAP precapilar no elevan la presión capilar pulmonar (PCP) cuando se utilizan fármacos vasodilatadores¹⁵ (*Cuadros 2 y 3*).

La técnica recomendada para la realización del test de reactividad vascular pulmonar es la siguiente: una vez que las variables hemodinámicas se encuentran estables (basal), el fármaco elegido deberá de administrarse a dosis progresivas hasta que se obtengan los efectos benéficos previamente establecidos o la aparición de efectos colaterales; además de la monitorización de presiones pulmonar y sistémica, se deben obtener gasometrías para medir la saturación arterial de oxígeno y medir el GC (*Cuadro 4*).

Durante el procedimiento, cuando existe la sospecha de la existencia de cardiopatía congénita, se debe emplear fracción inspirada de oxígeno del 100% para demostrar la presencia de cortocircuitos, y con ello lograr un bloqueo completo del fenómeno de vasoconstricción pulmonar asociado a la hipoxemia. Sin embargo, algunos autores han utilizado fracciones inspiradas de oxígeno menores, con el objetivo de lograr una saturación ≥ 96%.¹⁶

e. Complicaciones

Las complicaciones con frecuencia se presentan en pacientes con HAP severa y GC con equilibrio frágil, ésta

Cuadro 2. Variables hemodinámicas y circulatorias.

Variable	Valores de referencia
Presión auricular derecha (PAD)	2-8 mmHg
Presión ventricular derecha (PVD)	16-24 mmHg
Presión sistólica pulmonar (PSP)	16-24 mmHg
Presión diastólica pulmonar (PDP)	5- 12 mmHg
Presión pulmonar media (PPM)	9-16 mmHg
Presión capilar pulmonar (PCP)	5-12 mmHg
Presión arterial sistólica (PAS)	100-130 mmHg
Presión arterial diastólica (PADs)	60-90 mmHg

es menor al 5% cuando se realiza por personal especializado en este grupo de pacientes. La complicación más frecuente es la presencia de arritmias de origen auricular o supraventricular, generadas por la guía de introducción del catéter al tocar las paredes cardiacas; es importante su rápida identificación ya que estos ritmos pueden disminuir al gasto cardiaco sistémico en pacientes con DVD.

Las reacciones vasovagales con bradicardia, así como los eventos de hipotensión durante la administración de medicamentos vasodilatadores durante el TRVP son de alto riesgo, ya que modifican el GC. El tratamiento farmacológico y la administración de volumen están dirigidos a disminuir la hipotensión sistémica.

Finalmente, es importante la vigilancia en los sitios de punción arterial y venosa, ya que hematomas de gran tamaño pueden desencadenar choque hipovolémico y descontrol hemodinámico.¹⁷

Dentro de las complicaciones graves que pueden presentarse durante el TRVP se encuentra el edema pulmonar, esto sugiere la presencia de enfermedad veno-oclusiva pulmonar o una hemangiomasia capilar pulmonar, por lo tanto, se considera una contraindicación para tratamiento crónico con vasodilatador.¹⁸

f. Fármaco predictor de respuesta al tratamiento crónico

En la actualidad se emplean adenosina, epoprostenol y NO como medicamentos predictores de respuesta al tratamiento crónico con bloqueadores de canales de calcio. Morales-Blanchir et al evaluaron el valor predictivo positivo de la respuesta vasodilatadora comparando NO inhalado y epoprostenol en pacientes tratados a largo plazo con bloqueadores de canales de calcio vía oral, encontraron que el óxido nítrico mostró una mayor consistencia (curva ROC 0.83) dado que refleja mayores cambios en el tono vascular pulmonar. Sin embargo, sugerimos que en nuestro medio, una buena alternativa es la infusión de adenosina.^{10,16}

g. Utilidad clínica

Los pacientes que se benefician del tratamiento a largo plazo con bloqueadores de canales de calcio pueden ser identificados durante el reto agudo con vasodilatador en donde hubo una disminución en mPAP de al menos 10 mmHg, alcanzado hasta una PAPm d» 40 mmHg acompañado o no de incremento en el GC. La respuesta completa a vasodilatador sólo se encuentra en un 10% de los

Cuadro 3. Fórmulas para el cálculo de variables hemodinámicas.

Variable	Valores de referencia	Fórmula
Gasto cardiaco (GC)	4-6 L/min	Consumo de O ₂ (estimado o medido)/(contenido arterial de O ₂ -contenido de sangre venosa mezclada de O ₂)
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	24-130 dinas·s/cm ⁵	(PAM-POAP)/GC
Transporte sistémico de O ₂	800-1,200 mL/min	(CaO ₂) (GC)

PAM, presión arterial media, POAP, presión de oclusión de arteria pulmonar; CaO₂, contenido arterial de oxígeno

Cuadro 4. Pasos a realizar durante el cateterismo cardiaco derecho y test de reactividad vascular pulmonar.

Maniobra	Utilidad de la maniobra
Trayecto y recorrido del catéter por fluoroscopia	Detección de cardiopatías congénitas
Carrera oximétrica	Búsqueda de salto oximétrico, para la detección de cardiopatía
Tensiometría, medición de gasto cardiaco	Medición de presiones en cavidades y búsqueda de variables pronósticas (AD, D ₂ VD, mPAP, RVP), GC
En reposo y ejercicio	Evaluar el efecto de la hipoxemia sobre la vasculatura pulmonar
Tensiometría durante administración de oxígeno al 100%	Búsqueda de la reactividad vascular a fármacos de acción corta y búsqueda de los pacientes respondedores
Test de reactividad vascular pulmonar	Evaluar defectos anatómicos como son los de la TEP crónica no resuelta
Angiografía pulmonar	

AD, aurícula derecha; D₂VD, presión telediastólica del ventrículo derecho, mPAP, presión media de la arteria pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar; GC, gasto cardiaco; TEP, tromboembolismo pulmonar

pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y rara vez en otras formas de HAP.^{11,19}

h. Seguimiento y vigilancia del pacientes posterior al cateterismo

Después del estudio hemodinámico, los pacientes estables permanecen en un área de estancia corta para su egreso posterior. Pacientes a los que se realizó punción femoral, es necesario vigilancia del sitio de punción en posición supino al menos una hora después de retirado el introductor venoso.

TEST DE REACTIVIDAD VASCULAR PULMONAR

El TRVP con vasodilatador, conocido como el reto con vasodilatador, se debe llevar a cabo como parte del estudio en el diagnóstico de HAP; es una maniobra farmacológica controlada en donde se pueden explorar uno o varios fármacos de efecto agudo y poder a través de ella tener la posibilidad de predecir el efecto terapéutico con fármacos orales y por tiempo prolongado.^{17,18}

Durante el procedimiento, existe la ventaja que en caso de presentarse un efecto adverso del fármaco éste puede revertirse al suspenderse la infusión debido a la corta vida media de cada uno de ellos. Los efectos colaterales deben vigilarse porque su aparición pueden dar lugar a complicaciones graves que ponen en peligro la vida del paciente, dado que el paciente con hipertensión pulmo-

nar es tan frágil; una recomendación hecha por los expertos es que cuando se detecte una presión diastólica final del ventrículo derecho (PDFVD) > 15-20 mmHg debe suspender el estudio por este riesgo señalado. Se han explorado muchos fármacos por ej. isoproterenol,^{3,14} posteriormente hidralazina,^{4,20} nifedipina,²¹ adenosina;²² en el momento actual los más frecuentemente utilizados son: adenosina, prostaciclina, NO, iloprost y sildenafil^{10,18,23,24} (Cuadro 5).

Definición de respuesta

Como toda maniobra farmacológica, debe cumplir una serie de requisitos para que la prueba sea lo más confiable y no intervengan factores de confusión (respiraciones profundas, sedación, personal médico). Es bien sabido que existen variaciones espontáneas de la presión pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar (RVP), por tal modo, se determinó un punto de corte que elimina ese porcentaje de variabilidad que permite ver el efecto farmacológico atribuible a la maniobra experimental.

Con el transcurso de los años, se han utilizado diferentes definiciones para considerar respuesta al fármaco, esto dificulta evaluar sistemáticamente los ensayos clínicos por lo heterogéneo las definiciones operativas, y por lo mismo es motivo de controversia. Recientemente la Sociedad Europea de Cardiología definió la respuesta aguda positiva en pacientes con HAPI como la disminución de la mPAP al menos de 10 mmHg hasta llevar la

Cuadro 5. Dosis utilizadas de los fármacos durante el reto con vasodilatador.

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Efecto colateral
Acetilcolina	Intravenosa	1 mg/min dosis máxima 10 mg/min	
Isoproterenol	Intravenosa	3 a 5 µg en un minuto, infusión en tronco de la arteria pulmonar	Hipotensión, náusea, taquicardia
Nifedipina	Sublingual	10 – 20 mg dosis única, con respuesta a los 15, 30 y 45 minutos después de administración	Taquicardia, hipotensión
Hidralazina	intravenosa	0.33 mg/kg en un lapso de 3 minutos, infusión tronco de la arteria pulmonar	Taquicardia, hipotensión
Nitroglicerina	Intravenosa	5-10 µg/min, con incremento gradual cada 10 min	Taquicardia, hipotensión
Nitroprusiato	Intravenosa	0.1 µg/kg/min con incrementos de 0.2 µg/kg/min	Taquicardia, hipotensión
Adenosina	Intravenosa	Inicio 50 µg /kg/min con incrementos de 50 µg cada 2-5 min hasta una dosis máxima de 500 µg/kg/min	Cefalea, náusea, dolor torácico, mareo, hormigueo
Prostaciclina (epoprostenol)	Intravenosa	2 ng/kg/min con incremento gradual de 2 ng/kg/min cada 2-15 minutos, con dosis promedio de 8 ng/kg/min	Cefalea, eritema facial, náusea, vómito, hipotensión
Iloprost	inhalada	2.5 µg-50 µg	Cefalea, eritema facial, náusea, vómito, hipotensión
Óxido nítrico	Inhalada	10, 20, 30, 40 ppm	Cefalea, náusea, hipotensión

mPAP a un valor absoluto de 40 mmHg, acompañado o no de incremento en el GC;^{17,25} sin embargo, debe aclararse que la definición precisa de una respuesta aguda completa es, hoy día, algo controversial.²⁶

Oxígeno suplementario

Durante la carrera oximétrica, se debe utilizar oxígeno suplementario al 100% durante 10 minutos, y posteriormente realizar nueva determinación de gases y consumo de oxígeno, a nivel del mar la PaO₂ debe superar 400 mmHg, en caso contrario se considera la existencia de cortocircuito de derecha a izquierda.

Durante el test de reactividad vascular pulmonar, tomando en consideración que el oxígeno es una droga, su principal objetivo es inhibir el efecto vasoconstrictor inducido por la disminución de la presión alveolar de oxígeno; se recomienda obtener valores basales con fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) al 21% y posteriormente utilizar oxígeno al 100%, sin embargo, existen grupos que utilizan la cantidad necesaria para mantener una saturación > 93 a 96% durante el TRVP.¹⁵

Cuando se realiza la carrera oximétrica o determinación de valores de contenido y saturación de O₂, se deben recolectar muestras de los siguientes sitios: vena cava superior en su parte alta y baja, aurícula derecha en sus tres porciones (superior, media e inferior), vena cava inferior (porción superior e inferior), aurícula izquierda cuando es posible por medio de foramen oval patente, ventrículo derecho, arteria pulmonar principal, rama derecha e izquierda de arteria pulmonar, y finalmente de aorta (por medio de oximetría de pulso). Se considera como prueba positiva cuando existe un salto oximétrico \geq 5-7% en la saturación de O₂ entre cada sitio evaluado.

Antagonistas de canales de calcio

Los antagonistas de los canales de calcio mostraron efecto vasodilatador pulmonar y sistémico en pacientes con HAP en quienes se realizó CCD y TRVP, disminuye la RVP hasta en 72% de pacientes con HAPI, sin embargo, también disminuyen hasta en 30% la presión arterial sistémica. Los medicamentos utilizados son nifedipina (10-20 mg) por vía sublingual, o diltiazem 60 mg en dosis única, se valora la respuesta a los 15, 30, y 45 minutos después.^{17,27,28}

Seoane y Beltran demostraron el efecto del nifedipino en la reducción de la RVP en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con mejoría en el GC, pero sin modificar la mPAP, además en pacientes con respuesta durante la prueba, la utilización de nifedipino o hidralazina incrementó la supervivencia a 5 años, resultados similares observaron Rich et al quienes también utilizaron nifedipina durante el TRVP.^{5,29}

A pesar de los resultados anteriores, en la actualidad no se consideran como vasodilatadores de primera línea por los efectos hemodinámicos sistémicos que ponen en riesgo al paciente, y deben ser considerados aquellos vasodilatadores con vida media corta y menor influencia sistémica.³⁰⁻³²

Adenosina

Es un producto intermedio del metabolismo del trifosfato de adenosina (ATP), con vida media breve (menos de 5 segundos) y efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar comparable con prostaciclina. Se administra en forma intravenosa iniciando con una dosis de 50 μ g/kg/min con incremento de 50 μ g cada 2 minutos hasta una dosis máxima de 500 μ g/kg/min o la aparición de efectos colaterales como son hipotensión, cefalea, palpitaciones, y opresión torácica; su vida media corta lo hace un fármaco seguro. Los efectos secundarios descritos son broncoespasmo, rubor y está contraindicado si existen trastornos de la conducción aurículo-ventricular. En la actualidad se considera como de segunda línea, después de epoprostenol, iloprost y óxido nítrico.^{22,27,32-37}

Prostaciclina y análogos

La prostaciclina sintética o epoprostenol es un derivado prostanoide, con efecto vasodilatador por medio de la unión a los receptores vasculares de prostaglandinas, incrementa el gasto cardiaco y actúa como antiagregante plaquetario. Los efectos sobre la vasculatura pulmonar son mayores que hidralazina, nifedipina, diltiazem y adenosina. Los efectos hemodinámicos más importantes son incremento de la frecuencia cardiaca (14%) y GC (47%), disminución de la mPAP (4%) y RVP (32%). La dosis de inicio es 2 ng/kg/min con incremento gradual de 2 ng/kg/min cada 2-15 minutos, con dosis promedio de 8 ng/kg/min. Los efectos secundarios más importantes incluyen eritema facial, cefalea, náusea, vómito e hipotensión sistémica. La respuesta durante el TRVP es predictiva a la observada durante terapia subsecuente con antagonistas de los canales de calcio.^{23,24,26,34,38-41}

Iloprost, análogo de prostaciclina, ya sea por vía endovenosa o por inhalación produce una disminución en la mPAP y la RVP minutos después de su administración; incrementa los niveles de saturación de oxígeno y del GC. El perfil hemodinámico principal es decremento en las RVP con incremento del GC, sin estar asociado al efecto barorreflejo que se presenta con la prostaciclina endovenosa. Se comparó el efecto de iloprost con prostaciclina, NO, con resultados hemodinámicos similares, ligeramente mayores que NO. La dosis utilizadas varían desde 2.5 μ g a 50 μ g inhalado, y 0.5–2.0 ng/kg /minuto

por vía endovenosa. Los efectos secundarios son similares a los observados con epoprostenol.^{8,42-47}

Óxido nítrico

El NO es producido por el endotelio vascular pulmonar a partir de la L-arginina, su efecto de relajación es a través de GMPc. Es el más seguro de los vasodilatadores de acción rápida, ya que se inactiva por la hemoglobina de los capilares pulmonares y por lo tanto tiene mínimo efecto sobre la circulación sistémica. Se administra por vía inhalada, dosis que varía de 10 hasta 80 partes por millón (ppm) durante 10 minutos con incremento de la dosis cada 10 minutos, siendo la cantidad promedio 30 ppm. La respuesta aguda en pacientes con HAPI predice el comportamiento hemodinámico durante el tratamiento con bloqueadores de canales de calcio, y en pacientes con HAP asociada circulación pulmonar persistente del neonato.^{16,48-51}

CONCLUSIONES

El CCD debe realizarse en todo paciente con HAP observada durante la evaluación de escrutinio. Ofrece una idea completa sobre la etiología, dirige el tratamiento, proporciona información pronóstica y supervivencia. Los procedimientos invasivos en pacientes con HAP grave se asocian con incremento de la morbilidad, lo que hace necesario la preparación de los pacientes candidatos al mismo. Con base en ensayos clínicos, guías de diagnóstico y tratamiento, podemos concluir los siguientes puntos.

Pacientes con HAPI debe realizarse el TRVP utilizando un medicamento de acción corta, tales como epoprostenol intravenoso, adenosina, NO. Aquellos con HAP asociada a alguna enfermedad de base tales como escleroderma o cardiopatía congénita, también es recomendable llevar a cabo el TRVP.

A los pacientes que se les realiza un TRVP, debe llevarse a cabo por médico con experiencia en el manejo de enfermedades de la circulación pulmonar. Con diagnóstico de HAPI y ausencia de DVD, la respuesta favorable durante la prueba (disminución de al menos 10 mmHg o disminuir hasta 40 mmHg de la mPAP con o sin incremento del GC) permite considerar a un ensayo terapéutico con bloqueadores de canales de calcio.

En pacientes con HAP, el oxígeno suplementario se debe utilizar tanto como sea necesario para mantener saturación por oximetría de pulso > 90% en todo momento.

REFERENCIAS

1. Griffith GC, Cosby RS, Levinson DC. Cardiac catheterization in adult congenital disease. A preliminary report. Calif Med 1950; 72: 431-41.

2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 352: 719-25.
3. Lupi E, Bialostozky D, Sobrino A. The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology (primary): short and long term evaluation. Chest 1981; 79: 292-6.
4. Lupi E, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D. The role of hydralazina therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. Circulation 1982; 65: 645-50.
5. Seoane M, Vallejo J, Sandoval J, Lupi E. Efectos de la nifedipina en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica inestable. Arch Inst Cardiol Mex 1986; 56: 109-16.
6. Pearl R, Rosenthal MH, Schroeder JS, Ashton JP. Acute hemodynamic effects of nitroglycerin in pulmonary hypertension. Ann Int Med 1983; 99: 9-13.
7. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT. Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. Circulation 1982; 66: 334-8.
8. Groves BM, Badesh DB, Donellan K. Acute hemodynamic effects of iloprost in primary (unexplained) pulmonary hypertension. Semin Resp Crit Care Med 1994; 15: 230-7.
9. Leier C, Bambach D, Thompson M, Cattaneo S, Goldberg R, Unverferth D. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinitrate, nitroglycerin and nitroprusside in patients with congestive heart failure. Am J Cardiol 1981; 48: 1115-23.
10. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. Comparison with inhaled nitric oxide. Circulation 2002; 105: 2398-2403.
11. Rubin L, Badesh D. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. Ann Intern Med 2005; 143: 282-92.
12. Cánova JO, Osses JM. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria. Arch Bronconeumol 2002; 38: s16-s23.
13. Sznajder JI, Zveibel FR, Bitterman H. Central venous catheterization. Failure and complications rates by three percutaneous approaches. Arch Inter Med 1986; 146: 259-64.
14. Guillintina P, Peterson KL, Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. Cardiol Clin 2004; 22: 401-15.
15. Groves B, Badesh D. Cardiac catheterization of patients with pulmonary hypertension. In: Peacock A, Rubin L. Pulmonary Circulation, Chapman and Hall Medical Edit 2004; 212-32.
16. Morales-Blanchir JE, Santos S, de Jover L, Sala E, Pare C, Roca J, Rodríguez- Roisin R, Barberà JA. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. Respir Med 2004; 98: 225-34.
17. Galiè N, Ussia G, Pasarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995; 75: 55a-62a.
18. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Gaine S. Diagnosis and differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 40S-7S.

19. Mc Laughlin V, Presberg WK, Doyle R, Ahearn G. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 78S-92S.
20. Lupi E, Seoane M, Sandoval J, Gómez A. Hemodynamic effect of hydralazine in interstitial lung disease patients with *cor pulmonale*. Immediate and short-term evaluation at rest and during exercise. Chest 1985; 87: 564-73.
21. Sandoval J, Bauerle Otto, Palomar A, Gómez Arturo, Martínez-Guerra ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. Circulation 1994; 89: 1733-44.
22. Sandoval J, Suárez J, López ES, Robledo PJ. Utilidad de la adenosina para identificar respuesta vasodilatadora pulmonar en hipertensión arterial pulmonar primaria. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: s203.
23. McGoodon Michael D. The assessment of pulmonary Hypertension. Clinics in Chest Medicine 2001; 22: 504-5.
24. Kneussi MP, Lang IM, Brenot FP. Medical management of primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1996; 9: 2401-9.
25. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical Trials, and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 81S-88S.
26. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 35S-62S.
27. Inbar S, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Rich S. Effects of adenosine in combination with calcium channel blockers in patients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 413-8.
28. Lupi E, Seoane M, Sandoval J, Martínez W. La hidralazina y el transporte de oxígeno en la neumopatía intersticial y obstructiva pulmonar crónica. Arch Inst Cardiol Mex 1987; 57: 357-61.
29. Beltran M, Sandoval J, Seoane M, Lupi E. Diez años de experiencia con el uso de vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria (1977-87). Arch Inst Cardiol Mex 1988; 58: 281-91.
30. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004; 351: 1425-36.
31. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1998; 12: 265-70.
32. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid A, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105-11.
33. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Rich Stuart. Comparison of the Effects of adenosine and nifedipina in pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1060-4.
34. Nootens M, Schrader B, Kauffman E, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Chest 1995; 107: 54-7.
35. Reeves J, Groves B, Weir EK. Adenosine and selective reduction of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. Circulation 1991; 84: 1437-9.
36. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. Circulation 1991; 84: 1145-49.
37. Haywood GA, Sneddon JF, Bashir Y, Jenninson SH, Gray HH, McKenna WJ. Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. A good test but a poor therapy. Circulation 1992; 86: 896-902.
38. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, et al. Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. Circulation 1982; 66: 334-8.
39. Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, et al. A comparison of the hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. Am Heart J 1985; 110: 1200-4.
40. Barst RJ, Rubin L, Long WA, et al for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334: 296-301.
41. Badesh DB, Tapson VF, McGoan MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. Ann Int Med 2000; 132: 425-34.
42. Olschewsky H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Int Med 1996; 124: 820-4.
43. Hoeper MM, Olschewsky H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 179-82.
44. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. European Heart Journal 2003; 24: 356-65.
45. Fruhwald F, Kjellstro B, Perthold W, et al. Continuous hemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost Chest 2003; 124: 351-59.
46. Wensel R, Opitz F, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2000; 101: 2388-92.
47. Blumberg F, Riegger G, Pfeifer M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. Chest 2002; 121: 1566-71.
48. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. Lancet 1991; 338: 1173-4.
49. Ricciardi MJ, Knigh BP, Martínez FJ. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension. A safe and effective agent for predicting response to nifedipine. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1068-73.
50. Krasuski RA, Wang A, Harrison JK, Tapson VF, Bashore TM. The response to inhaled nitric oxide in patients with pulmonary artery hypertension is not masked by baseline vasodilator use. Am Heart J 2005; 150: 725-8.
51. Williamson DJ, Hayward C, Macdonald PS. Acute Hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary hypertension. Circulation 1996; 94: 477-82.



Evaluación funcional en la hipertensión arterial pulmonar

Carmen Hernández Cárdenas,¹ Roberto Mejía Alfaro,² María de Jesús R Rosas Romero,³
Ricardo Campos Cerda,⁴ Jaime Eduardo Morales Blanhir⁵

RESUMEN. La valoración cardiopulmonar es esencial en la hipertensión arterial pulmonar (HAP) para establecer un diagnóstico adecuado y determinar la gravedad de la enfermedad. En este rubro, algunas pruebas sirven para evaluar la respuesta al tratamiento: pruebas de función respiratoria, gasometría arterial, prueba de caminata de 6 minutos y prueba de ejercicio cardiopulmonar; también es necesaria la determinación de la clase funcional y de la calidad de vida. Las pruebas de función respiratoria (espirometría y difusión de monóxido de carbono) permiten establecer la presencia de enfermedades pulmonares asociadas con la HP. Las pruebas de ejercicio (caminata de 6 minutos y prueba de ejercicio cardiopulmonar) evalúan la capacidad de ejercicio y el desempeño cardiopulmonar durante el mismo, de esta forma determinan en forma objetiva la condición inicial, la respuesta al tratamiento establecido y proporcionan una estimación pronóstica de la enfermedad. Por último, las escalas de clase funcional y de calidad de vida son instrumentos muy útiles para el seguimiento de los pacientes, así como para determinar el impacto real de los tratamientos en su vida diaria.

Palabras clave: Espirometría, gasometría arterial, caminata de 6 minutos, valoración cardiopulmonar incremental.

ABSTRACT. In patients with pulmonary arterial hypertension a complete cardiopulmonary evaluation are essential tools for the diagnosis, follow up and evaluation of the treatment response. Pulmonary function evaluation includes several tests, all of them with specific indications amongst pulmonary hypertension patients: lung function tests, arterial blood gases, walk tests and exercise testing, as well as quality of life questionnaires and functional class scales determine the functional status of an individual patient. Lung function tests (spirometry and carbon monoxide diffusion capacity test) can help to establish lung impairment associated with pulmonary arterial hypertension. On the other hand exercise testing (six minute walking test and cardiopulmonary exercise testing) is used to evaluate objectively exercise performance and exercise tolerance of a patient, furthermore this can be done at baseline and post-treatment conditions. Finally, quality of life and functional class questionnaires have become invaluable tools for patient follow up and for the evaluation of the impact of both disease and treatment on daily living activities.

Key words: Spirometry, arterial blood gases, 6-minute walking test, cardiopulmonary exercise test.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una entidad con múltiples etiologías para la cual existe una variedad creciente de estrategias terapéuticas. Tanto su estadificación inicial, como la necesidad de establecer en forma objetiva el grado de respuesta al tratamiento instaurado requieren

la utilización de pruebas de función respiratoria y de valoración cardiopulmonar.

Entre las pruebas que se utilizan en la evaluación pulmonar se encuentran la determinación de espirometría, difusión de monóxido de carbono y gases sanguíneos. Estas pruebas permiten determinar la situación pulmonar al momento del diagnóstico. La valoración de la capacidad de ejercicio es una parte fundamental en la evaluación. En general, los principales objetivos incluyen: 1) búsqueda de factores concomitantes que contribuyan con la sintomatología (p.ej. disnea), 2) determinar la capacidad y tolerancia máxima al ejercicio, 3) caracterizar la capacidad funcional, 4) obtener datos que documenten el estado previo y el posterior al empleo de estrategias terapéuticas, 5) evaluar la interacción de los sistemas circulatorio y pulmonar, 6) como método de escrutinio de la presencia de HP en pacientes asintomáticos.¹ Las escalas de calidad de vida o de limitación a la actividad permiten establecer el impacto de la enfermedad sobre el des-

¹ Medicina Interna, INNSZ.

² Rehabilitación Pulmonar, INER.

³ Co-Investigador en Cardioneumología. Departamento de Neumología, INNSZ.

⁴ Residente de Cardioneumología. Departamento de Neumología, INNSZ.

⁵ Profesor Titular del Curso de Cardioneumología. Departamento de Neumología, INNSZ.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Roberto Mejía Alfaro. Departamento de Rehabilitación Pulmonar. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas". Calzada de Tlalpan Núm. 4502, Tlalpan 14080, México, D.F.

empeño diario de cada individuo, y la información resulta útil además para establecer un pronóstico funcional y estimar la supervivencia.

PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Ante la sospecha de HP se deben realizar gasometría y pruebas de función pulmonar (espirometría y difusión de monóxido de carbono), por medio de ellas es posible determinar las patologías pulmonares asociadas.¹

a) Gasometría. La hipoxia crónica es un factor determinante y condicionante en la elevación de la presión pulmonar. Las alteraciones en la microcirculación pulmonar producen modificaciones del intercambio gaseoso y se demuestran en la gasometría arterial en forma de hipoxemia e hipocapnia. En presencia de enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, al representar el cociente de ventilación/perfusión (VA/Q), la hipoxemia se explica por la perfusión de unidades alveolares mal ventiladas (cociente bajo). Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) generalmente no presentan hipoxemia, excepto en dos situaciones: 1) apertura del foramen oval y 2) bajo gasto cardiaco (baja PvO_2)

La hipertensión pulmonar grave condiciona apertura del foramen oval, esto desarrolla cortocircuito. La forma de estimar la proporción de sangre que conforma cortocircuito es por medio de la gasometría arterial con el paciente expuesto a una fracción inspirada de oxígeno del 100%, todo ello durante el cateterismo cardiaco derecho, como se mencionó en el capítulo anterior.^{1,2}

La determinación de la presión venosa central de oxígeno (PvO_2), representa dos variables: el gasto cardiaco y la utilización de oxígeno en la microcirculación periférica. En ausencia de anomalías en el metabolismo aeróbico periférico, la disminución de la PvO_2 representa la disminución del gasto cardiaco, que puede ser consecuencia del incremento en las presiones pulmonares y la disminución del volumen en el sistema pulmonar. La administración de vasodilatadores puede ayudar a que este efecto sobre el gasto cardiaco sea de menor magnitud. Así, dado el efecto sobre el cociente VA/Q y sobre el gasto cardiaco que tienen los tratamientos vasodilatadores, es importante valorar con gasometría a todos los pacientes en quienes se decida utilizar estos medicamentos.

Cuando existen unidades alveolares cuya perfusión es deficiente de forma anómala, el estímulo resultante es la hiperventilación de las unidades perfundidas, este fenómeno explica la hipocapnia en estos casos.²

b) Espirometría. El patrón observado en la HP durante la espirometría es de restricción con disminución de la capacidad vital forzada (FVC) y total (TLC) en grado leve a moderado. También puede presentarse una disminución en el volumen espiratorio forzado en el primer se-

gundo (FEV1) o del flujo mesoespiratorio 25-75% como consecuencia de la obstrucción de vías aéreas periféricas.³ En general la relación FEV1/FVC es $> 70\%$.

Escribano et al, observaron en pacientes con HP un patrón restrictivo en menos del 10% de los casos, esto no correlacionó con las alteraciones hemodinámicas de la HP. En pacientes con HP y enfermedad tromboembólica crónica el 20% desarrollan un patrón restrictivo y existe una reducción de los volúmenes pulmonares hasta $< 80\%$.^{4,5}

c) Difusión de monóxido de carbono. La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLco) es un examen básico para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar. En pacientes con enfisema, la reducción en la DLco se ha correlacionado con el incremento de la resistencia vascular pulmonar (RVP). En HAPI existe una disminución de la DLco, producida por la reducción en el volumen capilar o por fenómenos trombóticos periféricos del lecho vascular, ambos encargados del intercambio gaseoso. En HP asociada a enfermedades reumáticas, como en la esclerosis sistémica, los pacientes deben ser examinados cada 6 a 12 meses con DLco para detectar en forma temprana enfermedad vascular o intersticial. La DLco corregida para el volumen alveolar (DL/VA) se emplea como un factor predictor de mayor sensibilidad en pacientes con HP.⁶

d) Otros. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar, cerca del 30% cursan con enfermedad asociada al sueño, de acuerdo a la sintomatología referida por el paciente, se solicitará además de los dos estudios previamente descritos la realización de una polisomnografía.⁷⁻⁹

ANORMALIDADES DURANTE EL EJERCICIO EN HP

En la HP, los cambios en la vasculatura pulmonar producen modificaciones en la respuesta cardiovascular y pulmonar durante el ejercicio. El incremento en la resistencia vascular pulmonar, la pérdida de la respuesta vasodilatadora durante el ejercicio, así como el ineficiente intercambio de gases a nivel pulmonar y la incapacidad para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar por el ventrículo derecho son las principales causas de la disnea y la fatiga muscular durante el ejercicio.

La hipoperfusión alveolar relativa en pacientes con HP produce un incremento en el espacio muerto, manifestado por el incremento en la ventilación minuto (VE) en comparación sobre el incremento de la producción de CO_2 (VCO_2) durante el ejercicio. Además, existe acidosis láctica con la presencia de hipoxemia a pesar de una carga mínima de trabajo, que actúa como estímulo adicional para la hiperventilación. Esto se desarrolla en forma concomitante con la incapacidad para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar necesario para alcanzar los requerimientos de oxígeno durante el ejercicio.

En la HP, la incapacidad para incrementar el flujo sanguíneo pulmonar influye sobre los parámetros de la función aeróbica. Existe una disminución en el consumo de oxígeno (VO_2) y el consumo pico de oxígeno (VO_{2max}), como reflejo de la disminución en el volumen latido y gasto cardíaco; secundarios al incremento de la resistencia vascular pulmonar y la disfunción ventricular derecha. Además, existe un menor límite anaeróbico, ya que los pacientes con HP desarrollan acidosis láctica en etapas tempranas del ejercicio antes de alcanzar el VO_{2max} , observable a través de la relación de VO_2 y carga de trabajo, ya que desarrollan metabolismo anaeróbico con cargas de trabajo relativamente menores en comparación con sujetos control.¹⁰⁻¹²

PRUEBAS DE EJERCICIO

La importancia de la determinación de la respuesta al ejercicio en pacientes con hipertensión pulmonar estriba en: a) valorar el grado de afección en la función anaeróbica durante el ejercicio, que permite cuantificar la severidad de la enfermedad y estimar un pronóstico; b) establecer un parámetro basal, en forma no invasiva, que además sea posible repetir y comparar en evaluaciones posteriores, así como determinar la severidad y progresión de la enfermedad; y c) evaluar la respuesta al tratamiento instaurado.

Existen múltiples modalidades para evaluar la función cardiopulmonar durante el ejercicio. Algunas proporcionan una evaluación muy completa de todos los sistemas involucrados en este proceso, otras, permiten obtener información básica sobre la respuesta cardiopulmonar en general. La modalidad elegida debe ser con base en la pregunta clínica a responder, y estará acorde con los recursos disponibles. Las pruebas de ejercicio utilizadas durante la práctica clínica por orden de complejidad son caminata en escalera, caminata de 2, 6 y 12 minutos, caminata Shuttle, estudio cardíaco de estrés y prueba de ejercicio cardiopulmonar.

Las pruebas que evalúan la capacidad de ejercicio de un individuo se dividen de acuerdo a la carga de trabajo a inducir en dos tipos: de carga constante y de carga incremental. Estas pruebas son útiles también para la detección de anomalías en sujetos asintomáticos con sospecha de hipertensión pulmonar que no se detecta en las pruebas en reposo.

Pruebas de esfuerzo constante

Entre las pruebas de esfuerzo o carga constante destaca la prueba de caminata, ésta puede ser en escalera, o bien de 2, 6 y 12 minutos. La prueba de caminata 6 minutos (PC6M) es la más utilizada de ellas y ha sido validada por varios grupos. Fue desarrollada en la década de 1970 y utilizada para la evaluación del estado funcional en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, posteriormente se ha mos-

trado su utilidad también en la insuficiencia cardíaca congestiva, ya que en ambas, proporciona una forma objetiva del desempeño diario de los pacientes y de la respuesta al tratamiento. En la actualidad se emplea tanto en población pediátrica como en adultos, y ha mostrado ser reproducible en adultos mayores; entre otros se ha utilizado en la evaluación de enfermos con patologías como: insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia arterial periférica, estado funcional del anciano, hipertensión pulmonar, candidatos a cirugía de corazón y cirugía pulmonar.^{13,14}

Su principal ventaja ha sido la facilidad de su realización y el poco requerimiento en materiales, sin embargo, aún se requiere lograr su estandarización en las diversas poblaciones en que se pretende utilizar.

Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) para utilizar la PC6M, la consideran como un instrumento que es reproducible y confiable. Brevemente, la prueba se realiza en un pasillo o corredor, idealmente de 30 m de longitud, donde el paciente camina durante un tiempo de 6 minutos, a la velocidad máxima tolerada. Se registran al inicio, y después a los 2, 4 y 6 minutos la frecuencia cardíaca, oximetría de pulso, tensión arterial, percepción de disnea y cansancio, se puede usar la escala de disnea de Borg por ejemplo (*Cuadro 1*). Estas mediciones se realizan también a los 2 y 5 minutos de terminada la prueba.

En HP, la PC6M se utiliza como un instrumento para monitorizar la respuesta al tratamiento sin necesidad de invasión, por lo que debe aplicarse desde el momento de la detección del caso y después de forma regular para su seguimiento, los pacientes que caminaron < 332 m presentaron menor supervivencia, observado durante las curvas de Kaplan-Meier (prueba de log rank, $p < 0.01$). Los valores que deben considerarse como apropiados pueden cambiar de acuerdo con las características de la población a estudiar, por este motivo, para su interpretación se sugiere consultar los valores de referencia, en caso de contar con ellos.¹⁵⁻¹⁷

Cuadro 1. Escala de disnea de Borg.

Nada de falta de aire	0
Muy muy ligera falta aire	0.5
Muy ligera falta de aire	1
Ligera falta de aire	2
Moderada falta aire	3
Algo fuerte falta aire	4
Fuerte falta aire	5
	6
Muy fuerte falta aire	7
Muy muy fuerte falta aire	8
Máxima falta de aire	9
	10

La PC6M correlaciona de forma inversa con el estado funcional de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o New York Heart Association (NYHA) y con la resistencia vascular pulmonar y correlaciona directamente con el VO_2 max y la VE observadas durante la prueba de ejercicio cardiopulmonar. Miyamoto et al, utilizando un análisis multivariado que incluyó variables clínicas, ecocardiográficas y factores neurohumorales en pacientes con HP, encontró que la PC6M se correlacionó de forma independiente con la supervivencia, especialmente en aquellos pacientes que caminaron menos de 332 metros durante la prueba (Figura 1). La otra variable importante a considerar en esta prueba es la saturación de oxígeno, una disminución de un 10% por debajo de la saturación basal aumenta la mortalidad con un factor de 2.9.^{14,18,19}

Pruebas incrementales

Existen dos pruebas incrementales utilizadas en la práctica clínica: la caminata "Shuttle" y la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP). En la primera, similar a las pruebas de caminata, se realiza en un pasillo con una distancia determinada, que el paciente debe de recorrer de acuerdo a un tiempo estipulado por una serie de señales auditivas. La velocidad del paso se incrementa progresivamente marcado por la disminución del tiempo entre cada señal a medida que la prueba avanza, durante la prueba se determina la cantidad de metros caminados, así como la oximetría de pulso, tensión arterial y frecuencia cardiaca. Esta prueba ha mostrado una correlación cercana con la capacidad aeróbica observada durante una PECP. Actualmente se emplea

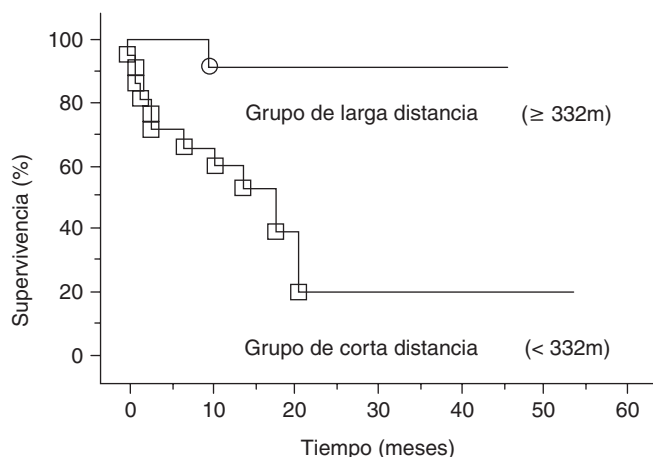


Figura 1. Curva de supervivencia Kaplan-Meier que muestra la distancia caminada durante la prueba de caminata de 6 minutos. Los pacientes con HP que caminaron ≤ 332 m tuvieron menor supervivencia que aquellos con mayor distancia recorrida. Modificado de Miyamoto et al, *Am J Resp Crit Care Med* 2000.

como parte de la evaluación de calidad de vida y respuesta al tratamiento en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; su papel en la HP no se ha determinado hasta el momento.

La PECP, estudio de tipo incremental, puede ser realizada utilizando una banda sin fin o un cicloergómetro preferentemente automatizado; durante el ejercicio se genera una demanda energética creciente que implica a todos los sistemas involucrados en el transporte de oxígeno al músculo esquelético. Esto permite que, en un corto intervalo de tiempo, pueda examinarse un espectro relativamente amplio, de intensidades de ejercicio dado que la masa muscular en ejercicio es importante. El ejercicio de extremidades inferiores con cicloergómetro o banda sin fin, además de conseguir este objetivo, facilita la cuantificación de la carga externa de trabajo que se impone al organismo y, por tanto, el análisis de la relación VO_2 -carga de trabajo. La limitación del nivel máximo de ejercicio tolerado por un paciente puede deberse a dos situaciones: a) la demanda energética es superior a la capacidad máxima de transferencia y/o la utilización de O_2 celular (VO_2 max), o b) la finalización del ejercicio por síntomas debidos a la imposición de una carga de trabajo importante a un sistema fisiológico deteriorado (VO_2 pico). En ambos casos, es frecuente la percepción de sensaciones dolorosas y agotamiento en las extremidades inferiores, dificultad en la respiración o molestias torácicas.²⁰

Para la realización de estas pruebas se requiere de un ergómetro y un equipo para la determinación de flujos y volúmenes de aire, analizadores de gases espirados y el registro continuo de electrocardiograma y oximetría de pulso. La utilización de estos instrumentos permite someter al paciente a niveles crecientes de esfuerzo para determinar la carga máxima a tolerada.

Durante el estudio se determina el VO_2 , frecuencia cardiaca, VE, oximetría de pulso, relación VE/CO_2 espirado (VE/VCO_2), umbral de lactato en algunos casos, etc. Todas estas variables se registran también al ejercicio máximo y se calcula su porcentaje de acuerdo al estimado.

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular tienen el riesgo de desarrollar arritmias cardiacas, sin embargo, el paciente es quien modula el esfuerzo y se han realizado pruebas en pacientes con cardiomiopatías e insuficiencia cardiaca sin eventos secundarios serios. Las medidas de seguridad más importantes son las siguientes:

- El examen debe realizarse cerca de un sitio de atención de urgencia, para atención rápida de posibles complicaciones cardiacas.
- Se debe tener facilidad de comunicación para solicitar ayuda.
- La presencia del médico se requerirá en todos los estudios.

- En pacientes que ya utilicen oxígeno suplementario, éste deberá proporcionarse durante la prueba.

Las razones por las que se deberá suspender la prueba son: 1) disnea intolerable, 2) dolor torácico, 3) dolor o calambres en las extremidades, 4) caminado vacilante, 5) diaforesis, 6) palidez o apariencia falleciente (*Cuadro 2*). El médico deberá estar familiarizado con estas alteraciones, y en caso necesario utilizar oxígeno suplementario, y realizar oximetría de control, vigilancia de la tensión arterial, frecuencia cardíaca, todo esto de acuerdo con la evaluación clínica previa.

La indicación de las pruebas de ejercicio durante la evaluación de la etiología y grado de disnea se basan en: a) identificación del problema clínico que motiva la realización de la prueba de PECP; b) elección del protocolo de ejercicio; c) asegurar una alta calidad de los resultados; d) presentación de los resultados en un formato apropiado; e) selección de unos valores de referencia adecuados para establecer modelos de respuesta normal, f) comparación con modelos de respuesta anormal y g) comparación con modelos característicos de ciertas enfermedades.¹⁵

En la hipertensión pulmonar la carga máxima tolerada se encuentra reducida, así como el consumo pico de oxígeno, el umbral anaerobio y la eficiencia ventilatoria, se observa también la falta de una respuesta cronotrópica al ejercicio adecuada, explicada por una disminución en la regulación de los receptores adrenérgicos en el ventrículo derecho. Los pacientes con HP presentan mayor disnea como resultado de una reducción de la eficacia ventilatoria.²¹

En algunos estudios se encuentran discrepancias entre la mejoría que se reporta en los parámetros de la PC6M (distancia recorrida) y de las pruebas incrementales (VO_2 pico), en pacientes sometidos a tratamientos farma-

cológicos. Es importante que las pruebas se realicen por personal con experiencia, ya que la correlación mejora de acuerdo a la capacitación del personal que los aplica.¹⁹

Otros

Se han desarrollado diferentes estrategias combinando pruebas de ejercicio con monitoreo cardiovascular y hemodinámico continuo para establecer la respuesta vascular pulmonar y sistémica durante el ejercicio.

La prueba de ecocardiografía Doppler en conjunción con prueba de ejercicio, permite establecer la capacidad funcional durante el ejercicio, así como determinar en forma no invasiva la presión sistólica ventricular derecha. En sujetos sanos, se estableció la velocidad de regurgitación tricuspídea como parámetro asociado con incremento de la presión pulmonar durante el ejercicio. Hasta el momento, no se ha logrado obtener un punto de corte para el diagnóstico y pronóstico en HP con este tipo de pruebas.²²

La PECP concomitante con cateterismo cardíaco derecho permite establecer en forma invasiva, el comportamiento cardiopulmonar durante el ejercicio. Estas pruebas, además de calcular el consumo y disponibilidad de oxígeno, permiten determinar los cambios en el gasto cardíaco, RVP, resistencia vascular sistémica, y presión pulmonar media, entre otros. Su empleo está orientado sólo con fines de investigación.²³

ESCALAS DE CALIDAD DE VIDA Y FUNCIONALIDAD

Los síntomas de la hipertensión pulmonar, fatiga y disnea, provocan una alteración en la calidad de vida y son parte de las limitaciones que se presentan en el desempeño diario.

Cuadro 2. Contraindicaciones absolutas y relativas de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar.

Absolutas	Relativas (Debe valorarse si el beneficio es mayor que el riesgo de ejercicio)
Infarto agudo del miocardio (3-5 días)	Estenosis de la arteria coronaria izquierda o su equivalente
Angina inestable	Estenosis valvular cardíaca moderada
Arritmias incontroladas que produzcan síntomas o compromiso hemodinámico	Alteraciones electrolíticas
Endocarditis activa	Hipertensión arterial no tratada (sistólica > 200 mmHg, diastólica > 120 mmHg)
Miocarditis o pericarditis aguda	Hipertensión pulmonar
Estenosis aórtica grave sintomática	Taquiarritmias o bradiarritmias
Insuficiencia cardíaca descompensada	Cardiomiopatía hipertrófica
Embolia pulmonar aguda o infarto pulmonar	Impedimento mental que inhabilite la cooperación
Trastorno agudo de tipo no cardíaco que pueda afectar la realización de ejercicio o que se vea agravado por el ejercicio (p ej., infección, insuficiencia renal, tirotoxicosis)	Bloqueo atrioventricular grave
Trombosis de las extremidades inferiores	

La evaluación de estas capacidades es esencial para determinar la efectividad de los tratamientos establecidos, así como la progresión de la enfermedad en forma práctica, pues reflejan su repercusión en la vida diaria del paciente.

En todo paciente con HP se deben realizar determinaciones de clase funcional y capacidad de ejercicio ya que son marcadores importantes de gravedad, respuesta a la terapia y progresión. La escala de la OMS es una de las más aplicadas actualmente para evaluar la limitación funcional referida por los pacientes. La adaptación realizada para los casos de hipertensión pulmonar la ha vuelto aún más útil en esta área. Se sabe que correlaciona con la sobrevida y con la respuesta al tratamiento, en los pacientes de las clases I o II la expectativa de vida promedio es de 5 años, en la clase III de 2.5 años y en la clase IV de 6 meses. Asimismo, esta escala permite estimar la sobrevida con tratamiento farmacológico; con 3 meses de epoprostenol se estima una sobrevida del 88% a 5 años en las clases I y II. Siempre será relevante contar con el registro de la clase funcional del paciente al momento de su primera visita.²⁴⁻²⁶

Uno de los síntomas que más condiciona la limitación de los pacientes es la disnea, resultado de la incapacidad de incrementar el flujo sanguíneo pulmonar con el ejercicio, para esto existen múltiples escalas encaminadas a evaluarla de acuerdo a la percepción del individuo. Las más utilizadas son posiblemente la de Borg y la MRC (British Medical Research Council). La escala de Borg se utiliza durante la valoración con pruebas de ejercicio como la caminata de 6 minutos y permite estimar la percepción de disnea. La MRC es una prueba sencilla que se lleva al cabo en la práctica clínica diaria. Desarrollada inicialmente por Fletcher et al, para pacientes con enfermedades pulmonares crónicas, esta prueba evalúa la dimensión de la limitación en la actividad física producida por la disnea, permite categorizar la severidad de la disnea y ha mostrado correlacionar con la supervivencia en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Por el momento, no se ha empleado específicamente en pacientes con HAPI.²⁷⁻³⁰

Calidad de vida

La aplicación de cuestionarios de calidad de vida busca reflejar la mejoría lograda con los esquemas de tratamiento; no son estandarizados para los casos de hipertensión pulmonar por su limitada supervivencia. El Nottingham Health Profile (NHP), se desarrolló para emplearse en estudios epidemiológicos sobre salud y enfermedad.³¹

Consiste en dos partes, que emplea cuestionarios específicos para evaluar la calidad de vida. La primera parte contiene 38 preguntas de respuesta dicotómica (sí-no) en 6 temas: dolor, movimiento físico, reacciones emocionales, energía, aislamiento social y sueño. La segun-

da parte contiene 7 preguntas sobre los problemas de la vida diaria. Las dos partes pueden utilizarse en forma independiente. Se ha empleado en pacientes con osteoartritis, cirugía de cadera, arritmias cardíacas, cáncer colorrectal, isquemia de extremidades, cardiopatía isquémica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.³²⁻³⁷

Shafazand et al, emplearon el NHP en pacientes con hipertensión pulmonar clase funcional III y IV y demostraron limitaciones funcionales o emocionales que afectan en forma adversa la calidad de vida.³⁸

CONCLUSIONES

La evaluación funcional cardiopulmonar es esencial en todo paciente con sospecha de HP, ya que contribuye a determinar la etiología de la misma, y permite establecer el estado funcional del paciente. La evaluación pulmonar inicialmente clasifica a aquellos pacientes con hipoxemia y/o enfermedades del parénquima pulmonar. Las pruebas de ejercicio proporcionan información precisa sobre la respuesta cardiovascular y pulmonar al momento del diagnóstico. En aquellos pacientes en quienes está confirmada la HP, estas pruebas forman parte del seguimiento de los enfermos, tanto en su evolución como de la respuesta del tratamiento farmacológico.

Finalmente, las escalas que determinan el estado funcional, son herramientas invaluable, ya que no sólo describen la percepción del paciente sobre su enfermedad y el desempeño diario, sino además proporcionan información sobre la supervivencia estimada. Las escalas de calidad de vida, establecen en forma objetiva el estado basal del paciente, y son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-47S.
2. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 892-905.
3. Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-115.
4. Escribano M, Gómez SMA, Díaz MJ, Palomera FJ, García MI. Lung function testing in patients with pulmonary artery hypertension. *Arch Bronchoneumol* 2005; 41: 380-4.
5. Viner SM, Bagg BR, Auger WR, Ford GT. The management of pulmonary hypertension secondary to chronic thromboembolic disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1994; 37: 79-92.
6. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 365-70.

7. Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934-9.
8. Alchanatis M, Tourkohorti G, Kakouros S, Kosmas E, Poudaras S, Jordanoglou J. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68: 566-72.
9. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Fletcher JG. Exercise hemodynamics and gas exchange in patients with chronic obstructive pulmonary disease, sleep desaturation, and a daytime PaO₂ above 60 mmHg. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1237-45.
10. Kleber FX, Vietzke G, Wernecke KD. Impairment of ventilatory efficiency in heart failure: prognostic impact. *Circulation* 2000; 101: 2803-9.
11. Wasserman K, Van Kessel A, Burton GB. Interaction of physiological mechanisms during exercise. *J Appl Physiol* 1967; 22: 71-85.
12. Ting H, Sun XG, Chuang ML. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2000; 119: 824-32.
13. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132: 919-23.
14. Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.
15. American Thoracic Society statement: Guidelines for the 6-minute walking test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117.
16. Poh H, Eastwood P, Cecins N, Thye K, Jenkins S. Six minute walk distance in healthy Singaporean adults cannot be predicted using reference equations derived from Caucasian populations. *Respirology* 2006; 11: 211-216.
17. Enright P, Sherrill D. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387.
18. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6 minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
19. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Wu X, Wasserman K. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 99: 123-6.
20. Burgos RF, Casan CP, Ortega RF, Puente-Maestu L, Toghores SB. Pruebas de ejercicio cardiopulmonar. *Arch Bronco Neumol* 2001; 37: 247-68.
21. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachiéri JL, Naeile R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747-751.
22. Bossone E, Rubenfire M, Bach DS, Ricciardi M, Armstrong WF. Range of tricuspid regurgitation velocity at rest and during exercise in normal adult men: implications for the diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1662-6.
23. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
24. McGoon M, Guterman M, Steen V, et al. Screening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 14S-34S.
25. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
26. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
27. Fletcher CM, Elmes PC, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *BMJ* 1959; 2: 257-66.
28. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-40.
29. Mahler D. Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 234-8.
30. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-6.
31. Hunt SM, McEwan T. The development of a subjective health indicator. *Soc of Health and Illness* 1980; 2: 231-246.
32. Wiklund I, Romanus B, Hunt SM. Self-assessed disability in patients with arthrosis of the hip joint. Reliability of the Swedish version of the Nottingham Health Profile. *Int Disabil Studies* 1988; 10: 159-163.
33. Carlsson E, Olsson SB, Hertervig E. The role of the nurse in enhancing quality of life in patients with an implantable cardioverter-defibrillator: The Swedish experience. *Progress in Cardiovasc Nursing* 2002; 17: 18-25.
34. Kjeldsen BJ, Thorsen H, Whalley D, Kronborg O. Influence of follow-up on health-related quality of life after radical surgery for colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 509-515.
35. Klevsgård R, Hallberg IR, Risberg B, Thomsen MB. The effects of successful intervention on quality of life in patients with varying degrees of lower limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000; 19: 238-245.
36. Falcoz PE, Chocron S, Mercier M, Puyraveau M, Etievent JP. Comparison of the Nottingham Health Profile and the 36-Item Health Survey questionnaires in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 1222-8.
37. Prieto L, Alonso J, Ferrer M, Anto JM. Are results of the SF-36 Health Survey and the Nottingham Health Profile similar? A comparison in COPD patients. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 463-473.
38. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, Hlatky MA, Gould MK. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126: 1452-9.



Manejo médico y tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar

Tomás Pulido Zamudio,¹ Erick Domínguez Cano,¹ Karina del Valle Zamora¹

RESUMEN. El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) ha evolucionado en los últimos años gracias al mejor conocimiento en su fisiopatología. En general, el manejo de la HAP se puede dividir en medidas generales que incluyen cambios en el estilo de vida; tratamiento convencional que deberá ser siempre individualizado y dentro del cual se encuentran la digoxina, los diuréticos y la oxigenoterapia; y, finalmente, tratamiento específico como calcioantagonistas en aquellos pacientes respondedores durante el reto vasodilatador agudo, prostanoides, antagonistas de endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa-5. Algunos de estos fármacos han demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes, sin embargo la mortalidad sigue siendo elevada. Por este motivo, actualmente se están realizando estudios que incluyen la combinación de diferentes medicamentos.

Palabras clave: Hipertensión arterial pulmonar, prostanoides, antagonistas de endotelina, bloqueadores de fosfodiesterasa-5.

ABSTRACT. The treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH) has evolved in recent years due to the improvement in the knowledge of its pathophysiology. In general terms, PAH treatment can be divided in: general measures (that includes changes in lifestyle); conventional therapy needs to be individualized and includes digoxin, diuretics and oxygen; and specific treatment with drugs like calcium channel blockers (in responder patients), prostanoids, endothelin antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors. Some of these drugs have shown an improvement in survival, however, mortality is still high. One of the new lines of treatment includes combination therapy.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, prostanoids, endothelin antagonists, phosphodiesterase-5 inhibitors.

INTRODUCCIÓN

Hasta hace unos años se pensaba que el principal mecanismo en la génesis de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) era la vasoconstricción, por tal motivo para su tratamiento se probaron gran cantidad de fármacos con acción vasodilatadora.^{1,2} Sin embargo, con el mejor conocimiento de la fisiopatología y al encontrar que la disfunción endotelial juega un papel importante en la proliferación e hipertrofia celular que da como resultado, al menos en parte, las lesiones histopatológicas características de esta enfermedad, es que se han desarrollado nuevos fármacos para el tratamiento de la HAP.¹⁻³ El manejo de la

HAP deberá ser siempre individualizado y puede dividirse en medidas generales, tratamiento convencional y tratamiento específico.

MEDIDAS GENERALES

Las medidas generales incluyen estrategias dedicadas a disminuir el impacto deletéreo de algunas situaciones y agentes externos en los pacientes con hipertensión pulmonar.⁴

El ejercicio o actividad física en los pacientes puede generar aumentos importantes de la presión pulmonar, por lo que cualquier tipo de actividad debe limitarse por la aparición de síntomas. Recientemente se ha publicado el primer estudio controlado y aleatorizado que evaluó los efectos de un programa de entrenamiento físico y respiratorio en 30 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP e hipertensión pulmonar debida a tromboembolia crónica) encontrando mejoría en calidad de vida, clase funcional, prueba de caminata de 6 minutos (PC6M) y parámetros ventilatorios independientemente del tratamiento farmacológico.⁵ Son necesarios más estudios de este tipo para poder valorar de forma ade-

¹ Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Tomás Pulido Zamudio

Departamento de Cardiopulmonar

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Juan Badiano Núm. 1 – 4 piso. Colonia Sección XVI, Tlalpan

México D. F. 14080 México. Tel. 55732911 ext. 1355.

Correo electrónico: pultom@cardiologia.org.mx

cuada el efecto de un programa de rehabilitación física en este tipo de pacientes.

La hipoxia puede agravar la vasoconstricción en los pacientes con HAP, por lo que es conveniente evitar grados leves de hipoxia hipobárica que comienzan en altitudes superiores a 2,800 m. *Los vuelos comerciales* tienen cabinas presurizadas a una altitud equivalente a 2,400 m., por lo que debe considerarse el uso de oxígeno suplementario si los pacientes van a realizar un viaje largo.⁶

Los pacientes con HAP tienen tendencia a desarrollar neumonía, que es la causa de muerte en el 7% de los casos en pacientes con patología pulmonar. *Las infecciones pulmonares* se toleran mal y es necesario que sean diagnosticadas y tratadas de forma precoz. Se recomienda una estrategia de vacunación para la influenza y el neumococo.⁶

La mayoría de los medicamentos habitualmente empleados para tratar enfermedades comunes son seguros en los pacientes con HAP. Sin embargo, deben evitarse los fármacos alfa-adrenérgicos contenidos en algunos aerosoles nasales. Los *anti-inflamatorios no esteroideos* deben emplearse con moderación, dado el riesgo de precipitar insuficiencia cardíaca, probablemente en relación con la vasoconstricción renal y la inhibición de las prostaglandinas.⁶

La gestación produce cambios hormonales y hemodinámicos que suelen ser muy mal tolerados por las pacientes con HAP, con una elevada mortalidad materna (30-50%), especialmente en el posparto inmediato.^{6,7} Aunque se han comunicado casos de embarazos satisfactorios en pacientes con HAP idiopática (HAPI), se recomienda la utilización de un método anticonceptivo eficaz en las pacientes en edad fértil.⁶⁻⁸ No hay consenso sobre el método anticonceptivo más adecuado, se cuestiona la seguridad de los anticonceptivos hormonales por su posible efecto protrombótico, siendo los métodos de elección la esterilización quirúrgica, los métodos de barrera y los anticonceptivos libres de estrógenos.^{1,2,6,9}

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

Oxígeno. El uso crónico de oxígeno deberá indicarse en aquellos pacientes que presentan hipoxemia en condiciones de reposo o que se desaturan durante el ejercicio, la meta es mantener saturación de oxígeno $\geq 90\%$. Es importante señalar que la mayoría de los pacientes con HAPI no presentan hipoxemia excepto en etapas muy avanzadas de la enfermedad (producida por bajo gasto cardíaco) o cuando, por los niveles elevados de presión pulmonar se ha abierto un foramen oval. En pacientes con HAP e hipoxemia grave siempre deberán descartarse otras causas de hipertensión pulmonar como cardiopatías congénitas, afecciones del parénquima pulmonar, tromboembolia, etc.^{1,2,6,9}

Diuréticos. Los pacientes que presentan datos de congestión venosa sistémica pueden mejorar tras la administración de diuréticos. Estos fármacos deben usarse con precaución, a dosis bajas y lentamente progresivas, ya que incluso reducciones moderadas de la presión de llenado del ventrículo derecho (VD) pueden inducir hipotensión y disminución del retorno venoso, lo cual se puede potencializar con el uso de fármacos vasodilatadores.^{6,9-11}

Digital. El uso crónico de la digital en la HAP es controversial, existen algunos reportes donde su utilización ha demostrado una disminución del tono simpático, que en estos pacientes se encuentra incrementado.¹² Dado sus potenciales efectos tóxicos, en la actualidad lo más recomendable sería utilizarla en casos con insuficiencia ventricular derecha clínicamente evidente (VD hipoquinético por ecocardiografía, aumento de la presión telediastólica del ventrículo derecho por cateterismo, etc.) y en aquellos pacientes que presenten arritmias supraventriculares.^{6,9-11}

Anticoagulantes orales. Estudios patológicos en biopsias de pacientes con HAP han demostrado trombosis *in situ* de pequeños vasos arteriales pulmonares.³ Por este motivo desde hace algunos años es rutina el uso anticoagulantes orales en pacientes con HAPI.⁹⁻¹¹ Existen al menos dos estudios observacionales que mostraron una discreta mejoría en sobrevida en aquellos pacientes que eran tratados con anticoagulantes comparados con manejo convencional.^{13,14} Se recomienda mantener un INR entre 1.5 y 2.5.^{10,11} La utilización de anticoagulantes orales en otros tipos de HAP es controversial.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Calcioantagonistas

Los calcioantagonistas siguen siendo parte fundamental del armamentario médico para el manejo de la HAPI pero sus indicaciones son muy precisas. Deberán utilizarse en pacientes que responden al reto vasodilatador agudo con fármacos como adenosina, óxido nítrico o epoprostenol.^{11,14,15} Se considera una respuesta positiva cuando después de la administración del medicamento la presión pulmonar media disminuye ≥ 10 mmHg para alcanzar un valor absoluto ≤ 40 mmHg con un aumento o sin cambio en el gasto cardíaco.⁹ Con estos criterios sólo 10% a 15% de los pacientes se considera respondedor, sin embargo aquellos que lo hacen tienen una excelente sobrevida.¹⁶ Los calcioantagonistas más utilizados son el diltiazem y el nifedipino.

No se recomienda el reto vasodilatador agudo ni el tratamiento a largo plazo con calcioantagonistas en pacientes con HAP asociada a enfermedades de la

colágena, cardiopatías congénitas o debida a otras etiologías.¹⁶

Prostanoides

Los pacientes con hipertensión arterial pulmonar presentan disminución en los niveles circulantes de prostaciclina y niveles elevados de tromboxano, su antagonista fisiológico.¹⁷ La prostaciclina, descubierta en 1976, es una sustancia vasodilatadora y antiagregante, metabolito del ácido araquidónico, que se produce en el endotelio.¹⁸ Los derivados sintéticos de la prostaciclina son: Epoprostenol, treprostinil, iloprost y beraprost.

Epoprostenol. El poprostenol (Flolan®, Glaxo-Smith-Kline) es un fármaco inestable a temperatura ambiente, que requiere ser preparado previo a la infusión intravenosa mediante la disolución con una sustancia tampón alcalina. Los efectos hemodinámicos empiezan a los pocos minutos de comenzar la infusión y son dosis dependientes.¹⁹ La vida media del fármaco en plasma es muy corta (de unos 3 minutos) y la duración de los efectos, una vez suspendida la infusión, es menor de 30 minutos. Se metaboliza rápidamente debido a la hidrólisis del fármaco por el pH neutro del plasma. Esa vida media tan corta explica la necesidad de administración por bombas de infusión continua por vía central.¹⁹

La eficacia de la administración continua del poprostenol ha sido probada en diversos estudios clínicos controlados en la HAP y en la hipertensión pulmonar asociada a esclerodermia.²⁰⁻²² Barst et al.²¹ en 1996 comunicaron el efecto benéfico del poprostenol en un estudio doble ciego, controlado con placebo que incluyó 81 pacientes con HAP, después de 12 semanas, los pacientes que recibieron medicamento presentaron mejoría en clase funcional, capacidad de esfuerzo, parámetros hemodinámicos y en sobrevida (100% comparada con 80% de los pacientes que recibieron placebo). El poprostenol fue aprobado para el tratamiento de la HAP en Estados Unidos y varios países europeos a partir de 1996. Una vez publicado el estudio descrito, por motivos éticos, no se ha llevado a cabo ningún otro estudio a largo plazo, aleatorizado, controlado con placebo.

El análisis de estudios de cohortes ha permitido demostrar claramente que el poprostenol en infusión intravenosa continua ejerce un efecto benéfico a largo plazo en pacientes con HAPI grave, al ser comparado con grupos de control históricos. Recientemente, las 2 series más largas con seguimiento a largo plazo en pacientes que recibieron poprostenol como terapia inicial publicadas por Sitbon et al.²³ y McLaughlin et al.²⁴ describieron un efecto sostenido en la clase funcional, los parámetros hemodinámicos y la sobrevida en seguimiento hasta de 5 años.

Existen estudios no controlados que han mostrado un beneficio del poprostenol en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas,²⁵ infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)²⁶ y asociada a hipertensión portal.²⁷

Los efectos secundarios que se han descrito con el uso de poprostenol son, en su mayoría, relacionados al tipo de medicamento (prostaglandina) y a la vía de administración: dolor mandibular, enrojecimiento, cefalea, infección en el sitio del catéter o sepsis. También se ha descrito un estado hiperdinámico con aparición de insuficiencia cardíaca con el uso de dosis elevadas.¹⁹ El poprostenol está aprobado para tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III y IV.

Treprostinil. El treprostinil (Remodulin®, United Therapeutics) es un análogo estable de la prostaciclina, de larga acción, que presenta un efecto vasodilatador y antiagregante similar al poprostenol.²⁸ Se absorbe rápidamente tras la infusión subcutánea, con una biodisponibilidad del 100% y alcanza niveles plasmáticos estables en aproximadamente 10 horas. También se puede administrar por vía intravenosa, con un efecto similar al del poprostenol. El metabolismo es hepático sin inhibir al citocromo P450, y su excreción es urinaria. El treprostinil es estable a temperatura ambiente, de forma que alcanza una vida media de 2 a 4 horas, lo que permite la infusión subcutánea.²⁸

El primer estudio aleatorizado, controlado con placebo se llevó a cabo con 26 pacientes durante 8 semanas,²⁸ donde se mostró mejoría en la PC6M y una disminución no significativa en la resistencia vascular pulmonar. Entre 1998 y 1999 se llevó a cabo el ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en el que se evaluó la eficacia del treprostinil subcutáneo en 470 pacientes con HAPI, asociada a enfermedades del tejido conectivo y cardiopatías congénitas con *corticircuito* sistémico-pulmonar, en clase funcional II a IV durante 12 semanas. Los pacientes tratados presentaron una mejoría de la clase funcional, de la capacidad de ejercicio y de los parámetros hemodinámicos. Aunque el efecto en la PC6M al compararse con placebo fue de únicamente 16 m en el grupo total, un análisis *post-hoc* en pacientes con HAPI clase III y IV mostró una diferencia de 32.8 metros.²⁹

Datos obtenidos de forma retrospectiva, recientemente publicados, de un subgrupo de 112 pacientes del estudio multicéntrico antes descrito, muestran una respuesta favorable y sostenida en seguimiento a largo plazo en la capacidad funcional, tolerancia al ejercicio y parámetros hemodinámicos, con una sobrevida a los 12 y 24 meses del 89 y 72% respectivamente.^{30,31}

El efecto secundario más importante del treprostinil es el dolor en el sitio de la punción que además se acompaña de aumento local de la temperatura y enrojecimiento.

to.²⁹ Por esta razón se están estudiando actualmente otras vías de administración como la intravenosa, la inhalada y la oral.^{32,33}

El treprostinil ha sido aprobado para su uso inhalado en pacientes en clase funcional II, III y IV en los Estados Unidos y en clase funcional III y IV en Europa; y para su uso intravenoso en los Estados Unidos solamente.

Iloprost. El iloprost (Ventavis®, Schering) es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía inhalada o intravenosa, estable a temperatura ambiente. Tiene vida media corta por lo que tiene que aplicarse de 6 a 9 veces al día con nebulizadores especiales ya que se necesitan partículas de alrededor de 3 µg para poder obtener una concentración adecuada.³⁴

Estudios controlados en pacientes con HAP e hipertensión pulmonar asociada a otras patologías, mostraron una mejoría significativa en clase funcional, calidad de vida y hemodinámica.^{35,36} El estudio AIR (Aerosolized Iloprost Randomized Study)³⁷ diseñado como estudio pivote para evaluar la eficacia y seguridad del iloprost en países europeos incluyó 203 pacientes aleatorizados en dos grupos (medicamento o placebo). Los pacientes que recibieron iloprost presentaron una mejoría significativa en la PC6M (efecto del medicamento de 36.4 m) y en calidad de vida a 12 semanas.

Los efectos secundarios del iloprost son aquellos comunes a los de las prostaglandinas sistémicas (dolor, mandibular, enrojecimiento, cefalea, etc.). Además, puede existir hipotensión sistémica ligera.

El iloprost ha sido aprobado para su utilización inhalada en pacientes con HAP clase III y IV.

Beraprost. El Beraprost es un análogo sintético de la prostaciclina que se administra por vía oral. Sus efectos son similares a los de todas las prostacilcinas sintéticas y su vida media es de 3 a 3.5 horas aproximadamente.³⁸ Al menos dos estudios multicéntricos, controlados, aleatorizados con placebo se han llevado a cabo con resultados contradictorios. El estudio europeo³⁹ evaluó la eficacia y seguridad del beraprost en 130 pacientes con HAP en clase funcional II y III de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir medicamento o placebo. Al final de la semana 12, los pacientes que recibieron medicamento mostraron mejoría en PC6M (efecto terapéutico de 25.1 m), sin cambios significativos en clase funcional o hemodinámica. El estudio norteamericano⁴⁰ tuvo un diseño similar, incluyendo 116 pacientes con HAP en clase II y III, el seguimiento fue de 12 meses. Este estudio mostró que a 3 y 6 meses existía mejoría significativa en la PC6M al compararse con el grupo placebo (22 y 31 metros respectivamente), pero con el paso del tiempo (9 y 12 meses), la mejoría desaparecía, e incluso los pacientes que recibieron el medicamento disminuyeron su caminata. Por esta

razón, no se ha seguido el desarrollo de este medicamento en países occidentales. Actualmente sólo se encuentra disponible en Japón.

Antagonistas de endotelina

La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor producido por el endotelio. Actúa incrementando los niveles de calcio en el citosol y activando el aparato contráctil en la célula de músculo liso. Es un importante inductor de la remodelación vascular; produce hipertrofia de la media; proliferación de fibroblastos (fibrosis); e incrementa la reacción inflamatoria (aumenta la permeabilidad vascular, la producción de citoquinas y la quimiotaxis).^{41,42} La ET-1 tiene dos tipos de receptores, el receptor ET-A y el ET-B. El ET-B va a tener dos localizaciones diferentes: la célula de músculo liso lisa y el endotelio vascular.⁴² La acción o el estímulo de los receptores sobre la célula muscular lisa produce vasoconstricción y proliferación. El estímulo sobre el receptor de la célula endotelial activa la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina produciendo vasodilatación. El efecto sobre los receptores ET-A (que únicamente se encuentran en la célula de músculo liso) es vasoconstrictor y proliferativo.⁴²

Dentro de los medicamentos de este grupo se encuentran el bosentan (antagonista no selectivo) y los medicamentos selectivos sitaxsentan y ambrisentan.

Bosentan. El bosentan (Tracleer®, Actelion) es un fármaco oral no selectivo, es decir, bloquea los receptores ET-A y ET-B. Se han realizado varios ensayos clínicos con este fármaco y cada vez es mayor la experiencia clínica en distintos tipos de la HAP. En el estudio piloto con bosentan,⁴³ se incluyeron 32 pacientes en clase III de la NYHA. Fueron aleatorizados 2:1 para recibir 125 mg/12 h de bosentan o placebo. A las 12 semanas se mostró un incremento de 76 metros en la PC6M a favor de los pacientes con bosentan, manteniendo este efecto hasta la semana 20 de seguimiento. El perfil hemodinámico, la clase funcional de la NYHA y la escala de disnea de Borg también mejoraron; y el número de eventos clínicos adversos relacionados con la HAP disminuyó. El incremento de los niveles de transaminasas (uno de los eventos adversos del fármaco) que se observó en 2 pacientes se resolvió espontáneamente sin modificar la dosis.

En el ensayo clínico BREATHE-1⁴⁴ (Bosentan Randomized trial of Endothelin Antagonist THERapy for pulmonary hypertension) 213 pacientes en clase III-IV de la NYHA fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir placebo o bosentan a dosis de 62.5 mg/12 h durante 4 semanas, para posteriormente incrementar el medicamento a 125 mg/12 h o 250 mg/12 h durante 12 semanas. En la semana 16, los pacientes tratados con bosentan incrementa-

ron 44 m la PC6M (meta primaria del estudio) para ambas dosis (+ 54 m para la dosis de 250 mg y + 35 m para la dosis de 125 mg). También se mostró mejoría en la escala de Borg y en el tiempo para el deterioro clínico. El incremento de las transaminasas se produjo en el 10% de los pacientes, observándose una clara relación con la dosis. Así, la alteración del perfil hepático fue más severa y frecuente en la dosis de 250 mg. La reducción de las transaminasas se observó en todos los casos al disminuir la dosis. Por ello, la dosis recomendada se estableció en 125 mg/12 h.⁴⁴ La mejoría demostrada en el estudio Breathe-1 se mantiene en el seguimiento a un año.⁴⁵

El bosentan ha sido uno de los fármacos más estudiados en diversos tipos de hipertensión pulmonar y en diferentes grupos como niños,⁴⁶ HAP asociada a infección por VIH,⁴⁷ pacientes con síndrome de Eisenmenger,⁴⁸ HAP asociada a hipertensión portal⁴⁹ e hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia crónica;⁵⁰ algunos de los resultados de estos estudios parecen prometedores.

El medicamento se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450 y las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 y se excreta por la bilis. Los niveles estables en sangre se alcanzan tras 4-5 días de tratamiento; posteriormente, el ritmo de eliminación se mantiene constante. El aclaramiento renal de bosentan es mínimo.⁴³ En los distintos ensayos clínicos se ha constatado que el bosentan puede producir toxicidad hepática, especialmente a dosis altas. La elevación de las transaminasas por encima de 3 veces el valor normal se produce en el 11 % de los pacientes.⁴⁵ Estas alteraciones son generalmente asintomáticas y se resuelven al disminuir la dosis o suspender el tratamiento. En los pacientes con bosentan se debe monitorizar el nivel de transaminasas antes de iniciar el tratamiento y después de forma mensual. Está contraindicado en el embarazo. Los anticonceptivos hormonales (estrógenos y progesterona) son parcialmente metabolizados por el citocromo P450, la administración simultánea de bosentan puede disminuir su eficacia, siendo aconsejable utilizar métodos alternativos. En los ensayos clínicos se ha observado anemia en un reducido número de pacientes, en general ligera, reversible y de naturaleza desconocida (no hay toxicidad medular ni hemólisis), siendo recomendable verificar periódicamente la hemoglobina y el hematocrito. Además, se ha observado retención de líquidos y edemas en las extremidades inferiores, cefaleas y disnea no relacionada con la patología de base. Existe la preocupación de que los antagonistas de la endotelina puedan causar atrofia testicular e infertilidad en el varón como efecto de clase, por lo que los varones en edad fértil deben conocer esta posibilidad antes de iniciar la medicación.⁵¹ Varios fármacos interactúan con bosentan por metabolizarse a través del citocromo P450. Los hipoglucemiantes orales del grupo de la

glibenclamida y algunos inmunosupresores como la ciclosporina A no deben administrarse junto al bosentan por potenciar el riesgo de toxicidad.⁵¹

El bosentan fue el primer fármaco oral aprobado en los Estados Unidos y en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III y IV.

Sitaxsentan. El sitaxsentan (Thelin[®], Ecysive) es un potente antagonista de los receptores de la ET,⁵²⁻⁵⁴ con una vida media de 5 a 7 horas, aproximadamente 6,500 veces más afín para el receptor ET-A que para el receptor ET-B. Tiene metabolismo hepático fundamentalmente por la vía citocromo P-450 y la isoenzima CYP2C9. Interacciona con la warfarina por competición en el metabolismo hepático, requiriendo la disminución de la dosis de ésta para mantener correctamente la anticoagulación (efecto dosis dependiente).

En el ensayo clínico piloto abierto de 12 semanas de duración realizado en 20 pacientes (seis de ellos niños) en clase II-IV de la NYHA, el sitaxsentan fue administrado 100-500 mg/12 h. A las 12 semanas se observó un incremento de 46 m en la PC6M y se redujo significativamente la presión pulmonar media y resistencia vascular pulmonar (RVP). Sin embargo se produjeron 2 casos de hepatitis agudas, una de ellas fatal.⁵² En el ensayo clínico STRIDE-1⁵³ (sitaxsentan to relieve impaired exercise) se incluyeron 178 pacientes en clase funcional II-IV de la NYHA con HAP idiopática, asociada a enfermedades de la colágena o a cardiopatías congénitas. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a grupo placebo, sitaxsentan 100 mg/24 h o sitaxsentan 300 mg/24 h durante 12 semanas. En la semana 12 sólo los pacientes tratados con 300 mg de sitaxsentan incrementaron de forma significativa del consumo máximo de oxígeno que era la meta primaria del estudio. Sin embargo, los pacientes que recibieron ambas dosis de medicamento incrementaron la distancia de la PC6M (+ 35 m y + 33 m, respectivamente) al compararse con placebo. También la clase funcional de la NYHA, el perfil hemodinámico (índice cardíaco y RVP) y los eventos relacionados con la evolución de la HAP mejoraron en los pacientes tratados con ambas dosis de sitaxsentan. El efecto adverso más común fue el incremento del INR (19%) en los pacientes que recibían warfarina. El INR disminuyó al reducir la dosis del anticoagulante oral. La elevación de las transaminasas superior a 3 veces el límite normal se produjo en el 3% de los sujetos tratados con placebo, en el 0% del grupo de 100 mg y 10% del grupo aleatorizado a 300 mg de sitaxsentan. El estudio STRIDE-2⁵⁵ comparó dos dosis de sitaxsentan (50 y 100 mg al día) con un grupo placebo y un grupo que recibió bosentan a dosis convencionales. El efecto del sitaxsentan en la PC6M fue de 31.4 m para la dosis de 100 mg al día con mejoría en la clase funcional. La dosis de 50 mg al día se consideró subterapéutica al

presentar los pacientes que la recibieron sólo mejoría en la PC6M, no así en clase funcional. El efecto de 100 mg de sitaxsentan al día fue muy similar al de bosentan. La elevación de enzimas hepáticas por arriba de 3 veces el valor superior normal se presentó en 3% de los pacientes que recibieron 100 mg al día.⁵⁵

El sitaxsentan ha sido aprobado por la Unión Europea recientemente para tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III, siendo la dosis recomendada es de 100 mg al día.

Ambrisentan. Es un potente antagonista de los receptores de la ET, con una vida media de 9 a 15 horas, aproximadamente 260 veces más afín para el receptor ET-A que para el receptor ET-B.⁵⁶

Un estudio clínico doble ciego, controlado con placebo, evaluó a 24 semanas la eficacia de diferentes dosis de ambrisentan (12 semanas controladas con placebo y 12 semanas de seguimiento abierto).⁵⁷ Se incluyeron 64 pacientes con HAP idiopática, asociada a enfermedades de la colágena o a infección por VIH en clase funcional III-IV de la NYHA. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 1, 2.5, 5 y 10 mg al día. En el análisis de resultados en la semana 12 mejoró la distancia recorrida en la PC6M (+36.1 m), la clase funcional, el índice de disnea de Borg y el perfil hemodinámico en cada grupo de dosis, sin evidenciarse una clara relación dosis/respuesta. No se observó interacción farmacológica con anticoagulantes orales. La incidencia de toxicidad hepática reversible fue del 3.1%. Durante la fase abierta, los pacientes continuaron recibiendo el medicamento con la posibilidad de modificar la dosis según criterio del investigador. A las 24 semanas se incrementaron los efectos benéficos descritos sobre la clase funcional y la PC6M (+50 m). En la actualidad se están desarrollando 2 estudios clínicos aleatorizados con ambrisentan para evaluar en profundidad la eficacia y los efectos secundarios.

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (FDE-5)

Sildenafil. El óxido nítrico en las células musculares lisas de la pared vascular,⁵⁸ activa la guanilciclasa que genera GMPc. Éste es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación celular sin embargo, su acción es muy breve, ya que rápidamente es degradado por la fosfodiesterasa tipo-5. El citrato de sildenafil (Revatio®, Pfizer) es un potente inhibidor selectivo de esta enzima (ampliamente presente en el lecho vascular pulmonar) lo que incrementa los niveles de GMPc, produciendo un efecto favorable en la circulación pulmonar.⁵⁸

Se han publicado varias experiencias clínicas⁵⁹⁻⁶¹ con un número reducido de pacientes que han evidenciado una respuesta favorable y sostenida en pacientes con hipertensión pulmonar de diferentes etiologías (asociada

a VIH,⁵⁹ HAPI,⁶⁰ o asociada a cardiopatía congénita⁶¹) tratados con dosis variables de sildenafil (75 a 500 mg al día). Recientemente se han conocido los resultados de un reducido ensayo clínico controlado con diseño transversal en pacientes en clase II-III de la NYHA con HAP que presentaron una mejoría de la capacidad de ejercicio y del perfil hemodinámico.⁶⁰ El ensayo clínico realizado en niños⁶¹ tratados con sildenafil fue diseñado como un estudio abierto, prospectivo y no controlado con placebo de 12 meses de duración, con el objetivo de estudiar la eficacia y seguridad del sildenafil en niños con hipertensión pulmonar. Se incluyeron 14 niños entre 5 y 18 años, 5 con HAPI y 9 con HAP asociada a cardiopatías congénitas en clase funcional II-IV de la NYHA. La dosis media administrada fue de 0.5 mg/kg (rango de 0.3 a 1) según tolerancia. A los 12 meses de tratamiento se reportó una mejoría en la PC6M (+ 154 m) y en el perfil hemodinámico. El medicamento fue bien tolerado.

En el estudio clínico multicéntrico SUPER-1⁶² (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension), se estudiaron 278 pacientes con HAPI, asociada a enfermedades de la colágena o a cardiopatías congénitas corregidas quirúrgicamente en clase II-IV de la NYHA. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1:1 para recibir placebo o sildenafil a dosis de 20, 40 y 80 mg/3 veces al día. A las 12 semanas, la clase funcional y el perfil hemodinámico mejoraron significativamente, y se incrementó 47 m la distancia durante la PC6M. Aunque el efecto hemodinámico fue mayor con la dosis de 80 mg/3 veces al día, en la prueba de caminata no hubo diferencia entre las 3 dosis. El sildenafil fue efectivo en todos los grupos etiológicos incluidos y también en los pacientes en clase funcional II. Los efectos adversos más frecuentes fueron diarrea, dispepsia y enrojecimiento, y éstos se presentaron en las 4 primeras semanas de tratamiento, siendo de intensidad ligera a moderada. En el estudio abierto de continuación con sildenafil, 253 pacientes con HAP fueron incluidos. Se realizó un incremento de dosis a 80 mg/8 h en las primeras 12 semanas. Durante el primer año de tratamiento, 14 pacientes fallecieron, 15 suspendieron el tratamiento y 8 recibieron tratamiento combinado con bosentan o prostanoides. En el análisis preliminar de 222 pacientes que completaron un año de monoterapia con sildenafil, el incremento en la PC6M fue de 51 m respecto a su situación basal.⁶² El sildenafil puede producir trastornos en la visión del color por lo que se sugiere evaluación frecuente por un oftalmólogo (cada 6 meses). El sildenafil ha sido aprobado en los Estados Unidos para tratamiento de pacientes con HAP (grupo 1 de la clasificación de hipertensión pulmonar de la OMS), independientemente de la clase funcional. En la Unión Europea, se ha aprobado para el tratamiento de pacientes con HAP en clase funcional III.

TRATAMIENTO COMBINADO

Medicamentos como el epoprostenol,^{23,24} el treprostinil³⁰ y el bosentan⁴⁵ han demostrado mejoría en la supervivencia de pacientes con HAP cuando se utilizan de forma individual. Sin embargo, la mortalidad de esta enfermedad sigue siendo elevada. Por esta razón, un esquema terapéutico basado en la combinación de fármacos con diferentes mecanismos de acción podría obtener mejores resultados que la monoterapia.⁶³⁻⁶⁵

Bosentan combinado con prostanoides. El estudio *STEP*⁶⁶ fue realizado en 65 pacientes con HAP tratados con bosentan que fueron aleatorizados a recibir iloprost inhalado o placebo durante 12 semanas, se observó una mejoría en la clase funcional, en la PC6M (+ 26 m) y en el perfil hemodinámico a los 3 meses de tratamiento en el grupo que recibió bosentan e iloprost.

El estudio *BREATHE-2*⁶⁷ fue un estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo de 16 semanas de duración, que comparó la eficacia y seguridad de epoprostenol más placebo frente a epoprostenol más bosentan como tratamiento inicial en pacientes con HAPI (81%) y asociada a enfermedades de la colágena (20%). Se incluyeron 33 pacientes en clase funcional III (76%) y IV (24%). Ambos grupos mejoraron la clase funcional y la PC6M, sin que el grupo de tratamiento epoprostenol más bosentan mostrase un beneficio significativo respecto a epoprostenol más placebo. En el grupo de epoprostenol

más bosentan se observó una mejor evolución (no estadísticamente significativa) del perfil hemodinámico. Es importante señalar que estadísticamente el número de pacientes no fue el adecuado para evidenciar una mejoría significativa.

Bosentan combinado con sildenafil. Se ha publicado una experiencia preliminar en 9 pacientes con HAP grave tratados con bosentan⁶⁸ con buena respuesta inicial. (11 ± 5 meses) a los que se añadió sildenafil como estrategia de rescate ante el deterioro clínico. El efecto beneficioso del tratamiento combinado fue evidente al tercer mes y se mantuvo durante un tiempo medio de seguimiento de 9 meses, mejorando en la PC6M y el consumo pico de oxígeno en la ergo-espirometría. No se produjeron efectos adversos.

Recientemente se ha descrito una interacción farmacológica que debe ser considerada al plantear⁶⁸ esta combinación terapéutica. La co-administración de bosentan disminuye la concentración plasmática de sildenafil en un 50 a 60%.

Sildenafil combinado con prostanoides. La utilización de sildenafil y prostaciclina de forma combinada se basa en actuar sobre la disfunción endotelial en 2 vías diferentes, aunque no independientes, el déficit de prostaciclina y de óxido nítrico presente en los pacientes con HAP. El sildenafil incrementa los niveles de GMPc al inhibir a la fosfodiesterasa tipo 5. Los niveles elevados de GMPc inhiben parcialmente a la fosfodiesterasa tipo-3

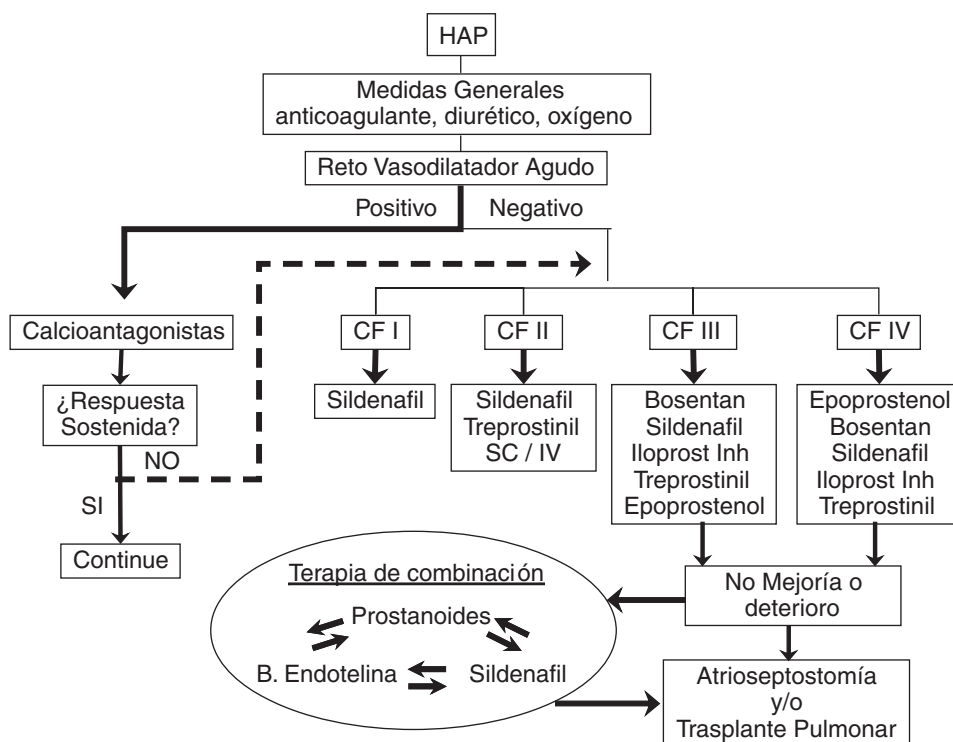


Figura 1. Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Abreviaturas: HAP – hipertensión arterial pulmonar, IV – intravenoso, SC – subcutáneo, INH – inhalado, CF – clase funcional. Modificado de Rubin LJ. *Pulmonary Arterial Hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 111-115.*

que inactiva al AMPc que es el segundo mensajero de la prostaciclina. Por tanto, el tratamiento combinado con ambos fármacos parece tener un efecto sinérgico. En 14 pacientes tratados crónicamente con iloprost inhalado y que tras una mejoría inicial presentaban deterioro progresivo (demostrado por una reducción en la PC6M), el añadir sildenafil al tratamiento fue una medida terapéutica eficaz que consiguió mejorar la clase funcional y el perfil hemodinámico y la PC6M. Incluso, los pacientes incrementaron la distancia caminada con la combinación de medicamentos por arriba de la distancia basal.⁶⁹

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO^{4,9}

Una vez decidida la opción terapéutica más adecuada en base a los parámetros clínicos, funcionales, ecocardiográficos y hemodinámicos es necesario un estrecho seguimiento que permita valorar la respuesta al tratamiento. Se sugiere seguimiento cada 3 meses. Las variables que sugieren que el paciente está estable y ha tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento son:

1. Alcanza y mantiene una clase funcional I-II de la OMS.
2. Distancia recorrida mayor de 400 metros, con TA sistólica durante la prueba de ejercicio mayor o igual a 120 mmHg y sin desaturación de O₂ mayor del 10% en la PC6M.
3. Ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca.
4. Valores de péptido natriurético cerebral en descenso respecto a los valores basales previos al tratamiento.

ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO DE LA HAP^{9-11,70}

Después de una evaluación completa y una vez diagnosticada la HAP se deberá de realizar reto farmacológico. En el caso de que el paciente responda se deberán iniciar calcioantagonistas evaluando al paciente de forma periódica. En el caso de pacientes no respondedores, o en aquellos con deterioro clínico y que ya se encuentran tratados con calcioantagonistas, el manejo farmacológico subsiguiente dependerá de su clase funcional. El único fármaco aprobado para pacientes en clase funcional I es el sildenafil, sin embargo los beneficios a largo plazo o la disminución en la progresión de la enfermedad no están aún comprobados. En pacientes que se encuentren en clase funcional II se sugiere iniciar con sildenafil o treprostinil subcutáneo. En pacientes en clase funcional III se puede iniciar manejo con bosentan; o sildenafil; o treprostinil (subcutáneo o intravenoso); o con iloprost inhalado. En pacientes con enfermedad más severa (clase funcional IV) se sugiere iniciar con epoprostenol intravenoso (o treprostinil intravenoso). De acuerdo a la evo-

lución clínica se pueden combinar medicamentos con diferente mecanismo de acción. La septostomía atrial y el trasplante pulmonar se encuentran indicados en pacientes que continúan con deterioro clínico a pesar de un manejo médico máximo.^{70,71} En la *figura 1* se ilustra el algoritmo actual para tratamiento de pacientes con HAP de acuerdo a los medicamentos aprobados en los Estados Unidos.

REFERENCIAS

1. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.
2. Humbert M, Jäis X, Sitbon O, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension. *Breathe* 2005; 2: 127-135.
3. Tuder RM, Zaiman AL. Pathology of pulmonary vascular disease. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold publishers, 2004: 25-32.
4. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. An integrated approach to the treatment of pulmonary arterial hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 334-344.
5. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-89.
6. Galié N, Manes A, Branzi A. Conventional medical therapies. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 244-254.
7. Nelson DM, Main E, Crafford W, et al. Peripartum heart failure due to primary pulmonary hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 62(Suppl 3): 58s-63s.
8. Nootens M, Rich S. Successful management of labor and delivery in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1124-1125.
9. Galié N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78.
10. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351(14): 1425-36.
11. Badesch DB, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin W. American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(Suppl 1): 35S-62S.
12. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114: 787-792.

13. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension. Natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
14. Rich S, Kaufman E, Levy PS, et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
15. Rubin L, Badesch D. Evaluation and management of the patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143: 282-92.
16. Sitbon O, Humbert M, Jäis X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-3111.
17. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 237: 70-75.
18. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-665.
19. Fortin TA, Tapson VF. Intravenous prostacyclin for pulmonary arterial hypertension. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 255-267.
20. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, William W, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-91.
21. 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. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334(5): 296-302.
22. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Rubin LJ, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6): 425-34.
23. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Simonneau G. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
24. McLaughlin V, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-7.
25. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst R. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
26. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Barst RJ, Simonneau G. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(10): 1433-9.
27. 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.
28. McLaughlin V, Gaine SP, Barst RJ, et al. For the Treprostinil Study Group. Efficacy and safety of treprostinil: An epoprostenol analog for primary pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41(2): 293-9.
29. Simonneau G, Barst RJ, Galié N, Naeije R, Rich S, Rubin LJ, Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(6): 800-4.
30. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129: 1636-1643.
31. Barst RJ, Galié N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with treprostinil. *Eur Respir J* 2006, e-publication August 9. Doi: 10.1183/09031936.06.00044406.
32. Tapson VF, Gombert-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. A prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006; 129: 683-688.
33. Channick RN, Olschewski H, Seeger W, Staub T, Voswinkel 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: 1422-1437.
34. Olschewski H, Seeger W. Inhaled ilprost. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 268-277.
35. Nikkho S, Seeger W, Baumgartner R, et al. One-year observation of ilprost therapy in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl): 324s.
36. Behr J, Baumgartner R, Borst M, et al. Consistency of acute hemodynamic response to inhaled ilprost in pulmonary hypertension patients treated long-term with ilprost aerosol. *Eur Respir J* 2001; 18(Suppl): 324s.
37. Olschewski H, Simonneau G, Galié N, et al. Inhaled ilprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
38. McLaughlin VV. Oral and subcutaneous prostacyclin analogues. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 278-282.
39. Galié N, Humbert M, Vachiéry 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: 1496-1502.
40. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125.
41. Dupuis J. Endothelin in the pathophysiology of pulmonary hypertension. Clozel M, Rubin L, editors. Switzerland: Druck Basel; 2003: 129-143.
42. Channick R, Sitbon O, Barst R, Manes A, Rubin L. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 62S-68S.
43. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients

- with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
44. Rubin LJ, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
 45. McLaughlin V, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
 46. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372-82.
 47. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212-7.
 48. Galié N, Beghetti M, Gatzolius M, et al. BREATHE-5: Bosentan improves hemodynamics and exercise capacity in the first randomized placebo-controlled trial in Eisenmenger physiology. *Chest* 2005; 129: 496S.
 49. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
 50. Hoeper MM, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-2367.
 51. Helmersen D, Channick RN, Rubin LJ. Endothelin receptor antagonists. In: Peacock AJ, Rubin LJ. *Pulmonary circulation: Diseases and their treatment*. 2nd edition. London: Arnold Publishers, 2004: 294-301.
 52. Barst RJ, Rich S, Horn EM, McLaughlin V, McFarland J. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: Open-label pilot study. *Chest* 2002; 121: 1860-8.
 53. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Shapiro S, et al. Sitaxsentan, therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
 54. Langleben D, Dixon R, Barst R. STRIDE-1 study group. STRIDE-1: Effects of the selective ETA receptor antagonist, sitaxsentan sodium, in a patient population with pulmonary arterial hypertension that meets traditional inclusion criteria of previous pulmonary arterial hypertension trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 44: S80-S84.
 55. Barst RJ, Langleben D, Badesch D, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2049-2056.
 56. Vatter H, Seifert V. Ambrisentan, a non-peptide endothelin receptor antagonist. *Cardiovasc Drug Rev* 2006; 24: 63-76.
 57. Galié N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-535.
 58. Ghofrani H, Pepke-Zaba J, Barbera J, Channick R, Gómez-Sánchez MA, et al. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 68S-72S.
 59. Carlsen J, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002; 16: 1568-9.
 60. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy K, Raju S. Clinical efficacy of sildenafil controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
 61. Beneficial effect of oral sildenafil therapy on childhood pulmonary arterial hypertension: twelve-month clinical trial of a single-drug, open-label, pilot study. *Circulation* 2005; 111: 3274-80.
 62. Galié N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
 63. Hoeper MM, Dinh-Xuan AT. Combination therapy for pulmonary arterial hypertension: still more questions than answers. *Eur Respir J* 2004; 24: 339-40.
 64. Galié N, Branzi A. Pulmonary arterial hypertension: therapeutic algorithm. *Ital Heart J* 2005; 6(10): 856-60.
 65. Hoeper MM, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.
 66. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006. Published on August 31 as doi: 10.1164/rccm.200603-358OC.
 67. Humbert M, Barst RJ, Galié N, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
 68. Hoeper MM, Welte T, Niedermeyer J. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004; 24: 1007-10.
 69. Ghofrani A, Rose F, Shermuly RT, et al. Oral sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64.
 70. Rubin LJ. Pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-115.
 71. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities for treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73s-80s.



Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía

Julio Sandoval Zárate,¹ Arturo Carrillo,¹ Julio Córdova,¹
María Luisa Martínez Guerra¹

RESUMEN. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad incapacitante, progresiva y hasta ahora incurable. No hay duda que el tratamiento farmacológico ha modificado de manera favorable la calidad de vida y posiblemente la supervivencia (SV) de los enfermos. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento médico ni tampoco existe disponibilidad universal de los fármacos empleados. Para los enfermos refractarios al tratamiento farmacológico existen dos alternativas: la septostomía auricular (SA) y el trasplante pulmonar (TP) y cardiopulmonar (TCP).

La SA es un procedimiento intervencionista paliativo que descomprime las cavidades derechas del corazón y aumenta el gasto cardíaco de los pacientes a través de la creación de un cortocircuito (shunt) interauricular. Produce una disminución de la saturación de oxígeno que es compensada por el incremento del transporte de oxígeno. Aunque no existen estudios clínicos controlados, el procedimiento mejora la calidad de vida y posiblemente la SV de los pacientes con falla ventricular derecha refractaria a tratamiento médico. La SA se ha utilizado también como puente para trasplante. El procedimiento, no exento de riesgo, debe realizarse en centros especializados.

El TP y TCP representan en la actualidad la última opción en el tratamiento de la HAP. Las indicaciones y el tiempo óptimo para realizarlo son decisiones ahora más complejas ante el relativo éxito del tratamiento médico. La supervivencia pos TP está limitada por el rechazo tardío en la forma de bronquiolitis obliterante, sin embargo, en los que sobreviven, la mejoría en calidad de vida puede ser extraordinaria.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar, septostomía auricular, trasplante pulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and fatal disease for which there is no cure. The current pharmacological treatment has improved the quality of life (QOL) and possibly the survival (SV) of PAH patients. However, not all patients respond and there is no worldwide availability for this treatment. For patients who are refractory to pharmacological treatment there are two more options available: atrial septostomy (AS) and lung transplantation (LT).

Atrial septostomy is an interventional palliative procedure that improves cardiac output (CO) and decompresses right heart chambers through the creation of an Interatrial shunt. It causes a drop in arterial oxygen saturation which is compensated by the increase in CO. Although there are no controlled studies, the procedure has shown to improve QOL and possibly the SV of PAH patients with right ventricular failure. AS has also been used as a bridge to transplantation. AS should be only performed in specialized centers.

At present, LT represent the last option for treatment of PAH. Based on the relative success of medical treatment, indications and optimal timing for the procedure are now more complicated decisions. Long term SV after LT is limited mainly by chronic rejection, however, in those patients who survive the improvement in QOL could be extraordinary and superior to any other medical intervention.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, atrial septostomy, lung transplantation.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad incapacitante, progresiva y fatal. En las dos últimas décadas han ocurrido avances importantes en el tratamiento farmacológico, avances que han derivado de un mejor conocimiento de la patobiología de la enfermedad. El estado actual del conocimiento de la patobiología y el tratamiento contemporáneo de la enfermedad han sido revisados en capítulos precedentes.

¹ Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Julio Sandoval Zárate

Departamento de Cardiopulmonar

Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Juan Badiano Núm. 1. Colonia Sección XVI, Tlalpan 14080

México DF. México

Correo electrónico: julio.sandoval@cardiologia.org.mx.

Es importante establecer que a pesar del indudable beneficio en cuanto a la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida logrado por el tratamiento farmacológico,^{1,2} el impacto real en la supervivencia es cuestionable. La mayoría de los pacientes con HAP aún progresan inexorablemente a insuficiencia cardíaca y eventualmente mueren.³

En los pacientes con HAP idiopática, la función del ventrículo derecho (VD) es crucial en la supervivencia.^{4,5} Los parámetros hemodinámicos que reflejan disfunción ventricular derecha (DVD) como el bajo gasto cardíaco (GC) y, en particular, el aumento de la presión auricular derecha (PAD) se asocian a un pobre pronóstico. Los marcadores clínicos de falla ventricular derecha (FVD) como la clase funcional IV, el síncope y los signos de congestión venosa sistémica (edema, ascitis, etc.) señalan también un pobre pronóstico.^{4,5} Recientemente, se ha establecido también el valor pronóstico de los marcadores bioquímicos de DVD e isquemia del VD.⁶ En esta comunicación revisaremos el papel de la septostomía auricular (SA) como una terapia intervencionista para el manejo de la FVD secundaria a HAP grave. Revisaremos también el papel del trasplante pulmonar (TP) y/o cardiopulmonar (TCP) en el tratamiento actual de la HAP.

SEPTOSTOMÍA AURICULAR

La SA representa una estrategia adicional en el tratamiento de la FVD en la HAP grave y varias razones justifican su uso: (1) El incuestionable impacto deletéreo de la FVD en la sobrevida de los pacientes, (2) La respuesta aún impredecible al tratamiento médico, (3) La disparidad en la disponibilidad de las nuevas intervenciones farmacológicas en el ámbito mundial y (4) El acceso limitado al trasplante pulmonar.

Historia

Austen y cols.⁷ en 1964, fueron los primeros en plantear y demostrar el potencial beneficio de la SA en el tratamiento de la HAP. El trabajo experimental de estos autores es extraordinario porque describe la mayor parte del conocimiento que tenemos de los cambios fisiológicos producidos por la SA. En modelos caninos de hipertensión ventricular derecha (HVD), tanto aguda como crónica, ellos mostraron que la creación de un defecto interauricular producía importantes cambios hemodinámicos benéficos y un efecto favorable en la sobrevida de los animales. Desde entonces, estos autores señalaron que la creación quirúrgica de una comunicación interauricular debería ser considerada en el tratamiento del paciente con HAP grave. Esta ciru-

gía nunca se llevó a cabo en parte porque, dos años más tarde, Rashkind y Miller⁸ describen la técnica de catéter-balón para la creación de un defecto auricular sin toracotomía. La técnica, indicada para aumentar el flujo pulmonar en niños con transposición de los grandes vasos o con atresia mitral y pulmonar, presentaba el problema de re-estenosis de la septostomía y, más importante, era difícil realizarla en pacientes mayores con septum engrosado. Para resolver este problema, Park y cols.⁹ describen en 1978 el uso de la septostomía con navaja para el mismo fin y la seguridad y la eficacia de este procedimiento queda demostrada en un estudio multicéntrico reportado en 1982.¹⁰ Contando con una técnica de intervencionismo aceptada para crear un defecto interauricular, el escenario estaba listo para intentar dicho procedimiento en el contexto de la HAP idiopática y un año más tarde, en 1983, Rich y Lam¹¹ son los primeros en realizarlo.

Fundamento

El uso de la SA en la HAP idiopática está sustentado precisamente en el hecho de que la sobrevida en la HAP está significativamente influenciada por el estado funcional del VD; la FVD y el síncope recurrente se asocian a un pobre pronóstico a corto plazo.^{4,5} Del mismo modo, varias observaciones clínicas y experimentales han sugerido que un defecto interauricular podría ser de beneficio en la HAP grave.^{7,12-14} Los señalados estudios de Austen y colaboradores⁷ mostraron de manera elegante y contundente que, en un modelo canino de HVD, la creación de una comunicación interauricular descomprimía el VD y permitía un aumento importante del gasto cardíaco sistémico particularmente durante el ejercicio. Desde el punto de vista clínico, sabemos que los pacientes con HAP idiopática que tienen un foramen oval permeable viven más que aquellos que no lo tienen.¹² Del mismo modo, está establecido que los pacientes con síndrome de Eisenmenger (SE), teniendo un grado comparable de hipertensión pulmonar, viven más y tienen menos FVD que los pacientes con HAP idiopática.^{13,14} Tomadas en conjunto, todas estas observaciones sugieren que, efectivamente, el deterioro en síntomas, la FVD y la muerte en HAP idiopática están asociadas a la obstrucción al flujo sistémico y a la dilatación y falla del VD. Una SA en este contexto permitiría la existencia de un corto-circuito (shunt) de derecha-izquierda para aumentar el gasto sistémico, el cual, a pesar de la caída en la saturación arterial sistémica de oxígeno ($\text{SaO}_2\%$) produciría un aumento en el transporte sistémico de oxígeno (TSO).^{5,7,11,15-17} Además, el corto-circuito permitiría la descompresión del VD y el alivio de su falla.

Técnicas empleadas

En el primer reporte del uso de la SA realizada con catéter-navaja para el tratamiento de HAP el resultado fue un fracaso, ya que la paciente murió 24 horas después como consecuencia de edema pulmonar e hipoxemia refractaria.¹¹ Sin embargo, estudios posteriores mostraron que la SA con catéter balón-navaja (**SABN**) podía ser realizada con éxito en pacientes con HAP avanzada y que el procedimiento producía mejoría clínica y hemodinámica muy significativa.¹⁵⁻¹⁷

La SA realizada con dilatación gradual utilizando un catéter-balón (**SADB**), una variante de la SABN,^{5,18-20} es la técnica más empleada actualmente. Este procedimiento ha producido resultados clínicos y hemodinámicos similares a los de la SABN pero con una aparente reducción en el riesgo de muerte asociada al procedimiento. En 123 procedimientos realizados con SADB²⁰⁻²⁹ hubo solamente 7 (6.6%) muertes inmediatas asociadas al procedimiento, lo que contrasta con una mortalidad inmediata previa del 16%.^{17,30} Esta disminución en el riesgo de muerte asociada al procedimiento puede ser resultado de la aplicación de las guías establecidas para minimizarlo,^{5,17,30,31} en donde destaca el no realizar la SA en un paciente con grave deterioro hemodinámico y riesgo inminente de muerte (aquél con PAD > 20 mmHg) y realizar el procedimiento de dilatación de manera gradual (paso-a-paso), valorando el resultado de cada dilatación, con vigilancia estrecha en cuanto a la potencial disminución de la SaO₂% y del incremento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (**PDFVI**), parámetros que limitan una dilatación mayor. Las técnicas para la realización de la SABN y de la SADB están descritas con detalle en comunicaciones previas^{5,15,16,20} y la decisión para realizar una u otra debe basarse en la experiencia institucional. Es importante señalar que estos procedimientos deben realizarse

sólo en instituciones con suficiente infraestructura y experiencia tanto en la realización de la SA como en el manejo integral de la HAP.

Experiencia clínica

El papel definitivo de la SA en el tratamiento de la HAP ha sido difícil de establecer porque no existen estudios clínicos controlados y la mayor parte del conocimiento que se tiene de su uso y beneficio potencial se deriva de pequeñas series y reporte de casos.³¹ A pesar de esta limitación, la SA tiene un lugar definido en el tratamiento de la HAP avanzada.³²⁻³⁴ De hecho, la realización del procedimiento se ha incrementado paulatinamente a nivel mundial en el transcurso de los años (*Figura 1*) y su lugar en el algoritmo del manejo actual de la HAP se ha establecido en las más recientes guías internacionales (*Figura 1* del artículo sobre tratamiento farmacológico).³⁴

Los potenciales riesgos y beneficios de la SA fueron señalados inicialmente en una revisión derivada del análisis colectivo de 64 casos reportados en la literatura.³⁰ El conocimiento ha aumentado con el reporte de 100 nuevos casos en los últimos años.^{20-29,35} De los 164 casos, la mayoría (73%) son mujeres con una edad promedio de 27 ± 17 años. La HAP idiopática severa ha sido la principal indicación etiológica (78%), sin embargo, la SA se ha realizado también en el contexto de la HAP asociada a cardiopatía congénita (CC) previamente corregida quirúrgicamente (9.1%), de la asociada a colagenopatía (6.7%) y de la tromboembolia pulmonar crónica distal, no susceptible de corrección quirúrgica (3%), y otras etiologías menos frecuentes.

La SA se ha practicado cuando los pacientes tienen ya deterioro significativo. La clase funcional (NYHA) promedio de los pacientes ha sido de 3.6. La insuficiencia cardíaca congestiva (42.5%) y el síncope (38%) refractarios, o

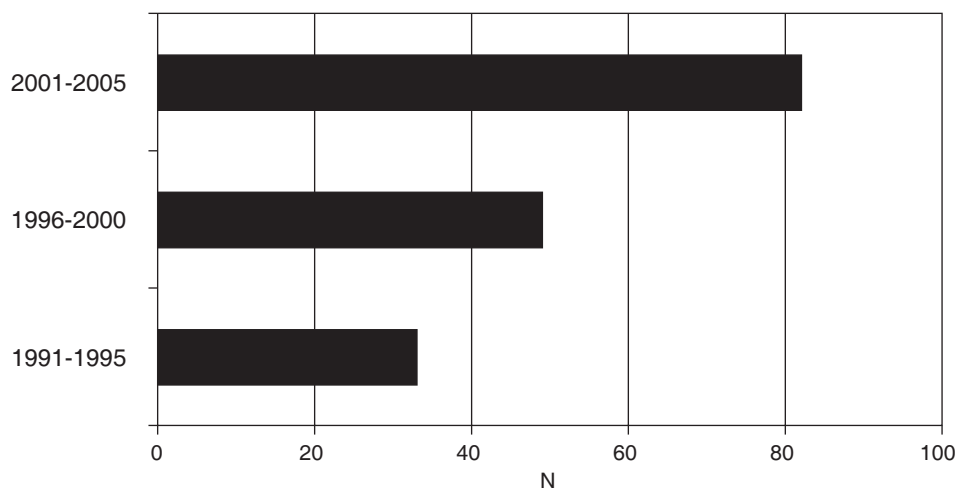


Figura 1. Septostomía auricular en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. A nivel mundial, la realización del procedimiento ha aumentado en el transcurso de los años. N: número de casos reportados.

ambos (19%) han sido las principales indicaciones sintomáticas. En 54 de los pacientes el procedimiento se realizó por falla al tratamiento convencional incluyendo infusión crónica de prostaciclina intravenosa (38 casos) u otros prostanoides (5 casos), bosentan (6 casos), combinaciones de prostaciclina o bosentan con sildenafil (4 casos) u otras combinaciones.^{22,23,26,27,29} El empleo simultáneo de estos fármacos y SA y la evidencia del uso de estos medicamentos en los pacientes con HAP asociada a CC^{36,37} apoya la seguridad de esta potencial forma de terapia combinada. Finalmente, la SA también se ha usado como "puente" para trasplante pulmonar en cuando menos 25 casos de los 164 hasta ahora reportados.^{21-23,26,28}

Efectos inmediatos

Como señalamos previamente, la SA se ha realizado casi exclusivamente en el contexto de HAP grave y FVD refractaria y existe por tanto un riesgo inherente de complicaciones y muerte relacionadas al procedimiento. Las causas de muerte en 25 de los 164 pacientes reportados hasta ahora han sido: hipoxemia refractaria (11 pacientes), FVD progresiva (7), complicaciones del procedimiento (4), falla orgánica múltiple (1), hemoptisis (1) y no relacionada (1 paciente por retiro voluntario de diálisis).

Aunque la mortalidad asociada al procedimiento parece haber disminuido, sigue siendo importante y la PAD mayor de 20 mmHg previo al procedimiento sigue siendo la variable más asociada al riesgo de complicaciones. Es recomendable por tanto intentar disminuir esta presión antes del procedimiento con un soporte hemodinámico óptimo con el uso de diuréticos y vasoactivos.^{5,23}

En los pacientes que sobreviven al procedimiento, en la mayoría de los reportes, los síntomas y signos de FVD mejoran inmediatamente después de la SA (el síncope y la congestión venosa sistémica desaparecen o disminuyen en intensidad o frecuencia).³⁰ Del total de 164 pacientes en la experiencia mundial actual, 136 (83%) fueron reportados con mejoría y de éstos, 25 (18.4%) fueron transplantados. La capacidad de ejercicio, medida por la caminata de los 6-minutos, también mejoró en la mayoría de los pacientes después de la SA en 3 estudios que evaluaron este parámetro.^{20,23,26}

Cuando la SA es exitosa, hay cambios hemodinámicos favorables. Posterior al procedimiento ocurre una disminución de la PAD y el gasto cardíaco también aumenta de inmediato.^{17,30} Debe señalarse, sin embargo, que la mayoría de las series publicadas en relación con el uso de la SA en la HAP han mostrado que, excepto por la disminución en la SaO₂%, los cambios en las variables hemodinámicas después de la SA son sólo de magnitud moderada.^{17,30} De igual manera, los cambios no son los mismos en todos los pacientes. Cuando los pacientes son agrupados de

manera separada sobre la base de una PAD basal menor de 10 mmHg, entre 10 y 20 mmHg y más de 20 mmHg, se hace evidente una diferente respuesta hemodinámica al procedimiento. Casi no existe cambio en las variables señaladas en el grupo con PAD basal menor de 10 mmHg, mientras que los cambios hemodinámicos son significativamente mayores en el grupo con PAD basal mayor de 20 mmHg. Los pacientes con PAD basal entre 10 y 20 mmHg tienen una respuesta intermedia, pero significativa, después del procedimiento. Parece entonces que, los efectos hemodinámicos benéficos después de SA (por ejemplo, un aumento en el GC y en el TSO) son más pronunciados en los pacientes con mayor compromiso hemodinámico basal.^{5,17,21,30} Como señalamos, sin embargo, es también en este grupo, con una PAD basal mayor de 20 mmHg, en donde han ocurrido la mayoría de las muertes relacionadas con el procedimiento.^{17,30} De acuerdo a lo anterior, el grupo con una PAD entre 10 y 20 mmHg parecería tener el mejor índice riesgo/beneficio.

Es importante señalar que, aunque los cambios hemodinámicos después de SA son moderados (particularmente en el grupo con PAD basal menor de 10 mmHg), la medición de las variables hemodinámicas representa sólo el estado de reposo. Es muy probable que el beneficio hemodinámico neto sea diferente, y mayor, durante el ejercicio, como ha sido mostrado en los estudios experimentales en perros con HVD.⁷ Los efectos hemodinámicos de la SA durante el ejercicio en humanos, sin embargo, no se han establecido.

Son varios los mecanismos potenciales que pueden ser responsables del beneficio hemodinámico y clínico observado inmediatamente después de la SA.^{5,30} Estos incluyen: descompresión de las cavidades derechas en el reposo, prevención de mayor dilatación y DVD durante el ejercicio y un aumento del GC y del TSO tanto en el reposo como en el ejercicio (vía aumento del cortocircuito de derecha-a-izquierda). El aumento en el TSO puede también producir efectos benéficos en la utilización periférica de oxígeno y ser responsable de la mejoría observada en la clase funcional y en la tolerancia al ejercicio de los pacientes.^{5,21,30}

Recientemente se ha demostrado que el aumento de la actividad simpática que muestran los pacientes con HAP idiopática y que es de hecho uno de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la FVD,^{5,38,39} disminuye significativamente después de la SA.⁴⁰ Así, al disminuir la sobre-estimulación adrenérgica existente, la SA podría también mejorar la función del VD.

Efectos a largo plazo

Existe poca información en relación a los efectos hemodinámicos de la SA a largo plazo. En el único estudio que

analiza este aspecto, Kerstein y colaboradores¹⁶ encontraron una mejoría de la función ventricular (mejor GC y menor PAD) en los pacientes evaluados 7 a 27 meses después de la SA.

Los estudios realizados por Espínola-Zavaleta en nuestros pacientes,⁴¹ también sugieren una mejoría en la estructura y la función del VD después de la SA. Uno de los hallazgos de este estudio fue una disminución de las áreas de la AD y del VD, tanto en sístole como en diástole, como reflejo de una menor dilatación del corazón derecho. Este simple efecto de descompresión (disminución del radio) reduce el estrés de la pared, la poscarga, y puede mejorar el desempeño del VD vía la relación de LaPlace.³⁸

Clínicamente, no todos los pacientes mejoran después de la SA. La mejoría clínica de los pacientes a largo plazo parece depender de la respuesta hemodinámica inmediata después del procedimiento, en particular del incremento que ocurra en el GC y en el TSO. Comparados con los que no obtuvieron beneficio clínico, los pacientes con el mayor beneficio sintomático tuvieron un aumento más significativo del GC y del TSO después del procedimiento.²¹

El impacto de la SA en la supervivencia de los pacientes a largo plazo no se ha establecido en estudios prospectivos y controlados. La mayoría de los reportes de series, sin embargo, han sugerido un efecto benéfico en la supervivencia de esta población gravemente enferma, al menos en el corto plazo. La supervivencia a largo plazo está limitada por las muertes tardías. Al actualizar la sobrevida estimada de una serie de enfermos reportada previamente, Sandoval y colaboradores,³⁰ encontraron que después de 5 años la supervivencia disminuía considerablemente. Sin embargo, debe señalarse que el impacto de la SA en la supervivencia de los

pacientes con HAP no es menor al conseguido hasta ahora con las intervenciones farmacológicas y que, aunque limitado, el procedimiento brinda al paciente un periodo de tiempo, un puente, para el empleo de otras alternativas.

CONCLUSIONES

La SA representa una estrategia adicional en el tratamiento de la HAP grave. La experiencia con el procedimiento es limitada, en parte debido a la relativa disponibilidad y éxito de las nuevas intervenciones farmacológicas. Si embargo, basado en el análisis de la experiencia mundial, se pueden hacer varias conclusiones generales: (1) La SA puede realizarse con éxito en pacientes seleccionados que tengan enfermedad vascular pulmonar avanzada, (2) En los pacientes con HAP en quienes se ha realizado con éxito, la SA ha producido mejoría clínica significativa, efectos hemodinámicos benéficos y prolongados y una tendencia a mayor sobrevida, (3) La mortalidad asociada al procedimiento es aún elevada. Las recomendaciones para minimizar este riesgo se muestran en el *cuadro 1*, (4) Dado que el proceso de enfermedad no parece modificarse con el procedimiento (muertes tardías), los efectos de la SA deben considerarse únicamente paliativos. Por lo anterior, a pesar de su riesgo, la SA representa una alternativa viable para pacientes seleccionados con HAP grave. Las indicaciones para el procedimiento incluyen: (1) Falla en el tratamiento actual (incluyendo BCC, prostaciclina IV o bosentan) en pacientes con persistencia de FVD y/o síncope recurrente, (2) Como puente a trasplante pulmonar, (3) Cuando no estén disponibles otras opciones terapéuticas.

Cuadro 1. Recomendaciones para minimizar el riesgo de muerte relacionada al procedimiento de SA.³⁰

1. La SA debe ser realizada sólo en instituciones con establecida experiencia en el tratamiento de HAP avanzada en donde la septostomía sea realizada con baja morbilidad
2. La SA no debe ser realizada en los pacientes con riesgo de muerte inminente y falla ventricular derecha grave en soporte cardiorrespiratorio máximo. Una PAD media > 20 mmHg, una RVP indexada > 55 U/m², y una SV calculada de 1 año < 40%, todos predicen muerte asociada al procedimiento
3. Antes del cateterismo cardiaco es importante confirmar una SaO₂% basal aceptable (> 90% al aire ambiente) y optimizar la función cardiaca (Presiones de llenado de VD adecuadas, soporte inotrópico si es necesario)
4. Durante el cateterismo es obligado:
 - a. Oxígeno suplementario si es necesario
 - b. Sedación ligera apropiada para prevenir ansiedad.
 - c. Monitoreo cuidadoso de variables (PDFVI, SaO₂% y PAD)
 - d. Intentar siempre un procedimiento paso-a-paso.
5. Después de la SA es importante optimizar el transporte de oxígeno. Puede ser necesario la transfusión de paquete globular o de eritropoyetina para mantener un nivel apropiado de hemoglobina.

Abreviaturas: SA: septostomía auricular; HAP: hipertensión arterial pulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; SV: sobrevida; SaO₂%; saturación arterial de oxígeno; PDFVI: presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

TRASPLANTE PULMONAR

Introducción

Al igual que con la septostomía auricular, el éxito en el tratamiento farmacológico de la HAP ha desplazado al tratamiento quirúrgico de esta enfermedad, de hecho, el trasplante pulmonar (TP) y cardiopulmonar (TCP) representan en la actualidad la opción final en el algoritmo de manejo y la selección de pacientes candidatos y la definición del tiempo óptimo para trasplante son ahora más complejos.

Aunque el trasplante, por razones diversas, no es una opción de tratamiento fácilmente disponible en nuestro medio, es una intervención potencialmente útil y necesaria en esta letal enfermedad ya que, a pesar del avance en el tratamiento médico, la HAP sigue siendo una enfermedad incurable. Con el tratamiento médico los pacientes mejoran su capacidad de esfuerzo, su clase funcional y su calidad de vida,^{1,2} pero el impacto de estas intervenciones en la supervivencia de los pacientes no ha sido, hasta ahora, impresionante. También es cierto que muchos de los pacientes no responden al empleo de estas drogas ya sea solas o combinadas y que en esta circunstancia, su pronóstico a corto plazo es muy sombrío.^{3,42} Por lo anterior, la incorporación del TP y el TCP como estrategia de tratamiento está bien justificado. Más aún, en los pacientes que sobreviven al trasplante la mejoría en la calidad de vida es impresionante y muy superior a la conseguida con cualesquiera de las intervenciones farmacológicas actuales.^{43,44} Finalmente, habrá que señalar que la HAP no ha recurrido en el pulmón transplantado.

Valoración para trasplante

La supervivencia inmediata postrasplante ha mejorado en los últimos años, sin embargo, la supervivencia a largo plazo está aún limitada por múltiples factores entre los que destaca el desarrollo de la bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo tardío, para la cual no se tiene todavía una respuesta. En los mejores centros especializados, la supervivencia de los pacientes con HAP idiopática a 1, 3, 5 y 10 años es de 64, 54, 44 y 21%, respectivamente^{45,46} (Figura 2).

Así, uno de los objetivos más importantes de la valoración pre trasplante es identificar a aquellos pacientes cuyo pronóstico de supervivencia sería realmente mejorado por el trasplante y, en este sentido, asegurar que no exista en ellos alguna condición médica asociada que ponga en peligro la viabilidad del órgano transplantado.⁴⁷ La valoración pre trasplante incluye: la confirmación del diagnóstico de la enfermedad, establecer la severidad de la misma y optimizar el tratamiento médico. Debe establecerse el pronóstico de la enfermedad *versus* el pronóstico del trasplante y junto con ello, establecer el procedimiento ideal de trasplante para ese enfermo en particular. Todo lo anterior debe reevaluarse periódicamente ajustando tanto el manejo médico como la estrategia de trasplante.⁴⁷

El algoritmo del manejo médico actual de la HAP está razonablemente establecido y se han publicado en cuando menos dos guías internacionales basadas en la evidencia obtenida de estudios clínicos controlados y el consenso de expertos.^{32,33} El trasplante debe reservarse para el enfermo en quien todas las opciones de tratamiento médico farmacológico han fallado y donde el trasplante ofrece un beneficio de supervivencia.

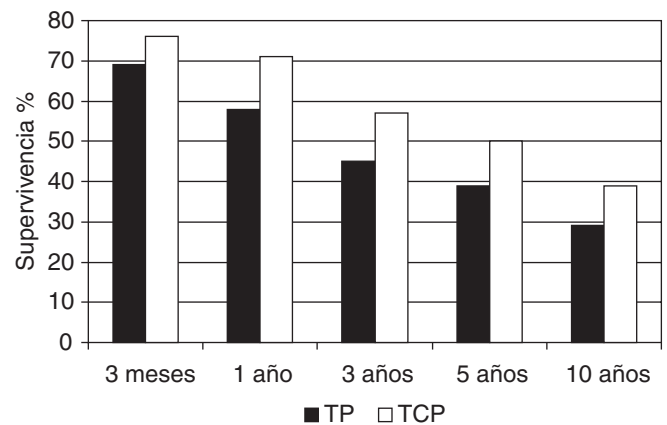
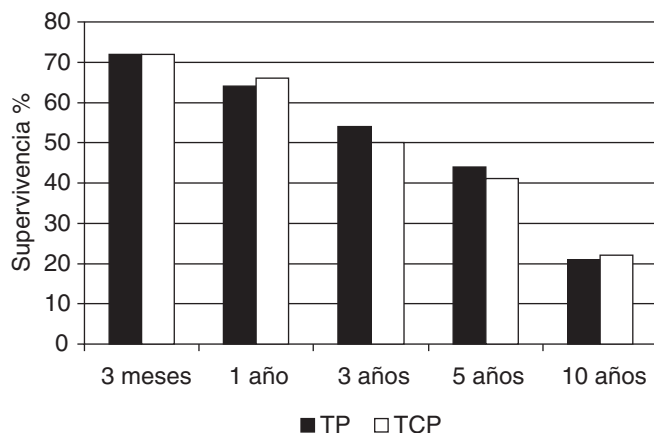


Figura 2. Supervivencia postrasplante pulmonar (TP) y cardiopulmonar (TCP) de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (panel izquierda) y con síndrome de Eisenmenger (panel derecha). En estos últimos, parece existir una ventaja de supervivencia con el TCP. Modificado de referencia.³³

Algunos estudios han mostrado que en los pacientes que reciben infusión IV de epoprostenol (Flolan®), el no obtener una respuesta (ejemplo: mejoría en la clase funcional) en un periodo de 3 meses, se traduce en una mayor mortalidad a corto plazo.^{3,42} En este sentido, aquellos pacientes que permanecen en clase III y en especial clase IV después de 3 meses de esta máxima terapia, serían candidatos a trasplante y deben incorporarse a la lista de espera. Estudios con este tipo de información son muy útiles ya que señalan información pronóstica que evita el mantener, inútilmente, al enfermo en un tratamiento al que no va a responder y retrasa la aplicación de otras intervenciones que pueden ser de utilidad. En el plan que entretenga la posibilidad de trasplante, también debe considerarse que el tiempo en la lista de espera puede ser largo, en ocasiones demasiado largo, y que por deterioro del paciente puede perderse la posibilidad de trasplante.⁴⁵⁻⁴⁷

Con el relativo éxito del tratamiento farmacológico actual, la decisión en cuanto al tiempo óptimo para realizarlo se ha complicado, sin embargo, resulta claro que, cuando existe falla ventricular derecha refractaria al tratamiento máximo, debe insistirse en la opción de trasplante, antes de que exista daño irreversible a otros órganos clave como riñón e hígado. En este escenario el receptor de trasplante se convierte en alto riesgo, puede incluso ser rechazado y entonces, la oportunidad de trasplante se ha perdido.

Existen, por otro lado, parámetros hemodinámicos de valor pronóstico que contribuyen a la decisión en cuanto al tiempo adecuado para considerar el trasplante, tal es el caso de la ecuación pronóstica generada por el estudio multicéntrico de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos de Norteamérica.¹ Con esta fórmula, en donde intervienen la PAP media, la presión de la aurícula derecha y el índice cardiaco, es posible predecir la supervivencia esperada del paciente a 1, 2 y 3 años. Con ello se puede establecer el beneficio que, en términos de supervivencia ofrecería el trasplante.

Se necesitan indudablemente y de manera urgente, parámetros de utilidad pronóstica que sean no-invasivos y que sean repetibles en el seguimiento del paciente. En este sentido, varios parámetros podrían ser de utilidad. Tal es el caso de la caminata de 6 minutos. Algunos estudios han mostrado que esta prueba correlaciona bien con el consumo máximo de oxígeno y que puede tener implicaciones pronósticas. En un estudio,⁴⁸ una caminata menor de 332 mts. fue asociada a un pobre pronóstico a corto plazo, con una mortalidad aproximada del 40% a un año. Del mismo modo algunos parámetros obtenidos durante la prueba cardiopulmonar de ejercicio han tenido implicación pronóstica en la población de pacientes con HAP. En otro estudio,⁴⁹ un consumo máximo de oxígeno menor a 10 mL/kg/min y una presión sistólica máxima menor de 120 mmHg se asociaron a una mortalidad a un año de 50

y 70% respectivamente. En los pacientes en quienes ambos índices coexistieron, la sobrevida a un año no fue mayor a 23%. En estos casos, el beneficio en supervivencia del trasplante sería mayor y cualquiera de estos factores de riesgo, y en esos límites, si están presentes en un enfermo dado pueden establecer el tiempo óptimo para trasplante.

Existen guías establecidas para la selección de pacientes considerados para trasplante,⁴⁷ y la mayoría de los centros especializados utilizan criterios similares. Además de establecer de manera objetiva el estado cardiopulmonar del paciente, se debe evaluar de manera completa cada aspecto en la salud del enfermo que pueda influenciar el desenlace del trasplante. Del mismo modo debe establecerse un programa nutricional, de ejercicio físico y de rehabilitación adecuado para cada paciente en particular. Finalmente, la valoración debe incluir la decisión sobre el procedimiento ideal (TP y/o TCP) a realizar en cada paciente.

Procedimiento

La elección del procedimiento ideal ha sido objeto de revisión reciente.⁵⁰⁻⁵⁵ Tanto TP como TCP se han empleado en enfermedad vascular pulmonar. Excepto por los pacientes con HAP y cardiopatía congénita compleja, no requieren TCP. Aunque es esperable que exista inestabilidad hemodinámica en el periodo posoperatorio inmediato, la existencia de disfunción ventricular derecha grave preoperatoria no es una contraindicación para TP aislado.

Para la HAP idiopática se han realizado tanto TP único como bilateral y también se han realizado en el contexto de HAP asociado a cardiopatía congénita (CC) simple, combinándoles con la corrección simultánea del defecto cardiaco congénito. El TP único cursa con mayor desequilibrio ventilación/perfusión (hipoxemia grave) cuando existe rechazo o cualquier complicación del injerto, sin embargo, la supervivencia a largo plazo para TP único y bilateral es similar.^{50,51,53,54} En pacientes con síndrome de Eisenmenger parece existir ventaja en supervivencia cuando se emplea TCP (*Figura 3*) y esto debe tenerse en mente, en especial en los casos con HAP y comunicación interventricular.^{50,53} Está por demás señalar que cualquier tipo de trasplante debe realizarse sólo en instituciones con experiencia suficiente en los procedimientos y que sea familiar con los problemas particulares de los pacientes con HAP.

Los pacientes con HAP idiopática y con síndrome de Eisenmenger han tenido la mayor mortalidad perioperatoria y la menor tasa de supervivencia a 3 meses de todas las otras indicaciones de trasplante en los registros internacionales.^{45,46} Lo anterior, en parte explicado por la complejidad de la cirugía en estos casos. El requerimien-

to de la derivación cardiopulmonar aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas y contribuye a la disfunción temprana del injerto. La función VD no se recupera de inmediato y la inestabilidad hemodinámica es común en los primeros días del posoperatorio. La mayor mortalidad para estas dos indicaciones del trasplante se extiende hasta el primer año. Posteriormente, la tasa de pérdida anual es comparable a la de otras indicaciones.

En resumen, a pesar de ser un método definitivo en el manejo de la HAP, el TP y el TCP son procedimientos complejos y costosos, que requieren de una infraestructura adecuada y de personal altamente calificado para su realización. La supervivencia postrasplante de los pacientes con HAP está aún limitada, como señalamos, por el desarrollo de la bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo tardío. Lo anterior, junto con el éxito relativo del tratamiento farmacológico actual, ha disminuido el entusiasmo inicial para su realización. Su posición actual en el algoritmo del manejo de esta enfermedad está bien definido. Actualmente el trasplante está indicado en pacientes con una limitación funcional importante a pesar de un tratamiento médico máximo adecuado.

REFERENCIAS

- Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
- Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81S-88S.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
- D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results of a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
- Sandoval J, Gaspar J. Atrial Septostomy. In: *Pulmonary Circulation 2nd Edition*. Peacock AJ, Rubin LJ (Eds). Edward Arnold Publishers Ltd. London UK, 2004: 319-333.
- Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.
- Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 448-55.
- Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196: 173.
- Park SC, Neches WH, Zuberbuhler JR, et al. Clinical Use of Blade Atrial Septostomy. *Circulation* 1978; 58: 600.
- Park SC, Neches WH, Mullins CE, et al. Blade Atrial Septostomy: Collaborative Study. *Circulation* 1982; 66: 258.
- Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1560-61.
- Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449-58.
- Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-5.
- Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coronary Artery Disease* 2005; 16: 19-25.
- Nihill MR, O'Laughlin MP, Mullins CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24: 166-72.
- Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-35.
- Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol* 1997; 80: 369-71.
- Hausknecht MJ, Sims RE, Nihill MR, et al. Successful palliation of primary pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1045-46.
- Rothman A, Beltran D, Kriett JM, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to transplantation in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993; 125: 1763-66.
- Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
- Rothman A, Slansky MS, Lucas VW, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 682-686.
- Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, et al. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003; 58: 797-800.
- Vachierey JL, Stoupe E, Boonstra A, Naeije R. Balloon atrial septostomy for pulmonary hypertension in the prostacyclin era. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A692.
- Moscussi M, Dairywala IT, Chetcuti S, et al. Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided a novel intracardiac echocardiographic transducer. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 530-4.
- Kothari SS, Yusuf A, Juneja R, et al. Graded balloon atrial septostomy in severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 164-9.
- Allcock RJ, O'Sullivan JJ, Corris PA. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Heart* 2003; 89: 1344-1347.
- Kurzyna M, Dabrowsky M, Torbicki A, et al. Atrial septostomy for severe primary pulmonary hypertension. Report of two cases. *Kardiologia Pol* 2003; 58: 27-33.

28. Chau EMC, Fan KYY, Chow WH. Combined atrial septostomy and oral sildenafil for severe right ventricular failure due to primary pulmonary hypertension. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 281-4.
29. Micheletti A, Hislop A, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* published online 8 Nov 2005. doi: 10.1136/hrt.2005.077669.
30. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 547-560.
31. Barst RJ. Role of atrial septostomy in the treatment of pulmonary vascular disease. *Thorax* 2000; 55: 95-96.
32. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 63S-71S.
33. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S.
34. Rubin LJ. Pulmonary Arterial Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-115.
35. Hayden AM. Balloon atrial septostomy increases cardiac index and may reduce mortality among pulmonary hypertension patients awaiting lung transplantation. *J Transpl Coord* 1997; 7: 131-133.
36. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-1865.
37. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of Treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-804.
38. Bristow MR, Zisman LS, Lances BD, et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 101S-106S.
39. Rosas M, Sandoval J, Granados N, Attie F, Pulido T, Miranda T. Effect of sodium Treprostinil on circadian regulation of heart rate variability in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*
40. Ciarka A, Vachiery JL, Stoupe E, Velez-Roa S, Degaute JP, Naeije R, van de Borne P. Atrial septostomy and muscle sympathetic nerve activity in pulmonary arterial hypertension. *Kardiol Pol* 2006; 64: 5 (Suppl 1). P B29.
41. Espínola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Tazar JI, et al. Echocardiographic evaluation of patients with pulmonary hypertension before and after atrial septostomy. *Echocardiography* 1999; 16: 625.
42. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-88.
43. Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Konishi H, et al. Indications for and results of single, bilateral and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1056-65.
44. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafyllou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: single institution experience in 34 patients. *Circulation* 1995; 92: 2252-8.
45. 2001 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1991-2000: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI.
46. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PJ, Edwards LB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 950-70.
47. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. Joint statement of the American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-9.
48. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
49. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
50. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, McGrath MF, Hattler BG, Khosbin E, et al. Single versus double lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 397-403.
51. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de la Morena M, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 209-19.
52. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TRJ, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger Syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 731-7.
53. Franke U, Wiebe K, Harringer W, Franke T, Wittwer T, Wahlers T, et al. Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 447-52.
54. Conte JV, Borja MJ, Patgel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1673-80.
55. Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, Hetz H, Kocher A, Neuhäuser P, Wisser W, Klepetko W. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(5): 858-63.



Instrucciones para los autores

Los manuscritos deben prepararse de acuerdo a las indicaciones establecidas por el *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*. La versión actualizada (noviembre 2003) de los *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* se encuentra disponible en: www.ICMJE.org

1. El texto deberá entregarse impreso, por triplicado, en hojas tamaño carta, a doble espacio, acompañado del disquete con la captura correspondiente e indicando en la etiqueta el título del artículo, el nombre del autor principal y el programa de cómputo con el número de versión. (Ejemplo: Estrógenos en el climaterio. Guillermo Martínez. Word 6.0). Toda correspondencia deberá enviarse a: Dr. Jaime Eduardo Morales Blánhir, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax, Amsterdam No. 124 3er Piso, Col. Hipódromo Condesa, CP 6170 México, D.F.
2. Las secciones se ordenan de la siguiente manera: página del título, resumen en español e inglés, introducción, material y métodos, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.
3. En la primera página figurará el título completo del trabajo, sin superar los 85 caracteres, los nombres de los autores, servicios o departamentos e institución(es) a que pertenece(n) y la dirección del primer autor. Si todos los autores pertenecen a servicios, diferentes pero a una misma institución, el nombre de ésta se pondrá una sola vez y al final. La identificación de los autores con sus respectivas instituciones deberá hacerse con números en superíndice.
4. Para fines de identificación cada hoja del manuscrito deberá llevar, en el ángulo superior izquierdo, la inicial del nombre y el apellido paterno del primer autor y en el ángulo derecho el número progresivo de hojas.
5. Todo material gráfico que incluya material previamente publicado deberá acompañarse de la autorización escrita del titular de los derechos de autor.
6. **Las gráficas**, dibujos y otras ilustraciones deben dibujarse profesionalmente o elaborarse con un programa de cómputo y adjuntarlas al mismo disquete del texto, señalando en la etiqueta el programa utilizado.
7. **Los cuadros** (y no tablas) deberán numerarse con caracteres arábigos. Cada uno deberá tener un título breve; al pie del mismo se incluirán las notas explicativas que aclaren las abreviaturas poco conocidas. Todos los cuadros deberán citarse en el texto.
8. **Tipo de artículos**. La revista publica artículos originales en el área de investigación clínica o de laboratorio, editoriales, artículos de revisión, biotecnología, comunicación de casos y cartas al editor. Se reciben artículos en los idiomas español e inglés.
9. **Resumen**. La segunda hoja incluirá el resumen, de no más de 200 palabras y deberá estar estructurado en antecedentes, material y métodos, resultados y conclusiones. Con esta estructura se deberán enunciar claramente los propósitos, procedimientos básicos, metodología, principales hallazgos (datos concretos y su relevancia estadística), así como las más relevantes conclusiones. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases en clave en orden alfabético y con términos del Medical Subject Headings del Index Medicus más reciente. Enseguida se incluirá un resumen (abstract) en inglés, o si el escrito es en inglés, en español. En la comunicación de casos y editoriales no será necesario el resumen.
10. **Abstract**. Es una traducción correcta del resumen al inglés.
11. **Texto**. Deberá contener introducción, material y métodos, resultados y discusión, si se tratara de un artículo experimental o de observación. Otro tipo de artículos, como comunicación de casos, artículos de revisión y editoriales no utilizarán este formato.
 - a) **Introducción**. Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación. Mencione las referencias estrictamente pertinentes, sin hacer una revisión extensa del tema. No incluya datos ni conclusiones del trabajo que está dando a conocer.
 - b) **Material y método**. Describa claramente la forma de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos (pacientes o animales de laboratorio, incluidos los testigos). Identifique los métodos, aparatos (nombre y ciudad del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otros investigadores puedan reproducir los resultados. Explique brevemente los métodos ya publicados pero que no son bien conocidos, describa los métodos nuevos o sustancialmente modificados, manifestando las razones por las cuales se usaron y evaluando sus limitaciones. Identifique exactamente todos los medicamentos y productos químicos utilizados, con nombres genéricos, dosis y vías de administración.
 - c) **Resultados**. Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras; sólo destaque o resuma las observaciones importantes.
 - d) **Discusión**. Insista en los aspectos nuevos o importantes del estudio. No repita pormenores de los datos u otra información ya presentados en las secciones previas. Explique el significado de los resultados y sus limitaciones, incluidas sus consecuencias para la



investigación futura. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio y absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que carezcan de respaldo. Proponga nueva hipótesis cuando haya justificación para ello.

e) Referencias. Numere las consecuencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndices y sin paréntesis). Cuando la redacción del texto requiera puntuación, la referencia será anotada después de los signos pertinentes. Para referir el nombre de la revista utilizará las abreviaturas que aparecen enlistadas en el número de enero de cada año del Index Medicus. No debe utilizarse el término "comunicación personal". Sí se permite, en cambio, la expresión "en prensa" cuando se trata de un texto ya aceptado por alguna revista, pero cuando la información provenga de textos enviados a una revista que no los haya aceptado aún, citarse como "observaciones no publicadas". Se mencionarán todos los autores cuando éstos sean seis o menos, pero cuando se trate de siete o más se referirán únicamente los tres primeros y se añadirán las palabras y col. (en caso de autores nacionales) o et al. (si son extranjeros). Si el artículo referido se encuentra en un suplemento, agregará "suppl" entre el volumen y la página inicial.

La cita bibliográfica se ordenará de la siguiente forma en caso de la revista: Torres BG, García RE, Robles DG

y col. Complicaciones tardías de la diabetes mellitus de origen pancreático. Rev Gastroenterol Mex 1992; 57: 226-229. Si se trata de libros o monografías se referirá de la siguiente forma: Hernández RF, Manual de anatomía. 2ª edición. México: Méndez Cervantes, 1991; 120-129. Si se tratara del capítulo de un libro se indicarán él o los autores del capítulo, nombre del artículo, país de la casa editorial, editor del libro, año y páginas.

12. Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá con el manuscrito una carta firmada por todos los autores, conteniendo el siguiente párrafo: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista, que sería propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá sólo validez en el caso que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

La revista Neumología y Cirugía de Tórax, se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

Para cualquier asunto o aclaración, favor de comunicarse con el Editor Dr. Jaime Eduardo Morales Blanhir, correo electrónico: moralesjaime@usa.net, Sociedad Mexicana de Neumología y Cirugía de Tórax: Amsterdam No. 124 3er Piso, Col. Hipódromo Condesa, CP 6170 México, D.F. (55) 5211-2350 fax (55) 5211-2353.

correo electrónico: smncty@prodigy.net.mx

Transferencia de Derechos de Autor

Título del artículo:

Autor (es):

Los autores certifican que el artículo arriba mencionado es trabajo original y que no ha sido previamente publicado. También manifiestan que, en caso de ser aceptado para publicación en la **Revista Neumología y Cirugía de Tórax**, los derechos de autor serán transferidos a la **Revista Neumología y Cirugía de Tórax**.

Nombre y firma de todos los autores

Lugar y fecha:

