

Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

Documento de Consenso



Asociación Colombiana
de Neumología
y Cirugía de Tórax



SOCIEDAD
COLOMBIANA
DE CARDIOLOGÍA Y
CIRUGÍA CARDIOVASCULAR



Asociación
Colombiana de
Reumatología



ACIN
ASOCIACIÓN COLOMBIANA
DE INFECTOLOGÍA

Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

Documento de Consenso

Coordinadores Guía

Claudio Villaquirán Torres
Rubén Dueñas Villamil

Neumología

Jaime Andrés Alvarado
Diego M. Celis
Mauricio Cespedes
Rubén Contreras
Carmelo Dueñas
Liliana Fernández
Julio Forero
Mauricio González
Gustavo Hincapié
Rafael Lobelo
Alejandro Londoño
Dario Londoño
Héctor Ortega
Jorge Ortega
Jacqueline Pavia
Diego Severiche
Ana Catalina Vanegas

Cardiología

Ricardo Bohórquez
Efraín Gómez
Juan Esteban Gómez

Reumatología

Fausto Álvarez
Paola Coral
Rossana Mejía
Gerardo Quintana

Radiología

Ana Cristina Manzano

Infectología

Carlos Álvarez

Medicina Nuclear

Sinay Arevalo
Claudia Gutiérrez

Terapia Respiratoria

Ximena Correa

Relator

William Martínez

Colaboracion especial

Julio Sandoval
Ricard Cervera

Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

Documento de Consenso

Contenido

Descripción general de la guía	1
<i>Dario Londoño</i>	
Historia de la hipertensión pulmonar	4
<i>Rubén Dueñas</i>	
Patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar	6
<i>Claudio Villaquirán Torres</i>	
Aproximación al diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar	11
<i>Signos y síntomas</i> <i>Alejandro Londoño</i>	
Pruebas de función pulmonar en la hipertensión pulmonar	14
<i>Mauricio González</i>	
Ecocardiograma en hipertensión pulmonar	16
<i>Ricardo Bohórquez R.</i>	
Estudio hemodinámico pulmonar y prueba vasodilatadora aguda	23
<i>Claudio Villaquirán Torres, Dario Londoño</i>	
Prueba de caminata de 6 minutos	30
<i>Ximena Correa</i>	
Prueba de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar	34
<i>Mauricio González García</i>	
Radiología	37
<i>Ana Cristina Manzano Díaz</i>	
Gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión	41
<i>Claudia Gutierrez, Sinay Arévalo</i>	
Generalidades sobre el diagnóstico	42
<i>Liliana Fernández, Juan Esteban Gómez, Rubén Dueñas</i>	
Generalidades del tratamiento de la hipertensión pulmonar	45
<i>Jacqueline Pavia, Rafael Lobelo, Jaime Alvarado</i>	
Tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio	50
<i>Héctor Ortega J.</i>	
Tratamiento con prostanoides	53
<i>Liliana Fernández, Juan Esteban Gómez</i>	
Antagonistas de los receptores de la endotelina -1 (ET-1)	55
<i>Mauricio Cespedes</i>	

Inhibidores de la fosfodiesterasa	60
<i>Julio César Forero</i>	
Septostomía auricular en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	65
<i>Julio Sandoval, Jorge Gaspar</i>	
Trasplante pulmonar	72
<i>Jorge E. Ortega Jaramillo</i>	
Aproximación al tratamiento	76
<i>Claudio Villaquirán Torres</i>	
Falla ventricular derecha	79
<i>Carmelo Dueñas Castell</i>	
Hipertensión pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares y síndrome de Eisenmenger	89
<i>Efraín A. Gómez López</i>	
Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda	97
<i>Juan Esteban Gómez</i>	
Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del colágeno	100
<i>Paola Coral, Gerardo Quintana, Fausto Álvarez</i>	
Hipertensión pulmonar asociada al síndrome antifosfolipídico	106
<i>Rossana Mejía, Ricard Cervera</i>	
Hipertensión pulmonar en pacientes infectados con el virus VIH-1	108
<i>Carlos Arturo Álvarez, Juan Fernando Vesga</i>	
Hipertensión portopulmonar	116
<i>Jakelin Pavia</i>	
Pronóstico	120
<i>Dario Londoño</i>	
Centros de referencia para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	125
<i>Rubén Duenas, Héctor Ortega J.</i>	
Glosario	127

Descripción general de la guía

Dario Londoño

OBJETIVO

General

La guía de Hipertensión Pulmonar busco realizar una revisión sistemática de la evidencia científica, con el fin de obtener pautas de tamizaje, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y/o prevención de la entidad. Al final de lo cual se pueda lograr una mejoría de la atención, de la calidad en salud y desenlaces en salud, con un uso adecuado de los recursos disponibles para pacientes con hipertensión pulmonar, al mismo tiempo ser usada para fomentar la educación médica.

Objetivos específicos

1. Establecer esquemas secuenciales para el uso apropiado de métodos diagnósticos en hipertensión pulmonar, dependiendo del grado de complejidad o nivel de atención.
2. Establecer parámetros para un tratamiento seguro y eficiente desde el punto de vista costo/efectividad.
3. Establecer políticas para la prevención de la hipertensión pulmonar.
4. Contribuir con los programas de formación médica de pre, post-grado y educación médica continuada.
5. Colaborar con el gobierno en el desarrollo de los programas de salud.
6. Colaborar con las entidades prestadoras y aseguradoras de salud para lograr una atención apropiada con adecuado nivel costo/beneficio.

USUARIOS DE LA GUIAS

La guía debe ser usada para todos los médicos que trabajan en el área de la hipertensión pulmonar, así como a los pacientes que padecen la entidad para poder conocer cual es la mejor alternativa para diagnóstico y manejo.

Por el otro lado, es de utilidad para las instituciones de salud, así como para las empresas promotoras de salud para la evaluación de la atención de los pacientes con esta entidad.

PACIENTES INCLUIDOS EN LA GUÍA

Durante el desarrollo de la guía se decidió no incluir los pacientes en la evaluación se realizara un segundo paso en el cual los pacientes evaluaran la guía.

METODOLOGÍA

Se nombró a los doctores Claudio Villaquirán y Rubén Dueñas, como coordinadores de la guía y se organizó un grupo de trabajo

Se definieron los tópicos a incluir en la misma y se distribuirá entre los diferentes participantes de la guía.

Los coordinadores realizaron una búsqueda inicial de la información y se les envió a todos los participantes para su revisión; los principales aspectos que se incluyeron en esta revisión fueron:

1. Pautas de otros países
2. Revisiones recientes sobre el tema
3. Meta-análisis
4. Trabajos nacionales sobre el tema
5. Otros artículos que se consideren relevantes.

A cada uno de los participantes se le solicito que realizara una búsqueda de la literatura del tópico específico que selecciono y lo enviara al coordinador para su revisión e inclusión de otros estudios pertinentes, dentro de la búsqueda realizada se solicito que se incluyera los siguientes aspectos:

1. Escribir la estrategia de búsqueda, los términos usados, las fuentes consultadas (MEDLINE, EMBASE, CINAHL, DARE, Cochrane Library, revistas de manera manual, comunicaciones en congresos, otras guías), y el rango de fechas.
2. Los métodos para seleccionar la evidencia, como los criterios utilizados para incluir o excluir las evidencias identificadas por la búsqueda.

A cada persona se le encomendó realizar un escrito inicial para la revisión por parte del coordinador y del grupo que él designó previamente a la realización de la reunión de consenso.

La reunión de consenso se realizó en Girardot se revisaron la mayoría de los tópicos de la guía que tienen controversia, por el sistema de votación se obtuvo consenso en aquellos aspectos en que existió desacuerdo y se definió las recomendaciones.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y DE LAS RECOMENDACIONES

Se usó la clasificación de la evidencia y las recomendaciones mediante los sistemas relacionados en la tabla 1.

Tabla 1. Sistema de clasificación de la evidencia y de las recomendaciones.

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de estudio clínico aleatorizado (ECA), con homogeneidad, es decir, que incluyan estudios con resultados comparables y a misma dirección
A	1b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos)
A	1c	Eficacia demostrada por la practica clínica y no por la experimentación
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección
B	2b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento)
B	2c	Investigación de resultados en salud
B	3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
B	3b	Estudios de casos y controles individuales
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.
Si tenemos un único estudio con intervalo de confianza (IC) amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.		
Estudios de historia natural y pronóstico		
Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, es decir, que incluya estudios con resultados comprobables y en la misma dirección y GPC validadas.
A	1b	Estudios de cohortes individuales con > 80% de seguimiento.
A	1c	Resultados a partir de la efectividad y no de su eficacia demostrada a través de un estudio de cohortes.
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohorte retrospectiva o de sus grupos controles no tratados en un ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
B	2b	Estudio de cohorte retrospectiva o seguimiento de controles no tratados en un ECA, o GPC no validadas.
B	2c	Investigación de resultados en salud
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes de pronóstico de poca calidad.
Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D.		

Continúa página 3.

Continuación de Tabla 1.

Estudios diagnósticos		
Grados de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 1 (alta calidad), con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección y GPC validadas
A	1b	Estudios de cohortes que validen la calidad de una prueba específica, con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba) o a partir de algoritmos de estimulación del pronóstico o de categorización del diagnóstico
A	1c	Pruebas diagnósticas con especificidad tan alta que un resultado positivo confirma el diagnóstico y con sensibilidad tan alta que un resultado negativo descarta el diagnóstico.
B	2a	Revisión sistemática de estudios diagnósticos de nivel 2 (mediana calidad) con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
B	2b	Estudios exploratorios que, a través de p. e. una regresión logística, determinan que factores son significativos, y que sean validados con unos buenos estándares de referencia (independientes de la prueba), o a partir de algoritmos de estimulación del pronóstico o de categorización del diagnóstico, o de validación de muestras separadas.
B	3b	Comparación cegada u objetiva de un espectro una cohorte de pacientes que podría normalmente ser examinado para un determinado trastorno, pero el estándar de referencia no se aplica a todos los pacientes del estudio.
C	4	* Los estándares de referencia no son objetivables, cegados o independientes.
C	4	*Las pruebas positivas y negativas son verificadas usando estándares de referencia diferentes
C	4	* El estudio compara pacientes con un trastorno determinado conocido con pacientes diagnosticados de otra condición
D	5	Opción de expertos sin valoración crítica explícita, ni basada en fisiología, ni en investigación juiciosa ni en los principios fundamentales.

Historia de la hipertensión pulmonar

Rubén Dueñas

Las primeras descripciones clínicas y anatomopatológicas de la enfermedad vascular pulmonar se remontan al siglo XIX, por los doctores Klob⁽¹⁾ y Romberg⁽²⁾, quienes encontraron gran cantidad de colágeno dentro de la pared del vaso.

En el siglo XX se destacan las publicaciones de los doctores Dresdale, en 1951⁽³⁾, en la que describe por primera vez las características clínicas y hemodinámicas de la hipertensión pulmonar y acuñó el término de hipertensión pulmonar primaria. El doctor Wagenvoort, en 1970, hace una descripción anatomopatológica de la hipertensión arterial pulmonar y/o tromboembólica, y propone por primera vez una clasificación basada en los hallazgos anatomopatológicos apoyado en las publicaciones del doctor Wood que plantea como etiología la vasoconstricción secundaria a la hipoxia⁽⁴⁾.

En 1973 la Organización Mundial de la Salud reunió en Ginebra a un grupo de expertos, quienes elaboraron la primera clasificación de la enfermedad vascular pulmonar, diferenciando la arteriopatía pulmonar, de la enfermedad venosa pulmonar y la enfermedad tromboembólica⁽⁵⁾.

A mediados de los 70's y 80's surgen causas nuevas de hipertensión arterial pulmonar, como el consumo de medicamentos para bajar de peso (Aminorex)⁽⁶⁾ y/o la ingesta de aceite de colza contaminado⁽⁷⁾.

En 1980 el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos presentó un registro prospectivo de la hipertensión arterial pulmonar primaria, esfuerzo con el cual se logró conocer las características demográficas, anatomopatológicas, clínicas, hemodinámicas, el mal pronóstico de los pacientes y la necesidad de tratamientos efectivos⁽⁸⁾.

En la última década del siglo XX, se reforzó la necesidad de anticoagular estos pacientes; aparecieron nuevas terapias a los ya conocidos bloqueadores de los canales de calcio como agentes vasodilatadores⁽⁹⁾, la tromboendarterectomía como tratamiento para la enfermedad tromboembólica crónica⁽¹⁰⁾; la septostomía auricular⁽¹¹⁾ y el trasplante de pulmón y corazón –pulmón⁽¹²⁾.

Los doctores von Euler, Bergström, Samuelsson, ganan el premio Nobel de medicina describiendo la prostaciclina⁽¹³⁾, sustancia que se convertiría en el pri-

mer medicamento que mejoraría la supervivencia de los pacientes que padecían de hipertensión pulmonar primaria, como lo describieron los doctores Barts y Rubin en el año de 1996, con el epoprostenol (Flolan)⁽¹⁴⁾, posteriormente han aparecido otras prostaciclinas para el manejo de la hipertensión arterial pulmonar como son: Treprostrinil, Iloprost, Beraprost.

Con los anteriores progresos la Organización Mundial de la Salud organizó el Segundo Congreso Internacional de Hipertensión Arterial Pulmonar en Evian (Francia en el año de 1998, en donde se realizó una nueva clasificación de la hipertensión pulmonar, basada en características fisiopatológicas y clínicas, se abandonaron los términos de hipertensión pulmonar primaria y secundaria y el término de hipertensión pulmonar (HP), se estableció como término general para referirse a diversos trastornos que causan incremento de presión a nivel pulmonar, conceptos que se enfatizaron en el Tercer Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar, realizado en el año 2003 en Venecia⁽¹⁵⁾.

A principios del siglo XXI aparece la endotelina como una de las sustancias que participan en la generación de hipertensión arterial pulmonar y en el año 2001 se aprueba el primer bloqueador no selectivo de los receptores de endotelina (Bosentan)⁽¹⁶⁾; simultáneamente se evidencia que los inhibidores de la fosfodiesterasa como el sildenafil, son útiles para el tratamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar⁽¹⁷⁾.

El estudio y descubrimiento de nuevas vías⁽¹⁸⁾ por biología molecular y celular de la hipertensión arterial pulmonar, como la alteración de los canales de potasio, alteración en el metabolismo de la serotonina, la participación de las metaloproteinasas, citocinas; refuerza el concepto de la importancia de la remodelación vascular en la fisiopatología de la hipertensión arterial y la necesidad de buscar nuevos medicamentos que tengan una mayor acción sobre la apoptosis y proliferación desorganizada de las células endoteliales y musculares de los vasos pulmonares⁽¹⁸⁾.

En el año 2008 se realizó el Cuarto Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar en Dana Point, modificando la definición y manteniendo 5 grupos de HP que comparten características fisiopatológicas comunes, además, se modificó el algoritmo de tratamiento con incorporación de nuevos agentes.

REFERENCIAS

1. Klob J. Endarteritis pulmonalis Deformans. Short pathological – anatomical statement from the pathology Department of Rudolph-Spitale Wochenblatt, Journal of KK association of Doctors in Vienna Year XXI; 8: 1165:357-361.
2. Ronberg E. Ueber sklerose der lungen arterie Dsch Arch Klin Med 1981; 48:197-206.
3. Dresdale DT, Schultz, Mitthom RJ. Primary pulmonary hypertension: I Clinical and hemodynamic study. Am J Med 1951; 11: 686-705.
4. Agenvoort CA, Wagenvoort H. Primary pulmonary hypertension: a pathological study of the lung vessels in 156 classically diagnosed cases. Circulation 1970; 42: 1163-84.
5. Hatano S, Strasser T (eds). Primary pulmonary hypertension. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1975.
6. Abenheim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 335: 609-16.
7. Gomez-Sanchez MA, Mestre de Juan MJ, Gomez Pajuelo C, et al. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome: a clinicopathologic study. Chest 1989; 95: 325-31.
8. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. Ann Intern Med 1987; 107: 216-23.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76-81.
10. Moser KM, Spragg RG, Utley J, Daily PO. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries. Results of thromboendarterectomy in 15 patients. Ann Intern Med 1983; 99: 299-304.
11. Nihill Mr, O'Laughlin Mp, Mullin CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1991; 24: 166-72.
12. Trulock EP. Lung transplantation for primary pulmonary hypertension. Clin Chest Med 2001; 22: 583-93.
13. Vane JR. Adventures and Excursions in Bioassay: The Stepping Stones to prostacyclin. Nobel Lectures, physiology or medicine 1981/1990, Editor in Charge: Tore Frangsmo, World Scientific Publishing, Singapore, 1993.
14. Barts RJ, Rubi LJ, Long WA. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1996; 334: 296-301.
15. Pulmonary arterial Hypertension: Epidemiology, Pathobiology, Assessment and therapy. In: Supplement to the journal of American College of Cardiology, N Galie and LJ Rubin, editor, 2004; 43: 1-90s.
16. Rubin L J, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2002; 346: 896-903.
17. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery early studies and identification as nitric oxide. Nobel Lecture, Physiology or medicine, Elsevier Publishing, Amsterdam, 2000.
18. Humber M, Marrel N W, Archer SL, et al. Cellular and molecular pathobiology of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 13S-24S.

Patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar

Claudio Villaquirán Torres

La hipertensión pulmonar (HP) tradicionalmente ha sido dividida en primaria (actualmente denominada idiopática) y secundaria (debida a otras patologías) ⁽¹⁾. Sin embargo, es claro que muchas de las denominadas como secundarias comparten características histopatológicas (como son la proliferación endotelial, vasoconstricción y trombosis in situ), curso clínico y respuesta al tratamiento similar a la hipertensión pulmonar idiopática. La OMS decide agrupar todas estas entidades en el grupo 1 de la Clasificación de la Hipertensión Pulmonar bajo la denominación de Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) (Tabla 2) ⁽²⁾.

Desde el punto de vista hemodinámico, la hipertensión arterial pulmonar se define como la elevación de la presión arterial media (PAPm) ≥ 25 mmHg, medido durante cateterismo cardiaco derecho.

Tradicionalmente y hasta hace poco, esta elevación en las presiones se atribuyó a un fenómeno «vasoconstrictor», generador a largo plazo de dilatación y disfunción ventricular derecha, manifiesto clínicamente como disnea y limitación progresiva al esfuerzo. Dicha consideración implementó que los agentes inicialmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad fueran vasodilatadores. Con el desarrollo de modelos experimentales y técnicas de biología molecular, sabemos que la vasoconstricción realmente ocurre en una minoría de pacientes ⁽²⁹⁾ y se han encontrado múltiples alteraciones genéticas y de mediadores, que asociadas a unos factores ambientales, permiten la aparición de la enfermedad (Teoría del golpe múltiple).

ALTERACIONES GENÉTICAS

1. Vía del factor de crecimiento transformante β (FGT- β)

El FGT- β constituye una super-familia de receptores involucrados en el adecuado crecimiento, diferenciación y reconocimiento celular, así como la apoptosis. A nivel vascular ejerce sus efectos mediante el receptor de la proteína morfogénica del hueso (BMPR). Existen 2 receptores de la BMPR el tipo 1 y 2 (BMPR-1 y BMPR-2). El BMPR-2 genera la activación del BMPR-1 mediante su fosforilación. El BMPR-1, mediante la interacción con segundos mensajeros (proteínas SMADS) realiza la transducción de señales a nivel nuclear para el control del remodelado y apoptosis

endotelial. Con la mutación del gen que codifica el BMPR-2 (localizada en el cromosoma 2q33), la inhibición del remodelado se vuelve potenciador del mismo y el efecto pro-apoptótico se atenúa ⁽⁴⁻⁵⁾. Esta mutación se presenta en 10%-20% de los casos de hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI), más de 70% de las formas hereditarias y $>9\%$ de los casos asociados a uso de fenfluramina ⁽³⁾. El que dichas alteraciones estén presentes sólo en 10%-20% de aquellos con HAPI indica que para el desarrollo de la enfermedad se requiere, además, de la carga genética, una confluencia de factores asociados adicionales.

Los pacientes con telangiectasia heredo-familiar hemorrágica (Síndrome de Osler-Weber-Rendú) cursan con hipertensión arterial pulmonar, y presentan una mutación de otro receptor miembro de la familia del FGT- β , denominado *ALK1* (*activin-like-kinasa*). Al igual que con la mutación del BMPR-2, existe una alteración en la inhibición de la proliferación endotelial y la apoptosis mediada por las SMADS ⁽⁶⁾.

2. Vía serotoninérgica

La serotonina actúa como estímulo para la proliferación del músculo liso vascular endotelial en modelos experimentales ⁽⁷⁾. La mutación del gen del transportador de la serotonina (5-HTT) genera incremento de este efecto a nivel de las células musculares lisas vasculares, con una prevalencia mayor en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática comparado con controles ⁽⁸⁾.

Por su parte, la hipoxia es inductora de incremento del receptor de serotonina 5-HT2B, con un aumento de la sensibilidad a la misma y estímulo de proliferación de células musculares lisas y remodelado vascular.

Los anorexígenos, entre estos el metabolito activo de la dexfenfluramina denominado nor-dexfenfluramina, son agonistas de este receptor y provocan HAP mediada por esta vía.

IMBALANCE ENTRE AGENTES MODULADORES VASCULARES

El tono vascular pulmonar se encuentra regulado por el equilibrio de diferentes mediadores. En el paciente con HAP existe un desbalance a favor de aquellos agentes vasoconstrictores e inductores del remodelado vascular pulmonar. La administración de algunos de estos agentes vasodilatadores demostró mejoría hemodi-

námica y modificación del curso de la enfermedad. El bloqueo de algunos de los vasoconstrictores evidenció igual efecto y juntos fueron las primeras aproximaciones terapéuticas para el manejo de la patología. Aunque muchos de estas pueden estar presentes, es importante recordar que dichas alteraciones sólo repercutirán en el desarrollo de la enfermedad en un huésped suscepti-

ble, con una carga genética y la exposición a ciertos elementos ambientales.

Prostaciclina

Como producto del ácido araquidónico, mediante la vía de la ciclo-oxigenasa, la prostaciclina tiene efecto

Tabla 2. Clasificación de la OMS Hipertensión Pulmonar, Dana Point, 2008

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> Idiopática Hereditaria <ul style="list-style-type: none"> - BMPR2 - ALK-1 - Endogлина con o sin 5HHT - Desconocida Inducida por drogas y toxinas Asociada: <ul style="list-style-type: none"> Enfermedad colágeno-vascular VIH Hipertensión portal Corto-circuitos pulmonares-sistémicos Esquistosomiasis Anemia hemolítica crónica Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
Grupo1' Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o Hemangiomas Capilar Pulmonar
Grupo 2. Hipertensión pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda
<ul style="list-style-type: none"> Disfunción sistólica Disfunción diastólica Valvulopatías
Grupo 3. Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar o hipoxia
<ul style="list-style-type: none"> Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Enfermedad pulmonar intersticial Desordenes respiratorios durante el sueño Exposición crónica a la altura Anormalidades del desarrollo
Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Grupo 5. Hipertensión pulmonar de causa desconocida o multifactorial
<ul style="list-style-type: none"> Desordenes hematológicos, síndrome mieloproliferativo, esplenectomía Vasculitis sistémica: sarcoidosis, enfermedad de langerhans, neurofibromatosis Trastornos metabólicos: depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos Otras enfermedades cardíacas congénitas diferentes de corto circuitos pulmonar-sistémicos Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, IRC hemodialisis

vasodilatador, estimulando el AMPc; es también antiagregante plaquetario, anti-inflamatorio y proapoptótico⁽⁹⁾. Se ha encontrado que existe una disminución en las concentraciones de ésta en pacientes con HAP, en parte por disminución en su producción (inhibición de la prostaciclina-sintetasa), e incremento en su eliminación, como se evidencia por altas concentraciones urinarias de sus metabolitos como el 6-keto.prostaciclina F_{2a} , inclinando la balanza a favor del tromboxano⁽¹⁰⁾.

Tromboxano A_2

Al igual que la prostaciclina, es metabolito del ácido araquidónico y a favor del cual se inclina la balanza en los pacientes con HAP. Posee efecto vasoconstrictor, promotor del remodelado y la proliferación endotelial e inhibición de la apoptosis. Su síntesis se encuentra incrementada, encontrando niveles altos de tromboxano B_2 , su metabolito activo⁽¹⁰⁾.

Endotelina (ET)

La endotelina es un potente agente vasoconstrictor, inductor del remodelado vascular mediante la proliferación de células endoteliales y musculares lisas, así como la activación de fibroblastos y depósito de matriz colágena⁽¹¹⁾. Esta proteína de 21 aminoácidos, se sintetiza de forma inactiva, (pre-proET), fundamentalmente por las células endoteliales y en menor grado en las células musculares lisas vasculares y fibroblastos. Tiene 3 isoformas (ET-1, ET-2 y ET-3), de las cuales la ET-1 es la más importante y fisiopatológicamente involucrada ya que existe incremento de sus niveles séricos en pacientes con HAP⁽¹²⁾. Ejerce sus efectos mediante sus receptores, denominados A y B (ET_A, ET_B)⁽¹³⁾. La distribución de los ET_A es principalmente a nivel del músculo liso vascular, mientras que los ET_B están distribuidos tanto a nivel del músculo liso vascular como a nivel endotelial. El estímulo de los ET_A media los efectos previamente descritos, mientras que se considera que el estímulo del ET_B genera vasodilatación (aparentemente por liberación de óxido nítrico y prostaciclina). El bloqueo selectivo del receptor A permite bloquear los efectos indeseables, manteniendo los del receptor B; sin embargo, se ha demostrado que en condiciones patológicas el ET_B contribuye al efecto vasoconstrictor, por lo cual un bloqueo dual podría ser más efectivo que un bloqueo selectivo.

Óxido nítrico (ON)

El ON constituye un potente agente vasodilatador endotelial, inhibidor de la agregación plaquetaria y de la proliferación del músculo liso vascular. El ON es producido en base a la L-arginina por la óxido nítrico sintetasa. Existen 3 isoformas de la óxido nítrico sintetasa (ONS): neuronal (ONS1), inducible (ONS2) y

endotelial (ONS3). A nivel vascular, genera sus efectos mediante una serie de segundos mensajeros, convirtiendo el GTP en GMP cíclico (GMPc), en presencia de la guanilato ciclasa soluble. El GMPc fosforila una proteína-cinasa dependiente y causa una disminución en la concentración citosólica de calcio, produciendo vasodilatación. El GMPc es hidrolizado por las fosfodiesterasas. En pacientes con hipertensión pulmonar se encuentra una disminución en la síntesis del NO, por disminución de la NOS, e incremento de la degradación de los segundos mensajeros (GMPc) por parte de las fosfodiesterasas⁽¹⁴⁾.

Serotonina

La serotonina tiene efecto vasoconstrictor y promotor de la hipertrofia e hiperplasia de las células vasculares lisas⁽¹⁵⁾. En pacientes con HAPI se han encontrado niveles elevados de serotonina en plasma⁽¹⁶⁾. En pacientes con alteración plaquetaria para el almacenamiento de serotonina, también se ha descrito el desarrollo de HAP⁽¹⁷⁾. Los pacientes con ingesta de supresores del apetito, como la dexfenfluramina, desarrollan HAP debido a que ésta induce un incremento de la liberación plaquetaria de serotonina y disminución de su recaptación, con los efectos hemodinámicos descritos. Pacientes con mutaciones en el gen transportador de la serotonina (5HTT) y del receptor (5HT2B) desarrollan hipertensión pulmonar. Sin embargo, no es claro por qué, medicamentos como los antidepresivos inhibidores de la re-captación de serotonina no inducen el desarrollo de HAP.

Adrenomedulina

Posee efecto vasodilatador en la circulación pulmonar, mediante la producción de AMPc. Es sintetizada de forma extramedular por varias poblaciones celulares, a nivel pulmonar, donde ocupa un papel clave en la homeostasis, pues aparte de la vasodilatación inhibe la proliferación y migración de las células musculares lisas⁽¹⁸⁾. En pacientes con hipertensión pulmonar, los niveles de adrenomedulina se encuentran elevados, como marcador por alteración de la homeostasis, más que como factor causal.

Peptido intestinal vasoactivo

A nivel vascular pulmonar es un potente vasodilatador por la vía del GMPc, inhibidor de la agregación plaquetaria, y del remodelado vascular, con propiedades anti-inflamatorias y pro-apoptóticas⁽¹⁹⁾. Sus niveles se encuentran disminuidos en pacientes con hipertensión pulmonar.

Factor de crecimiento endotelial vascular

Expresado en altos niveles a nivel pulmonar, es el principal inductor de crecimiento de las células endoteliales. Es fundamental para el desarrollo pulmonar y el mantenimiento funcional del pulmón adulto y para la sobrevivencia de las células endoteliales ⁽²⁰⁾. Ejerce sus efectos mediante el receptor, generando incremento de la ONS endotelial y aumento en la producción de prostaciclina ⁽²⁰⁾. Su concentración se encuentra aumentada en las lesiones plexiformes, tanto en HAPI como en las formas asociadas de PAH, y parece ser inducida por la hipoxia.

Factor de crecimiento derivado de plaquetas

Actúa como mitógeno y quimiotáctico de las células musculares lisas vasculares, induciendo remodelado vascular e HAP ⁽²¹⁾, efecto revertido en modelos experimentales de HAP por un antagonista de su receptor, como el imatinib.

FACTORES AMBIENTALES

Hipoxia

A nivel periférico la hipoxia resulta en vasodilatación, mientras que a nivel de la circulación pulmonar induce vasoconstricción. En la respuesta aguda a la hipoxia, se genera un bloqueo de los canales de potasio e incremento de las concentraciones de calcio citoplasmático, causando despolarización de las células musculares y vasoconstricción ⁽²²⁾. Mediadores como la endotelina y la serotonina también están involucrados. Cuando la hipoxia es crónica, se desarrollan cambios a nivel de las células musculares lisas endoteliales, con proliferación de estas, migración y aumento del tono vascular pulmonar, también depósito de matriz colágena y, a largo plazo, hipertensión pulmonar.

Anorexígenos

El uso de agentes supresores del apetito, como aminorex fumarato, fue identificado como causante de una epidemia de HAP en los años sesenta ⁽²³⁾. Medicamentos posteriores, en los años ochenta, con fenfluramina y dexfenfluramina, también fueron asociados con el desarrollo de HAP ⁽²⁴⁾. El desarrollo de la enfermedad parece ser dependiente de la duración de la utilización del medicamento, aunque los efectos hemodinámicos de elevación de la presión pulmonar ocurren tempranamente.

Psicoestimulantes

La utilización de estimulantes del sistema nervioso central, como meta-anfetaminas y cocaína, ha sido relacionado con el desarrollo de HAP. En necropsias de consumidores de cocaína se encontró incremento de capa muscular de la media ⁽²⁵⁾. La causa y el mecanismo involucrado son desconocidos.

Existen otras aproximaciones al origen de la enfermedad, siendo comparada, por su comportamiento, con la enfermedad neoplásica, la enfermedad degenerativa y la enfermedad inflamatoria.

El modelo de enfermedad neoplásica se basa en la presencia de una proliferación monoclonal de células endoteliales, las cuales evitan los procesos de control de crecimiento y diferenciación así como de muerte celular programada, y que darían lugar a la lesión plexiforme. Este crecimiento celular es favorecido por la producción autónoma de mediadores, que perpetúan el proceso, y con la expresión de ciertos marcadores presentes en otras neoplasias ⁽²⁶⁾.

El modelo de enfermedad degenerativa propone el daño y alteración en la reparación de las células endoteliales y pérdida de la microvasculatura, que daría lugar a la proliferación celular inapropiada como intento de compensación ⁽²⁷⁾. La utilización de células progenitoras medulares evidencia mejoría hemodinámica y de la tolerancia al esfuerzo ⁽²⁸⁾, reforzando esta teoría.

El modelo de enfermedad inflamatoria plantea que la hipertensión arterial pulmonar se encuentra asociada con patologías sistémicas, ya sea de origen autoinmune o viral (escleroderma e infección por VIH), el cual compromete la circulación pulmonar y donde se encuentra infiltración celular, partículas virales, y aumento de mediadores inflamatorios ⁽²⁷⁾.

REFERENCIAS

1. Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension: an overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001; 22: 509-15.
2. 3rd World Symposium on Pulmonary Hypertension, Dana Point, EU. 2008.
3. 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(Suppl 1): 33S-39S.
4. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348: 500-9.
5. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345 :367-71.
6. Abdalla SA, Gallione CJ, Barst RJ, et al. Primary pulmonary hypertension in families with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2004; 23: 373-7.

7. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both Hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994; 266: L46-L52.
8. Eddahibi S, Humbert M, Fadel E, et al. Serotonin transporter overexpression is responsible for pulmonary artery smooth muscle hyperplasia in primary pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2001; 108: 1141-50.
9. Gerber JG, Voelkel N, Nies AS, McMurtry IF, Reeves JT. Moderation of hypoxic vasoconstriction by infused arachidonic acid: role of PGI₂. *J Appl Physiol* 1980; 49: 107-12.
10. 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.
11. Hassoun PM, Thappa V, Landman MJ, Fanburg BL. Endothelin 1 mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proc Soc Exp Biol Med* 1992; 199: 165-70.
12. 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: 1732-9.
13. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, Polak JM, Yacoub MH, Morrell NW, and Wharton J. ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 398-405.
14. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21.
15. Lee SL, Wang WW, Lanzillo JJ, Fanburg BL. Serotonin produces both hyperplasia and hypertrophy of bovine pulmonary artery smooth muscle cells in culture. *Am J Physiol* 1994; 266: L46-L52.
16. Herve P, Launay JM, Scrobohaci ML, et al. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *Am J Med* 1995; 99: 249-54.
17. Herve P, Drouet L, Dosquet C, et al. Primary pulmonary hypertension in a patient with a familial platelet storage pool disease: role of serotonin. *Am J Med* 1990; 89: 117-20.
18. Nagaya N and Kangawa K. Adrenomedullin in the treatment of pulmonary hypertension. *Peptides* 2004; 25: 2013-8.
19. Said SI and Dickman KG. Pathways of inflammation and cell death in the lung: modulation by vasoactive intestinal peptide. *Regul Pept* 2002 93: 21-9.
20. Voelkel NF, Vandivier RW, and Tuder RM. Vascular endothelial growth factor in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: L209-L221.
21. Yu Y, Sweeney M, Zhang S, Platoshyn O, Landsberg J, Rothman A, Yuan JX. PDGF stimulates pulmonary vascular smooth muscle cell proliferation by upregulating TRPC6 expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003; 284: C316-C330.
22. Sweeney M, Yuan JX. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: role of voltage-gated potassium channels. *Respir Res* 2000; 1: 40-8.
23. Gurtner HP. Aminorex and pulmonary hypertension: a review. *Cor Vasa* 1985; 27: 160-71
24. Simonneau G, Fartoukh M, Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Herve P. Primary pulmonary hypertension associated with the use of fenfluramines derivatives. *Chest* 1998; 114(Suppl 3): 195S-199S.
25. Murray RJ, Smialek JE, Golle M, Albin RJ. Pulmonary artery medial hypertrophy in cocaine users without foreign particle microembolization. *Chest* 1989; 96: 1050-3.
26. Voelkel et al. The Cancer Paradigm of Severe Pulmonary Arterial Hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 558-64.
27. Rabinovitch et al. Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2008; 118: 1486-95.
28. Wang et al. Transplantation of Autologous Endothelial Progenitor Cells May Be Beneficial in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1566-71.

Aproximación al diagnóstico clínico de hipertensión pulmonar

Signos y síntomas

Alejandro Londoño

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de HP, temprano y oportuno, con el conocimiento fisiopatológico de lo que está ocurriendo en un paciente dado, es muy importante porque ayudará a elegir la mejor opción terapéutica para cada paciente. Un paciente con HP secundaria o asociada a una enfermedad pulmonar previa como la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), o la Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa (EPID), requiere un manejo diferente al paciente con HAPI y, por estas razones, la clasificación adecuada de la HP y el conocimiento del mecanismo de la misma es primordial, porque los tratamientos pueden variar de manera muy considerable.

Al ser la HP un reto diagnóstico, encaminado a descartar que sea secundaria o idiopática, la clínica sola (historia clínica y examen físico), no es capaz de hacer la diferencia y se requiere de otros métodos diagnósticos, que progresan en complejidad de acuerdo al diagnóstico final ^(1,2).

SÍNTOMAS: HISTORIA CLÍNICA

Aunque la HP puede ser encontrada y diagnosticada incidentalmente en un chequeo por causa ajena a la misma, la alta sospecha clínica del médico se constituye en un elemento crítico para la aproximación al diagnóstico, porque los síntomas no son específicos. Esta sospecha clínica, se aumenta con los datos obtenidos de la historia del paciente o de los signos hallados en el examen físico.

La disnea de esfuerzo es el síntoma más común de la HP ⁽³⁾, sin embargo no es específico. Otros síntomas no específicos de la HP son: fatiga, debilidad descrita como falta de energía) y síncope. Algunos pacientes no hacen síncope, si no síntomas previos al síncope, condición esta que se conoce como evento cercano al síncope y en algunas partes pre-síncope. Es importante resaltar que la disnea a veces no es percibida por algunos pacientes y esto hace que el diagnóstico sea retardado.

Hay estudios ⁽³⁾ que mostraron que entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, transcurrieron aproxima-

madamente dos años. Esto puede ser una mezcla de baja percepción de la disnea por parte del paciente y de baja percepción por parte del médico para sospechar la enfermedad o para atribuir la queja a otra condición más común.

Otro problema serio es que los síntomas no se manifiestan hasta que la resistencia vascular pulmonar, esté significativamente elevada, lo que ocurre en ocasiones, varios años después de elevarse la presión en la arteria pulmonar ⁽⁴⁾.

Con respecto a la disnea (y/o fatiga), en la presencia de otros síntomas o signos de enfermedad del tejido conectivo, como en el caso de la variante CREST de la Escleroderma (calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasias) o del lupus eritematoso sistémico o la enfermedad mixta del tejido conectivo, sugiere HP asociada a enfermedad del tejido conectivo. Algunos pacientes con HPAI pueden experimentar síntomas de fenómeno de Raynaud, sin otros síntomas de enfermedad del tejido conectivo ⁽⁵⁾.

En nuestro medio no conocemos la frecuencia del uso de anorexígenos y su relación con el desarrollo de HP. En Estados Unidos de Norteamérica, la exposición a derivados de la fenfluramina en presencia de signos y síntomas de HP sugería que la misma fuese inducida por el medicamento. El riesgo para desarrollar HP se aumenta 23 veces ⁽⁶⁾. A su vez, lo mismo sucede cuando un paciente sintomático, tiene la serología para el VIH reactiva, se asume que la HP sea por el SIDA ^(6,7) si no existe otra causa aparente.

La historia familiar de HP ayuda a identificar posibles miembros enfermos en la misma familia hasta en un 25% de los casos ⁽⁹⁾.

La tabla 3 muestra los factores de riesgo asociados.

SIGNOS: EXAMEN FÍSICO

Los hallazgos al examen físico de los pacientes con HP son inespecíficos y varían de paciente a paciente. El hallazgo físico más temprano y más común es la acentuación a la auscultación del componente

Tabla 3. Factores de riesgo y condiciones que se asocian a HP, de acuerdo al peso de las probabilidades (11).

A. Drogas y toxinas	B. Demografía y condiciones médicas
1. Definitivo <ul style="list-style-type: none"> - Aminorex - Fenfluramina - Dexfenfluramina - Aceite tóxico (semilla colza) 	1. Definitivo <ul style="list-style-type: none"> - Sexo 2. Posible <ul style="list-style-type: none"> - Embarazo - Hipertensión sistémica
2. Muy probable <ul style="list-style-type: none"> - Anfetaminas - L-triptofano 	3. Improbable <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad
3. Posible <ul style="list-style-type: none"> - Meta-anfetaminas - Cocaína - Agentes quimioterapéuticos 	C. Enfermedades
4. Improbable <ul style="list-style-type: none"> - Antidepresivos - Contraceptivos orales - Estrógenos - Tabaquismo 	1. Definitivo <ul style="list-style-type: none"> - Infección por VIH 2. Muy probable <ul style="list-style-type: none"> - Hipertensión portal / enfermedad hepática - Enfermedad tejido conectivo - Cortocircuito sistémico-pulmonar congénito 3. Posible <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades de la tiroides

pulmonar del 2° ruido cardiaco, conocido como S2. El S2 reforzado en los pacientes con HP, resulta del cierre violento de la válvula pulmonar, como respuesta a una presión diastólica elevada en la arteria pulmonar.

En los pacientes con HP, el S2 está aumentado en intensidad, cuando se le compara con el sonido de cierre de la válvula aórtica⁽³⁾. Ocasionalmente, este segundo ruido pulmonar es palpable, debido a la sobrecarga de presión

La mayoría de los pacientes desarrollan algún grado de regurgitación tricuspídea por la sobrecarga de presión del ventrículo derecho. Pero hay pacientes que no se les logra escuchar ningún soplo de insuficiencia tricuspídea, e inclusive, puede que ni la ecocardiografía transtorácica la pueda detectar.

El soplo de insuficiencia pulmonar (Soplo de Graham Steell) puede estar presente, aunque su presencia no significa necesariamente que el estado clínico sea peor o mejor. La presión venosa en la vena yugular puede estar elevada en presencia de sobrecarga de volumen y/o de falla del ventrículo derecho y se pueden hacer manifiestas las ondas V grandes, en presencia de insuficiencia tricuspídea.

El paciente con HP puede tener hepatomegalia, ocasionalmente con pulsaciones que se sienten en el

reborde hepático, relacionadas a la presencia de insuficiencia tricuspídea.

La ascitis es otro de los signos presentes en los pacientes que se presentan con falla ventricular derecha, aún en ausencia de otras manifestaciones de retención de líquido en la periferia.

El examen pulmonar en la mayoría de los pacientes con HP es normal y su valor es limitado para tratar de confirmar la HP. Sin embargo, puede ser útil al excluir o aclarar otras causas de HP como enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma y por supuesto la ICC con o sin edema pulmonar.

El edema de miembros inferiores con signo de fovea positivo y los cambios que sugieren estasis venosa pueden estar presentes en los pacientes con HP. En los pacientes con enfermedades del tejido conectivo (ETC), tipo escleroderma, puede encontrarse engrosamiento de la piel, esclerodactilia, telangiectasias, y úlceras en los dedos relacionadas al fenómeno de Raynaud.

REFERENCIAS

- Galie N, Rubin LJ. New insights into a challenging disease. A review of the Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1S.

2. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 7S–10S.
3. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216–23.
4. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352:719–25.
5. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-7.
6. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89:2722–7.
7. de Chadarevian JP, Lischner HW, Karmazin N, et al. Pulmonary hypertension and HIV infection: New observations and review of the syndrome. *Mod Pathol* 1994; 7:685–9.
8. Abenhaim L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. International Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 335:609–16.
9. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF-family. *J Med Genet* 2000; 37:741–5.
10. Loyd JE, Butler MG, Froud TM, et al. Genetic anticipation and abnormal gender ratio at birth in familial primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:93–7.
11. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:5S–12S.

Pruebas de función pulmonar en la hipertensión pulmonar

Mauricio González

Las pruebas de función pulmonar (PFP) hacen parte de la valoración inicial de todos los pacientes con hipertensión pulmonar (HP). Su utilidad es la de excluir o determinar la presencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, de la vía aérea o alteraciones en la ventilación alveolar como causantes de la hipertensión pulmonar.

ESPIROMETRÍA Y VOLÚMENES PULMONARES

Tanto la espirometría como los volúmenes pulmonares son normales en la mayoría de pacientes con HP, pero se puede encontrar disminución de la capacidad vital forzada (CVF) y de la capacidad pulmonar total (CPT). En hipertensión pulmonar primaria se ha descrito hasta en un 20% de los casos, disminución de la CPT y hasta en un 50%, disminución de la CVF. La relación VEF_1/CVF en estos pacientes es usualmente normal, descartando obstrucción⁽¹⁻⁴⁾ mostrando un patrón restrictivo.

CAPACIDAD DE DIFUSIÓN DE MONÓXIDO DE CARBONO (DLCO)

Es el parámetro que usualmente se encuentra más afectado en los pacientes con HP. Usualmente se encuentra una disminución leve a moderada (60% a 80% del valor predicho)⁽¹⁻⁵⁾.

No hay una adecuada correlación entre la DLCO y el grado de hipertensión, pero sí entre la difusión y el consumo de oxígeno pico y la clase funcional. En el caso particular de la esclerosis sistémica, la disminución severa de la DLCO (<45%-55% del valor predicho) es un factor pronóstico para desarrollo posterior de HP. A diferencia de otras causas de HP, en esclerosis sistémica, la disminución de la DLCO se correlaciona inversamente con la presión pulmonar medida en forma invasiva. Comparados con los pacientes con esclerodermia limitada, los pacientes con CREST tienen DLCO y capacidad vital más bajas⁽⁶⁻¹¹⁾.

GASES ARTERIALES Y GASES ESPIRADOS

Aunque los gases arteriales en reposo pueden ser normales, es frecuente encontrar hipoxemia leve a

moderada y aumento de la $P(A-a)O_2$, debido al trastorno V/Q y la desaturación venosa, por el bajo gasto cardiaco. Estas anomalías pueden aumentar durante el ejercicio. La hipoxemia es usualmente leve a moderada, siendo severa cuando hay cortocircuitos intracardiacos o intrapulmonares. Es frecuente la presencia de hipocapnia debido al trastorno ventilación-perfusión y la hiperventilación alveolar identificada en estos pacientes^(1,3,12). Niveles aumentados de la $PaCO_2$ sugieren hipoventilación alveolar, la cual debe ser estudiada.

En estudio con muy pocos pacientes se describió la presencia de hipoxemia nocturna hasta en un 75% de pacientes con HP, sin presencia de apneas, lo cual debe ser tenido en cuenta en la evaluación de estos pacientes⁽¹³⁾.

RECOMENDACIONES

1. En todos los pacientes en estudio de HP se deben realizar espirometría, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono y gases arteriales, para excluir o categorizar la presencia de enfermedad pulmonar o de trastornos de la ventilación.

2. En pacientes con esclerosis sistémica se sugiere seguimiento periódico, con DLCO, para la detección de HP.

- Grado de recomendación A.

- Nivel de evidencia 1C (eficacia demostrada en la práctica clínica).

REFERENCIAS

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2): 216-23.
2. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(6): 1028-35.
3. Escribano P, Gómez-Sánchez MA, Díaz de Atauri MJ. Lung function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 308-4.
4. Nikos Gazetopoulos I, Nikos Salonikides 2, Hywel Davies. Cardiopulmonary function in patients with pulmonary hypertension. *British Heart Journal* 1974 ;36: 19-28.

5. Burgess JH. Pulmonary diffusing capacity in disorders of the pulmonary circulation. *Circulation* 1974; 49(3): 541-50.
6. Steenhuis, LH, Groen, HJ, Koeter, GH, et al. Diffusion capacity and haemodynamics in primary and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 16: 276-81.
7. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(7): 765-70.
8. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29(4): 515-24.
9. Mukerjee D, St George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004 43(4): 461-6.
10. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, Wells AU, Black CM, Bois RM. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36(2): 239-43.
11. Scorza R, Caronni M, Bazzi S, Nador F, Beretta L, Antonioli R, et al. Post-menopause is the main risk factor for developing isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966: 238-46.
12. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO2 abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127(5): 1637-46.
13. Rafanan, AL, Golish, JA, Dinner, DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 894-9.

Ecocardiograma en hipertensión pulmonar

Ricardo Bohórquez R.

La detección y graduación de la hipertensión pulmonar (HP) por medio de ecocardiografía con su posterior confirmación por métodos como el cateterismo derecho sigue siendo una herramienta de gran utilidad clínica no solo como estrategia diagnóstica sino como alternativa para validar respuesta terapéutica y establecer pronóstico ^(1,2).

Tradicionalmente, desde el punto de vista hemodinámico se define HP con la presencia de presión pulmonar arterial media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo ⁽³⁾.

Según recomendaciones de diferentes guías de práctica clínica basadas en evidencia, se debe realizar ecocardiograma Doppler ante la sospecha de HP buscando establecer valores de presión arterial pulmonar (PAP) y determinar la presencia de anomalías asociadas a HP tales como crecimiento auricular derecho, crecimiento ventricular derecho, derrame pericárdico, disfunción ventricular izquierda sistólica y/o diastólica, dilatación cavidades izquierdas y enfermedades valvulares asociadas con lo cual podríamos postular el diagnóstico de HP secundaria con cambios significativos en el enfoque diagnóstico y terapéutico. Modalidades complementarias de ecocardiografía como

eco de contraste podrían permitir optimizar la detección de cortocircuitos y eco de ejercicio que permitiría predecir y detectar el riesgo de desarrollo futuro de HP en pacientes en riesgo o susceptibles de desarrollarla y una vez detectada valorar evolución y postular pronóstico ⁽⁴⁻¹¹⁾.

Como se describe en la tabla 4, el análisis ecocardiográfico permite determinaciones cualitativas y mediciones hemodinámicas cuantitativas aplicables en el proceso diagnóstico de la HP ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Como indican McLaughlin y colaboradores en el recientemente publicado *Task Force* de HP (15). Ante la sospecha de HP basada en la historia clínica (HC), determinación de factores de riesgo y examen físico, el examen apropiado a seguir debe ser el ecocardiograma. El ecocardiograma Doppler ofrece simultáneamente la estimación de la presión sistólica del ventrículo derecho (PSVD), determina secuelas funcionales y estructurales de la HP e identifica posibles causas potenciales de HP como las que se describen en la Tabla 5 ^(16,17).

Desde la valoración inicial con el ecocardiograma modo M se pueden encontrar hallazgos sugestivos de HP siendo los más característicos la ausencia de onda

Tabla 4. Medidas ecocardiográficas utilizadas en HP.

Determinaciones cualitativas

- Dilatación auricular y ventricular derecha
- Hipertrofia ventricular derecha
- Ventrículo izquierdo en forma de D con aplanamiento septum interventricular en sístole
- Índice de excentricidad
- Disminución o ausencia de onda atrial, «a» en válvula pulmonar
- Cierre temprano o muesca mesosistólica en válvula pulmonar
- Evaluación vena cava inferior (VCI)
- Derrame pericárdico

Determinaciones hemodinámicas

- Velocidad de regurgitación tricuspídea
- Velocidad de regurgitación pulmonar
- Tiempo de aceleración del flujo en tracto de salida ventrículo derecho
- Tiempo de eyección ventricular derecho
- Índice de desempeño ventricular derecho (Tei)
- Función ventricular derecha en eje largo (TAPSE)
- Tiempo de desaceleración mesosistólica en eyección del ventrículo derecho

«a», aplanamiento de fase diastólica e imagen en W sistólica a nivel de plano valvular pulmonar⁽¹⁸⁾. La valoración ecocardiográfica se continúa con el análisis bidimensional (2D) teniendo como objetivo la detección de signos indirectos de sobrecarga de presión claramente identificables como dilatación de cavidades derechas e hipertrofia ventricular derecha, disfunción sistólica del VD. Estos hallazgos frecuentemente y en relación directa con la severidad y cronicidad se asocian a aplanamiento sistólico del *septum* interventricular el cual cambia su relación de espesor con respecto a la pared posterior del ventrículo izquierdo (VI) siendo esta (> 1). En casos de sobrecarga significativa, el VI sufre variación en su forma y se aprecia fácilmente el aspecto de VI en forma de «D» con impacto desfavorable en volumen diastólico y sistólico preservando función sistólica global. Ocasionalmente se ha descrito derrame pericárdico y prolapso mitral en pacientes con HP.

El ecocardiograma Doppler sirve para el cálculo de diferentes variables hemodinámicas, presión sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar⁽¹⁹⁾. Se han descrito tres patrones de flujo Doppler en la arteria pulmonar: Tipo I – Normal, Tipo II – Con muesca en

protosístole y Tipo III con muesca en mesosístole. De acuerdo con las diferentes guías de práctica clínica, cuando se sospecha HP se debe practicar ecocardiograma y dirigir este método a la determinación y detección de las mediciones que conllevan a la estimación de la PAP. El paso fundamental para cuantificar la PAP por ecocardiografía Doppler consiste en buscar y determinar la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) y, partiendo de esta medida, estimar la presión sistólica de arteria pulmonar (PAPs). Cuando el ecocardiograma es técnicamente adecuado y en ausencia de estenosis pulmonar la ecocardiografía Doppler permite una medición precisa de la regurgitación tricuspídea (RT) y de la velocidad a nivel del tracto de salida del VD, mediciones que han demostrado adecuada correlación con determinaciones directas de PAPs y presión arterial pulmonar media⁽²⁰⁾.

Las mediciones básicas del ecocardiograma se toman en proyecciones paraesternal, apical y subcostal y siempre se deben integrar con velocidades de flujo y con el trazado electrocardiográfico simultáneo. En la tabla 6 se describen las fórmulas y mediciones fundamentales que están implícitas en la estimación de la presión pulmonar⁽²¹⁻²³⁾.

Tabla 5. Causas de HP identificadas por ecocardiografía.

Condiciones predisponentes a HP

- Enfermedades valvulares congénitas o adquiridas
- Disfunción sistólica ventricular izquierda
- Deterioro de función diastólica ventricular izquierda
- Otras lesiones obstructivas (coartación, estenosis aórtica supra-avalvular, membrana subaórtica)
- Enfermedades congénitas con cortocircuito asociado
- Embolismo pulmonar
- Trombosis o estenosis de venas pulmonares

Hallazgos que sugieren entidades específicas

- Lesiones valvulares asociadas a (LES o anorexígenos)
- Cortocircuitos intrapulmonares
- Velocidad de regurgitación pulmonar
- Derrame pericárdico

Tabla 6. Determinación no invasiva de presión pulmonar con ecocardiografía doppler.

PAPs

$$\text{PAPs} = 4 \times \text{velocidad pico RT}^2 + \text{presión aurícula derecha (AD)}$$

PAPm

$$\text{PAPm} = 79 - 0,45 (\text{Tiempo aceleración Tracto salida VD})$$

$$\text{PAPm} = 4 \times \text{velocidad pico regurgitación pulmonar}^2$$

$$\text{PAPm} = 0.65 \text{ PSAP} + 0.55 \text{ mmHg}$$

PPFD

$$\text{PPFD} = 4 \times (\text{velocidad fin diástole pulmonar})^2 + \text{presión AD}$$

VELOCIDAD DE REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA (VRT)

Para determinar la RT generalmente se utiliza el ecocardiograma bidimensional en proyecciones apical, paraesternal y subcostal seleccionando la proyección que ofrezca el mejor espectro. El procedimiento se inicia localizando e identificando la presencia de insuficiencia tricuspídea con el Doppler pulsado (DP) y Doppler color. El volumen muestra del DP se localiza en la aurícula derecha y se desplaza hacia y desde la válvula tricúspide. Una vez se documenta la insuficiencia tricuspídea se cambia el registro a sistema de Doppler de onda continua (DC) para detectar y cuantificar la velocidad máxima en el *jet* de regurgitación. Para evitar subestimar la velocidad máxima, el ángulo de incidencia entre haz de ultrasonido y el *jet* de regurgitación debe ser lo más cercano a cero posible. En pacientes con inadecuada señal de regurgitación tricuspídea o de difícil medición por las características físicas del chorro de regurgitación se puede complementar la técnica con diferentes agentes de contraste como solución salina agitada o empleando medios comerciales de contraste que utilicen soluciones de albúmina sonicada. Estos métodos facilitan una intensificación significativa de la señal, permitiendo un registro adecuado de la velocidad de la VRT⁽²⁴⁻²⁸⁾.

Para calcular el gradiente sistólico transtricuspídeo se utiliza la ecuación de Bernoulli simplificada por Hatle y Angelsen⁽¹⁹⁾ $4V^2$ (donde V es la velocidad máxima de regurgitación en m/s). Al sumar la presión auricular derecha al valor obtenido de gradiente tricuspídeo se obtiene el valor de presión sistólica del VD, la cual en ausencia de estenosis pulmonar debe ser igual a la presión sistólica de la arteria pulmonar. El coeficiente de correlación entre el gradiente de aurícula derecha y ventrículo derecho medido por Doppler y por cateterismo cardiaco es de 0,976.

Teóricamente es posible calcular la PAPm partiendo de la PAPs, utilizando la siguiente ecuación (PAPm = 0,61 x PAPs + 2 mm Hg)^(29,30). Teniendo en cuenta esta información se podría asumir que el uso del Doppler permitiría aplicar la definición de HP como PAPm \geq 25 mm Hg.

Desafortunadamente, a pesar de la fuerte correlación demostrada entre la velocidad de regurgitación tricuspídea y el gradiente de presión de la regurgitación tricuspídea, la estimación de la presión pulmonar derivada de las mediciones Doppler puede ser imprecisa en el paciente individualizado. En casos de insuficiencia tricuspídea severa el uso de la fórmula de Bernoulli simplificada puede llevar a subestimar la PAPs y de otro lado no es infrecuente encontrar sobreestimación

mayor a 10 mm Hg. El eco Doppler sobreestima en más de 10 mm Hg en cerca del 50% de pacientes sin HP y en 30% de los pacientes con HP confirmada.

La determinación de PAPs derivada del cálculo de la VRT ha demostrado en estudios comparativos con cateterismo derecho aceptables índices de correlación (0,57 a 0,93) con desviaciones entre 5 – 9 mm en su valor máximo⁽³¹⁻³³⁾.

Teniendo en cuenta la aplicación rutinaria y universal de esta técnica se han reportado pocos casos de sobreestimación de HP y más frecuentemente casos de subestimación explicados por técnica inadecuada, por mal registro de gradiente tricuspídeo o por subvalorar casos leves a moderados. Por consiguiente, la HP no debería ser definida enfáticamente por un punto de corte derivado del cálculo de la presión arterial pulmonar sistólica determinada por Doppler. En consecuencia, la estimación de la PAP basada en mediciones fundamentadas en ecocardiograma Doppler no es apropiada en casos de HP leve o asintomática.

La interpretación de la PAPs debe ser individualizada y requiere complementar la evaluación con la correlación con edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) reconociendo que puede exceder de 35 - 40 mmHg en casos de vejez u obesidad^(34,35,50).

Aunque la estimación de la PAPs derivada de la VRT es el método más frecuentemente utilizado, pero conociendo sus limitaciones en valor pronóstico y teniendo en cuenta el valor predictivo aportado por el gasto cardiaco se han demostrado ventajas en el uso del cálculo de la resistencia vascular pulmonar que integra el gradiente pico de regurgitación tricuspídea (GPRT) con la integral tiempo-velocidad (ITV), aplicando la siguiente fórmula: GPRT/ITV la cual ha sido previamente validada⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Diferentes autores han validado algunos criterios para clasificar como adecuado un *jet* de regurgitación tricuspídea buscando optimizar el criterio diagnóstico.

- La señal de regurgitación tricuspídea se registra únicamente con el cursor del Doppler dentro de los límites del corazón derecho.
- El Doppler pulsado confirma regurgitación tricuspídea originada en la válvula tricúspide con dirección retrógrada a la AD.
- La amplitud de la señal se extiende al menos la mitad de la sístole y generalmente tiene perfil parabólico.
- Señal de audio de alta tonalidad en el registro de audio.

Una alternativa para la aproximación ecocardiográfica de la HP se basa en la comparación con el valor de la

velocidad de regurgitación tricuspídea la cual se ha validado en población sana y se recomienda correlacionar con la edad, sexo y superficie corporal.

En la nuevas Guías Europeas para el diagnóstico y tratamiento de la HP, recientemente publicadas, se hace una propuesta de clasificación basada en la VRT, la PAPs calculada por Doppler y variables adicionales sugestivas de HP (Tabla 7) ⁽¹⁾.

VELOCIDAD DE REGURGITACIÓN PULMONAR

Utilizando el transductor en modalidad de DP o color se detecta la presencia de insuficiencia pulmonar. Al detectar el jet regurgitante se pasa a DC y se establece la mayor velocidad de regurgitación diastólica al inicio y fin de la diástole para así nuevamente con la fórmula simplificada de $4V^2$ se pueda estimar la PAPm y la PAPd respectivamente. Se ha reportado correlación entre el Doppler y el cateterismo cardiaco de 0,94 ^(18,36).

PRESIÓN MEDIA DE LA ARTERIA PULMONAR (PAPm)

Tiempo de aceleración (TA)

Una de las formas para buscar aproximación a la PAPm es estimar en primer lugar el TA pulmonar y

proyectarlo matemáticamente para estimar la presión media relacionada. Se utiliza la proyección de eje corto paraesternal a nivel de grandes vasos, ubicando el volumen muestra del Doppler pulsado en el tracto de salida del VD en un plano inmediatamente superior al plano valvular pulmonar. No se considera el TA como un método preciso, pero ayuda a discriminar a los pacientes con presión pulmonar normal de los pacientes con HP (PAPm \geq 25 mm Hg). Una de las fórmulas recomendadas para este método es:

$PAPm = 90 - (0,62 \times TA)$, donde TA es el tiempo de aceleración pulmonar en msg. Esta medición hace uso de los intervalos sistólicos y se tiene en cuenta desde el inicio del periodo expulsivo hasta el pico máximo del mismo. A medida que disminuye el tiempo de aceleración disminuye la sensibilidad, pero incrementa la especificidad para la detección de HP ^(18,37):

- TA < 120 msg. Sensibilidad = 91% Especificidad = 63%
- TA < 110 msg. Sensibilidad = 87% Especificidad = 88%
- TA < 100 msg. Sensibilidad = 78% Especificidad = 100%

En pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica el TA < de 100 msg. indica HP en reposo con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 97%. Puede ser útil correlacionar el TA con intervalos sistólicos y es así que al cruzar con periodo preeyectivo (PPE) se puede inferir que $PPE/TA = 1$ indica HP en reposo y la sensibilidad es del 86% y la especificidad

Tabla 7. Criterios para estimar la presencia de HP.

	Clase	Nivel
Diagnóstico ecocardiográfico: HP improbable - Velocidad regurgitación tricuspídea \leq 2,8 m/s PAPs \leq 36 mm Hg Ausencia de variables ecográficas adicionales sugestivas de HP	I	B
Diagnóstico ecocardiográfico: HP posible - Velocidad regurgitación tricuspídea \leq 2,8 m/s PAP sistólica \leq 36 mmHg Presencia de variables ecográficas adicionales sugestivas de HP	Ila	C
- Velocidad regurgitación tricuspídea 2,9 - 3,4 m/s PAP sistólica 37 - 50 mmHg Con o sin variables ecográficas adicionales sugestivas de HP	Ila	C
Diagnóstico ecocardiográfico: HP probable - Velocidad regurgitación tricuspídea > 3,4 m/s PAP sistólica > 50 mmHg Con o sin variables ecográficas adicionales sugestivas de HP	I	B
No se recomienda ecocardiograma Doppler Ejercicio para el tamizaje de HP	III	C

del 95%. Otra forma de sospechar HP en estos pacientes es al encontrar una relación PPE/PE = 0,3, aunque la sensibilidad y especificidad de este método es menor (85% y 75%, respectivamente).

La mayor correlación lineal para la PAPm se obtuvo con la relación PPE/TA y el TA con una $r = 0.73$ para ambos métodos, aun en presencia de disfunción ventricular y bajo gasto cardiaco ^(18,37,51).

Determinación de la presión en la aurícula derecha

El valor de la presión de la aurícula derecha (AD) se puede estimar observando la presión venosa yugular (PVY) y su relación con el nivel del esternón. PAD (mmHg) = (PVY + 5) / 1,3. Algunos autores recomiendan utilizar la relación proporcional entre el calibre de la vena cava inferior (VCI) y su fluctuación con los movimientos respiratorios. El coeficiente de correlación entre el gradiente de AD y VD medidos por Doppler y cateterismo derecho es de 0,976 ⁽¹⁸⁾. La VCI es mejor visualizada desde la proyección subcostal. Normalmente la VCI tiene un diámetro entre 1,2 y 2,3 cm y debe colapsarse al menos en un 50% durante la inspiración. La presencia de VCI dilatada o la ausencia de colapso inspiratorio se asocian a valores altos de presión en AD (10–15 mm Hg). En casos de ausencia de variación con la inspiración de una VCI dilatada, a la presión en AD se le asignará un valor aproximado de ≥ 20 mm Hg. Si bien ésta no es una medida de alta precisión resulta de utilidad práctica para los cálculos y estimación de presiones en cavidades derechas ⁽⁵¹⁾.

VALORACIÓN DEL VENTRÍCULO DERECHO

El análisis de la estructura biventricular es fundamental para establecer el grado e impacto de la HP y ayuda a determinar su magnitud, su cronicidad y pronóstico. La función ventricular derecha es un determinante pronóstico importante, sin embargo, la determinación no invasiva de su función es a menudo limitada por la compleja geometría y la pobre definición del endocardio. Estructuralmente el VD está constituido por una cámara compleja con dos distintas cavidades, una primera correspondiente a la región de entrada y una segunda constituyendo el infundíbulo. La medición del VD se hace trazando los bordes endocárdicos desde el plano valvular al final de la diástole y sístole ^(41,42).

Descrito inicialmente en la década de los 90, el índice Tei ha permitido valorar objetivamente el desempeño ventricular derecho y se ha empleado en diferentes estudios como marcador no invasivo de función ventricular derecha. Esta medición evalúa la función sistólica y diastólica del VD y se define como la suma de los

tiempos de contracción y relajación isovolumétrica dividida por el tiempo de eyección del VD. Su utilidad práctica está limitada dada su relativa complejidad.

Recientemente ha tomado fuerza una medición simple y reproducible para evaluar la función del VD al determinar la excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE). El desempeño sistólico del VD puede estimarse por el movimiento longitudinal del VD, específicamente por el desplazamiento del anillo tricuspídeo hacia el ápex del VD. Utilizando el ecocardiograma bidimensional en la proyección apical de cuatro cámaras, pasando el cursor modo M a través de la región lateral del anillo tricuspídeo se hace un promedio del máximo desplazamiento del anillo desde el fin de diástole al fin de sístole. Adicionalmente, el TAPSE es un sólido predictor de pronóstico de sobrevida en diferentes poblaciones de pacientes con HP estudiados ⁽⁴²⁻⁴⁶⁾.

En la tabla 8 se enumeran las mediciones recomendadas para valorar la estructura y función del VD.

DERRAME PERICÁRDICO

La presencia de derrame pericárdico asociado a HP de diferentes causas se ha relacionado con mal pronóstico en estudios previos. Si bien se considera que el derrame pericárdico refleja mala función ventricular derecha en la mayoría de los casos, no se debe olvidar que en casos particulares podría reflejar actividad de la enfermedad de base como en casos de serositis. En general se recomienda no puncionar esta variedad de derrame pericárdico dado que son mayores los riesgos de descompensación hemodinámica secundaria.

VENTRÍCULO IZQUIERDO

Se debe usar el ecocardiograma para detectar la posibilidad de cardiopatía congénita subyacente y para descartar la presencia de enfermedad cardiaca izquier-

Tabla 8. Valoración ecocardiográfica del VD en HP.

- Índice de área del VD al final de diástole (cm²/m)
- Índice de área de AD al final de sístole (cm²/m)
- % cambio en área de VD
- Índice de excentricidad (método Ryan)
- Fracción de regurgitación
- TAPSE y Tei
- Velocidad pico RT (m/s)

da que pueda ocasionar o contribuir para el desarrollo de HP. La enfermedad valvular, particularmente la enfermedad mitral, puede incrementar las presiones en el lado izquierdo y contribuir a incrementar las presiones pulmonares.

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo puede contribuir significativamente en el desarrollo de HP⁽⁴⁷⁾.

ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO

A pesar de ser un tema de gran interés, en el momento no hay una indicación definitiva para la realización de ecoejercicio dentro del protocolo de manejo de la HP. Sin embargo, esta técnica puede resultar de gran utilidad para aclarar diagnóstico en casos de síntomas y sospecha de HP.

Se requieren investigaciones futuras para establecer el rol definitivo de las diferentes modalidades de eco estrés en la detección temprana de pacientes a riesgo para HP, lo cual permitiría definir pronóstico e intervención temprana y posiblemente se convertiría en herramienta útil en la valoración de grupos poblacionales o familiares a riesgo^(4,5,48,49).

BIBLIOGRAFÍA

- Galiè N, Hoepfer M, Humbert M, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009. www.escardio.org/guidelines
- Humbert M, McLaughlin V. The 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S1-S2.
- Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, et al. Update Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S43-S54.
- Vachiéry JL, Pavelescu A. Exercise echocardiography in pulmonary hypertension. European Heart Journal Supplements 2007;9:H48-H53.
- Bossone E, Rubenfire M, Bach D, et al. 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.
- Grünig E, Janssen B, Mereles D, et al. Abnormal pulmonary artery pressure response in asymptomatic carriers of primary pulmonary hypertension gene. Circulation 2000;102:1145-50.
- Mukerjee D, St. George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening test for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology 2004;43:461-6.
- Galiè N, Torbicki A, Barst R. et al. Guías de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Rev Esp Cardiol 2005; 58(5): 523-66.
- Eysmann S, Palevsky H, Reichek N, et al. Two dimensional and Doppler echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. Circulation 1989; 80: 353-60.
- Bermudez M. Enfermedad Arterial Pulmonar. En Texto de Cardiología. Sociedad Colombiana de Cardiología 2007. Capítulo XII:1005-12.
- Barberà JA, Escribano P, Morales P. et al. Standards of Care in Pulmonary Hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology. Rev Esp Cardiol 2008; 61(2): 170-84.
- Celermajer D, Marwick T. Echocardiographic and right heart catheterization techniques in patients with pulmonary arterial hypertension. International Journal of Cardiology 2008; 125: 294-303
- Escribano P, Jiménez C. y Sáenz de la Calzada C. Hipertensión arterial pulmonar en el año 2004. Rev Esp Cardiol 2005; 5 (suppl): 90A-103A.
- López-Candales A, Rajagopalam N, Kochar M, Gulyasy B, Edelman K. Systolic eccentricity index identifies right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. International Journal of Cardiology 2008; 129: 424-6.
- McLaughlin V, Archer S, Badesch D, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. Circulation 2009; 119: 2250-94.
- Chin K, Rubin L. Pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 1527-38.
- Badesch D, Champion H, Gomez Sanchez MA, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2009;54:S55-S66.
- Zabaleta N, Hernandez G, Barrón J. Hipertensión Arterial Pulmonar: Evaluación ecocardiográfica. Revista Peruana de Cardiología 2001; 27(3). En http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/cardiologia/v27_n3/hipertension.htm
- Hatle L, Angelsen BAJ, Tromsdal A. Noninvasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. Br Heart J 1981;45:157-65.
- Leandro I, Blandón R, Leandro A. Hipertensión pulmonar, evaluación ecocardiográfica. Revista Médica de Panamá 2004; 29: 5-9.
- Bossone E, Bordini B, Mazza A, Allegra L. Pulmonary arterial hypertension. The key role of echocardiography. Chest 2005; 127: 1836-43.
- Afifi S, Hines R. Update: Pulmonary hypertension and right ventricular function, pathophysiology and pharmacological management. Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain 2001; 20(2): 118-32
- Oh J, Seward J, Tajik J. Pulmonary Hypertension and Pulmonary Vein Stenosis. From The Echo Manual. Third Edition. LW & W. 2007; Chapter 9:143-53
- Yock P, Popp R. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. Circulation 1984; 70(4) 657-62.
- Himelman R, Stulberg M, Kircher B, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary artery pressure during exercise by saline enhanced Doppler echocardiography in chronic pulmonary disease. Circulation 1989; 79: 863-71.
- Kaplan A, Mayo P. Echocardiography performed by the pulmonary critical care medicine physician. Chest 2009; 135: 529-35.

27. Raisinghani A, Ben-Yehuda Ori. Echocardiography in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18:230-5.
28. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A. et al. Continuous-wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive of pulmonary artery pressure. *Circulation* 1986; 74: 484-92.
29. Aduen J, Castello R, Lozano M, et al. An alternative method to estimate mean pulmonary artery pressure: Diagnostic and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2009 (Article in press).
30. Chelma D. Estimation of Mean Pulmonary Artery Pressure Simpler Than Expected. *Chest* 2008; 133: 592-3.
31. Trow T, McArdle J. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 59-73.
32. Fisher M, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 615-21.
33. McGoon M. The Assessment of Pulmonary Hypertension. *Clinics in Chest Medicine* 2001; 22: 493-508.
34. McQuillan B, Picard M, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001;104:2797-802.
35. Lam C, Borlaug B, Kane G, et al. Age associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663-70.
36. Lee RT, Lord CP, Plappert Tm Sutton MJ. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardio* 1989; 64:1366-70.
37. Dabestani A, Mahan G, Gardin JM, Takenaka K, Burn C, All i A, Henry WL. Evaluation of pulmonary artery pressure and resistance by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardio* 1987; 59: 662-8.
38. Kouzu H, Nakatani S, Kyotani S, et al. Noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2009; 103: 872-6.
39. Farzaneh R, McKeown B, Dang D, et al. Accuracy of Doppler – Estimated Pulmonary Vascular Resistance in Patients Before Liver Transplantation. *Am J Cardiol* 2008; 101: 259-62.
40. Cortina C, Bermejo J, Yotti R, et al. Noninvasive Assessment of the Right Ventricular Filling Pressure Gradient. *Circulation* 2007; 116: 1015-23.
41. LindqvistP, Calcuttea A, Henein M. Echocardiography in the assessment of right heart function. *European Journal of Echocardiography* 2008; 9: 225-34.
42. Bleeker GB, Steendijk P, Holman ER, et al. Assessing right ventricular function: the role of echocardiography and complementary technologies. *Heart* 2006; Suppl I: i19-i26.
43. Horton K, Meece R, Hill J. Assessment of the right ventricle by echocardiography: A primer for cardiac sonographers. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 776-92.
44. Forfia P, Fisher M, Mathai S. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1034-41.
45. Ueti O, Camargo E, Ueti A, et al. Assessment of right ventricular function with Doppler echocardiographic indices derived from tricuspid annular motion: comparison with radionuclide angiography. *Heart* 2002; 88: 244-8.
46. Mathai S, Hassoun P. The role of echocardiography in the diagnosis and assessment of pulmonary hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension*. Winter 08-09; 7(4): 379-85.
47. Abraham J, Theodore P, Abraham TP. The role of echocardiography in hemodynamic assessment in heart failure. *Heart Failure Clin* 2009; 5: 191-208.
48. Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, et al. Stress Doppler Echocardiography in Relatives of Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension: Results of a Multicenter European Analysis of Pulmonary Artery Pressure Response to Exercise and Hypoxia. *Circulation*. 2009; 119: 1747-57.
49. Tolle J, Waxman A, Van Horn T. Exercise – Induced Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2008; 118: 2183-9
50. Syyed R, Reeves J, Welsh D, Raeside D, Johnson M, Peacock A. The Relation Between the Components of Pulmonary Artery Pressure Remains Constant Under All Conditions in Both Health and Disease. *Chest* 2008; 133: 633-9.
51. Chemla D, Castelain V, Provencher S, et al. Evaluation of Various Empirical Formulas for Estimating Mean Pulmonary Artery Pressure by Using Systolic Pulmonary Artery Pressure in Adults. *Chest* 2009; 135: 760-8.

Estudio hemodinámico pulmonar y prueba vasodilatadora aguda

Claudio Villaquirán Torres, Dario Londoño

INTRODUCCIÓN

El estudio hemodinámico pulmonar consiste en la medición, registro y análisis de las presiones de la circulación pulmonar, cavidades cardíacas derechas y vena cava, así como gasto cardíaco. Para obtener los datos, es necesario introducir un catéter venoso el cual se posiciona en la arteria pulmonar a través de las cavidades cardíacas derechas. Este puede realizarse en distintas condiciones:

- Basal (reposo, respirando aire ambiente)
- Durante el esfuerzo
- Tras administración de agentes vasodilatadores de acción rápida (prueba de reactividad vascular pulmonar).
- Bajo tratamiento (oxígeno u otros).

INDICACIONES

El diagnóstico de la hipertensión pulmonar se basa en una PAPm \geq 25mmHg en reposo determinada, mediante cateterismo cardíaco derecho ⁽¹⁾. Es necesario establecer dicho diagnóstico de manera precisa y fiable en la hipertensión arterial pulmonar (grupo 1 OMS) y la hipertensión arterial tromboembólica crónica (grupo IV OMS)⁽²⁾. En otras situaciones, estará indicado en caso de duda diagnóstica o si se considera al paciente candidato de un tratamiento específico. Además de realizar el diagnóstico, proporciona información respecto a la severidad y pronóstico⁽³⁾. Siempre debe

acompañarse de la prueba de reactividad vascular pulmonar, que permitirá establecer la pauta terapéutica a seguir⁽⁴⁾.

LUGAR DE REALIZACIÓN

El estudio hemodinámico debe realizarse en centros de tercer nivel, donde funcionen centros de remisión para el manejo del paciente con hipertensión pulmonar, los cuales cuenten con áreas específicas y equipo de monitoreo, para una actuación rápida en caso de complicaciones. Los lugares indicados son sala de hemodinamia, electrofisiología y la unidad de cuidados intensivos ⁽⁵⁾. El contar con fluoroscopia facilita la colocación del catéter en la ubicación adecuada.

PREPARACIÓN

Como para todo procedimiento, debe realizarse la información detallada al paciente, los posibles riesgos y complicaciones, diligenciando por escrito el consentimiento informado. Se deberán suspender:

- Anticoagulantes: warfarina 5 días, heparina bajo peso molecular 12-24 horas según tipo, heparina no fraccionada IV 4-6 horas.
- Antiagregantes plaquetarios: 24 horas.

Se suspenderá, además:

- Vasodilatadores (anticálcicos, IECAS, nitratos) según vida media.
- Diuréticos: 24 horas antes.
- Ayuno 6 horas.

Indicaciones del estudio hemodinámico pulmonar en hipertensión pulmonar ⁽¹⁻⁴⁾

Establecer el diagnóstico de hipertensión pulmonar:

- Imprescindible en hipertensión pulmonar arterial e HP tromboembólica crónica.
- Opcional en HP asociada a cardiopatía izquierda o enfermedad respiratoria crónica (desproporcionada).

Evaluación de severidad y pronóstico:

- Medición de gasto cardíaco, resistencia vascular pulmonar, presión auricular derecha y reversibilidad.

Estudio de reactividad vascular:

- Imprescindible para tratamiento.

Seguimiento del paciente:

- Respuesta al tratamiento.
- Deterioro clínico.
- Inicio y titulación de medicamentos.

SEDACIÓN

No se recomienda la utilización de forma rutinaria durante el cateterismo cardiaco, dado que los pacientes con hipertensión arterial pueden reaccionar de manera adversa a cualquier sedante. En casos en que se pudiese llegar a requerir, el midazolam, cuya duración de acción es corta y reversible, puede ser el agente indicado.

COLOCACIÓN PERCUTÁNEA DEL CATÉTER ⁽⁶⁾

- Ubicación del paciente en decúbito supino.
- Monitorización del paciente: ECG, PA, SaO₂.
- Ubicación del transductor de presión a nivel de la línea axilar anterior.
- Establecer el valor cero de presión de referencia.
- Canalización venosa y colocación de introductor por técnica de Seldinger:

Las vías de acceso central más utilizadas son la yugular interna y la femoral. La manipulación del catéter es mayor y más fácil desde el cuello, por lo cual se prefiere más la vía yugular. La vía subclavia prefiere evitarse, debido al riesgo mayor de neumotórax, que puede llegar a comprometer la vida del paciente con hipertensión pulmonar.

Para asistir y facilitar la punción, frecuentemente se recomienda y es de gran utilidad la guía ecográfica, además permite evidenciar variaciones anatómicas y determinar la permeabilidad vascular. Es justificada la utilización de estos equipos, dado que reduce significativamente el número de complicaciones por el procedimiento (punción arterial carotídea).

- Conexión del catéter de Swan-Ganz y lavado de las diferentes luces.
- Comprobación del correcto funcionamiento del balón.
- Verificación el correcto funcionamiento del termistor.
- Conexión del transductor de presión a la luz distal del catéter. Comprobar el registro de presión.
- Introducción del catéter de Swan-Ganz a través del introductor, observando las diferentes curvas de presión venosa. A los 20 cm de introducido, se realizará la inflación del balón, vigilando la morfología de las ondas de presión, hasta su ubicación en la arteria pulmonar y enclavamiento final (arteria lobar inferior). En caso de contar

con fluoroscopia, se realiza la comprobación del posicionamiento del mismo.

- Una vez comprobada su posición, se desinfla el balón y se realiza la fijación del mismo.
- En pacientes en que no se pueda obtener exitosamente la presión arterial de oclusión, la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo es medida directamente utilizando un catéter femoral arterial, de forma retrograda a través de la válvula aortica en el ventrículo izquierdo. Una presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo normal y una válvula mitral normal, excluyen una etiología izquierda de la hipertensión pulmonar.

EVALUACIÓN HEMODINÁMICA

Esta se realizará estando el paciente en decúbito supino, en reposo y condición estable. Antes de efectuar cada medición se efectuará la calibración.

Por cada medición se deben consignar los siguientes datos ⁽⁷⁾:

- Hora y condiciones de la medición.
- FC, temperatura corporal SaO₂.
- PAP (sistólica, diastólica y media).
- Presión arterial oclusión (POAP) y PAD.
- PA (sistólica, diastólica y media).
- Gasto cardiaco.
- Tomar sangre venosa mixta y sangre arterial.

Medición del gasto cardiaco: ante la ausencia de corto-circuitos, la determinación del gasto cardiaco puede realizarse mediante dos métodos: termodilución y método de Fick.

Termodilución: el indicador es el suero fisiológico frío. El termistor localizado en la parte distal del catéter, mide el cambio de temperatura en función del tiempo y a partir del cual se calcula el gasto. Para evitar la variabilidad de los resultados, es preciso repetirlo por lo menos 3 veces o hasta obtener valores con una diferencia menor de 10%.

Método de Fick: se basa en que el consumo de oxígeno extraído de los gases respirados equivale a la cantidad de sangre que fluye a través de los pulmones. Se formula mediante la ecuación:

$$VO_2 = QT (CaO_2 - CvO_2)$$

Reformulando

$$\text{la ecuación: } QT = VO_2 / (CaO_2 - CvO_2)$$

Donde, VO₂ = consumo de oxígeno, CaO₂ = contenido arterial de oxígeno, CvO₂ = contenido de oxígeno en sangre venosa mixta.

El consumo de oxígeno se mide por técnica convencional, para lo cual se mide la ventilación del paciente y la concentración de oxígeno en el aire espirado, o estimado en base a las tablas teóricas.

El método de Fick es de elección cuando existen cortocircuitos intracardíacos o en caso de insuficiencia tricuspídea severa.

Valores normales (Tabla 9)

Parámetros derivados: en base en las mediciones anotadas se calculan los parámetros derivados, dentro de los cuales los más importantes están mencionado en la tabla 10:

TERMINACIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Una vez realizadas las mediciones, y si no cabe el caso la prueba de reactividad vascular, se procede al retiro del catéter.

Ante la sospecha de cortocircuitos intracardíacos se realizaran mediciones gasimétricas a nivel de arteria pulmonar, ventrículo derecho, aurícula derecha y vena cava.

Durante el retiro del catéter se debe tener en cuenta la presencia de arritmias. Una vez retirado el catéter, se retira también el introductor y se realiza compresión de la zona (10 min), posteriores a los cuales, si existe adecuada hemostasia, se traslada el paciente a recuperación, donde deberá permanecer 4 horas si el acceso fue vía yugular o 6 horas si fue femoral. Se podrá, entonces, reiniciar el tratamiento farmacológico que venga recibiendo, la vía oral y el tratamiento anticoagulante.

RECOMENDACIONES

1. El cateterismocardiaco derecho es necesario para establecer el diagnóstico en los grupos 1 y 4 (Recomendación A, nivel evidencia 1b).

2. Permite establecer severidad, pronóstico y pauta terapéutica a seguir (Recomendación A, nivel de evidencia 1b).

PRUEBA DE REACTIVIDAD VASCULAR

Introducción

Como se ha mencionado, uno de los mecanismos fisiopatológicos de la HP es la vasoconstricción. Infortunadamente, los datos demográficos y la información hemodinámica aislada no predicen cuales pacientes se benefician de una u otra de las terapias

disponibles. Cuando un paciente con HAP presenta una respuesta vasodilatadora positiva, no solo significa que tiene un predominante estado de vasoconstricción y que debe ser tratado con antagonistas de los canales de calcio, sino también indica que tiene una sobrevida mayor del 90% a 5 años, es decir, adicionalmente a determinar cuál es el mejor esquema terapéutico (anticalcicos Vs. antiproliferativos), permite conocer pronóstico⁽⁸⁾. Es por esto que los pacientes con HAPI requieren siempre de la determinación de la respuesta del lecho vascular. De todos los paciente con HAPI, solo el 12,6% ejercen una reactividad vascular positiva (un fenómeno predominantemente vasoconstrictor) y son mucho menos cuando son seguidos luego de 1 año de tratamiento con anti-cálcicos, donde solo el 6,8% de los pacientes ejercen respuesta sostenida que permite hablar de verdaderos respondedores

Es recomendable antes de realizar la prueba de reactividad vascular tener disponible un ecocardiograma reciente para poder estar seguros de la ausencia de coágulos en la aurícula y el ventrículo derecho, así como para determinar la presencia de defectos septales atriales o de un foramen oval permeable.

Se recomienda mantener una oxigenación con saturación arterial por encima de 90% durante la prueba y realizar un acceso por los vasos del cuello para disminuir los riesgos de neumotórax y no tener dificultades con el paso del catéter de arteria pulmonar por trombos en las venas femorales o cava.

Opciones de pruebas de reactividad

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 y Shettigar reportaron en 1978 los efectos de la administración de isoproterenol sobre la reactividad vascular pulmonar^(9,10). Posteriormente, Klinke y Wang demostraron la acción del Diazóxido en el manejo de la HAPI^(11,12) y unos pocos años después Lupi, Sandoval y Rubin describieron los efectos hemodinámicos de isoproterenol, hidralazina y nifedipina en pacientes con cor pulmonale y/o HAP⁽¹³⁻¹⁸⁾.

En 1982, Rubin describe unos de los estudios más importantes de las pruebas de reactividad vascular utilizando prostaciclina. En este estudio, ocho pacientes recibieron la prostaciclina en infusión a dosis progresivas de 2, 4, 8, 10 y 12 ng/kg/min, con incrementos cada 15 minutos y con determinación de parámetros hemodinámicos a cada dosis. El estudio finalizaba al alcanzar la dosis máxima o ante disminución de más de 30% de la presión arterial sistémica, incremento de

Tabla 9. Valores hemodinámicos pulmonares normales.

Variable	Límites normales	Unidades
QT	4-8	l/min
IC	2,5-4,2	l/min/m ²
PAPm	8-20	mmHg
POAP	5-14	5-14
PAD	2-9	mmHg
PAP sistólica	15-30	mmHg
PAP diastólica	5-15	mmHg
RVP	1,9-3,2155-255	mmHg/l/min (unidades Wood) din·s·cm ⁻⁵
IRVP	255-285	din·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²
RVS	11-20 900-1.600	mmHg/l/min din·s·cm ⁻⁵
IRVS	1.970-2.390	din·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²
VS	60-100	ml/latido
IVS	1 40-85	ml/latido/m ²
P. telediastólica VD (EDRVP)	0-8	mmHg

Tabla 10. Parámetros derivados de valores hemodinámicos pulmonares.

Variable	Fórmula	Unidades
Índice cardíaco (IC)	QT/SC	l/min/m ²
Volumen latido (SV)	QT/FC	ml/latido
Índice de volumen latido (SVI)	SV/SC	ml/latido/m ²
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	(PAPm-PAOP)/QT ((PAPm-PAOP)/QT) × 79,9	mmHg/l/min (unidades Wood) din·s·cm ⁻⁵
Índice de resistencia vascular pulmonar (IPVR)	PVR/SC	din·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²
Resistencia vascular pulmonar total (TPVR)	(PAPm/QT) × 79,9	din·s·cm ⁻⁵
Resistencia vascular sistémica (RVS)	(TAm-PAD)/QT ((TAm-PAD)/QT) × 79,9	mmHg/l/min din·s·cm ⁻⁵
Índice de resistencia vascular sistémica (IRVS)	SVR/SC	din·s·cm ⁻⁵ ·m ⁻²

la frecuencia cardíaca mayor del 50% de la basal. Una vez finalizada, se realizaron varias mediciones hasta completar 30 minutos de seguimiento. Al mismo tiempo, tres pacientes fueron llevados a la Unidad de cuidado intensivo y se les continuó la infusión de prostaciclina por 24-48 horas con la dosis máxima tolerada y se les realizaron mediciones. Se documentó que en seis de los siete pacientes se produjo disminución de la resistencia pulmonar total en más de un 20%, el gasto cardíaco mejoró en un 40% y la disminución de la presión arterial sistémica en más de 5 mmHg se produjo solo en tres pacientes. Demostrando en esta serie de casos que la prostaciclina produce disminución de la resistencia pulmonar total durante

la infusión en dosis progresivas y que los efectos se mantuvieron a las 24 a 48 horas en aquellos pacientes a los que se le continuó la infusión ⁽¹⁹⁾.

Rich y Brundage en 1987, realizaron un estudio en 13 pacientes en la unidad de cuidado intensivo luego de dos horas de estar estable luego de la colocación del catéter de arteria pulmonar, se le aplicaron inicialmente nifedipina 20 mg o diltiazem 60 mg y se realizaron mediciones una hora después de la dosis y se aumentó la dosis cada hora hasta lograr la respuesta esperada 50% de caída de la resistencia vascular pulmonar y 33% de disminución de la presión arterial pulmonar media. Se detuvo el incremento de la dosis

si la presión arterial sistólica disminuía por debajo de 90 mm Hg (un paciente) o por no tolerancia gastrointestinal (cuatro pacientes). La dosis máxima que se obtuvo se dividió en dosis cada 6 ó 8 horas dependiendo de la duración de la acción. Ocho de los 13 pacientes tuvieron disminución de la presión arterial pulmonar en un 48% y una reducción de la resistencia en un 60%. Los pacientes salieron con dosis de 720 mg por día de diltiazem y 240 mg al día de nifedipina^(20,21). Este protocolo es el que se ha continuado usando para determinar la respuesta a los anticalcicos, pero ha sido reemplazado por otros medicamentos de mas corta acción y con menos eventos adversos, por el otro lado esto dio sustento al uso de anticalcicos a largo plazo en los que respondieron pues mejoraron la sobrevida.

Groves en 1994 describió la respuesta hemodinámica aguda en pacientes con HP de causa no explicable con el uso de Iloprost. La dosis utilizadas varían desde 2,5 µg a 50 µg inhalado, y 0,5–2,0 ng/kg /minuto por vía endovenosa. Los efectos secundarios son similares a los observados con epoprostenol⁽²²⁾ Olschewsky en 1996, realizó una comparación entre oxígeno, óxido nitroso, prostaciclina e Iloprost en seis pacientes (4 HAPI y 2 asociada a CREST), se inició la prueba con oxígeno, luego óxido nitroso de 10 a 28 partes por millón, posteriormente prostaciclina y finalmente Iloprost, con una dosis total de 9 a 21 µg. Se realizó la medición a los 10 y 30 minutos de la inhalación. El efecto del Iloprost demostró mayor disminución de la presión arterial pulmonar, pero igual respuesta en la resistencia vascular pulmonar que la prostaciclina y el oxígeno y el óxido nitroso mostraron en estos pacientes ser menos efectivos, la afirmación con respecto al óxido nitroso se reprodujo en el 2000 con el estudio de Hoepfer y con la similaridad con prostaciclina fue confirmada en el 2003 por Opitz⁽²²⁻²⁴⁾. En el 2003 se demostró la respuesta del Iloprost en forma aguda y por un periodo de seguimiento de 20 a 26 horas en cinco pacientes, obteniéndose disminución de la resistencia y la presión durante todo el tiempo de seguimiento⁽²⁵⁾. Es importante anotar que en los estudios anteriores se comparo la respuesta de iloprost como agente vasodilatador agudo, potente y perfil similar al ON o prostaciclina, pero que esto no demuestra la respuesta a largo plazo y de los respondedores en ninguno de estos artículos.

Nootens, en 1995, realizó un estudio de comparación de la respuesta de la adenosina vs prostaciclina en 10 pacientes. Siete de los pacientes tuvieron buena respuesta a las dos sustancias y la respuesta en la resistencia vascular pulmonar fue similar en ambas

drogas ($r=0.70$, $r^2=0.49$, $p=0.02$), por ser esta una droga de mas fácil consecución y mas barata se considero como una buena opción y se administra en forma intravenosa iniciando con una dosis de 50 µg/kg/ min con incremento de 50 µg cada 2 minutos hasta una dosis máxima de 500 µg/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^(26,27).

Sitbon en 1998 describió la respuesta del óxido nitroso en 33 pacientes, usando 10 partes por millón y los pacientes que respondieron fueron llevados a la unidad de cuidado intensivo para realizar prueba con anticalcicos. 10 de los 33 pacientes respondieron con disminución de la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar⁽²⁸⁾.

En el 2009, el grupo chino realizo una comparación entre adenosina e Iloprost en la prueba de reactividad vascular, en 74 pacientes se aplico inicialmente adenosina en dosis progresiva y se realizaron las mediciones pertinentes, luego de esta prueba se realizo una inhalación de 5 microgramos de Iloprost por aproximadamente 15 minutos y se repitieron las mediciones. Los pacientes que respondieron a las pruebas se les dio manejo con anticalcicos y fueron evaluados a los seis meses y se repitió las mediciones hemodinámicas a los 12 meses. En la prueba aguda se demostró que 10 pacientes respondieron al Iloprost y ocho a la terapia con adenosina. De los diez pacientes, uno se perdió de seguimiento, los demás se les realizó un nuevo cateterismo a los 12 meses, en todos se documento disminución de la resistencia y de las cifras de presión de arteria pulmonar y en cinco se obtuvieron valores normales o casi normales⁽²⁹⁾.

En resumen las pruebas de reactividad vascular se pueden realizar con epoprostenol, óxido nítrico, Adenosina e Iloprost. Teniendo en consideración que el costo de epoprostenol en Colombia es alto, hay limitación para su utilización. La utilización de adenosina puede ser una opción, pero es importante tener en cuenta el costo de esta intervención y los importantes efectos secundarios. A nivel general, por costos, disponibilidad y duración de la prueba el medicamento ms utilizado es el óxido nítrico a dosis entre 10-40 ppm durante 10 minutos. Respecto al Iloprost, evidencia reciente sugiere un adecuado perfil de de respuesta hemodinámica agudo y la posibilidad de identificar pacientes respondedores, cuando se compara con medicamentos validados como adenosina. Sin embargo, aún no hay una mayor evidencia que valide su utilización como agente recomendable para determinar la respuesta vasodilatadora aguda (Tabla 11).

Criterios de respuesta de las pruebas de reactividad vascular

Se han descrito varios criterios dentro de los principales se encuentran la disminución de presión arterial pulmonar media mayor a 20% con incremento del gasto cardiaco⁽³⁰⁾ o una disminución de la resistencia vascular pulmonar mayor al 20%⁽³¹⁾ o los criterios mas conservadores como son la disminución de la presión media de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar en mas del 20% y con aumento del gasto cardiaco⁽³²⁾. El en año 2005, el Doctor O. Sitbon analizo una base de datos de pacientes con HAP a los que se les realizo la reactividad vascular con oxido nítrico inhalado utilizando los criterios del 20/20; encontrando que tan solo el 12.6% de los pacientes ejercían una respuesta positiva. Dichos pacientes recibieron tratamiento con anticalcicos y al ser evaluados clínica y hemodinámicamente al año, solamente el 6,8% presento un efecto sostenido. Por tal razón, para mejorar la especificidad de la prueba se propone como criterio bajo recomendación de expertos, considerar como una respuesta positiva la disminución de al menos 10 mm Hg de la presión media de la arteria pulmonar, logrando llegar a cifras de <40 mm Hg, manteniendo o aumentando el gasto cardiaco.

Es importante anotar que los pacientes que tuvieron respuesta con los criterios revisados presentaban aumento del índice cardiaco y una menor índice de resistencia vascular en estado basal comparado con los que no respondieron. Pero al usar los criterios clásicos los pacientes que respondieron tenían mayor resistencia vascular pulmonar y bajo índice cardiaco. Poniendo de manifiesto los nuevos criterios pacientes con mejores patrones hemodinámicos.

Indicaciones del procedimiento

Los pacientes con HAPI siempre requieren de una prueba de reactividad pulmonar vascular. En los pacientes para evaluación previa al trasplante de corazón

o hígado se recomienda la determinación de la presencia de HP y la realización de reactividad pulmonar si se presentan hipertensos. Los demás pacientes requieren de una clara revisión de la historia para definir la realización de la prueba.

Recomendaciones

1. El estudio de reactividad vascular se debe realizar en todos los pacientes con HAP.
2. Los medicamentos a utilizar son cualquiera de los siguientes: epoprostenol, óxido nítrico, Iloprost o adenosina; se deberá realizar de acuerdo a la disponibilidad y entrenamiento del centro.
3. En los pacientes con HP candidatos a trasplante cardiaco se puede considerar otras opciones como son: Nitroprusiato, Milrinone, Dobutamina, entre otros.
4. Se deberá repetir el estudio en caso de deterioro o cuando se desee cambiar la terapia.
5. Los criterios usar para determinar reactividad vascular serán: disminución de al menos 10 mm Hg de la presión media de la arteria pulmonar y que se logre llegar a cifras de 40 mm Hg, en el que se mantenga el mismo gasto cardiaco o aumente.

REFERENCIAS

1. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and Assessment of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54: S55-66.
2. N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Bachieri JL, Barbera JA, Beghetti M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal 2009; 30: 2493-2532.
3. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. Ann Intern Med 1991; 115: 343-9.
4. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; 327: 76-81.

Tabla 11. Opciones de medicamentos para el test de reactividad vascular.

Medicamento	Vía de administración	Vida media	Rango de dosis	Incrementos	Duración
Epoprostenol	Intravenoso	3 min	2 - 12 ng/kg/min	2 ng/kg/min	10 min
Adenosina	Intravenoso	5 - 10 s	50 - 350 µg/kg/min	50 µg/kg/min	2 min
Óxido nítrico	Inhalado	15 - 30 s	10 - 20 p.p.m.	-	5 min

5. Barbera JA. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Sociedad Española de Cardiología (SEC). *Arch Bronconeumol* 2008; 44(2): 87-99.
6. Barbera JA, et al. Técnicas y procedimientos en hipertensión pulmonar. Manual procedimientos SEPAR. 2007.
7. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Thorax* 2008; 63: ii1-ii4.
8. Sitbon, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension, *Circulation*. 2005;111:3105-3111
9. Daoud FS, Reeves JT, Kelly DB: Isoproterenol as a potential pulmonary vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 42: 817, 1978)
10. Shettigar UR, Hultgren HN, Specter M, Martin R, Davies DH: Primary pulmonary hypertension: favorable effect of isoproterenol. *N Engl J Med* 295: 1414, 1976.
11. Klinke WP, Gilbert JAL: Diazoxide in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 302: 91, 1980.
12. Wang SWS, Pohl JEF, Rowlands DJ, Wade EG: Diazoxide in treatment of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 40: 572,1978
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Rubin LJ, Peter RH: Oral hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 302: 69, 1980
17. 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.
18. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.
19. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, et al. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982;66:334-338.
20. Richs, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76, No. 1, 135-141.
21. Rich S, Brundage BH, Levy PS. The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1985;71(6):1191-6.
22. 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.
23. Olschewsky H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1996; 124: 820-4.
24. Hoeper MM, Olschewsky H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamics effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 179-82.
25. 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.
26. Fruhwald F, Kjellstro B, Perthold W, et al. Continuous hemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost *Chest* 2003; 124: 351-59.
27. Nootens M, Schrader B, Kauffman E, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1995; 107: 54-7.
28. 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.
29. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. 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: 265-270.
30. Jing Z-C, Jiang X, Han Z-Y, et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33: 1354-1360.
31. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99,1197-1208.
32. Raffy O, Azarian R, Brenot, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short-term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996;93, 484- 488.
33. Sitbon O., Humbert M, Jagot JL, et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calciumchannel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 1998;12, 265-270.
34. Sitbon O, Humbert M, loos V, et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker (CCB) therapy in primary pulmonary hypertension (PPH)? *Am. J Respir Crit Care Med.* 2003;167, A440.

Prueba de caminata de 6 minutos

Ximena Correa

Dado que el caminar es una actividad que todos realizamos en nuestra vida diaria, la prueba de caminata de 6 minutos refleja mejor el estado funcional de los individuos y es útil para medir y conocer la capacidad de resistencia de un paciente para las actividades físicas cotidianas, para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas realizadas, comparando los resultados previos y posteriores a un tratamiento y también como predictor de morbilidad y mortalidad, en pacientes con patologías respiratorias y cardiovasculares. Esta prueba mide la distancia que el paciente puede caminar a una velocidad sostenida, sin correr, en una superficie plana, en un periodo de seis minutos y en el que se le hará un continuo monitoreo de funciones vitales y síntomas. Evalúa de forma global e integral la respuesta de todos los sistemas involucrados durante el ejercicio, incluyendo los sistemas pulmonar y cardiovascular, circulación periférica, circulación sistémica, unidades neuromusculares y metabolismo muscular. Pese a no dar información específica de cada sistema o de mecanismos de limitación de los mismos, como se refleja en la prueba de ejercicio cardiopulmonar, la caminata de 6 minutos evalúa el nivel submáximo de capacidad funcional de los pacientes y puede ser considerada como complementaria de la prueba de ejercicio cardiopulmonar.

INDICACIÓN EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

La prueba de caminata de seis minutos en paciente con hipertensión pulmonar está indicada:

1. En pacientes que según su clase funcional y por la severidad de la enfermedad, no toleran un ejercicio máximo, esta prueba aplicada correctamente, comparando la distancia alcanzada con los valores predichos, informa claramente la capacidad física de cada individuo.

2. En pacientes con hipertensión pulmonar, forma parte de la valoración funcional del paciente, siendo relacionada directamente con mortalidad y pronóstico de la enfermedad, según los metros caminados.

3. Este tipo de prueba evalúa la respuesta de algún tipo de tratamiento farmacológico y no farmacológico, en individuos con hipertensión pulmonar.

4. La detección de la desaturación con el ejercicio, correlacionado con los metros caminados en la

prueba, pueden complementar parámetros hemodinámicos e identificar pacientes con peor pronóstico; en otros casos, puede ser útil, para determinar necesidad de oxigenoterapia.

CONTRAINDICACIONES

Son pocas las contraindicaciones; las incluidas en esta revisión son aquellas que invalidan, en general, la realización de un esfuerzo físico. Las contraindicaciones se dividen en absolutas y relativas:

Contraindicaciones absolutas para la caminata de 6 minutos:

- a. IAM reciente (1 mes) o angina inestable.
- b. Presión arterial de reposo superior a 180 mm Hg (sistólica) y/o 100 mmHg (diastólica).
- c. Arritmia cardíaca no controlada.
- d. Falta de colaboración.

Contraindicaciones relativas

- a. Dificultad de comprensión de la prueba.
- b. Trastornos músculo-esqueléticos.
- c. Dificultad en la marcha.

Causas de inmediata suspensión de la prueba

- a. Dolor precordial.
- b. Disnea intolerable.
- c. Calambres musculares.
- d. Marcha tambaleante.
- e. Mareos o vértigo.
- f. Palidez o diaforesis súbita.
- g. Síncope o presíncope.

Condiciones de seguridad para la realización de la prueba

- La prueba debe ser realizada en un lugar donde exista la posibilidad de una rápida respuesta ante una

situación de emergencia. Se deberá considerar, también, la facilidad para el traslado del paciente ante esta eventualidad.

- Debe existir en el lugar, al menos, provisión de oxígeno, vasodilatador coronario sublingual, aspirina y salbutamol (MDI o para nebulizar); es recomendable contar con un carro de emergencia completo.

- El técnico que lleva a cabo la prueba debe tener conocimientos y estar certificado en reanimación cardiopulmonar (RCP).

- En aquellos casos en los cuales la condición clínica del paciente imponga riesgo al realizar la caminata de 6 minutos, el médico deberá supervisar su realización.

- Si el paciente se encuentra bajo tratamiento con oxígeno de forma crónica, deberá proveérsele durante la marcha en las mismas condiciones en que lo recibe en su domicilio, o puede considerarse durante la prueba un aumento de 2 a 3 L del flujo de oxígeno, por encima del recomendado en reposo.

METODOLOGÍA

Lugar:

- La caminata de 6 minutos se debe realizar en un pasillo continuo, oval o rectangular y con curso de punto a punto.

- La longitud debe ser 30 m.

- En una superficie plana, nivelada, sin obstáculos, con mínimo tránsito de personas.

- Debe estar marcado el sitio del giro o preferentemente se colocaran conos de señal; son permitidos los giros amplios; en el momento de pasar junto a los conos, se le debe indicar al paciente como hacerlo, de esta manera no existirán detenciones, ni reducciones en la velocidad de la marcha.

Equipamiento

- Fonendoscopio, tensiómetro y pulso-oxímetro.
- Equipo de reanimación y tubo de oxígeno portátil.
- Cronómetro, cinta métrica y conos de señalización.
- Escala de Borg, percepción de disnea.
- Sillas, si el paciente necesita descansar.

Personal

Siempre que sea posible, la prueba debe ser realizada por dos técnicos, quienes deberán estar con el

paciente para mejorar la calidad del estudio y conferirle mayor seguridad a la prueba. Uno debe llevar el registro de la prueba en una planilla y el otro acompañará al paciente en su recorrido y lo alentará durante el desarrollo de la marcha, ayudándolo a portar el oxígeno.

Instrucciones al paciente

- Debe instruir al paciente para que use ropa cómoda, calzado adecuado y evitar comer en las dos horas previas al estudio.

- No deberá suspender la medicación que utiliza el paciente, quien la seguirá recibiendo en la forma prescrita.

- El paciente debe permanecer en reposo mínimo 15 minutos antes de la prueba.

- Deberá recibir una clara explicación de la prueba, riesgos y beneficios.

- Explicar al paciente la escala de Borg, el recorrido a seguir y el papel del personal de la salud.

- Al paciente se le dirá en forma clara y pausada lo siguiente: «Usted realizará una caminata durante 6 minutos, el objetivo es que camine tan rápido como pueda para lograr la mayor distancia posible. Usted dará la mayor cantidad de vueltas que pueda por esta zona marcada. Probablemente sienta falta de aire o cansancio. Le está permitido disminuir la velocidad, parar y hasta descansar si lo necesita. Si se detiene debe reiniciar la marcha tan rápido como sea posible. No debe hablar en ningún momento de la prueba, a menos que tenga algún problema. De ser así, será auxiliado inmediatamente. Acérquese a la línea de comienzo y aguarde hasta que yo le diga que puede comenzar a caminar...»

Acciones del técnico

- Obtener frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y presión arterial basal y percepción de los síntomas de disnea y cansancio en las piernas antes de la marcha.

- Instruir al paciente sobre la prueba.

- Deberá acompañar al paciente desde atrás en su caminar, alentándolo a que continúe con el esfuerzo e indicándole cuanto tiempo le resta para culminar la prueba.

- Si el paciente se detiene, le facilitará una silla. Repetirle: «Retome la marcha en cuanto pueda» cada 15 segundos. Se debe registrar el tiempo de detención.

- 15 segundos antes de completar los 6 minutos de la prueba le dirá: «En 15 segundos le diré que deje de caminar y se detendrá en el lugar donde le digo que pare».

- Al finalizar los 6 minutos, sentar al paciente registrando SpO₂, tensión arterial, frecuencia cardiaca, síntomas y grado de Borg, el paciente deberá permanecer en el lugar hasta que todas las variables estén basales y se encuentre libre de síntomas. Se sugiere igualmente una espera mínima de 15 a 30 minutos luego de concluida la prueba.

Prueba de Practica: Se recomienda la realización de dos pruebas de marcha, ya que la primera sirve como adaptación del paciente. La realización de una segunda caminata debe estar separada de la primera por lo menos 30 minutos si no es posible realizarla el mismo día, podrá hacerse al día siguiente, pero respetando el mismo horario de realización de la primera para evitar las variaciones circadianas de la función pulmonar.

Interpretación

- El dato mas relevante es la distancia caminada.
- En algunos estudios se considera una respuesta adecuada al tratamiento una mejoría 10% o 36m en la distancia caminada post-intervención.
- La caída de la saturación de oxígeno 4% del nivel basal con el ejercicio indicara mayor compromiso, pero en pacientes con hipertensión pulmonar la SpO₂ dependerá del estado del paciente.
- El grado de disnea percibida y la frecuencia cardiaca basal y máxima alcanzada son datos de importancia a evaluar en el contexto clínico en pacientes de hipertensión pulmonar.
- Para determinar si la distancia que el paciente caminó es comparable con la distancia que la mayoría de la población de su mismo grupo etario caminaría, se utilizan valores de referencia calculados a partir de formula matemáticas derivadas de ecuaciones de regresión basadas en la edad, peso y genero, en personas de edades comprendidas entre 40 y 80años. A continuación la ecuación de Sherril y Enrigh

Hombres:

Distancia final = (7,57 x talla en cm) – (5,02 x edad) – (1,76 x peso en kg) -309m

Límite inferior de la normalidad (LIN) = DC-6min-153.

Mujeres:

Distancia final = (2,11 x talla en cm) – (2,29 x peso kg) – (5,78 x edad) + 667m

Límite inferior normalidad = Distancia final –39m

Ecuacion de troosters:

Hombres: 218 + (5,14 x talla cm) – (5,32 x edad) – (1,8 x peso kg) + 51,3

Mujer: 218 + (5,14 x talla cm) – (5,32 x edad) – (1,8 x peso kg) + 00

f. El informe deberá finalizar con una conclusión que integre globalmente los antecedentes clínicos con los valores obtenidos durante el examen.

CONCLUSIONES

- Las ecuaciones para la medición de la caminata de seis minutos están ampliamente validadas para EPOC, siendo necesario ampliar estudios para hipertensión pulmonar a pesar que el dato de mayor relevancia son los metros caminados.
- La prueba de caminata de seis minutos es fácil de realizar y tolerar por pacientes con hipertensión pulmonar, y refleja, también, la capacidad máxima de ejercicio.
- La caminata de seis minutos es una variable determinante en la predicción de mortalidad de pacientes con hipertensión pulmonar; en un estudio sobre valor pronostico de la distancia caminada en 6 min, se ha descrito una sobrevida de 20% a 20 meses para pacientes que caminen menos de 332 m y de 90% para quienes caminan distancias mayores (Miyamoto et al).
- En los pacientes con hipertensión pulmonar que realizan la prueba de caminata de 6 minutos, un parámetro importante de correlacionar, también, es la frecuencia cardiaca con el grado de severidad de la enfermedad y la saturación de oxígeno con los metros caminados.
- La inclusión de la frecuencia cardiaca, la saturación de oxígeno y la evaluación de disnea y fatiga por Borg permiten controlar aspectos de seguridad de la prueba y completar información acerca de los cambios fisiológicos, que se asocian a la mejoría en la tolerancia al ejercicio después de una intervención.

LECTURAS RECOMENDADAS

- American Thoracic Society Statement. Guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 111-7.
- Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Resp J 2002; 20: 564-9.

2. Troosters T, Goselink R, Dreccamer M. « Six minutewalking distance in healthy elderly subjects» *Eur Resp J* 1999; 14: 270-4.
3. Enright P, Sherrill D: «Reference equations for the six-minute walk in healthy adults» *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-7.
4. Steve H Salzman. «The 6-Min Walk Test Clinical and Research Role, Technique, Coding and Reimbursement. *Chets* 2009; 135: 1345-52.
5. G. Paciocco, F.J. Martinez, E. Bossone, E. Pielsticker, B. Gillespie, M. Rubenfire. «Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hipertensión» *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52.
6. Vallerie V. McLaughlin, Kenneth W. Presberg, Ramona L. Doyle, Steven H. Abman, Douglas C. Macrory, Terry Fortn Gregory Ahearn. « Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension» *CHEST* 2004; 126: 78S-92S.
7. Shoichi Miyamoto, Noritoshi Nagaya, Toru Satoh, Shingo Kyotani, Fumio Sakamaki, Masatoshi Fujita, Norifumi Nakanishi, Kunio Miyatake. « Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six-minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertensio Comparison with Cardiopulmonary Exercise Testing» *Am J Respir crit Care Med* 200; 161:487-92.
8. S. Provencher, D. Chemia, P. Herve, O. Sitbon, M. Humbert, G. Simonneau. « Heart rate responses Turing the 6-minute walk test in pulmonary arterial hipertensión» *Eur Resp J* 2006; 27: 114-20.
9. Martin Maillo, Carla Malaguti.»Prueba de marcha de seis minutos. Una actualizacion practica del posicionamento oficial de la ATS» *Archivos de Alergia e inmunologia clinica* 2006; 37(4): 132-42.

Prueba de ejercicio cardiopulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar

Mauricio González García

En los pacientes con hipertensión pulmonar hay disminución de la tolerancia al ejercicio debido a anomalías ventilatorias, alteraciones en el intercambio gaseoso y anomalías cardiovasculares asociadas a incapacidad de aumentar adecuadamente el gasto cardíaco por el aumento de la resistencia vascular pulmonar⁽¹⁻³⁾. Estos pacientes presentan disnea incluso en actividades usuales de la vida diaria y en ocasiones sin compromiso significativo de las pruebas de función pulmonar en reposo⁽⁴⁾. La evaluación objetiva de la capacidad de ejercicio en estos pacientes es importante para determinar la severidad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento y puede ser evaluada por la caminata de seis minutos o por la prueba de ejercicio cardiopulmonar (PECP).

La PECP es el instrumento apropiado para valorar la capacidad funcional global de la persona y las causas y mecanismos involucrados en la limitación de la tolerancia para el ejercicio físico. Esta prueba da una información integral de los procesos metabólicos, cardiovasculares y ventilatorios que ocurren durante el ejercicio. La prueba de ejercicio cardiopulmonar tiene varias indicaciones como el estudio del paciente con disnea, la evaluación de pacientes con enfermedad cardíaca o pulmonar, la evaluación de intervenciones terapéuticas, la calificación de la discapacidad, la evaluación inicial y del resultado de la rehabilitación cardíaca o pulmonar y el trasplante^(5,6). Usualmente, se utilizan protocolos de carga incremental en bicicleta en el cual se aumenta progresivamente el trabajo (carga) o en un trotador o banda sin fin en el cual se incrementan la velocidad y la inclinación hasta llegar a un nivel de ejercicio máximo. En otras ocasiones se pueden utilizar protocolos con carga o velocidad constante (pruebas de resistencia), especialmente para evaluar respuesta a intervenciones^(5,6).

MEDICIONES DURANTE LA PECP

Durante la prueba se realizan diversas mediciones siendo una de las principales el *Consumo de oxígeno pico* (VO_2) que es la capacidad aeróbica alcanzada durante un esfuerzo máximo y define globalmente la función cardiovascular, sanguínea, respiratoria y muscular durante el ejercicio. Un valor normal descarta anomalía funcional significativa. La disminución del

VO_2 (complementada con el umbral anaeróbico) permite calificar el nivel de incapacidad funcional del paciente.

Oxígeno latido: refleja la cantidad de oxígeno extraído por cada latido cardíaco. Esta relación entre el consumo de oxígeno y la frecuencia cardíaca es una medida indirecta del volumen sistólico derivada de la ecuación de Fick.

Equivalente respiratorio para el CO_2 (VE/CO_2): es la relación entre el volumen minuto y la producción de CO_2 . Es útil para estimar el espacio muerto y determinar que tan eficiente es la ventilación minuto durante el ejercicio. Su medición se realiza durante el umbral láctico cuando la $PaCO_2$ es estable, evitando el efecto de la acidosis láctica o la ansiedad (hiperventilación).

Espacio muerto / Volumen corriente (VD/VT): es la relación entre el espacio muerto fisiológico y el volumen corriente. Su medición durante el ejercicio es útil para identificar anomalías de la relación ventilación-perfusión (V/Q). Su aumento indica un incremento de la ventilación del espacio muerto (ventilación ineficiente). Utilizando estas mediciones se puede obtener información más específica de la tolerancia al ejercicio del paciente (VO_2 alcanzado o trabajo realizado), el tipo de limitación para éste (ventilatoria, cardiovascular, vascular pulmonar, etc.), el diagnóstico diferencial de las causas de disnea y la exclusión de otras patologías asociadas⁽⁵⁻⁷⁾.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA PECP EN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

Aunque la prueba de ejercicio cardiopulmonar da información adicional que pruebas más sencillas como la caminata de seis minutos, es una prueba de mayor costo y se requiere de adecuada estandarización y de sitios con experiencia en la realización de este examen. La PECP está indicada para evaluar la tolerancia al ejercicio de los pacientes con HP, evaluar la severidad de la enfermedad, ayudar en el diagnóstico diferencial y en el seguimiento de la enfermedad para establecer cambios con el tratamiento y establecer el pronóstico. La PECP se puede realizar con seguridad

en la mayoría de los pacientes con HP^(3,8), sin embargo, se debe tener especial precaución en pacientes con historia frecuente de síncope o arritmias y puede estar contraindicada si hay signos de falla cardíaca⁽⁹⁾.

ALTERACIONES EN LA PECP EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen usualmente limitación cardiovascular con disminución del consumo de oxígeno y de la carga de trabajo pico. El umbral anaeróbico es temprano por desarrollo temprano de acidosis metabólica en ejercicio. En estos pacientes hay un aumento anormal del espacio muerto con aumento de la ventilación ineficiente (aumento de equivalentes respiratorios de CO₂)^(5, 6, 10).

Alteraciones ventilatorias: la principal alteración ventilatoria en el ejercicio es la respuesta ventilatoria al ejercicio debido a los bajos niveles de ventilación ineficiente por hipoperfusión pulmonar (relación V/Q anormalmente alta)^(1, 3, 11, 12). Estas alteraciones pueden ocurrir sin alteraciones en las pruebas de función pulmonar en reposo. El aumento de la pendiente de la relación entre la ventilación minuto y la producción de CO₂ y el aumento de los equivalentes respiratorios de CO₂ en el momento del umbral anaeróbico se correlacionan con los índices hemodinámicos de hipertensión pulmonar y la mejoría hemodinámica luego con la terapia vasodilatadora^(3, 13, 14). El patrón respiratorio es rápido y superficial lo que puede estar relacionado con la activación de fibras pulmonares C y de mecanorreceptores⁽¹⁵⁾.

Alteraciones en el intercambio gaseoso: aunque los gases arteriales en reposo pueden ser normales, es frecuente encontrar hipoxemia leve a moderada y aumento de la P(A-a) O₂, debido al trastorno V/Q y la desaturación venosa, por el bajo gasto cardíaco. Debido al alto flujo pulmonar en ejercicio en un lecho vascular reducido, el tiempo de tránsito del eritrocito alcanza su valor crítico que permite la saturación completa de la hemoglobina^(1, 3, 12). La hipoxemia es usualmente leve a moderada, siendo severa cuando hay cortocircuitos intracardiacos o intrapulmonares. Hay reducción de la PaCO₂ y de la presión al final de la espiración de CO₂ (P_{ET}CO₂) en reposo y en ejercicio en comparación con sujetos normales, esto debido al trastorno ventilación perfusión y la hiperventilación alveolar identificada en estos pacientes por estímulo hipoxémico de los receptores carotídeos y posiblemente también por reflejo vagal mediado por receptores en la circulación pulmonar^(1, 3, 14).

Alteraciones cardiovasculares: debido a la hipertensión pulmonar no hay un normal aumento del

volumen sistólico en ejercicio, lo que determina una frecuencia cardíaca aumentada y un oxígeno de pulso disminuido⁽¹⁶⁾.

FACTORES PRONÓSTICOS EN LA PECP EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

En la prueba de ejercicio cardiopulmonar, el consumo de oxígeno pico ha sido el principal parámetro predictor de sobrevida en pacientes con hipertensión pulmonar. Ha sido reportado que pacientes con un consumo pico ≤ 10.4 ml/kg/min tienen un riesgo de 50% de muerte temprana a un año y 85% a dos años, mientras que pacientes con un valor mayor a 10.4 ml/kg/min tiene un riesgo de 10% a un año y de 30% a dos años. Adicionalmente, si un paciente tiene un consumo ≤ 10.4 ml/kg/min y una presión sistólica pico menor a 120 mm Hg, la sobrevida a un año es solamente de 23% comparada con el 97% en ausencia de estos factores⁽¹⁷⁾. Aunque esta correlación significativa entre el del VO₂ pico y sobrevida ha sido corroborada en otro estudio⁽¹⁸⁾, no pudo ser demostrada en otro en el cual si se observó correlación entre el riesgo de muerte y la presión sistólica baja y los equivalente de oxígeno y CO₂ elevados en ejercicio pico⁽¹⁹⁾.

Otro factor asociado a mortalidad ha sido la PaCO₂. En un estudio se encontró correlación entre la hipocapnia en reposo y en ejercicio con bajo gasto cardíaco, bajo consumo de oxígeno y disminución de la eficiencia ventilatoria. En el análisis multivariado la distancia caminada, la PaCO₂ y la presión en la auricular fueron factores independientes de sobrevida⁽²⁰⁾.

A pesar de las correlaciones encontradas entre algunas variables de la prueba de ejercicio cardiopulmonar, principalmente el consumo de oxígeno pico y los equivalentes respiratorios, con variables hemodinámicas y la sobrevida de estos pacientes, en otros estudios esta prueba no se ha correlacionado con los cambios observados en la caminata de seis minutos⁽²¹⁾. Las indicaciones principales de la PECP son el establecer la severidad de la enfermedad, ayudar en el diagnóstico diferencial, en el establecimiento del pronóstico y en evaluar la respuesta al tratamiento.

REFERENCIAS

1. Markowitz DH, Systrom DM. Diagnosis of pulmonary vascular limit to exercise by cardiopulmonary exercise testing. J Heart Lung Transplant 2004; 23: 88-95.
2. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002; 106: 319-24.

3. Sun XG, Hansen JR, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 429-35.
4. Cotes JE. Exchange of gas in the lung. In: Cotes JE, ed. *Lung Function: Assessment and Application in Medicine*. 5th Edn. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1993; pp. 263–298.
5. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-77.
6. Palange P, Ward SA, Carlsen K. ERS TASK FORCE. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice *Eur Respir J* 2007; 29: 185-209.
7. Wasserman K, Jansen JE, Sue DY, Stringer W, Whipp BJ. *Principles of Exercise Testing and Interpretation*. Forth edition. Williams & Wilkins. 2005.
8. Hansen JE, Sun XG, Yasunobu Y, Garafano RP, Gates G, Barst RJ, et al. Reproducibility of cardiopulmonary exercise measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004; 126(3): 816-24.
9. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993; 104: 236-50.
10. Ferrazza AM, Martolini D, Valli G, Palange P. Cardiopulmonary exercise testing in the functional and prognostic evaluation of patients with pulmonary diseases. *Respiration* 2009;77(1): 3-17.
11. Systrom DM, Cockrill BA, Hales CA. Role of cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary vascular disease; in Weisman IM, Zeballos RJ (eds): *Clinical Exercise Testing*. Basel, Karger, 2002, pp 200–204.
12. Deboeck G, Niset G, Lamotte M, Vachier JL, Naeije R. Exercise testing in pulmonary arterial hypertension and in chronic heart failure. *Eur Respir J* 2004; 23: 747-51.
13. Yasunobu Y, Oudiz RJ, Sun XG, Hansen JE, Wasserman K. End-tidal PCO₂ abnormality and exercise limitation in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 127: 1637-46.
14. Ting H, Sun XG, Chuang ML, Lewis DA, Hansen JE. A noninvasive assessment of pulmonary perfusion abnormality in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 824-32.
15. Aguggini G, Clement MG, Widdicombe JG. Lung reflexes affecting the larynx in the pig, and the effect of pulmonary microembolism. *Q J Exp Physiol* 1987; 72: 95-104.
16. Holverda S, Gan CT, Marcus JT, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Impaired stroke volume response to exercise in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1732-3.
17. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324.
18. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, Halank M, Bruch L, Kleber FX, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895-902.
19. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Garofano RB, Goldsmith RL, Widlitz AC, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95: 199-203.
20. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; May;29(5):944-50.
21. Ventetuolo CE, Benza RL, Peacock AJ, Zamanian RT, Badesch DB, Kawut SM. Surrogate and Combined End Points in Pulmonary Arterial Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 617-22.

Radiología

Ana Cristina Manzano Díaz

Las imágenes diagnósticas (radiografía de tórax, tomografía computada (TC), angiografía por tomografía computada (angioTC), angiografía por resonancia magnética (angioRM) y resonancia magnética funcional (RMF) del corazón tienen papel en determinar la causa de la hipertensión, evaluar cambios morfológicos de la vascularización pulmonar central y periférica y evaluar la hemodinámica de cavidades derechas.

El patrón de oro en el diagnóstico de HP y la evaluación de su severidad, incluyendo la repercusión hemodinámica, es el cateterismo de cavidades derechas. Sin embargo, este es un examen invasivo con morbilidades; por el otro lado, la medición de presiones pulmonares por ecocardiograma Doppler es ampliamente aceptada, con la desventaja de ser dependiente de una ventana acústica adecuada y ser observador dependiente.

La radiografía de tórax suele ser la herramienta de evaluación inicial del paciente con HP. No es infrecuente que sea la primera alerta de una probable HP en un paciente. Los signos de HP incluyen: aumento de tamaño del ventrículo derecho, aumento de tamaño del tronco principal de la arteria pulmonar y sus ramas centrales, con pérdida del patrón de atenuación normal de la vascularización periférica (amputación brusca del calibre de las arterias en vez de una suave y progresiva disminución en la misma).

El aumento en el tamaño de la arteria pulmonar principal (APP) y de las arterias interlobares, especialmente la derecha, han sido ampliamente aceptadas como predictores de HP, tanto en la radiografía convencional como en TC y resonancia magnética. En 1998, Rana y colaboradores⁽¹⁾ reportaron para detección de HP sensibilidad de 87%, especificidad de 89%, valor predictivo positivo (VPP) de 0,97 y VPN de 7,91 para el diámetro igual o mayor de 29 mm. de la APP en TC de pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar avanzada, utilizando como patrón de oro el cateterismo cardíaco derecho. Esta misma variable es reportada por Kruger y colaboradores⁽²⁾ con sensibilidad de 69% y especificidad de 100% para detección de HP, comparando con ecocardiograma doppler. Adicionalmente, concluyen que este parámetro no es útil para diferenciar HP aguda de crónica. En 2007, Zissman y colaboradores⁽³⁾ evalúan este diámetro en pacientes con fibrosis pulmonar y cateterismo cardíaco concluyendo que el diámetro de la arteria pulmonar

no se correlaciona adecuadamente con la presencia de HP. Es de aclarar que Edwards y colaboradores⁽⁴⁾ reporta un valor de diámetro normal de la APP diferente a las demás publicaciones de la literatura; ellos establecieron un valor de 33 mm como máximo normal, obtenido de un grupo de 100 pacientes normales en el cual al valor más alto de estos sujetos sumaron 2 desviaciones estándar, con este valor, en 10 pacientes con HP confirmada por cateterismo derecho, la sensibilidad para diagnóstico de HP fue de 58% y la especificidad de 95%.

El diámetro transversal de la arteria interlobar derecha en la radiografía convencional de tórax ha sido reportado en un rango normal de 16-20 mm^(5,6). Matthay y colaboradores⁽⁵⁾ encontraron sensibilidad de 98% para diagnóstico de HP con una arteria mayor de 16 mm y Chabre y colaboradores⁽⁶⁾ sensibilidad de 41%, especificidad de 100%, VPP 100%, VPN 20% en un grupo de 61 hombres con EPOC; la sensibilidad mejoró al ser mayor la severidad del EPOC de los pacientes de la población de estudio (15% en HP leve, 62% en moderada y 77,3% en severa). Tiechmann y colaboradores⁽⁷⁾ reportaron una sensibilidad diagnóstica de la arteria interlobar derecha mayor de 16 mm de 64,2 %, el resultado es aplicable a hombres ya que en este estudio las cifras de pacientes del sexo femenino no fueron concluyentes por dificultad en su medición. Todos estos investigadores usaron el cateterismo derecho como patrón de oro.

Saba et al propusieron el índice de masa ventricular, calculado mediante resonancia magnética, como un método preciso y práctico para estimar HP, reportaron sensibilidad de 84% y especificidad de 71%, comparando con 89% y 57% respectivamente para ecocardiograma⁽¹³⁾.

HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA (HPTEC)

La HPTEC secundaria a tromboembolismo pulmonar es una situación rara que ocurre en 0,1-5% de los pacientes con tromboembolismo pulmonar (TEP)^(8,9) y es el resultado de la organización del material tromboembólico en la pared de las arterias, con ciclos repetidos de oclusión y recanalización llevando a aumento de la resistencia vascular pulmonar e hipertensión pulmonar. La literatura reciente se ha enfocado a la valoración del desempeño de la angioTC y la angioRM pulmonar para establecer la etiología embólica. Se con-

sideran características propias del TEP crónico: oclusión arterial por émbolos, presencia de material tromboembólico organizado (reflejado en el engrosamiento de la pared arterial), bridas y bandas intraluminales y alteraciones focales de la perfusión pulmonar; los principales cambios no oclusivos son la dilatación de las arteriales pulmonares centrales, con pérdida del patrón de atenuación normal de la vascularización pulmonar periférica (patrón de amputación vascular) y dilatación de arterias bronquiales. Ley y colaboradores⁽⁸⁾ compararon ambas modalidades diagnósticas reportando un mejor desempeño de la angioRM para la detección del patrón de amputación vascular; es de anotarse que este estudio no se llevó a cabo con equipo multicorte, por lo cual las reconstrucciones coronales y sagitales no estarían disponibles, y puede ser la explicación para este resultado. El mismo estudio encontró mejor desempeño de la angioTC para la detección de engrosamiento de la pared arterial y bridas intraluminales. Ambos métodos demostraron desempeño similar para la detección de émbolos hasta el nivel segmentario. Jacobs y colaboradores⁽⁹⁾ estudiaron 34 pacientes con RM y angiografía convencional como patrón de oro, demostrando sensibilidad de 93% para el diagnóstico de cambios oclusivos hasta el nivel segmentario del lecho arterial. Nikolaou y colaboradores⁽¹⁰⁾ estudiaron 29 pacientes con HP mediante angioRM con el fin de diferenciar origen embólico o no de la HP. La angioRM demostró sensibilidad de 100% para detección de dilatación de arterias pulmonares centrales y de 94% para detección de patrón de amputación vascular de arterias centrales, pero de 57% en vasos periféricos. En la evaluación de cambios oclusivos demostró sensibilidad de 83% para oclusión total, 86% para trombos flotantes, 71% para material tromboembólico organizado y 50% para bridas y bandas. La angioRM permitió diferenciar HPTEC de HP no embólico en 83% de los pacientes; el patrón de oro que utilizaron fue angiografía digital en unos pacientes y en otros angioTC.

Bergin y colaboradores⁽¹¹⁾ encontraron que la angioRM tenía igual exactitud que la gammagrafía V/Q para diferenciar HPTEC de HP no tromboembólica. Estudiaron un grupo de 30 pacientes con la angiografía pulmonar convencional como patrón de oro. Kruger y colaboradores⁽²⁾ estudiaron un grupo de 51 pacientes con HP mediante angioRM con ecografía Doppler cardíaco como patrón de oro, utilizando un defecto intraluminal como variable diagnóstica y encontraron una sensibilidad de 100% de la angioRM para diferenciar HPTEC de HP no tromboembólica.

La dilatación de arterias bronquiales es una situación reconocida en pacientes con TEP como un mecanismo de compensación para la perfusión del pulmón

isquémico en presencia de émbolos pulmonares, la detección de esta dilatación bronquial en angioTC de pulmón ha sido reconocida como un signo de TEP y ayuda a establecer la etiología de la HP⁽¹²⁾.

Alteraciones en la perfusión del pulmón son la base para el diagnóstico de enfermedad tromboembólica en la gammagrafía V/Q. Bartalena y colaboradores⁽¹⁴⁾, Ohno y colaboradores⁽¹⁵⁾ y Engeler y colaboradores⁽¹⁶⁾ han evaluado alteraciones en perfusión por RM y patrón de atenuación en mosaico en TC respectivamente, como hallazgos complementarios de etiología embólica en paciente con HP.

EVALUACIÓN DE LA HEMODINAMIA POR IMÁGENES EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Las publicaciones recientes de la literatura en la evaluación funcional en pacientes con HP se centran en las aplicaciones de la RM cardíaca. Los equipos de última generación con campo magnético alto (igual o mayor a 1,5 Tesla) se caracterizan por tener potentes gradientes, que permiten la realización de exámenes dinámicos de alta resolución espacial; se han venido demostrando las diferentes posibles aplicaciones en la evaluación funcional y estructural del corazón derecho en pacientes con HP. Las técnicas descritas son innumerables, con y sin uso de gadolinio como medio de contraste.

Los cambios morfológicos que en el corazón derecho se producen con el aumento en la presión arterial pulmonar incluyen dilatación de cavidades e hipertrofia del miocardio; la evaluación de la estructura del ventrículo derecho (VD) se puede hacer difícil e imprecisa con el ecocardiograma, la alta resolución espacial y la posibilidad de evaluación en múltiples planos de la RM produce imágenes de alta resolución de la morfología y anatomía ventricular. Igualmente, se calculan los volúmenes ventriculares en sístole y diástole, fracción de eyección, velocidades de flujo en la arteria pulmonar y la aorta^(13,21).

La desviación del tabique interventricular hacia la izquierda se ha correlacionado con una PAP mayor de 67 mm⁽¹⁸⁾, el realce tardío del miocardio de la pared libre del ventrículo derecho en el sitio de inserción al tabique interventricular se ha encontrado en pacientes con HP severa, la extensión del realce es inversamente proporcional a la fracción de eyección del VD y el volumen de fin de diástole del ventrículo derecho⁽¹⁷⁾.

Parámetros del flujo de la arteria pulmonar pueden calcularse en estudios de RM, mediante la medición

de áreas de la AP, velocidad pico, velocidad promedio, tiempo de aceleración, tiempo de eyección, rigidez de la pared, distensibilidad pulmonar y gradiente de aumento de la velocidad ⁽¹⁹⁻²¹⁾.

RECOMENDACIONES

1. Los parámetros de diámetro de la APP en TC (igual o mayor a 29 mm) o diámetro de la arteria interlobar derecha (mayor de 16 mm) en la radiografía son útiles para determinar la presencia de HP, pero no se correlacionan con el valor de la presión de la arteria pulmonar. Estas medidas, especialmente en la evaluación de la radiografía del tórax, permiten tomar la decisión de continuar la confirmación y valoración de una posible HP con otros métodos diagnósticos. El aumento en el diámetro de las arterias pulmonares debe acompañarse de pérdida del patrón de atenuación de la vascularización pulmonar periférica como signo de HP crónica, a diferencia del aumento del flujo pulmonar (ej. corto circuito izquierda a derecha) que también se presenta con aumento en el tamaño de las arterias pulmonar hasta la periferia del pulmón. Es posible, con las dimensiones mencionadas, sugerir HP que debe ser confirmada y evaluada mediante exámenes complementarios.

2. La angioTC con equipo multicorte se ha constituido de gan utilidad para la evaluación de cambios oclusivos y no oclusivos del TEP crónico. Para establecer el origen tromboembólico o no tromboembólico de la HP debe hacerse angioTC pulmonar con equipo idealmente de 16 o más filas de detectores. En caso de contraindicación al uso de medio de contraste yodado, sin contraindicación para el uso de gadolinio, se debe realizar angioRM con gadolinio. El equipo de resonancia magnética cardíaca debe ser apto para realizar estudios dinámicos, con gradientes y resolución de imagen de última generación. Recordar que las mediciones cardíacas y vasculares por RM y TC no diferencian HPTE de HP no TE; si no se dispone de estos medios diagnósticos, una gammagrafía ventilación/perfusión debe resolver el dilema diagnóstico en un porcentaje significativo de paciente; la cual sigue siendo el patrón de oro.

El abordaje por imágenes de etiologías de origen parenquimatoso pulmonar debe hacerse con radiografía convencional y TC de alta resolución del pulmón.

3. La evaluación de la morfología y función de cavidades cardíacas derechas y arteria pulmonar principal se hace inicialmente con ecocardiografía doppler. RM cardíaca. Los equipos de última generación superan la evaluación de muchos de esos parámetros cardíacos y si existe el recurso económico y la disponibilidad de la tecnología, debe hacerse la eva-

luación funcional con RM de: motilidad de miocardio y septum interventricular, volúmenes del ventrículo derecho, función ventricular sistólica y diastólica.

REFERENCIAS

1. Tan RT. Utility of CT Scan Evaluation for Predicting Pulmonary Hypertension in Patients with Parenchymal Lung Disease. *Chest* 1998; 113(5): 1250-6.
2. Kruger S, et al. Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension with Magnetic Resonance Angiography. *Chest* 2001; 12: 1556-61.
3. Zisman D, et al. High Resolution Chest CT Findings Do Not Predict the Presence of Pulmonary Hypertension in Advanced Idiopathic Fibrosis. *Chest* 2007; 132: 773-9.
4. Edwards P, Bull R, Coulden R. CT Measurement of Main Pulmonary Artery Diameter. *The British Journal of Radiology* 1998; 71: 1018-20.
5. Matthay R. Pulmonary Artery Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Determination by Chest Radiography. *Invest Radiol* 1981; 16(2): 95-100.
6. Chhabra S, De S. Clinical Significance of Hilar Thoracic Index and Width of Right Descending Branch of Pulmonary Artery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004; 46: 91-7.
7. Tiechmann V, Jezek V, Herles F. Relevance of Width of Right Descending Branch of Pulmonary Artery as a Radiological Sign of Pulmonary Hypertension. *Thorax* 1970; 25: 91-6.
8. Ley S, et al. Value of Contrast-Enhanced MR Angiography and Helical CT Angiography in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Eur Radiol* 2003; 13: 2365-71.
9. Jakob KF, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Pre and Postoperative Assessment with breathhold MR imaging techniques. *Radiology* 2004 ;232: 535-43.
10. Nikolau K, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Diagnosis with Fast Perfusion MR Imaging and High-Spatial Resolution MR Angiography-Preliminary Experience. *Radiology* 2005; 236: 694-703.
11. Bergin C, Hauschildt J, Rios G, Bellozouli E, Huynh T, Channik R. Accuracy of MR Angiography Compared with Radionuclide Scanning in Identifying the Cause of Pulmonary Arterial Hypertension. *AJR* 1997; 168: 1549-55.
12. Shimizu H, et al. Dilatation of Bronchial Arteries Correlate with Extent of Central Disease in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Cir J* 2008; 72: 1136-41.
13. Mauritz G, Marcus T, Boonstra A, Postmus P. Non-Invasive Stroke Volume Assessment in Patients with Pulmonary Hypertension: Left Side Mandatory. *J of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008; 10: 51.
14. Bartalena et al. Lung Perfusion in Patients with Pulmonary Hypertension: Comparison Between MSCT and Pulmonary Angiography with MINIP Reconstruction and 99 mTc-MAA Perfusion Scans. *Investigat Radiol* 2008; 43(6): 368-73.
15. Ohno Y, et al. Primary Pulmonary Hypertension 3D Dynamic Perfusion MRI for Quantitative Analysis of regional Pulmonary Perfusion. *AJR* 2007; 188: 48-56.
16. Engeler C, Kuni C, Tashjian J, Engeler C, duCret R. Alterations in Lung Ventilation in End-Stage Primary Hypertension: Correlation Between CT and Scintigraphy. *AJR* 1995; 164: 831-5.

17. Roeleveld R, et al. Interventricular Septal Configuration at MR Imaging and Pulmonary Arterial Pressure in Pulmonary Hypertension. *Radiol* 2005; 234: 710-7.
18. McCann G, Gan C, Beek A, Niessen H, Noordergraaf A, vanRossum A. Extent of Delayed Enhancement of Myocardial Mass is Related to Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Arterial Hypertension. *AJR* 2007; 188: 349-55.
19. Sanz J, Delegrottaglie S, Kariisa M, Sulica R, Poon M, O'Donnell TP, et al. Pulmonary arterial hypertension: noninvasive detection with phase-contrast MR imaging. *Radiology*. 2007;243:70-9.
20. Tji-Joong Gan. Non-Invasively Assessed Pulmonary Artery Stiffness Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2007; 132: 1906-12.
21. Njveldt R, Germans T, McMann G, Beek A, von Russum A. Semi-Quantitative Assessment of Right Ventricular Function in Comparison To a 3D Volumetric Approach: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Eur Radiol* 2008; 18: 2399-405.
22. Saba T, Foster J, Cockburn M, Cowan, Peacock A. Ventricular Mass Index Using Magnetic Resonance Accurately Estimates Pulmonary Artery Pressure. *Eur Respir J* 2002; 20: 1519-24.

Gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión

Claudia Gutierrez, Sinay Arévalo

Dentro del algoritmo diagnóstico y determinación etiológica de la HP es necesaria la confirmación o descarte de la enfermedad tromboembólica crónica. La HPTEC constituye parte de la evolución de la embolia pulmonar en una minoría y que ocurre hasta en el 4% de los pacientes que sobreviven a un episodio de embolia pulmonar⁽¹⁾. Según la localización, puede ser susceptible de un manejo quirúrgico o un manejo farmacológico, constituyéndose en la única forma de HP que es potencialmente curable. La gammagrafía ventilación/perfusión (V/Q) es el examen de elección para el tamizaje de la HPTEC, con una sensibilidad 90%-100% y una especificidad 94%-100%^(2,3), siendo superior para este fin a la angioTC.

Las alteraciones en la perfusión observadas se pueden clasificar como: segmentarias grandes, con ventilación conservada y/o de tipo pequeño, parcheado o irregular. Uno o más defectos segmentarios de perfusión de mediano o gran tamaño sin coincidencia ventilatoria, hacen probable el diagnóstico de tromboembolismo, mientras que imágenes en las que no existen defectos de perfusión (normal) prácticamente descartan el diagnóstico³.

Los defectos parcheados y de tipo irregular o no segmentarios son mucho menos específicos⁽³⁾ y podrían estar asociados con la presencia de enfermedad tromboembólica crónica, pero de igual forma podrían asociarse a situaciones severas de obstrucción vascular parcial⁽⁵⁾ (tumores, ganglios, fibrosis) o alteraciones intrínsecas de los vasos como vasculitis, donde es necesario la realización de pruebas adicionales de comprobación como es el caso de la angiografía pulmonar⁽⁶⁾.

Una ventilación normal con múltiples defectos de perfusión de aspecto moteado, pequeños e irregulares, son característicos de la trombosis *in situ* vista en pacientes con HAPi.

RECOMENDACIONES

1. La gammagrafía pulmonar de V/Q constituye el examen de elección para la exclusión de HPTEC (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1C).

2. Cuando el resultado gammagráfico sea anormal y la probabilidad de enfermedad tromboembólica

esté presente, se recomienda la orientación del paciente hacia la realización de un estudio angiográfico pulmonar, que garantice de forma precisa la anatomía del árbol vascular y confirme el diagnóstico (Recomendación grado A, nivel de evidencia 1C).

REFERENCIAS

1. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 1465-72.
2. Worsley, DF, Palevsky, HI, Alavi, A Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 1994; 35: 793-6.
3. Bergin, CJ, Hauschildt, J, Rios, G, et al Accuracy of MR angiography compared with radionuclide scanning in identifying the cause of pulmonary arterial hypertension. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 1549-55.
4. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36:1356-70.
5. Rich, S, Pietra, GG, Kieras, K, et al Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 1986; 105: 499-502
6. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009; 119: 2250-94
7. 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: 1180-85.
8. So-Yeon Parka, Dae-Hyuk Moonb, Yong-Bum Parkc, Ju-Ok Naa, Heong-Kon Whangd, Byoung-Sung Limd, et al. Perfusion lung scan as a prognostic indicator of response to beraprost sodium in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2006; 19: 264-71.
9. D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. Differentiation of patients with primary and thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 1984; 85: 457-61.
10. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 84: 679-83.
11. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. *Ann Intern Med* 1983; 98: 891-9.

Generalidades sobre el diagnóstico

Liliana Fernández, Juan Esteban Gómez, Rubén Dueñas

El proceso de evaluación de un paciente con hipertensión pulmonar, requiere varios pasos.

1. Confirmación del diagnóstico.

2. Trata de establecer la etiología, y definir a qué grupo de la clasificación de la organización mundial de la salud pertenece.

3. De acuerdo al grupo al cual se atribuya la etiología, definir tratamiento y o exámenes complementarios para evaluar el compromiso hemodinámico, clase funcional, capacidad para hacer ejercicio.

Para la confirmación del diagnóstico, se debe tener en cuenta:

Antecedentes: familiares con HP, trombofilia, ingesta de medicamentos para bajar de peso, y enfermedades del colágeno asociadas.

Síntomas: disnea, dolor precordial, palpitaciones, mareo, síncope, distensión abdominal, los cuales aparecen en los estados avanzados de la enfermedad ⁽¹⁾.

Examen físico: destacándose los signos de falla cardíaca derecha como ingurgitación yugular, hepatomegalia, edema de miembros inferiores, reforzamiento del segundo ruido, soplo de insuficiencia tricúspide, desdoblamiento del segundo ruido, al igual que los síntomas se expresan en los estados avanzados de la enfermedad ⁽²⁾.

Exámenes como un electrocardiograma, que tiene una sensibilidad diagnóstica del 55 % y una especificidad del 70%. En los pacientes con HAPI, se presenta la hipertrofia ventricular derecha en el 87% y la desviación del eje ala derecha en el 79% de los casos. De lo anterior se deduce que el hecho de tener un electrocardiograma normal, no se descarta una HP ^(3,4).

La radiografía de tórax es anormal en el 90% de los pacientes con HAPI, los hallazgos más comunes son dilatación de la arteria pulmonar principal, disminución de las marcas vasculares hacia la periferia, cardiomegalia a expensas de cavidades derechas ^(5,6).

El eco cardiograma es el método diagnóstico no invasivo más utilizado para el diagnóstico de HP, y requiere de una actitud dinámica por parte de la persona que lo realiza, dado que nos permite, establecer si existe

alguna patología que incluya al paciente en el grupo dos, evaluar algunos signos pronósticos como la presencia de derrame pericardio, y evaluar la función ventricular derecha al realizar ciertos índices como el de TAPSE y el de TEI, todo lo anterior exige que al realizar un eco cardiograma para evaluar un paciente con HP, se debe tener en cuenta un protocolo establecido, situación que exige que se debe realizar en los centros de referencia, evitando así repetir eco cardiogramas y retrasando el diagnóstico y tratamiento de los pacientes e incrementando los costos ^(7,8).

Dado que las causas más comunes de HP son las de los grupos dos y tres, los exámenes que se deben continuar son los orientados a descartar patología pulmonar, como son la curva flujo volumen, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono, gases arteriales y de acuerdo a la historia clínica y la radiografía de tórax una tomografía pulmonar de alta resolución ⁽⁹⁾.

Si los anteriores exámenes descartan patologías de los grupos dos y tres, o si la HP es desproporcionada para la enfermedad de base estos pacientes se deben remitir a centros de referencia, para continuar su estudio y evaluar la posibilidad de un trombo embolismo pulmonar crónico recurrente y de acuerdo a la radiografía de tórax se debe realizar una gammagrafía de perfusión pulmonar o una angiografía pulmonar ^(8,10).

Si en la gammagrafía de perfusión pulmonar se observan defectos de perfusión se deben considerar varias posibilidades diagnósticas como son la enfermedad tromboembólica crónica, la hemangiomatosis capilar, la enfermedad veno oclusiva pulmonar ^(10,11).

Si se confirma la enfermedad trombo embólica, se debe realizar cateterismo derecho, evaluar resistencia pulmonares y estado hemodinámico y se debe solicitar evaluación por el grupo de cirugía cardiovascular para considerar la posibilidad de una endarterectomía ⁽¹⁰⁾.

Si se descarta la enfermedad tromboembólica, se considera algunas de las patologías del grupo uno, se debe realizar cateterismo derecho, por personal entrenado y siguiendo un protocolo previamente establecido como lo debe tener todo centro de referencia ^(8,10).

Una vez realizado el cateterismo y evaluado la presión aurícula derecha, la presión arterial pulmonar media, gasto cardiaco, índice cardiaco, resistencias vasculares pulmonares, oximetrías en sangre venosa

mixta y test de vasorreactividad, se solicitarán exámenes específicos de acuerdo a la historia clínica de cada paciente⁽¹⁰⁾ (Figura 1).

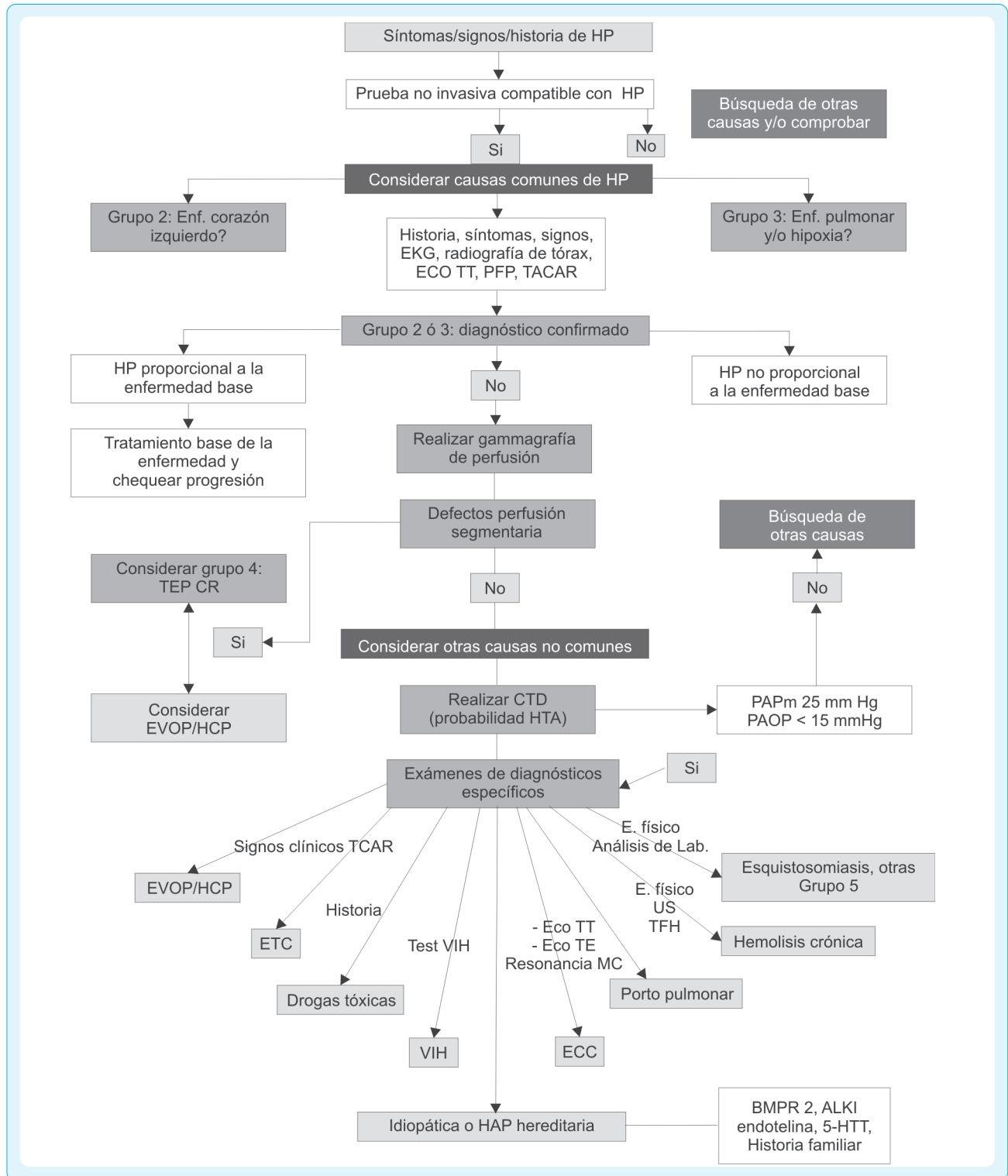


Figura 1. Algoritmo diagnóstico. Adaptado y modificado de Eur Heart J 2009; 30: 2493-25311.

Todo paciente del grupo dos y tres con HP desproporcionada para la enfermedad de base, pacientes con sospecha de enfermedad tromboembólica y pacientes dentro del grupo uno deben ser remitidos a un centro de referencia para ser evaluados^(8,10).

Una vez se ha confirmado el diagnóstico, y la etiología, idealmente antes de iniciar el tratamiento se deben realizar caminada de seis minutos y de acuerdo a la disponibilidad BNP o NT pro BNP.

REFERENCIAS

1. Saggat R, Saggat B, Aboulhosn J, et al. Diagnosis and hemodynamic assessment of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care* 2009; 30: 399-410.
2. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. American College of Chest Physicians. Screening early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126 (suppl 1): 14s-34s.
3. Rich S, Dartzker DR, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a natural prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
4. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-518.
5. Algeo S, Morrisson D, Ovitt T, Golman S. Noninvasive detection of pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 1984;7:149-151.
6. Teichman V, Jezek V, Hertel F. Relevance of width of right descending branch of pulmonary artery as a radiological sign of pulmonary hypertension. *Thorax* 1970; 29: 51-56.
7. Badesch D, Champion HC, Gomez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S55-66.
8. Barbera J, Escribano P, Morales P, et al. Estándares asistenciales en hipertensión arterial. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(2): 88-99.
9. Gibbs J. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK. *Heart* 2008; 94 (Suppl 1): i1-41.
10. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and The European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2531.
11. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. A ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 650-684.

Generalidades del tratamiento de la hipertensión pulmonar

Jacqueline Pavia, Rafael Lobelo, Jaime Alvarado

MEDIDAS GENERALES

1. Viajes y altura

La hipoxemia empeora la vasoconstricción en pacientes con HP. Por lo cual es mejor evitar ambientes hipobáricos, los cuales podemos encontrar desde 1500-2000 mts sobre el nivel del mar.

Los aviones comerciales actuales tienen presurización equivalente a 1600-2500 mt sobre el nivel del mar, por lo cual los pacientes con HP deberían utilizar oxígeno suplementario durante el vuelo si la duración es mayor a 2 horas.

2. Prevención de infecciones

La neumonía es la causa de muerte en el 7% de este grupo de pacientes. Además, estos pacientes toleran mal las infecciones respiratorias y requieren asistencia médica pronta.

Por ello se recomienda la vacunación contra Influenza y contra neumococo.

En los pacientes con catéter permanente, para la administración de epoprostenol, se debe estar alerta ante los episodios febriles, ya que podrían ser el inicio de una sepsis por catéter.

3. Embarazo

El embarazo y el parto en mujeres con HP se encuentran asociados a deterioro de la clase funcional y a muerte. Existe consenso en que las pacientes con HP no deben quedar embarazadas o deben interrumpir el embarazo, por un riesgo de muerte entre 30%-50%

Para planificación, se prefiere evitar los anovulatorios orales, por su relación con los efectos protrombóticos. Se recomiendan la esterilización quirúrgica o los métodos de barrera.

4. Niveles de hemoglobina

Estos pacientes son muy sensibles a las disminuciones en los niveles de hemoglobina. Así que cualquier anemia aguda debe ser tratada de forma pronta para evitar el deterioro clínico.

Por otro lado, es frecuente que presenten niveles elevados de hematocrito y hemoglobina, relacionados con el estímulo de la hipoxemia crónica.

Cuando hay niveles de hematocrito > 65% y síntomas relacionados (cefalea, disminución en la concentración) se deben practicar flebotomías.

5. Asistencia psicológica

Al ser generalmente jóvenes con limitaciones en su clase funcional y cambios secundarios en su estilo de vida, experimentan ansiedad y depresión asociadas, por lo cual es recomendable la asesoría de un experto en el tema para brindar la información adecuada y remitirlo a un psicólogo o psiquiatra cuando sea necesario.

6. Cirugías electivas

No existen estudios controlados sobre el impacto de las cirugías electivas en este grupo de pacientes. Sin embargo, es de esperarse que tengan un riesgo quirúrgico mayor, el cual está en relación directa con la clase funcional del paciente y con las cirugías torácicas y abdominales.

La anestesia peridural parece ser mejor tolerada que la general.

7. Medicamentos concomitantes

Los antiinflamatorios no esteroideos aumentan el riesgo de sangrado gastrointestinal, en pacientes con anticoagulación oral y pueden llevar a daño renal y azoemia prerrenal.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

1. Digoxina

La administración de digoxina, a corto plazo, produce un incremento leve en el gasto cardíaco y una reducción significativa en los niveles circulantes de norepinefrina. Sin embargo, no existen datos a largo plazo. Además, no existe tampoco una evidencia científica de la utilidad de los digitálicos en la falla cardíaca derecha refractaria, sino simplemente experiencia de científicos.

El uso de digital se encuentra justificado en aquellos pacientes que presentan HP asociada a fibrilación auricular o a flutter, para control de la frecuencia ventricular.

Grado de recomendación IIb. Nivel de evidencia C.

2. Diuréticos

El uso de los diuréticos en estos pacientes se encuentra basado en la retención de líquidos secundaria a la falla cardiaca derecha descompensada.

El uso racional de éstos lleva a una mejoría clínica en este grupo de pacientes; sin embargo, no hay estudios específicos en pacientes con HP.

En los estudios retrospectivos se sabe que 49%-70% de los pacientes con diagnóstico de HP son tratados con diuréticos.

No hay datos sobre cuál tipo de diurético es mejor en estos pacientes.

Existen sólo datos empíricos, dados por experiencia de expertos.

Grado de recomendación I. Nivel de evidencia C.

TERAPIA CON OXÍGENO EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

El impacto de la administración de oxígeno a largo plazo, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar no ha sido evaluado con estudios clínicos que cumplan con el rigor metodológico de un buen diseño de investigación, por lo que las recomendaciones actuales de suplemento de oxígeno, como terapia convencional, en este tipo de pacientes surgen como extrapolación de los resultados observados en pacientes con EPOC ^(1,2).

Fisiopatológicamente el argumento que soporta el uso de este tipo de terapias es la inducción de vasoconstricción pulmonar, como consecuencia de la hipoxemia crónica ⁽³⁾. Esta hipoxemia se ha atribuido a una disminución en la tensión de la pared muscular del músculo cardiaco, en especial del ventrículo derecho, provocando una baja saturación en los gases venosos mixtos; a una alteración en la capacidad de difusión pulmonar; a una alteración en la relación ventilación-perfusión (especialmente presencia de microtrombos) y al desarrollo de hipoventilación alveolar. En pacientes con un acelerado deterioro de la oxigenación, se encuentra, por lo general, un cortocircuito de derecha a izquierda, como consecuencia de la apertura del foramen ovale y en quienes característicamente esa hipoxemia severa es refractaria al tratamiento con oxígeno ⁽³⁾.

En la actualidad, no existen estudios clínicos aleatorizados y controlados de pacientes con hipertensión pulmonar, en los que se halla comprobado la efectividad de la terapia de suplencia de oxígeno ^(1,2). Las recomendaciones que hay en las guías americanas y europeas emergen de la opinión de expertos, extrapolando los resultados observados en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC ⁽⁴⁻⁷⁾, en quienes se ha demostrado, de manera significativa que el uso de la terapia de oxígeno, en periodos de 16 a 24 horas, reduce la mortalidad en periodos observados entre uno y cinco años (tasa de mortalidad de 46% en el grupo de oxígeno, frente a un 67% en el grupo control), observando, adicionalmente, que se logra una reducción significativa en la resistencia vascular pulmonar media. Sin embargo, también se observó que el impacto de la reducción en la mortalidad es mayor en el grupo de pacientes que tiene resistencias vasculares medias bajas, en comparación con las resistencias altas ^(5,8).

La mayoría de las directrices actuales, dadas por comités de expertos, recomiendan que a nivel del mar, todo paciente con hipertensión arterial pulmonar, con una presión arterial de oxígeno igual o menor a 55 mmHg, o con saturación basal, en la noche al dormir o en ejercicio, igual o menor de 88%, debe recibir tratamiento con oxígeno suplementario, teniendo como meta mantener una saturación mínima de oxígeno constante de 90%. Adicionalmente, se sugiere que al encontrar signos indirectos de hipoxemia crónica, tales como un hematocrito mayor a 55%, signos clínicos de falla ventricular derecha, cambios electrofisiológicos o morfológicos sugestivos de hipertensión pulmonar, en el ecocardiograma o electrocardiograma, se debe iniciar terapia suplementaria de oxígeno, con la misma meta terapéutica de mantener una saturación permanente mayor a 90% ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Existen dos estudios observacionales que evaluaron la terapia con oxígeno en presencia de enfermedades cardiacas congénitas, con cortocircuito de derecha a izquierda, en población pediátrica y cuyos resultados son controversiales, pues en el primero de ellos con una muestra pequeña (15 pacientes), se encontró una supervivencia hasta de 5 años, con una suplencia de 12 horas diarias de oxígeno ⁽¹²⁾. En un segundo estudio controlado, no aleatorizado, de 23 pacientes, se mostró que la terapia con oxígeno continuo no tuvo ningún efecto en la supervivencia, en la calidad de vida, en la reducción del hematocrito o en la prueba de caminata de 6 minutos, sugiriendo únicamente y sin un resultado contundente, que este tipo de terapias podría reducir la necesidad de flebotomías, de complicaciones neurológicas y la progresión de la policitemia. ^(3,12,13)

En pacientes con desaturación nocturna (saturación menor a 90%, en por lo menos 5% del total del registro nocturno de oximetría) se les recomienda la suplencia de oxígeno en la noche por 12 horas, siendo necesario evaluar un nuevo registro de oximetría que verifique la efectividad de la terapia ^(14,15).

Los pacientes con síntomas sugestivos de un síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño e hipertensión pulmonar, por lo general leve o moderada ^(16,18), deben ser llevados a un polisomnograma para realizar el diagnóstico, en cuyo caso la terapia debe realizarse, en primera instancia, con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP o BiPAP), logrando reducciones entre 3 a 6 mmHg en la presión arterial media pulmonar ^(19,20).

Para pacientes con hipoventilación alveolar (incremento en los niveles de PaCO₂), no se recomienda la terapia única de suplencia de oxígeno, por el riesgo a incrementar la hipercapnia y el desarrollo de falla respiratoria, sugiriéndose el uso de sistemas de ventilación con presión positiva continua y binivelada ^(21,22).

Conclusión

Dadas las características de la evidencia científica, que soporta el uso de oxígeno como terapia convencional en pacientes con hipertensión arterial pulmonar para mantener una saturación arterial de oxígeno por encima de 90%, su clasificación da para un Grado Recomendación A con un Nivel de Evidencia 1C.

En el momento no se cuenta con experimentos clínicos controlados, que soporten claramente el uso de la terapia con oxígeno en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y las recomendaciones surgen como extrapolación de los beneficios encontrados en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a EPOC.

Los comités de expertos recomiendan que en pacientes hipertensos pulmonares, con PaO₂ menores a 55 mm Hg y saturaciones menores de 88%, deben recibir terapia suplementaria con oxígeno, por lo menos durante 16 horas al día. En pacientes con signos clínicos y ecocardiográficos de compromiso ventricular derecho o con poliglobulia, recomiendan el uso de oxígeno suplementario durante 12 horas en la noche, aún si la saturación basal o en reposo esta en 89%.

Pacientes con cortocircuitos de derecha a izquierda, por lo general, son refractarios a la terapia con oxígeno y no se ha observado, en este tipo de pacientes, modificaciones significativas en la mortalidad, la calidad de vida o la funcionalidad.

Ante la sospecha de un SAHS asociado, debe solicitarse un polisomnograma, ya que el tratamiento

a seguir es el uso de presión positiva continua durante la noche.

En casos de hipercapnia diurna, es decir, hipoventilación alveolar, no se recomienda el uso de la monoterapia con oxígeno, siendo útil la implementación de ventilación positiva no invasiva o sistemas de presión binivelados.

ANTICOAGULACIÓN EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

La racionalidad del uso de anticoagulación como terapia no específica en el manejo de la hipertensión pulmonar se basa en dos consideraciones:

1. El papel de la disfunción endotelial y del músculo liso vascular, ligado a la presencia de un estado protrombótico hace parte de las alteraciones fisiológicas de la vasculatura pulmonar en la hipertensión pulmonar.

2. La presencia de falla derecha y sus consecuencias fisiológicas como factor de riesgo para enfermedad tromboembólica en pacientes con mala reserva cardiopulmonar

La presencia de trombosis, con evidencia de organización y recanalización, constituyen un hallazgo frecuente en muestras anatomopatológicas de pacientes con hipertensión pulmonar, principalmente, en la HAPI, en la hereditaria y en la secundaria a enfermedad tromboembólica crónica (HPTEC), aunque se describe en otros tipos de hipertensión pulmonar asociada especialmente, a enfermedad de tejido conectivo. Dichos hallazgos, en conjunto, llamados arteriopatía trombótica, se creen están asociados a un aumento de la resistencia vascular y están presentes en un 40% a 57% de los pacientes con HAPI ⁽²³⁾. Estos cambios se deben a la presencia de alteraciones entrelazadas en el endotelio vascular, en el funcionamiento plaquetario y en la cascada de la coagulación ⁽²⁴⁾. La asociación de estos cambios es más fuerte en el grupo de pacientes con HAPI y se resume en la tabla 12. Aún no se tiene certeza si la arteriopatía trombótica hace parte del mecanismo causal de la hipertensión pulmonar o si es una de las múltiples consecuencias de la alteración de la vasculatura pulmonar ⁽²³⁾.

El uso de la anticoagulación en hipertensión pulmonar es una práctica bastante difundida en los especialistas a cargo de este grupo de pacientes. En una revisión sistemática de la literatura, realizada en 2006 ⁽²⁵⁾, no se encontró ningún estudio clínico aleatorizado que tratara acerca de la efectividad de esta terapéutica en pacientes con hipertensión pulmonar. Siete estudios observacionales cumplieron criterios de

Tabla 12. Alteraciones protrombóticas en pacientes con HP.

Anormalidad	Grupo de pacientes
Alteración de plaquetas	
Disminución de PGI ₂ , aumento del tromboxano A ₂	HAPI
Circulación de agregados plaquetarios	HP asociada
Alteración endotelial	
Disminución de óxido nítrico sintetasa, aumento de factor inhibidor del plasminógeno	HAPI
Aumento del factor de Von Willebrand	HAPI, HP asociada
Alteración de la coagulación	
Aumento en la prevalencia de antifosfolípidos	HAPI, HP asociada, HPTEC
Aumento en niveles de fibrinógeno	HP asociada

inclusión, al evaluar desenlaces y, en especial el efecto en mortalidad de la anticoagulación. De este grupo, cinco demostraron disminución de la mortalidad en HAPI con respecto al grupo control. Un estudio demostró disminución de mortalidad en HP asociada, en el grupo tratado con warfarina. Los otros dos estudios no demostraron efecto sobre mortalidad. Por tanto, la literatura sugiere que el uso de anticoagulación en los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática podría disminuir la mortalidad. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de los estudios, la falta de poder estadístico y la potencial presencia de sesgos, esta recomendación debe ser interpretada con precaución, a la espera de estudios clínicos aleatorizados que aclaren estos resultados⁽²⁵⁾. Pese a esto, la mayoría de consensos apoya el uso de anticoagulación en HAPI, con aceptable nivel de evidencia^(28,29). La mayoría de los pacientes incluidos en estos estudios presentaba HP, clasificada como moderada, aunque con un amplio rango de valores. La evidencia en cuanto a los beneficios en mortalidad en HP asociada es aún más escasa^(24,25), excepto en HPTEC, donde está adecuadamente demostrada la necesidad de la anticoagulación^(23,26). Se debe ser especialmente cuidadoso en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a hipertensión portal y a escleroderma, por el riesgo aumentado de sangrado digestivo. No existe literatura respecto al efecto de la warfarina en otros tipos de hipertensión pulmonar⁽²⁷⁾.

La warfarina es el medicamento más utilizado en los estudios y en la práctica clínica. No existe evidencia para generar unanimidad de criterio para su uso ni para la meta de tiempo de protrombina/INR a alcanzar, aunque se recomienda usar las dosis y las metas usua-

les. No hay estudios comparando otras moléculas como heparinas o pentasacáridos con warfarina. Se cree, por hallazgos de laboratorio, que la heparina podría conferir efectos beneficiosos sobre la función ventricular derecha y la función plaquetaria, efectos deseables que deben ser confirmados en estudios clínicos en humanos. No existe evidencia que apoye el uso de antiplaquetarios en este grupo de pacientes.

Recomendaciones

1. Se debe instaurar anticoagulación con warfarina en todo paciente con HAPI y hereditaria, catalogadas como moderada (Recomendación A, Grado de evidencia 2a)
2. Se debe instaurar anticoagulación con warfarina en todo paciente con HPTEC (Recomendación A, Grado de evidencia 1c)
3. Se sugiere instaurar anticoagulación con warfarina en todo paciente con HP asociada, catalogada como moderada, teniendo en cuenta riesgo beneficio de la misma (Recomendación C, Grado de evidencia 4)
4. No existe evidencia suficiente para apoyar el uso sistemático de anticoagulación en otros tipos de hipertensión pulmonar, por lo que se debe individualizar cada caso.
5. Se debe continuar anticoagulación con warfarina en pacientes con hipertensión pulmonar, en caso de existir otra indicación válida para la misma (Recomendación A, Grado de evidencia 1c).
6. Las dosis de warfarina y las metas de anticoagulación deben ser las usuales (Recomendación A, Grado de evidencia 1c).

7. No existe evidencia suficiente para apoyar o desestimular el uso de agentes antiplaquetarios, como tratamiento en hipertensión pulmonar.

8. No existe evidencia suficiente para apoyar o desestimular el uso de otros anticoagulantes, diferentes a la warfarina, en hipertensión pulmonar.

REFERENCIAS

- Alam S, Palevsky H. Standard therapies for pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 91-115.
- ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force. *Circulation* 2009; 119: 2250-94.
- Weissmann N, Hassell KLK, Badesch DB, et al. Hypoxic vasoconstriction in intact lungs: a role for NADPH oxidase-derived. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 279(4): 683-90.
- Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(9): 1682-7.
- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93(3): 391-8.
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema: Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
- Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2007; 131(6): 1917-28.
- Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: HHLBI/WHO workshop report In: Global initiative for chronic obstructive pulmonary lung disease. Bethesda (MD): National Heart, Lung and Blood Institute; 2005. Accessed January 2007.
- Rich S, Kaufman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2): 76-81.
- Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111(23): 3105-11.
- Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76(1): 135-41.
- Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM, et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986; 55(4): 385-90.
- Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003; 21(1): 155-76.
- Douglas NJ, White DP, Pickett CK, et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37(11):840-4.
- Atwood CW Jr, McCrory D, Garcia JG, et al. Pulmonary arterial hypertension and sleep disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126(1 Suppl): 72S.
- Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(2): 345-9.
- Krieger J, Sforza E, Apprill M, et al. Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1989; 96(4): 729-37.
- Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kakouros S, et al. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics. *Respiration* 2001; 68(6): 566-72.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2): 152-8.
- Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: effects of continuous positive airway pressure. A randomized controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27(9): 1106-13.
- Kessler R, Chaouat A, Schinkewitch P, et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study. *Chest* 2001; 120(2): 369-76.
- Masa JF, Celli BR, Riesco JA, et al. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119(4): 1102-7.
- Johnson SR, Granton JT, Mehta S. Thrombotic Arteriopathy and Anticoagulation in Pulmonary Hypertension. *Chest* 2006; 130: 545-52
- Alam S, Palevsky HI. Standard Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 91-115.
- Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Resp J* 2006; 28: 999-1004.
- Romaszkiewicz R, Lewczuk J, Piszko P, Jagas J, Lenartowska L, Ludwik B, et al. Results of one-year anticoagulation in patients with newly detected chronic thromboembolic pulmonary hypertension not treated with pulmonary endarterectomy. *Kardiol Pol* 2006; 64: 1196-1202.
- Olschewski H. Diagnosis and therapy of Chronic pulmonary hypertension. *Pneumologie* 2006; 60: 749-71.
- David B. Badesch, Steven H. Abman, Gerald Simonneau, Lewis J. Rubin, MD, Vallerie V. McLaughlin. Medical Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Updated ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2007; 131: 1917-28.
- Barberà J, Escribano P, Morales P, Gómez M, Oribe M, Martínez A, et al. Standards of Care in Pulmonary Hipertensión Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(2): 170-84.

Tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio

Héctor Ortega J.

Durante los años 50 del siglo pasado Dresdale y cols y posteriormente Paul Wood ^(1,2), basados en el hallazgo histopatológico de hipertrofia de la media en las pequeñas arterias de la circulación pulmonar y en la observación de una reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP), obtenida con la administración de medicamentos vasodilatadores, en algunos pacientes con hipertensión pulmonar, formularon la hipótesis de que la vasoconstricción era un componente importante en la patogénesis y la fisiopatología de la hipertensión pulmonar idiopática. El desarrollo de nuevos agentes vasodilatadores generó gran entusiasmo alrededor de terapias potencialmente efectivas para esta entidad ^(3,4,5). La lista de medicamentos utilizados es amplia e incluye antagonistas de receptores alfa y beta, nitratos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) y bloqueadores de los canales del calcio. La totalidad de los informes publicados consisten en estudios con un pequeño número de pacientes, con seguimiento por periodos cortos, no controlados, usualmente demostrando una respuesta hemodinámica favorable. Sin embargo, la falta de especificidad de los agentes vasodilatadores para la circulación pulmonar, se asoció con hipotensión sistémica y evolución a largo plazo frecuentemente desfavorable ^(4,6).

En 1992, se publica el trabajo de Rich y colaboradores ⁽⁷⁾ en el que demuestra que en pacientes que respondían a la prueba vasodilatadora aguda, el tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio se asociaba con una mejor sobrevida a largo plazo. En este estudio, con 64 pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática (HAPI), 17 (26%) respondieron agudamente a la administración de bloqueadores de los canales del calcio con una reducción promedio de 39% en la presión arterial pulmonar media y de 53% en la RVP. Los pacientes con respuesta significativa, definidos como aquellos con disminución mayor de 20% en la PAP media y en la RVP, continuaron con dosis altas de bloqueadores de los canales del calcio (dosis promedio de nifedipina 172 mg/día y de diltiazem de 720 mg/día). Después de 5 años de seguimiento, 94% de aquellos con respuesta significativa aún seguían vivos, comparado con sólo 55% de aquellos sin respuesta ($p = 0,003$). La sobrevida también fue mucho mejor que la de los pacientes del registro histórico del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (INH) ⁽⁴⁾.

Hoy, tenemos claro que sólo una minoría de pacientes con HAPI presenta una reducción clínicamente significativa y sostenida de la presión arterial pulmonar media, asociada con beneficios clínicos a largo plazo que puede ser alcanzada con el uso de vasodilatadores como los bloqueadores de los canales del calcio. Sitbon y colaboradores ⁽⁸⁾ reportó las características y prevalencia de los pacientes con HAPI quienes presentaron respuesta a los bloqueadores de canales del calcio, sobre la base de una población de 557 pacientes referidos a un centro de referencia de enfermedad vascular pulmonar en Francia. De ellos, 70 pacientes (12,6%) tuvieron disminución de la Presión arterial pulmonar media y/o de la RVP mayor de 20%, criterio 20/20. A los respondedores se les formuló antagonistas de los canales del calcio. Después de un año de seguimiento, sólo 38 (6, 8%) tenían evidencia de respuesta sostenida. Luego de 7 años de seguimiento, sólo uno de esos 38 pacientes respondedores había muerto. Con base en estos hallazgos, se concluye que los pacientes con respuesta significativa a la prueba de vasorreactividad aguda, que posteriormente reciben tratamiento con antagonistas de los canales de calcio, tienen un mejor pronóstico.

Sin embargo, vale la pena anotar, que los efectos favorables de la administración de altas dosis de bloqueadores de los canales de calcio, en pacientes con test de vasorreactividad agudo positivo con HAPI, se han obtenido de estudios en un solo centro, no aleatorizados, no controlados. En esos estudios, el grupo control fue el de pacientes con prueba de vasorreactividad aguda negativa. El mejor pronóstico podría estar dado por la capacidad de reaccionar a los vasodilatadores, más que por el tratamiento con bloqueadores de los canales de calcio. No obstante, carecemos de evidencia contundente que nos permita probar esta hipótesis y no parece ético proponer un grupo control con placebo, en pacientes con test de vasorreactividad agudo positivo ⁽⁹⁾.

Con base en la información disponible, podemos recomendar el uso de dosis crecientes de bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática, con prueba de vasorreactividad aguda positiva, definida esta como una reducción de 10 mmHg o más en la PAP media, siempre y cuando caiga por debajo de los 40 mm Hg, sin cambios o con mejoría del gasto cardiaco. Nunca se

deben formular bloqueadores de los canales de calcio sin realización previa de una prueba de vasorreactividad pulmonar aguda con vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina o adenosina) por el riesgo de presentar efectos adversos serios con dicho tratamiento⁽¹⁰⁻¹³⁾. Sólo 10% - 15% de los pacientes con HAPI tendrán test de vasorreactividad agudo positivo y apenas la mitad de ellos presentará respuesta clínica y/o hemodinámica sostenida a largo plazo. Por ello, dichos pacientes deben ser re-evaluados 3-6 meses después de iniciada la terapia, tanto clínica como hemodinámicamente. Si no se evidencia mejoría clínica: alcanzando: clase funcional I o II o hemodinámica: alcanzando PAP media por debajo de 40 mm Hg y mejoría en el gasto cardiaco, deben ser tratados como no respondedores y ofrecerles otras modalidades terapéuticas tales como inhibidores de fosfodiesterasa 5, bloqueadores de receptores de endotelina o prostanoides, en terapia única o combinada.

Los bloqueadores de los canales de calcio-predominantemente utilizados en los estudios son nifedipina y diltiazem y la elección puede basarse en la frecuencia cardiaca basal del paciente. La bradicardia relativa favorece el uso de nifedipina y la taquicardia relativa favorece el uso de diltiazem. Las dosis de estos medicamentos, que han demostrado eficacia en el tratamiento de estos pacientes son relativamente altas, hasta 120 - 240 mgs/día de nifedipina y 240 - 720 mg/día de diltiazem. Se recomienda iniciar con dosis bajas (30 mg/día de nifedipina de liberación lenta o 60 mgs de diltiazem), con aumento lento y progresivo, hasta alcanzar la dosis máxima tolerada. También se ha utilizado amlodipino, a dosis de 20 - 40 mg/día, pero la experiencia con este medicamento es mucho menor. Los factores que usualmente limitan el incremento de la dosis son la hipotensión sistémica y el edema de miembros inferiores.

La utilidad del test de vasorreactividad agudo y del tratamiento a largo plazo con bloqueadores de los canales de calcio, en pacientes con otras etiologías de Hipertensión arterial pulmonar, como aquellas asociadas a enfermedades del colágeno, infección por VIH, enfermedades cardiacas congénitas o hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico recurrente, no está todavía claramente establecida, a pesar de una enorme y razonable controversia.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda el uso de dosis crecientes de bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática, con prueba de vasorreactividad aguda positiva, definida como una reducción de 10 mmHg o más en la PAP

media, siempre y cuando caiga por debajo de los 40 mm Hg, sin cambios o con mejoría del gasto cardiaco. (Grado de recomendación A, Nivel de evidencia 2B).

2. Nunca se deben formular bloqueadores de los canales de calcio sin la realización previa de prueba de vasorreactividad pulmonar aguda con vasodilatadores (óxido nítrico, prostaciclina o adenosina), por el riesgo de presentar efectos adversos serios con dicho tratamiento⁽¹⁰⁻¹³⁾. (Grado de recomendación A, Nivel de evidencia 2B).

3. Solo 10% - 15% de los pacientes con HAPI tendrán test de vasorreactividad agudo positivo y apenas la mitad de ellos presentará respuesta clínica y/o hemodinámica sostenida a largo plazo. Por ello, dichos pacientes deben ser re-evaluados, 3-6 meses después de iniciada la terapia, tanto clínica como hemodinámicamente. Si en el control no se evidencia mejoría clínica, caracterizada por alcanzar Clase funcional I o II o un perfil hemodinámico con una medición de una PAP media por debajo de 40 mm Hg, con mejoría simultánea en el gasto cardiaco, deben ser tratados como no respondedores y ofrecerles otras modalidades terapéuticas, tales como inhibidores de fosfodiesterasa 5, bloqueadores de receptores de endotelina o prostanoides, en terapia única o combinada (Grado de recomendación A, Nivel de evidencia 2B).

4. La utilidad del test de vasorreactividad agudo y del tratamiento a largo plazo con bloqueadores de los canales de calcio, en pacientes con otras etiologías de Hipertensión arterial pulmonar, como aquellas asociadas a enfermedades del colágeno, infección por VIH, enfermedades cardiacas congénitas, o hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar crónico recurrente, no está todavía claramente establecida (Grado de recomendación B. Nivel de evidencia 2B).

REFERENCIAS

1. Dresdale DT, Mitchom RF, Schultz M. Recent Studies in primary pulmonary hipertensión including pharmacodynamic observations on pulmonary resistance. Bull N.Y. Acad Med 1954; 30: 195-207.
2. Wood P. Primary pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. Br Heart J 1958; 20: 557-65.
3. Rubin LJ, Peter RH. Oral Hydralazine therapy for primary pulmonary hypertension. N engl J Med 1980; 302: 69-73.
4. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Int Med 1987; 107: 216-223.
5. Rich S, Brundage BH, High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long term reduction in pulmonary artery pressure and regression of right ventricular hypertrophy. Circulation 1987; 76: 135-41.

6. Farber HW, Karlinsky JB, Faling LJ, Fatal outcome following nifedipine for pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 83: 708-9.
7. Rich S, Kaufmann E, Levy PS, The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
8. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
9. Galie N. Do we need controlled clinical trials in pulmonary arterial hypertension? *Eur Respir J* 2001; 17: 1-3.
10. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, et al. 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.
11. Weir EK, Rubin LJ, Ayres SM, et al. The acute administration of vasodilators in primary pulmonary hypertension. Experience from the national institute of health registry on primary hypertension. *Am Rev Resp dis* 1989; 140: 1623-30.
12. Galie N, Ussia G, Passarelli P, et al. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary Hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55A-62A.
13. Raffy O, Azarian R, Brenot F, et al. Clinical significance of the pulmonary vasodilator response during short term infusion of prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1996; 93: 484-8.

Tratamiento con prostanoïdes

Liliana Fernandez, Juan Esteban Gomez

La prostacilina es un producto endotelial derivado del ácido araquidónico, el cual tiene actividad vasodilatadora, antiagregante plaquetaria y antiproliferativa a nivel del músculo liso vascular. En pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) se observa deficiencia en la síntesis de prostacilina, prostacilina sintentasa y aumento en los productos de degradación de la prostacilina a nivel de vasos sanguíneos y en la circulación. Teniendo en cuenta lo anterior, el uso de los análogos de la prostacilina se ha utilizado en el tratamiento de la HAP desde hace más de una década. En la actualidad existen tres moléculas comercialmente disponibles: epoprostenol, treprostinil e iloprost.

EPOPROSTENOL

Fue sintetizado en 1976, luego en 1980 se demostró su beneficio como vasodilatador pulmonar y en 1996 fue aprobado por la FDA para utilizarse en pacientes con HAPI y asociada a enfermedades del tejido conectivo (especialmente escleroderma), en clase funcional III y IV.

Aunque es un medicamento muy efectivo en este tipo de pacientes, su perfil de efectos adversos y los problemas derivados de su administración parenteral, han estimulado el desarrollo de otros agonistas de la prostacilina.

El epoprostenol disminuye síntomas, mejora la distancia en la caminata de 6 minutos, mejora los parámetros hemodinámicos y la calidad de vida.

Se debe administrar en infusión continua, a través de un catéter central. El paciente debe aprender las técnicas de preparación estéril del medicamento, el manejo de la bomba de infusión y el manejo del catéter central. Se necesita una cadena de frío para la preservación del medicamento, porque es inestable a temperatura ambiente. La infusión debe prepararse y cambiarse al menos cada 8 horas.

La administración del medicamento se debe iniciar en forma intrahospitalaria a una dosis de 2.0 ng/kg/min, la cual se va titulando y ajustando, dependiendo de los síntomas y de los efectos adversos hasta una dosis máxima de 40 mg/kg/min (25 µg/kg/min media).

Los efectos adversos más comunes incluyen cefalea, dolor en la mandíbula, náuseas, vómito, diarrea,

rash y dolores musculares. Los efectos adversos más comunes del sistema de administración incluyen infecciones asociadas con el catéter central, sepsis, celulitis, neumotórax, trombosis, trombocitopenia y embolismo aéreo.

El medicamento tiene una vida media en circulación de 6 minutos. Si la infusión se suspende por problemas del acceso vascular, del catéter, de preparación o disponibilidad del medicamento, se puede presentar efecto de rebote, con hipertensión arterial pulmonar severa.

Todas estas consideraciones hacen que su uso se recomiende en pacientes con enfermedad avanzada, severa, y que son considerados para trasplante de pulmón o corazón/pulmón, donde ésta se utiliza como terapia puente.

ILOPROST

El iloprost es un análogo del epoprostenol que fue aprobado por la FDA en 2004 para el manejo de pacientes con HAPI, asociada a enfermedades del colágeno (especialmente escleroderma) y enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, en clase funcional III-IV.

Existen presentaciones para administración parenteral o nebulizada. La forma nebulizada tiene una vida media corta de 20 a 30 min. Se recomiendan 6 a 9 nebulizaciones al día, empleando un nebulizador ultrasónico. Cada nebulización dura de 5 a 15 minutos y la dosis promedio de medicamento es de 30 - 200 µg/día.

El iloprost produce un incremento sostenido de la distancia durante la caminata de 6 minutos, mejoría de la resistencia vascular pulmonar, del gasto cardiaco y la presión arterial pulmonar, con mejoría de los síntomas y la calidad de vida.

Los efectos adversos más comunes incluyen tos, cefalea, enrojecimiento de la cara, dolor en la mandíbula y su mayor inconveniente es el número de dosis y nebulizaciones al día.

TREPROSTINIL

El treprostinil es un prostanoide que fue aprobado por la FDA para aplicación subcutánea en 2002 y para

aplicación intravenosa en 2004, en pacientes con HAPI, asociada a enfermedad del tejido conectivo o con cardiopatías congénitas, en clase funcional III-IV. Es un prostanoide estable con metabolismo hepático y excreción urinaria. Tiene una vida media larga de 3,0 a 4,5 horas, lo cual disminuye la posibilidad de presentar efecto de rebote, con hipertensión pulmonar severa, cuando se suspende el medicamento. No requiere refrigeración y es estable a temperatura ambiente. Los efectos clínicos y hemodinámicos son similares a los observados con epoprostenol.

Los efectos adversos más comunes son cefalea, diarrea, enrojecimiento facial, dolor mandibular y dolor muscular. Los efectos adversos más comunes del sistema de administración parenteral incluyen dolor e inflamación local, en el punto de la aplicación.

RECOMENDACIONES

Epoprostenol

- Epoprostenol en HAPI y asociada a enfermedades del tejido conectivo (especialmente escleroderma), en clase funcional III-IV (Grado de Recomendación A, Nivel de Evidencia 1a).

- Epoprostenol en otros tipos de HP, en clase funcional III-IV (Grado de Recomendación B, Nivel de Evidencia 2a).

Iloprost

- Iloprost nebulizado en HAPI, asociada a enfermedades del colágeno (especialmente escleroderma) o enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, en clase funcional III / IV (Grado de Recomendación A, Nivel de Evidencia 1a).

- Iloprost nebulizado en HAPI, asociada a enfermedades del colágeno (especialmente escleroderma) o enfermedad pulmonar tromboembólica crónica, en clase funcional IV (Grado de Recomendación B, Nivel de Evidencia 2a).

- Iloprost nebulizado en otros tipos de HAP, en clase funcional III-IV (Grado de Recomendación A, Nivel de Evidencia 1b).

Treprostinil

- Treprostinil SC en HAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo o con cardiopatías con-

génitas, en clase funcional III-IV (Grado de Recomendación B, Nivel de Evidencia 2a).

- Treprostinil IV en HAP idiopática, asociada a enfermedad del tejido conectivo o con cardiopatías congénitas, en clase funcional III-IV (Grado de Recomendación B/E).

- En otros tipos de HAP, en clase funcional III-IV (Grado de Recomendación B, Nivel de Evidencia 3a).

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Barst RJ, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78-84.
2. Broto AR, Torres VM. Revisión: tratamiento combinado de la hipertensión arterial pulmonar. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(1): 36-40.
3. National Pulmonary Hypertension: Centres of the UK and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the UK and Ireland. *Heart* 2008; 94: 1-41.
4. Strauss WL, Edelman JD. Prostanoid Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med.* 2007; 28: 127-42
5. McLaughlin VV, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association, American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009; 1-49.
6. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 111, 29-34.
7. Souza R, Jardim C. European Respiratory Update: Trends in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2009; 111(18): 7-12.
8. Skoro-Sajer N, Lang I. The Role of Treprostinil in the Management of Pulmonary Hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008; 8(4): 213-7.
9. Alam S and Palevsky HI. Standard Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med.* 2007; 28: 91-115.
10. Galiè N, et al. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58(5): 523-66.
11. McLaughlin VV, Rich S. Pulmonary hypertension. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 575-634.
12. Chin KM, Rubin LJ. Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1527-38.
13. Boutet K, et al. Review: Therapeutic advances in pulmonary arterial hypertension. *Ther Adv Respir Dis* 2008; 2: 249.

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

Mauricio Cespedes

Las endotelinas, son una familia de péptidos de 21 aminoácidos, que juegan un papel clave en la regulación del tono vascular. La endotelina - 1 (ET-1), péptido de 2492 dalton fue el primer miembro identificado en 1988 por Yanagisawa ⁽¹⁾. Ha sido creciente el reconocimiento como mediador en la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Recientes teorías sugieren que la HAP puede ser el resultado de una disregulación en la proliferación y apoptosis de las células endoteliales. La ET-1 se caracteriza por su poder vasoconstrictor y mitógeno para el músculo liso, es un péptido producido, fundamentalmente, por células endoteliales vasculares ⁽²⁾. Incrementa los niveles intracitoplasmáticos de calcio libre y activa el aparato contráctil de las células del músculo liso, induce remodelación vascular, produciendo hipertrofia de la media, proliferación de fibroblastos, aumento de la reacción inflamatoria, por aumento de la permeabilidad vascular, producción de citocinas y la quimiotaxis ^(3,4). La ET-1 se une a 2 tipos de receptores, ET_A y ET_B: los receptores ET_A se encuentran en las células musculares lisas, mientras que los receptores ET-B se localizan tanto en las células endoteliales como en las células musculares lisas ⁽⁴⁾. La activación de los receptores ET_A y ET_B de las células musculares lisas interviene en los efectos vasoconstrictores y mitógenos de la ET-1. La estimulación de los receptores endoteliales ET-B promueve el aclaramiento de la ET-1, la activación del óxido nítrico y la producción de prostaciclina.

La activación del sistema de la ET-1 se ha demostrado tanto en el plasma ⁽⁵⁻⁷⁾ como en el tejido pulmonar de los pacientes con HAP ⁽⁸⁾. Aunque no se ha determinado si el aumento de las concentraciones de ET-1 en el plasma es una causa o una consecuencia de la HP ⁽⁵⁾, los estudios sobre la expresión tisular del sistema de la ET sugieren que la ET-1 tiene un papel importante en la patogenia de la HAP ⁽¹⁾.

La evidencia de la activación del sistema de la ET en la HAP constituye un argumento para estudiar los efectos de los antagonistas de la ET-1 en los pacientes con HAP. Estos efectos se bloquean utilizando los antagonistas de los receptores de la ET-1 los cuales pueden ser duales (Bosentan) o selectivos (Ambrisentan Sitaxsentan).

BOSENTAN

El bosentan (Tracleer, Actelion) es un antagonista oral, dual no selectivo y activo de los receptores ET_A y ET_B y es la primera molécula de esta clase de fármacos

que ha sido sintetizada ⁽⁹⁾. El efecto del bosentan ha sido estudiado en la HAP en 2 ensayos clínicos aleatorizados, que han mostrado una mejoría en la capacidad de ejercicio, en la clase funcional, en la hemodinámica, en las variables ecocardiográficas y Doppler y en la evolución de la enfermedad ⁽¹⁰⁻¹²⁾. El estudio inicial de bosentan en una cohorte de siete pacientes que tenían HAP, mostró que una infusión puede disminuir la resistencia vascular pulmonar. Muchos de los pacientes en este estudio murieron o sufrieron deterioro clínico durante la segunda fase del estudio, posiblemente debido a su pobre estado clínico en el momento de entrar al estudio. En este estudio, se midieron los niveles de ET-1 después de la administración de bosentan presentando elevación, lo que demostró que bosentan bloquea los receptores de ET_B. En un subsecuente estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, por 12 semanas, se demostró que bosentan oral (62,5 mg dos veces al día ó 125 mg dos veces al día) mejora la distancia recorrida en el test de caminata de 6 minutos (6MWT), la resistencia vascular pulmonar y la clase funcional en pacientes con HAP idiopática o HAP relacionada con esclerodermia ⁽¹³⁾. La incidencia de hepatotoxicidad en pacientes en tratamiento con bosentan fue de 10%, por lo que resolvieron discontinuar la medicación. No se midieron los niveles de ET-1 en plasma. En el estudio BREATHE-1 (**B**osentan **R**andomized trial of **E**ndothelin **A**ntagonist **T**herapy for pulmonary hipertensión) ⁽¹²⁾, se incluyeron en forma aleatoria 213 pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA. Fueron aleatorizados en 3 grupos (1:1:1) para recibir placebo o bosentan a dosis de 62,5 mg cada 12 horas, vía oral, durante 4 semanas, incrementándose posteriormente la dosis a 125 mg cada 12 horas o 250 mg cada 12 horas durante 12 semanas. En la semana 16, los pacientes tratados con bosentan incrementaron 44 metros la distancia recorrida del 6MWT (meta primaria del estudio), en ambas dosis (incremento +54 metros para la dosis de 250 mg día y +35 metros para la dosis de 125 mg día). Sin embargo, no se pudo determinar la respuesta formal a la dosis para la eficacia. Fue, además, clara la mejoría en la escala de disnea de BORG y en el tiempo de deterioro clínico.

Por otra parte, si bien se observó un efecto similar del tratamiento en los pacientes con HAPI y en los pacientes con HAP, asociada con esclerodermia, el bosentan mejoró la distancia caminada, comparada con la distancia basal, en los pacientes con HAPI (+46

metros en el grupo de bosentan frente a -5 metros en el grupo placebo), mientras que solamente previno el deterioro de la distancia caminada en los pacientes con esclerodermia (+3 metros en el grupo de bosentan frente a -40 metros en el grupo placebo). Los efectos hepatotóxicos se evidenciaron por la elevación de las transaminasas hepáticas en 10% de los sujetos fueron claramente dependientes de la dosis y reversibles tras la reducción o interrupción del medicamento. Estas anomalías fueron más severas y más frecuentes en el grupo que recibió 250 mg de bosentan y, en todos los casos en los que se disminuyó la dosis del fármaco, se observó una reducción de las concentraciones de transaminasas. Por lo anteriormente mencionado, se confirmó la dosis de 125 mg de bosentan 2 veces al día, como la dosis terapéutica recomendada ⁽¹²⁾.

El bosentan es uno de los fármacos más estudiados en los diferentes tipos de HAP y en diferentes grupos tales como: pacientes pediátricos ⁽¹⁴⁾, HAP asociada a VIH ⁽¹⁵⁾, pacientes con síndrome de Eisenmenger ⁽¹⁶⁾, HAP asociada a hipertensión portal ⁽¹⁷⁾ e hipertensión pulmonar secundaria a tromboembolia crónica ⁽¹⁸⁾.

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 a los 4 ó 5 días de tratamiento; posteriormente, el ritmo de eliminación se mantiene constante. El aclaramiento renal de bosentan es mínimo ⁽¹³⁾. En los distintos ensayos clínicos se ha confirmado 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 11% de los pacientes ⁽¹⁹⁾. Estas alteraciones son, generalmente, asintomáticas y se resuelven al disminuir la dosis o suspender el medicamento. Se debe monitorizar el nivel de enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento y luego en forma mensual. El mecanismo más probable de los cambios enzimáticos hepáticos con el tratamiento con bosentan es la competición (dosis-dependiente) entre el bosentan y sus metabolitos y la excreción de sales biliares que son retenidas y pueden ser citotóxicas para los hepatocitos ⁽²⁰⁾. La administración de bosentan está contraindicada en el embarazo. Los anticonceptivos hormonales (estrógenos y progestágenos) son parcialmente metabolizados por el citocromo P450, la administración simultánea de bosentan puede disminuir la eficacia, siendo aconsejable la utilización de métodos alternativos; también se han mencionado sus efectos teratogénicos. Se ha evidenciado en algunos pacientes anemia leve, reversible y sin toxicidad medular, por

lo que se recomienda evaluar periódicamente el hematocrito y la hemoglobina. Otros efectos secundarios leves son: retención de líquidos, edema de miembros inferiores, cefalea y disnea no relacionada con la patología de base. Se han documentado algunos casos de atrofia testicular y esterilidad luego del inicio del tratamiento, por lo que se debe informar a los varones en edad fértil este potencial efecto ⁽²¹⁾. Algunos fármacos interactúan con el bosentan: los hipoglucemiantes orales como la glibenclamida, y los inmunosupresores como la ciclosporina A, por ser metabolizados por la misma vía del citocromo P450, por lo cual se puede potenciar el riesgo de toxicidad de estos ⁽²¹⁾.

En una ampliación del estudio mencionado anteriormente se administró bosentan a 29 pacientes: los pacientes evaluados luego de 6 meses mostraron una mejoría en la distancia recorrida en el 6MWT y luego de un año se asoció con la mejoría de los parámetros hemodinámicos y la clase funcional de la NYHA ⁽²²⁾. Recientemente, el bosentan oral ha sido propuesto como terapia de transición para pacientes que mostraron efectos secundarios severos y/o con intolerancia a la terapia con prostanoides, incluida la sepsis con epoprostenol intravenoso ⁽²³⁾.

El estudio BREATHE-3 (un estudio no controlado, abierto, monocéntrico y de dosis múltiple), realizado en niños de 4-17 años de edad, fue diseñado para evaluar las propiedades farmacocinéticas, la tolerancia y la seguridad del bosentan oral. En este estudio preliminar se observó una mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos, después de 12 semanas de tratamiento, en los 18 niños tratados con bosentan solo o combinado con epoprostenol ⁽²⁴⁾.

El bosentan ha sido aprobado para el tratamiento de los pacientes con HAP en clase funcional II, III y IV de la NYHA, en Estados Unidos y Canadá. En Europa, se ha aprobado el bosentan para el tratamiento de pacientes en clase funcional III de la NYHA, especificando que la eficacia del tratamiento sólo ha sido demostrada en pacientes con HAPI y con HAP asociada con esclerodermia, sin fibrosis pulmonar significativa.

SITAXSENTAN

El sitaxsentan (Thelin, Encysive) es un potente antagonista de los receptores de ET ^(25,27), tiene una vida media de 5 a 7 horas, aproximadamente es 6.500 veces más afín para el receptor ET_A que para el receptor ET_B. Tiene metabolismo hepático, fundamentalmente por la vía del citocromo P-450 y la isoenzima CYP2C9. Interacciona con la warfarina por la com-

petición en el metabolismo hepático, requiriendo la disminución de la dosis de ésta para mantener en forma correcta la anticoagulación (efecto dosis dependiente).

En el ensayo clínico piloto abierto, de 12 semanas de duración, realizado en 20 pacientes (6 de ellos niños), con clase funcional II-IV de la NYHA, el sitaxsentan fue administrado 100 – 500 mg cada 12 horas. A las 12 semanas se observó un incremento de la distancia recorrida en el 6MWT y se redujo significativamente la presión pulmonar media y la resistencia vascular pulmonar (RVP). Sin embargo, se produjeron 2 casos de hepatitis aguda, una de ellas fatal⁽²⁵⁾. En el ensayo clínico STRIDE-1⁽²⁶⁾, se incluyeron 178 pacientes con HAP en clase funcional II, III y IV de la NYHA; la etiología incluía pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo (ETC) o con enfermedades cardíacas congénitas. Los pacientes fueron aleatorizados en 1:1:1 para recibir placebo, 100 mg de sitaxsentan o 300 mg de sitaxsentan oral 1 vez al día, durante 12 semanas. En la semana 12 sólo los pacientes tratados con 300 mg de sitaxsentan incrementaron, en forma significativa, el consumo máximo de oxígeno que era la meta primaria del estudio. Sin embargo, los pacientes que recibieron ambas dosis del medicamento, incrementaron la distancia recorrida en el 6MWT (+35 metros y +33 metros, respectivamente) al compararse con el placebo. De igual manera, se evidenció, mejoría en la capacidad de ejercicio, la hemodinámica (índice cardíaco y RVP) y los eventos relacionados con la evolución de la HAP, en los pacientes tratados con ambas dosis de sitaxsentan⁽²⁶⁾. El efecto adverso más común fue el incremento del INR (19%), en los pacientes que recibían warfarina. El sitaxsentan puede aumentar la INR o el tiempo de protrombina, debido a la inhibición de la enzima CYP2C9 P450, la principal enzima hepática que interviene en el metabolismo de la warfarina (cumarínicos). Esta interacción se puede controlar reduciendo la dosis de warfarina, para alcanzar el INR deseado. La incidencia de anomalías en las pruebas de la función hepática superior a 3 veces el límite superior normal fue de 3% para el grupo placebo, 0% para el grupo que recibió 100 mg y del 9,5% para el grupo que recibió 300 mg. En el estudio STRIDE-2⁽²⁸⁾, realizado en pacientes con HAPI, HAP relacionada a enfermedades del tejido conectivo o a enfermedades cardiovasculares congénitas los participantes fueron randomizados aleatoriamente y se compararon 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 distancia recorrida en el 6MWT fue un incremento de 31,4 metros para la dosis de 100 mg al día, con mejoría de

la clase funcional de la NYHA. La dosis de 50 mg al día se considera subterapéutica, ya que los pacientes sólo presentaron mejoría en el 6MWT pero no así en la clase funcional. El efecto de 100 mg de sitaxsentan fue muy similar al efecto del bosentan. La elevación de las enzimas hepáticas, 3 veces por encima del límite superior normal, se presentó en 3% de los pacientes que recibieron 100 mg al día⁽²⁸⁾. El sitaxsentan ha sido aprobado por la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con clase funcional III de la NYHA.

El estudio STRIDE-4⁽²⁹⁾, realizado en América Latina, España y Polonia mostró un resultado inusual, donde la distancia recorrida en el 6MWT en el grupo placebo mejoró en 34 metros; los autores argumentaron que, posiblemente, esta mejoría se debió a los cuidados médicos luego de enrolarse en el estudio. La dosis de sitaxsentan de 100 mg al día mostró mejoría en la distancia recorrida en el 6MWT, en la clase funcional y en la escala de disnea de BORG. La dosis de 50 mg al día no mostró mejoría significativa. El medicamento fue bien tolerado, con solo un paciente en cada grupo (3%) que experimentó elevación de las enzimas hepáticas.

Los pacientes que presentaron efectos adversos con el bosentan o pérdida de la eficacia terapéutica del bosentan pueden tolerar o beneficiarse de otro antagonista de los receptores de endotelina, por lo que el estudio STRIDE-6⁽³⁰⁾ fue desarrollado para estos casos. Después de tres meses de tratamiento sólo un paciente de 13 que habían presentado alteración hepática con el bosentan, desarrolló elevación de las enzimas hepáticas con el sitaxsentan; 33% de los pacientes que experimentaban pérdida de la eficacia con el bosentan, mejoraron la distancia recorrida en el 6MWT en más de un 15% al recibir sitaxsentan. Este medicamento puede ser una alternativa segura y útil en los pacientes que no responden al bosentan o en aquellos que desarrollan hepatotoxicidad al recibir bosentan.

AMBRISENTAN

Un estudio piloto, ciego, de comparación de dosis pero no placebo, ha sido reportado para el ambrisentan⁽³¹⁾. Todos los pacientes, en todas las dosis (1, 2.5, 5 ó 10 mg al día), mejoraron la distancia recorrida en el 6MWT, comparado con la medida basal antes del inicio de la terapia, mejorando, además, la clase funcional, la escala de disnea de BORG y las variables hemodinámicas pulmonares. Se evidenció elevación de las transaminasas en 3% de los pacientes. En el subgrupo que padecía HAPI se observó una mejoría de la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, dosis dependiente. El siguiente ensayo de 12 sema-

nas, ARIES-1, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico, incluyó 202 pacientes, quienes fueron randomizados y asignados a placebo, ambrisentan (5 mg), ambrisentan (10 mg) una vez al día. Los resultados muestran mejoría estadísticamente significativa en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, en la clase funcional, en la escala de disnea de BORG y en el cuestionario de calidad de vida. En el ARIES-2, en 12 semanas, los pacientes fueron aleatorizados y asignados a placebo, ambrisentan (2,5 mg), o ambrisentan (5 mg) una vez al día⁽³²⁾. Los resultados muestran mejoría en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos y en el tiempo hasta el empeoramiento clínico. Nueve de los pacientes tratados con ambrisentan presentaron elevación de las transaminasas, más de 3 veces el límite superior normal, siendo extremadamente raro en los pacientes que recibieron placebo, lo que sugirió que la población a estudio tenía un bajo riesgo de presentar anomalías hepáticas. No se presentó interacción con la warfarina.

DETERMINACION DEL ÉXITO DE LA TERAPIA CON ANTAGONISTA DE ENDOTELINA

Provencher y colaboradores⁽³³⁾ han identificado factores que predicen un mejor pronóstico a largo plazo, después de la terapia con bosentan. Encontraron que los pacientes en clase funcional IV se benefician de iniciar epoprostenol en lugar de bosentan. Otros factores que predicen un pobre pronóstico o la necesidad de adicionar epoprostenol incluyen: la permanencia en clase funcional III después de 4 meses del tratamiento con bosentan, una distancia recorrida en la caminata de seis minutos menor de 250 metros; una disminución de 10% en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, en dos test consecutivos, realizados con una diferencia de al menos 2 semanas y, por último, un índice cardiaco de menos de 2,2 L/min/m².

Terapia combinada

La terapia combinada es una opción atractiva para el manejo de los múltiples mecanismos fisiopatológicos que están presentes en la HAP. La terapia combinada consiste en la iniciación simultánea de 2 (o más) tratamientos o en la adición de un segundo (o tercer) tratamiento a una terapia previa, si ésta se considera insuficiente. Por el momento se desconoce cuál de estas 2 estrategias es la más adecuada. La eficacia y seguridad de la iniciación concurrente de bosentan y epoprostenol fueron investigadas en un ensayo clínico (BREATHE-2) que incluía a 33 pacientes con HAP, en clase III y IV de la NYHA. Los pacientes fueron asignados, de forma aleatoria, al grupo de tratamiento con epoprostenol más placebo o al grupo de epoprostenol

más bosentan. En ambos grupos se observó una mejoría de los parámetros hemodinámicos, la capacidad de ejercicio y la clase funcional. Los datos muestran una tendencia hacia una mejoría mayor (aunque no significativa) en los parámetros hemodinámicos, en el grupo de epoprostenol más bosentan⁽³⁴⁾. Sin embargo, también se observó un aumento de los eventos adversos en el grupo de terapia combinada, comparado con el grupo con tratamiento con epoprostenol solo. En este momento, se están desarrollando o programando nuevos ensayos clínicos para estudiar los efectos de la adición de sildenafil a los pacientes que reciben tratamiento con epoprostenol.

En los pacientes con HAP que presentaban deterioro a pesar del tratamiento crónico con prostanoides no parenterales, la adición de bosentan⁽³⁵⁾ o sildenafil⁽³⁶⁾ al tratamiento instaurado tuvo efectos favorables en la hemodinámica pulmonar y en la capacidad de ejercicio.

En el estudio STEP, de 12 semanas donde se evaluó la eficacia y seguridad de bosentan en combinación con iloprost inhalado o placebo, los cuales se iniciaron luego de 4 meses de tratamiento con bosentan⁽³⁷⁾, al comparar los pacientes que recibieron placebo, con quienes recibieron iloprost, éstos mostraron una mejoría significativa en la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, presión de la arteria pulmonar media y el tiempo de empeoramiento clínico.

REFERENCIAS

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-5.
2. Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 227-37.
3. Dupuis J. Endothelin in the pathophysiology of pulmonary hypertension. Clozel M, Rubin L, editors. Switzerland: Druck Basel; 2003: 129-43.
4. Channick R, Sitbon M, Bartsch R, Manes A, Rubin L. Endothelin receptor antagonist in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 62s-68s.
5. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
6. Galie N, Grigioni F, Bacchi-Reggiani L, et al. Relation of endothelin-1 to survival in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Clin Invest* 1996; 26: 273.
7. Yamane K. Endothelin and collagen vascular disease: a review with special reference to Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Intern Med* 1994; 33: 579-582.
8. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, et al. Expression of endothelin1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9.

9. Clozel M, Breu V, Gray GA, et al. In vivo pharmacology of Ro 462005, the first synthetic nonpeptide endothelin receptor antagonist: implications for endothelin physiology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: S377-9.
10. Galie N, Hinderliter AL, Torbicki A, et al. 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.
11. Channick R, Badesch DB, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a placebo-controlled study. *J Heart Lung Transplant* 2001; 20: 262-3.
12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
13. Channick R, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-23.
14. Barst RJ, Ivy D, Dingemane J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 244-249.
15. 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.
16. Galie 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.
17. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Niedermeyer J, Winkler J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
18. Hoeper MM, Schulze C, Schafers HJ, Welte T, Mayer E. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005; 128: 2363-2367.
19. 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.
20. Fattinger K, Funk C, Pantze M, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 2001; 69: 223-31.
21. 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. p. 294-301.
22. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124: 247-54.
23. Kim NS, Channick R, Rubin LJ. Successful withdrawal of chronic epoprostenol therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2003; 124: 1612-5.
24. Barst RJ, Ivy D, Dingemane J, et al. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73: 372-82.
25. 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.
26. Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-7.
27. Langleben D, Dixon R, Barst R. STRIDE-1 study group. STRIDE-1: Effects of the selective ET-A 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.
28. 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: 2049-56.
29. Benza R, Frost A, Girgis R, et al. Chronic treatment of pulmonary arterial hypertension with sitaxsentan and bosentan. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A 729.
30. Benza R, Mehta S, Keogh A, et al. Sitaxsentan treatment for patients with pulmonary arterial hypertension failing bosentan treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: A201.
31. Galie N, Badesch DB, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 529-35.
32. Olschewski H, Galie N, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan improves exercise capacity and time to clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: A728.
33. Provencher S, Sitbon O, Humbert M, et al. Long-term outcome with first-line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 589-95.
34. Humbert M, Barst R, Robbins I, et al. Combination of Epoprostenol and Bosentan in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004; 24: 353-9.
35. Hoeper M, Taha N, Bekjarova A, et al. Bosentan treatment in patients with primary pulmonary hypertension receiving nonparenteral prostanoids. *Eur Respir J* 2003; 330-4.
36. Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, et al. Oral sildenafil as longterm adjunct therapy to inhaled iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42: 158-64.
37. McLaughlin VV, Oudiz R, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257-63.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Julio César Forero

El Sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (iPDE-5), terapia que ha empezado a ser usada más ampliamente en el manejo de la hipertensión pulmonar dado su bajo costo comparado con otros tratamientos (análogos de los prostanoides e inhibidores de la endotelina), facilidad de administración y pocos efectos secundarios serios. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición selectiva de la iPDE-5 que está altamente distribuida en la vasculatura pulmonar, permitiendo que la GMP quinasa continúe la producción de GMP cíclico (segundo mensajero del óxido nítrico), que es el principal mediador de la relajación del músculo liso y de alta actividad antiproliferativa^(1,2).

Los primeros reportes acerca de la utilidad del sildenafil en la hipertensión pulmonar fueron en modelos animales de hipertensión pulmonar (HP) y reportes anecdóticos en humanos en los cuales la administración del sildenafil por vía oral, inhalada o intravenosa provocaban una caída de las presiones pulmonares sin alteración significativa de la presión arterial sistémica y con algo de mejoría del gasto cardiaco. Estos efectos inician su acción a la hora de administrado el medicamento y se mantienen por ocho a doce horas⁽³⁻⁷⁾.

Posteriormente, a nivel mundial, se han presentado múltiples reportes de casos y estudios abiertos, especial mención merecen el estudio de Kothari y colaboradores⁽⁸⁾ en el cual incluyó 14 pacientes entre los 5 a 30 años de edad, de los cuales 9 paciente tenían HAPI y 5 pacientes presentaban enfermedad cardiaca congénita corregida quirúrgicamente. Recibieron terapia convencional más sildenafil oral a dosis de 75 a 150 mg/día en niños y de 125 a 300 mg/día en adultos. Se evidenció mejoría en al Clase Funcional (CF) según la NYHA que paso de 3.31 a 2.0 a los 7,3 meses, la caminata de 6 minutos (6-MWT) mejoró de 264 m a 453 m a los seis meses y la presión media de la arteria pulmonar (PAPm), cayó de 62 a 47 mm Hg y la resistencia vascular pulmonar disminuyó de 21.7 a 11.7 UW a los 7 meses, todos con $p < 0.05$. En el estudio observacional de Sastry y colaboradores⁽⁹⁾ en el cual aceptaron el uso de sildenafil 29 pacientes con dosis incrementales hasta 100 mg tres veces al día según tolerancia, el seguimiento se realizó entre 5 a 20 meses (media de 14 meses). Se encontró mejoría significativa en la CF según la NYHA ($p < 0.005$), en la 6-MWT que pasó de 297 m a 427 m ($p < 0.003$) y la Presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) disminuyó un

13% con el tratamiento a los 3 meses ($p < 0.008$). El sildenafil en este estudio fue bien tolerado, con efectos secundarios leves como dolor de cabeza, flush y malestar abdominal. Dentro de las limitaciones se encuentra que no a todos los pacientes se les hizo pruebas invasivas y que la evaluación de los parámetros sólo se hizo a los tres meses de tratamiento.

Dentro de los estudios aleatorizados, placebo controlados, doble ciegos, cruzados se encuentra el estudio de Sastry y colaboradores del 2004⁽¹⁰⁾ que incluyó pacientes con HAPI, en la cual el punto final primario fue el tiempo de ejercicio en la banda usando el protocolo de Naughton. Los puntos secundarios fueron cambios en el índice cardiaco y la presión sistólica arterial pulmonar valorada por ecocardiograma doppler y la calidad de vida (QOL) valorada por un cuestionario. Completaron el estudio 22 pacientes los cuales inicialmente 12 estaban en el grupo placebo y 10 en el grupo con tratamiento con sildenafil a dosis de 25 a 100 mg tres veces al día con base en el peso corporal. Se realizó una evaluación a las 6 semanas y posteriormente se cruzaron los grupos con una evaluación nuevamente a las 6 semanas. El tiempo de ejercicio se incremento en un 44% de 475 ± 168 s al final de la fase placebo a 686 ± 224 s al final de la fase de sildenafil ($p < 0.0001$), el índice cardiaco mejoró de 2.8 ± 0.9 l/m² a 3.45 ± 1.1 L/m² ($p < 0.0001$), no hubo cambios significativos en la PAPs y hubo mejoría significativa en los componentes de disnea y fatiga en el cuestionario QOL, no se presentaron efectos secundarios serios con el uso de sildenafil.

En el año 2006, Singh y colaboradores⁽¹¹⁾ publican un estudio de 20 pacientes con HAPI (n=10) y Síndrome de Eisenmenger (n=10) los cuales recibieron placebo vs sildenafil en forma doble ciega por seis semanas, y después un periodo de lavado de 2 semanas para luego ser cruzados. El punto primario final de eficacia fue la mejoría de la distancia cubierta en 6-MWT, los puntos secundarios finales fueron reducción de la presión de la arteria pulmonar media medida por ecocardiograma doppler después de 6 semanas de tratamiento, mejoría de la condición clínica, clase funcional de la NYHA y duración del ejercicio y equivalentes metabólicos (METS) obtenidos en un protocolo de ejercicio de Bruce modificado. Se administraron dosis de sildenafil oral de 100 mg tres veces al día en adultos y de 25 mg a 50 mg tres veces al día en niños según su peso. Se encontró mejoría en la 6-MWT de 262 ± 99 m

basal a 293.4 ± 89.4 m después de la administración de placebo y aumentó a 358.9 ± 96.5 m después de administrar sildenafil. La PAPm disminuyó un 20,7% después de administrar medicamento, la CF de la NYHA cayó de 2.65 ± 0.59 en la línea de base a 1.55 ± 0.51 después del sildenafil ($p=0.0001$). La duración media del ejercicio mejoró significativamente ($p<0.001$) al igual que los METS obtenidos ($p=0.0001$) con el sildenafil.

El estudio más importante hasta la fecha por el número de pacientes reclutados y su diseño estadístico es el SUPER publicado en el año 2005⁽¹²⁾ en el cual se incluyeron 278 pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática o asociada con enfermedad del tejido conectivo o con shunts sistémico pulmonar congénito reparado en 53 centros en todo el mundo, para recibir placebo vs sildenafil (20, 40 y 80 mg) oralmente tres veces al día por 12 semanas. El punto primario final fue el cambio de la línea de base a la semana 12 en la distancia caminada en la prueba 6-MWT, los puntos secundarios finales fueron la PAPm, la CF según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la incidencia de empeoramiento clínico. Al completar la semana 12 los pacientes podían entrar en un estudio de extensión a largo plazo hasta 12 meses recibiendo sildenafil 80 mg tres veces por día. Se excluyeron pacientes con 6-MWT menor a 100 mts y mayor a 450 m. Los resultados obtenidos en el punto primario en la distancia caminada en 6 minutos fueron 45 m en el grupo de 20 mg de sildenafil, 46 m en los que recibían la dosis de 40 mg y 50 m en los que recibían la dosis de 80 mg a las doce semanas y todos con $p<0,001$. La escala de disnea no varió significativamente, la PAPm varió con respecto al placebo significativamente $p<0.001$ en los tres grupos de tratamiento, encontrándose un descenso de -2,1 en el grupo de 20 mg, -2.6 en el grupo de 40 mg y -4.7 en el grupo de 80 mg, igualmente el índice cardiaco mejoró significativamente con su mejor resultado en el grupo de 80 mg (0.37 L/min/m²), las resistencias vasculares pulmonares disminuyeron significativamente ($p<0.001$) con caída de -261 dyn/s/cm⁵ en el grupo tratado con 80 mg. No se presentó deterioro clínico significativo en el tiempo del estudio en los pacientes tratados con sildenafil vs placebo. La clase funcional de la OMS después de 12 semanas de tratamiento fue de 7% en los que recibían placebo, 28% en los que recibían dosis de sildenafil de 20 mg, 36% para los que recibían 40 mg y 42% para los que recibían 80 mg, todos con significancia estadística ($p<0.003$).

De 265 pacientes que completaron las 12 semanas del estudio inicial, 259 entraron a la extensión del estudio, de estos 15 pacientes abandonaron y 14 murieron antes de completar los 12 meses de tratamiento. En total se analizaron 222 pacientes (Figura 2) en los

cuales el cambio medio de la distancia en la 6-MWT fue de 51 m.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de eventos fueron leves a moderados en intensidad. Sólo 2 pacientes reportaron eventos adversos serios (disfunción ventricular izquierda en un paciente recibiendo 20 mg de sildenafil e hipotensión postural en un paciente recibiendo dosis de 40 mg), los otros efectos secundarios comunes fueron cefalea, flushing, dispepsia, diarrea entre otros.

Dentro de las limitaciones del estudio, no se observa una relación entre la dosis-respuesta asociada al punto final primario o con la tolerabilidad en las 12 semanas del estudio. Otro punto es que se excluyeron pacientes con 6-MWT menor de 100 mts o mayor de 450 mts por lo cual no sabemos la respuesta del medicamento en estos pacientes y los resultados no son extrapolables a la hipertensión pulmonar de otras causas diferentes a los pacientes estudiados ya que en muchos casos su fisiopatología tiene algunas diferencias.

En un análisis post-hoc del subgrupo con enfermedad del tejido conectivo⁽¹³⁾ se encontraron 84 pacientes de los cuales 45% tenían esclerodermia, 23% tenían lupus eritematoso sistémico y 32% restante fueron categorizados como otras enfermedades. Los pacientes presentaban una CF II (38%) y III (61%), con el tratamiento con sildenafil en la fase de 12 semanas se observó un aumento medio de la 6-MWT de 42 m para el grupo de 20 mg, 36 mts para el grupo de 40 mg y de 15 m para el grupo de 80 mg, mientras que los pacientes tratados con placebo tuvieron una disminución media de 13 m, mejoría de la clase funcional al menos de 1 ocurrió en 29 a 42% de los pacientes tratados con sildenafil vs 5% de los tratados con placebo. Mejoría de la PAPm y de la RVP se observaron con significancia estadística ($p<0.01$ y $p<0.05$ respectivamente) con la dosis de 20 mg. Dentro de las limitaciones expuesta por los autores subrayan que el estudio no estaba diseñado para correcciones con múltiples pruebas, la mayor potencia de la dosis de sildenafil de 20 mg vs 80 mg en la capacidad funcional y las variables hemodinámicas pulmonares pueden reflejar limitaciones en el diseño más que verdaderas diferencias en la dosis-respuesta.

SILDENAFIL EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una complicación de el tromboembolismo pulmonar que se presenta en el 3,8% de los pacientes con síntomas persistentes posterior a un embolismo pulmonar

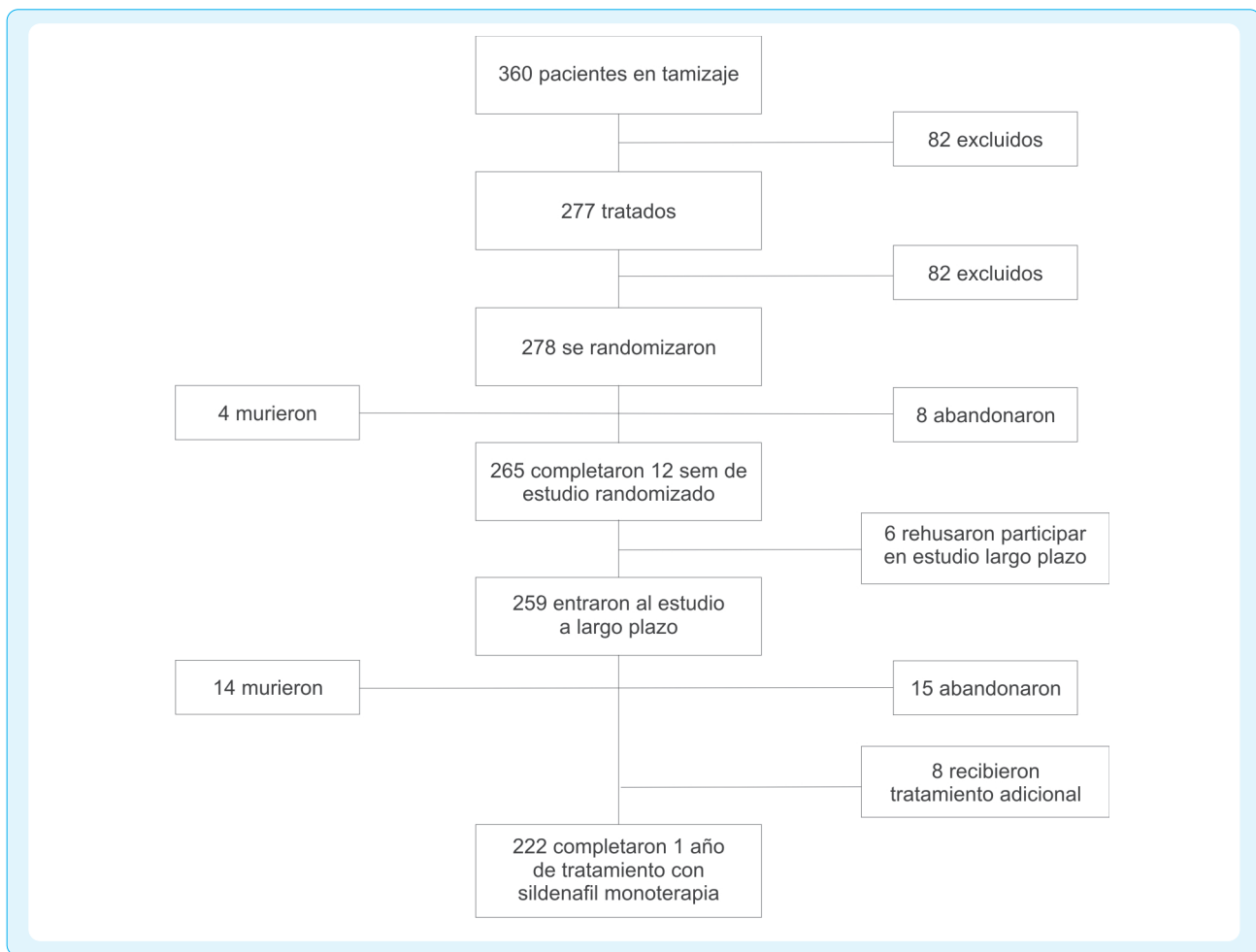


Figura 2. Grupo de estudio SUPER (12).

agudo. Su compromiso de la vasculatura pulmonar se puede dividir en obstrucción de las arterias pulmonares centrales en el cual el tratamiento de elección es la tromboendarterectomía pulmonar y en la obstrucción de la vasculatura periférica el cual no se beneficia de la tromboendarterectomía pulmonar.

En el estudio de Reichberger y colaboradores (14) se estudiaron 104 pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica inoperable en una forma no controlada, abierta. A estos pacientes se les administró sildenafil a una dosis de 50 mg tres veces por día. Después de tres meses de tratamiento se encontró mejoría hemodinámica significativa con reducción de la resistencia vascular pulmonar de 863 ± 38 dyn/sg/cm⁵ a 759 ± 62 dyn/sg/cm⁵ ($p=0,0002$). La distancia en la 6-MWT aumentó significativamente de 310 ± 11 mts a 361 ± 15 m ($p=0,0001$) y a 366 ± 18 m después de 12 meses de tratamiento ($p=0,0005$ vs línea de base). Ningún paciente falleció durante el seguimiento. No se reportaron efectos secundarios mayores con el uso de

sildenafil y dentro de los efectos secundarios menores se reportaron flush, palpaciones transitorias, síntomas de reflujo gastroesofágico, epistaxis y dolor lumbar bajo. Adicionalmente, un 7% de los pacientes en este seguimiento a 12 meses recibieron terapia combinada por deterioro clínico.

En otro estudio piloto(15), 19 pacientes con hipertensión pulmonar crónica inoperable, ya fueran diagnosticados *de novo* o con hipertensión pulmonar persistente mas de 3 meses post tromboendarterectomía pulmonar, fueron aleatorizados para recibir sildenafil 40 mg tres veces al día o placebo por 12 semanas. El punto primario final fue el cambio en la prueba de caminata de 6 minutos y los puntos secundarios finales incluyeron cambios en la clase funcional de la OMS, hemodinamia cardiopulmonar, puntajes de calidad de vida y péptido natriurético cerebral pro N- terminal (NT-proBNP). Los pacientes fueron transferidos al terminar el estudio a una fase abierto por 12 meses con sildenafil a dosis de 40 mg tres veces al día. En este estudio no

se encontró diferencias entre los dos grupos con respecto al cambio en la capacidad de ejercicio posiblemente por que el estudio, al ser piloto, no calculo el tamaño de muestra necesario para demostrar significancia estadística. Con respecto a la clase funcional y la resistencia vascular pulmonar se encontraron diferencias significativas. En la evaluación a los 12 meses se encontraron diferencias significativas en la prueba 6-MWT, los componentes de actividad y síntomas en el cuestionario QOL, en el índice cardiaco y en el NT-proBNP. Llama la atención en este estudio, adicionalmente que no se logro diferencia significativa en su punto primario final, la distribución inicial de los grupos encontrándose diferencias significativas en el número de pacientes que presentaban antecedente de tromboendarterectomía pulmonar, mejor clase funcional, mejor puntaje en síntomas y actividad en el cuestionario de QOL en el grupo placebo.

TERAPIA COMBINADA ADICIONANDO SILDENAFIL A ANÁLOGOS DE PROSTACICLINA

Ghofrani y colaboradores ⁽¹⁶⁾ en su estudio aleatorizado, controlado, abierto evalúa la seguridad y efectividad del sildenafil oral solo y en combinación con iloprost inhalado, para el tratamiento de la hipertensión pulmonar. Se reclutaron 30 pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa (n=16) dentro de los que se incluían 10 pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y 6 pacientes con síndrome de CREST, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (n=13) o hipertensión pulmonar debido a aplasia de la arteria pulmonar izquierda (n=1), con CF III o IV según la NYHA. Inicialmente se evaluó la respuesta con oxido nítrico inhalado y posteriormente fueron aleatorizados para recibir 12.5 mg de sildenafil, 50 mg de sildenafil, 12.5 mg de sildenafil mas iloprost inhalado 2.8 mg o 50 mg de sildenafil mas iloprost inhalado 2.8 mg. La máxima potencia vasodilatadora pulmonar (reducción máxima de la resistencia vascular pulmonar y aumento en el índice cardiaco) se logró con la combinación de 50 mg de sildenafil mas iloprost con significancia estadística ($p < 0.001$) y siendo el cambio de -44.2% (95% IC -49.5% a -38.8%). No se encontraron diferencias significativas en el análisis de subgrupos por etologías. Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra la poca cantidad de pacientes y el periodo de seguimiento corto el cual fue de 180 minutos.

El estudio PACES ⁽¹⁷⁾ evaluó la adición de sildenafil oral a pacientes con uso a largo plazo de epoprostenol intravenoso en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, familiar, asociada a enfermedad del tejido conectivo y con shunt pulmonar sistémico congénito corregido quirúrgicamente al menos 5 años antes. Los pacientes debían recibir el epoprostenol previamente

por lo menos 3 meses y no haberse variado dosis en las últimas 4 semanas. Se excluyeron los pacientes con 6-MWT menor a 100 m o mayor a 450 m. Se reclutaron 267 pacientes los cuales se aleatorizaron para recibir placebo vs sildenafil a dosis de 20 mg tres veces al día en las primeras 4 semanas, titulando la dosis a 40 mg tres veces al día por otras cuatro semanas y por último 80 mg tres veces al día por las últimas ocho semanas. La aleatorización fue estratificada por la distancia caminada en la 6-MWT en ³ 325 m y en < 325 m. El punto final primario fue la evaluación de la caminata de 6 minutos a las 16 semanas. Los puntos finales secundarios fueron las medidas hemodinámicas pulmonares, tiempo de empeoramiento clínico (muerte, trasplante pulmonar, hospitalización por hipertensión pulmonar, inicio de terapia con bosentan o aumento de la dosis de epoprostenol mayor del 10%), escala de disnea de Borg. Se hizo seguimiento 30 a 40 días después de la última dosis de sildenafil y 6 meses y un año después de la discontinuación del tratamiento o de finalizar el estudio. El grupo de sildenafil presentó aumento significativo estadísticamente en la distancia en la 6-MWT que el grupo placebo a la semana 16 dando una diferencia ajustada al tratamiento de 28.8 mts (IC 95%, 13.9 a 43.8 m, $p < 0.001$). Cuando se realizó el análisis por grupos estratificados se encontró que la diferencia en la prueba de caminata de 6 minutos era significativa en el grupo de ³ 325 m siendo la diferencia de 39,9 m vs. 3,0 m en el grupo < 325 m, a favor del sildenafil. El empeoramiento clínico fue menor en el grupo de sildenafil (n=8) vs placebo (n=24) con un tiempo menor al primer evento de empeoramiento en este último grupo. Se presentaron 7 muertes en el grupo placebo vs ninguna en el grupo con sildenafil. La escala de Borg basal fue 3 la cual no cambio en el seguimiento. Los eventos adversos se presentaron más en el grupo de sildenafil y fueron cefalea, dispepsia, dolor en las extremidades y nauseas, pero los eventos adversos serios fueron similares en ambos grupos (2 pacientes en el grupo placebo vs. 3 pacientes en el grupo de sildenafil).

REFERENCIAS

1. Kass DA, Takimoto L, Nagayama T, Champion HC. Phosphodiesterase regulation of nitric oxide signaling. *Cardiovasc Res* 2007; 75: 303-14.
2. Raja SG, Danton MD, MacArthur KJ, Pollock JC. Treatment of Pulmonary Arterial Hipertensión with sildenafil: from pathophysiology to clinical evidence. *J Card Vasc Anest* 2006; 20: 722-735.
3. Lodato R. Viagra for impotente pulmonary therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 2: 312-13.
4. Braner DA, Fineman JR, Chang R, Soifer SJ. Sildenafil, is a pulmonary hypertension in lambs. *Am J Physiol* 1993; 264: H252-258.

5. Kleinsasser A, Locekinger A, Hoermann C, Puehringer F, Mutz N, et al. Sildenafil modulates hemodynamics and pulmonary gas Exchange. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 339-43.
6. Bigatello LM, Hess D, Dannehy KC, et al. Sildenafil can increase the response to inhaled nitric oxide. *Anesthesiology* 2000; 92: 1827-29.
7. Preston IR, Klinger JR, Houtches J, et al. Acute and chronic effects of sildenafil in patients with pulmonary arterial hipertensión. *Respir Med* 2005; 99: 1501-10.
8. Kothari SS, Duggal B. Chronic oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 404-9.
9. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 410-4.
10. Sastry BKS, Narasimhan C, Krishna Reddy N, Soma Raju B. Clinical Efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
11. Singh TP, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851 e1- 851 e5.
12. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, et al. Sildenafil Citrate Therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
13. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-22.
14. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 922-27.
15. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 134: 229-36.
16. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, et al. Combination Therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-522.
17. Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, Barst RJ, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008; 149: 521-30.

Septostomía auricular en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Julio Sandoval, Jorge Gaspar

INTRODUCCIÓN

En los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), el estado de la función ventricular derecha es crucial para su supervivencia^(1,2). Aunque la fisiopatología de la falla ventricular derecha (FVD) en la HAP no está claramente establecida, la disfunción y FVD en la HAP es fundamentalmente resultado de la sobrecarga de presión crónicamente sostenida (3,4,5), por lo tanto, cualquier intervención capaz de reducir la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión pulmonar es una forma lógica y efectiva de tratamiento.

El tratamiento contemporáneo de la HAP intenta 1) aliviar la obstrucción que existe a nivel microvascular como objetivo primario y 2) aliviar la FVD como meta secundaria. No existe duda de que las intervenciones terapéuticas actuales incluyendo el uso de anticoagulantes, bloqueadores de los canales del calcio, la infusión de prostaciclina, el trasplante pulmonar y, más recientemente, el uso de otros análogos de prostaciclina, de antagonistas de receptores de endotelina y los inhibidores de fosfodiesterasa-5, han mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con HAP^(6,7). También es cierto, sin embargo, que a pesar de todas estas intervenciones, la FVD puede progresar o recurrir en algunos pacientes⁽⁶⁻⁸⁾.

La septostomía auricular (SA) representa una estrategia adicional para el tratamiento de la FVD secundaria a HAP severa^(5,9) y varias razones justifican su uso en estas circunstancias: 1) El impacto deletéreo de la FVD en la supervivencia de los pacientes, 2) La impredecible respuesta al tratamiento médico, 3) el limitado acceso a trasplante pulmonar o cardiopulmonar, y 4) la disparidad en la disponibilidad de los fármacos específicos alrededor del mundo.

FUNDAMENTO

El uso de la SA en la HAP está sustentado en el hecho de que el deterioro en síntomas y la muerte en la HAP están asociados con la obstrucción al flujo sistémico a nivel vascular pulmonar y el desarrollo de FVD. Un septostomía en esta situación permitiría un cortocircuito de derecha a izquierda para aumentar el gasto cardíaco sistémico lo cual, a pesar de la caída en la saturación arterial de oxígeno, produciría un au-

mento del transporte sistémico de oxígeno (TSO). Al mismo tiempo, el cortocircuito permitiría una descompresión del corazón, aliviando su falla (10, 11).

Existe evidencia experimental que demuestra el potencial beneficio de esta intervención. Austen y Cols.⁽¹²⁾, trabajando en un modelo experimental de hipertensión VD crónica, demostraron que la creación quirúrgica de un defecto interauricular producía cambios hemodinámicos benéficos, particularmente durante el ejercicio. En un estudio más reciente y utilizando el mismo modelo, Fulano y colaboradores⁽¹³⁾, demuestra que el mayor beneficio hemodinámico se asocia a la creación de un defecto que produce un incremento del cortocircuito no mayor al 15% del gasto total.

Varias observaciones clínicas también sugieren que un defecto interauricular puede ser de beneficio. Los paciente con HAP y foramen oval permeable (FOP) parecen tener mejor supervivencia que aquellos sin FOP⁽¹⁴⁾. De igual manera, los pacientes con síndrome de Eisenmenger tienen mejor supervivencia que los pacientes con HAP, entre otros factores, gracias a la existencia de un cortocircuito veno-arterial^(15,16).

EXPERIENCIA CON SEPTOSTOMÍA INTERAURICULAR EN HAP

El papel que juega la septostomía en el tratamiento de la HAP permanece incierto porque mucho del conocimiento en relación a su empleo proviene de series pequeñas o reporte de casos cuyas limitantes incluyen el que las series no fueron controladas y el que la etiología e indicación para el procedimiento es variable. A pesar de estas limitaciones, la SA tiene un lugar como modalidad terapéutica en la HAP avanzada (6, 7) y la realización del procedimiento se ha incrementado en el transcurso de los años. En el más reciente simposio mundial de hipertensión pulmonar de Dana Point en 2008, se realizó un análisis de los 223 casos hasta entonces publicados en la literatura mundial⁽⁹⁾.

Pacientes: de los 223 casos reportados hasta esa fecha (edad = 27.7 ± 17 años), la mayoría (70%) eran mujeres y la indicación etiológica más frecuente para el procedimiento fue la HAP idiopática en 175 casos (81.4%). Otras indicaciones han incluido HAP asociada a cardiopatía congénita previamente corregida

(8.3%), HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (4.6%), tromboembolia pulmonar crónica no resuelta (distal) (2.8%), y otras etiologías menos frecuentes (2.8%)⁽⁹⁾.

La insuficiencia cardiaca congestiva (42.5%), el síncope (38%), o ambas (19.4%) han sido las principales indicaciones sintomáticas para el procedimiento. La clase funcional de la NYHA para el grupo, antes del procedimiento fue de 3.56 ± 0.4 . Noventa y seis de los pacientes fueron catalogados como no-respondedores a tratamiento médico máximo, incluyendo: infusión de prostaciclina intravenosa a largo plazo ($n = 57$), bosentan ($n = 18$), sildenafil ($n = 8$), beraprost ($n = 6$), treprostinil subcutáneo ($n = 4$) e Iloprost inhalado ($n = 3$). En 10 de estos pacientes se habían usado diferentes combinaciones de estos fármacos⁽⁹⁾.

El uso simultáneo de estos fármacos en combinación con la septostomía en algunos de estos reportes, así como la evidencia de la administración segura de Epoprostenol IV, treprostinil subcutáneo o bosentan en los pacientes con HAP asociada a cardiopatía congénita (17-19) apoya la seguridad de la potencial combinación de fármacos y septostomía. Finalmente, en 31 de los 223 pacientes la septostomía se utilizó como puente para trasplante⁽⁹⁾.

Procedimientos: se han utilizado 2 tipos de septostomía auricular en el tratamiento de la HAP, la septostomía con navaja y balón (BBAS) ($n = 71$; 31.8%) y la septostomía por dilatación con balón (BDAS) ($n =$

152; 68.2%)^(5, 9-11, 20-24). La principal diferencia entre estos dos procedimientos es que, a diferencia de la BBAS, en la BDAS, la navaja de Park no se utiliza, y el orificio interauricular se realiza por punción con la aguja de Brockenbrough, seguido de la dilatación del mismo con la utilización de catéteres-balón progresivamente mayores y de una forma paso-a-paso. En cada dilatación se realizan mediciones de control y las dilataciones se efectúan hasta que ocurre una disminución de la saturación arterial de oxígeno (SaO₂%) del 10% del basal o una elevación de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI) a 18 mmHg (5, 23, 25). No existe una guía para determinar el tamaño óptimo del defecto y este debe ser individualizado en base a los cambios que ocurran en las variables hemodinámicas como presión auricular derecha (PAD) y gasto cardiaco (GC) y muy en especial en los límites señalados para la SaO₂% y la PDFVI^(5, 9, 23, 25).

No se ha realizado una evaluación comparativa y prospectiva entre los dos tipos de procedimiento en cuanto a resultados hemodinámicos y riesgo de complicaciones. La elección para realizar BBAS o BDAS será una decisión tomada en cada centro de acuerdo a la experiencia institucional, sin embargo, independientemente del procedimiento es aconsejable seguir las recomendaciones para minimizar el riesgo de muerte durante el procedimiento (Tabla 13). Es importante enfatizar que el procedimiento solo debe realizarse en centros con experiencia demostrada tanto en cardiología intervencionista como en hipertensión pulmonar^(5, 9, 25).

Tabla 13. Recomendaciones para minimizar el riesgo de muerte relacionada al procedimiento de SA^{5,9,25,40}

1. La SA debe ser realizada solo 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.

En el transcurso del tiempo el defecto puede cerrarse espontáneamente y puede ser necesario repetir el procedimiento. En los últimos años, se han empleado técnicas alternativas como el Amplatzer fenestrado (AGA Medical, Golden Valley, Minnesota) o la aplicación de un stent en mariposa al final del procedimiento para mantener permeable la septostomía, sin embargo, los resultados de esta modificación han sido solo parcialmente exitosos ⁽²⁶⁻³²⁾.

Desenlace inmediato después de la septostomía: en la mayoría de las series reportadas, la septostomía auricular se ha realizado en el contexto de HAP severa y FVD, por lo tanto existe un riesgo inherente de complicaciones y muerte durante el procedimiento. En el análisis de los 223 casos reportados hay 16 muertes inmediatas, dentro de las primeras 24 horas (7.1%), y 33 (14.8%) durante el primer mes ⁽⁹⁾. Los factores asociados con la mortalidad a un mes (análisis univariado) se muestran en la tabla 14. La PAD basal (pre-procedimiento) mayor de 20 mmHg per-

manece como el factor de riesgo más significativo (RR = 30.5; $p < 0.001$). La causa más frecuente de muerte durante el primer mes ha sido la hipoxemia refractaria ($n = 20$). Menos frecuentes fueron la FVD progresiva ($n = 6$), complicaciones del procedimiento ($n = 4$), falla orgánica múltiple ($n = 1$), hemoptisis masiva ($n = 1$), y una no relacionada (retiro voluntario de diálisis). Del total de los 186 pacientes que sobrevivieron al procedimiento y que tuvieron seguimiento, el síncope y la FVD mejoraron el 88% y no hubo cambios en 12% ⁽⁹⁾. En 3 series que valoraron capacidad de esfuerzo, la caminata de 6 minutos (C6M) mejoró del 30 al 100% ^(23, 33, 34). Treinta y uno de los 186 supervivientes (16.6%) fueron trasplantados.

Efectos hemodinámicos inmediatos: en la experiencia global, la información de los resultados hemodinámicos antes y después de la SA fue reportada en 117 pacientes ⁽⁹⁾. Hubo una disminución significativa ($p < 0.001$) en la PAD media (de 14.6 ± 8 a 11.6 ± 6.3 mmHg), en la SaO₂% (de 93.3 ± 4.1 a 83 ± 8.5 %)

Tabla 14. Variables asociadas con muerte relacionada al procedimiento dentro del primer mes ⁽⁹⁾

Variable	HR (95% CI)	p <
Edad, años	0.99 (0.96 – 1.03)	0.966
Edad > 18 años	1.12 (0.29 – 4.34)	0.865
Genero, femenino	0.73 (0.18 – 2.8)	0.635
Clase funcional (NYHA)	8.53 (0.89 – 81.2)	0.062
Diagnóstico de colagenopatía	3.18 (0.67 – 14.9)	0.143
Síncope	0.14 (0.03 – 0.66)	0.013
FVD	5.97 (0.75 – 47.2)	0.089
Tipo de septostomía, Navaja	1.19 (0.30 – 4.6)	0.800
PAD media, mmHg	1.19 (1.1 – 1.29)	0.000
PAD > 20 mmHg	30.5 (3.8 – 244)	0.001
PAP media, mmHg	1.01(0.98 – 1.05)	0.321
PAI media, mmHg	1.11(0.86 – 1.43)	0.420
IC Basal, L/min/ m ²	0.38 (0.09 – 1.6)	0.189
IRVP Basal, U/ m ²	1.04 (0.98 – 1.09)	0.148
SaO ₂ % Basal	0.97 (0.83 – 1.14)	0.773
SaO ₂ % después de procedimiento	0.90 (0.84 – 0.96)	0.001
PAS media basal, mmHg	0.96 (0.92 – 1.01)	0.148

Abreviaturas: FVD = falla ventricular derecha; PAD = presión auricular derecha; PAP = presión arterial pulmonar; PAI = presión auricular izquierda IC = índice cardiaco; IRVP = resistencia vascular pulmonar indexada; SaO₂% = saturación arterial de oxígeno; PAS = presión arterial sistémica.

y en la clase funcional de la NYHA (de 3.49 ± 0.6 a 2.1 ± 0.7). Esto fue acompañado por un aumento también significativo de la presión auricular izquierda (PAI) media (de 5.7 ± 3.3 a 8.1 ± 4 mmHg) y del índice cardiaco (IC) (de 2.04 ± 0.69 a 2.62 ± 0.84 L/min/m²).

La mejoría hemodinámica obtenida no es la misma en todos los pacientes y depende de la PAD basal ⁽⁹⁾ (Tabla 15). En pacientes con una PAD basal menor de 10 mmHg, no hubo una disminución significativa de la PAD (-10.6% de la lectura basal que ya era baja), sin embargo, el IC aumento 22.5% en este grupo. En los pacientes con PAD basal mayor de 20 mmHg (en quienes la mortalidad relacionada al procedimiento es la mas alta), la PAD y la SaO₂% disminuyeron 25% y 14.5% respectivamente, mientras que el IC aumento 38% del basal. Los pacientes con una PAD basal entre 11 y 20 mmHg tienen una respuesta intermedia (la PAD disminuyó 20% y el IC aumento 30%) pero una mejor relación riesgo/beneficio ⁽⁹⁾. Todas estas mediciones representan solo el estado de reposo y posiblemente el efecto neto de la septostomía sea diferente durante el ejercicio como ha sido demostrado en perros con hipertensión VD ^(12,25) donde el incremento significativo del IC, con mínimo incremento en la presión diastólica final del VD, ocurrió solamente en los perros con defecto septal auricular. Esto podría explicar el aumento el aumento de la capacidad de esfuerzo de los pacientes post septostomía ^(23, 33, 34). Debe señalarse que, en humanos, la hemodinámica cardiopulmonar durante el ejercicio, post septostomía, no ha sido establecida.

El efecto de la SA sobre otras variables como el flujo sanguíneo pulmonar (FSP) y, por lo tanto, sobre la resistencia vascular pulmonar (RVP), son difíciles de establecer dado que en la mayoría de los reportes no se ha realizado una medición directa del FSP. En un trabajo reciente de Kurzyna y Cols ⁽³⁵⁾, se observó un aumento significativo de la RVP en algunos de los pacientes. El incremento de la RVP correlacionó con el nivel de oxígeno en la sangre venosa mezclada después del procedimiento. Los autores consideraron que el incremento de la RVP puede ser en parte responsable de la hipoxemia refractaria post-septostomía, misma que en este estudio pudo manejarse con Iloprost inhalado ⁽³⁵⁾. Este hallazgo merece mayor consideración y estudio.

Varios mecanismos pueden explicar los beneficios clínicos y hemodinámicos post septostomía incluyendo: descompresión de las cámaras derechas en reposo, la prevención de mayor dilatación y disfunción del VD durante el ejercicio y un aumento del gasto cardiaco y del transporte de oxígeno tanto en reposo como durante el ejercicio (vía el cortocircuito de derecha a izquierda) ^(5, 10, 11, 25). Es posible que existan también otros mecanismos para explicar la mejoría post SA. Se ha demostrado que los pacientes con HAP tienen un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático ⁽³⁶⁾ que, de hecho, puede ser uno de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la FVD ⁽⁵⁾. En un estudio reciente, Ciarka y colaboradores ⁽³⁷⁾ demostraron que existe una disminución de la sobre-estimulación simpática post SA, valorada por la disminución de la acti-

Tabla 15. Efectos Hemodinámicos de la septostomía auricular de acuerdo a la presión auricular derecha basal⁽⁹⁾

Variable	PAD < 10 mmHg (n = 42)			PAD = 11 – 20 mmHg (n = 49)			PAD > 20 mmHg (n = 26)		
	Antes	Después	p<	Antes	Después	p<	Antes	Después	p<
PAD media, mmHg	6.6 ± 2.4	5.9 ± 3.2	0.214	14.8 ± 2.8	11.9 ± 3.5	0.000	26.6 ± 4.4	19.9 ± 3.8	0.000
PAP media, mmHg	62 ± 16	64 ± 19	0.329	66.4 ± 17	66.4 ± 16	1.000	63.4 ± 20	67.5 ± 20	0.102
PAI, mmHg	5.0 ± 2.7	6.8 ± 2.4	0.005	5.3 ± 3.6	7.8 ± 4.5	0.000	7.9 ± 3.0	10.9 ± 4.0	0.029
SaO ₂ %	93.8 ± 4	85.8 ± 7	0.000	93.0 ± 4.0	82.8 ± 7.2	0.000	93.1 ± 4.3	78.6 ± 10.3	0.000
IC, L/min/m ²	2.36 ± 0.58	2.89 ± 0.72	0.000	2.04 ± 0.71	2.65 ± 0.96	0.000	1.55 ± 0.49	2.14 ± 0.56	0.000
PAS media, mmHg	83 ± 15	83 ± 13	0.931	84.5 ± 14	88.8 ± 15	0.065	78 ± 20	81 ± 18	0.254
Clase NYHA	3.25 ± 0.64	2.00 ± 0.65	0.000	3.63 ± 0.49	2.21 ± 0.78	0.000	3.71 ± 0.49	2.00 ± 0.0	0.000

Abreviaturas: FVD = falla ventricular derecha; PAD = presión auricular derecha; PAP = presión arterial pulmonar; PAI = presión auricular izquierda IC = índice cardiaco; IRVP = resistencia vascular pulmonar indexada; SaO₂% = saturación arterial de oxígeno; PAS = presión arterial sistémica.

vidad nerviosa simpática del músculo. Disminuyendo la sobre-estimulación simpática, la SA puede también mejorar la función ventricular.

Efectos a largo plazo: existe muy poca información en relación a los efectos hemodinámicos a largo plazo de la SA. Solamente existe dos estudios al respecto ^(11, 38) y en ambos se ha demostrado una mejoría de la función del VD (mayor IC y menor PAD) dos años después de la SA.

Los estudios ecocardiográficos realizados antes y después de 6 meses post SA por Espínola y colaboradores ⁽³⁹⁾ también demuestran efectos benéficos en la estructura y función del corazón derecho. En este estudio existió una disminución significativa del área de la AD y de las áreas (sistólica y diastólica) del VD, como reflejo de una menor dilatación del corazón después de la SA. Este simple efecto de descompresión reduce el estrés de la pared (menor radio) y puede mejorar la función del VD (Laplace) ^(5, 25).

Supervivencia a largo plazo: el verdadero impacto de la SA en la supervivencia de los pacientes con HAP no ha sido establecido en estudios prospectivos y controlados. La mayoría de las series reportadas han sugerido un beneficio en el corto plazo en la supervivencia de estos pacientes tan graves ^(10, 11, 23, 32, 34, 38).

De los 223 casos presentados en Dana Point ⁽⁹⁾, la información del seguimiento estuvo disponible en 128. En esos 128 pacientes, la mediana de supervivencia fue de 60 meses (95% IC: 26.5 a 93.5 meses). La supervivencia promedio de 106 pacientes *post* SA (excluyendo muertes durante procedimiento) fue de 63 meses (95% IC: 50 a 76.3 meses). La mortalidad *post* septostomía se asoció significativamente con la edad (HR: 1.04), con el diagnóstico de escleroderma (HR: 8.32), con la clase funcional (NYHA) *post* SA (HR: 4.71). Por otro lado, el IC (HR: 0.17), la PAI (HR: 0.73) y el TSO (HR: 0.99) todos *post* SA, tuvieron un efecto protector contra el riesgo de muerte ⁽⁹⁾.

Esta supervivencia *post* SA de los pacientes con HAP severa y FVD parece al menos comparable a la alcanzada con los agentes farmacológicos actuales, sin embargo, dada la elevada proporción de pacientes que recibieron estos fármacos antes y después de la SA, es difícil separar los beneficios relativos de cada intervención. Las muertes a largo plazo son resultado principalmente de la progresión de la enfermedad vascular pulmonar.

RESUMEN

La SA permanece como una estrategia promisoriosa adicional en el tratamiento de la HAP severa. Puede ser realizada con éxito en pacientes seleccionados aún

con enfermedad vascular pulmonar avanzada. En los pacientes que han tenido una SA exitosa, el procedimiento ha resultado en una mejoría clínica significativa, en efectos hemodinámicos benéficos y duraderos y en una tendencia a mejor supervivencia. La mortalidad relacionada con el procedimiento es aún elevada pero parece estar disminuyendo desde que se han implementado las recomendaciones para disminuir el riesgo. Dado que el proceso patológico primordial de la HAP no es modificado, la SA se considera un procedimiento paliativo.

Las indicaciones para la SA incluyen: 1) la falla del tratamiento farmacológico máximo, con la persistencia de FVD y/o síncope recurrente; 2) Como puente para trasplante; y 3) cuando no existan otras opciones terapéuticas ⁽⁹⁾.

CONSENSO Y RECOMENDACIONES

En el reciente simposio mundial de HP de Dana Point, el comité de expertos arribó al siguiente consenso (9) y recomendaciones:

- El concepto de que la SA descomprime al corazón derecho es aceptado
- La frecuencia con que se realiza el procedimiento es limitado. El impedimento puede ser la carencia de entrenamiento para la realización del mismo o el término «procedimiento paliativo»
- Los pacientes que se benefician de la SA tienen HAP con síncope o FVD persistente o aquéllos en quienes el tratamiento médico ha fallado.
- La SA tiene un papel importante en los sistemas de salud sin acceso a fármacos.
- La SA ha sido usada como puente para trasplante y podría prolongar la vida de los pacientes en lista de espera
- La SA realizada paso-a-paso con la técnica de dilatación con balón es el procedimiento de elección. Hay pocos datos en relación a la utilidad de dispositivos como el Amplatz, stent en mariposa, o balón de bordes cortantes.
- Las guías de selección de pacientes no han cambiado desde 2003 (40); no debe realizarse si la SaO₂% basal es < 90% en aire ambiente o si la presión diastólica final del VI es > de 18 mmHg
- Las muertes asociadas al procedimiento están relacionadas con la creación de un orificio inadvertidamente grande, o una disminución de la SaO₂% > 10% del basal. La muerte es más común si la PAD basal es mayor de 20 mmHg.

- La mortalidad inmediata asociada al procedimiento con la técnica de dilatación con balón es actualmente de aproximadamente 5%
- El tamaño del defecto creado debe ser guiado por la caída de la SaO₂%
- El uso de la SA en niños debe incrementarse
- El cierre espontáneo del defecto puede requerir de repetir el procedimiento
- La supervivencia después de SA es superior a la proyectada por la ecuación de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos
- El beneficio en supervivencia difiere del obtenido por monoterapia con drogas en cuanto a que el efecto obtenido es aparente de inmediato.
- Se desconoce que tan temprano en el curso de la enfermedad la SA puede ser de beneficio

Las recomendaciones durante el simposio incluyeron:

- Investigar sobre hemodinámica durante ejercicio post septostomía y a largo plazo
- El papel de la SA como puente para trasplante debe ser delineado porque puede retrasar el trasplante
- La combinación de SA temprana con farmacoterapia parece atractiva para pacientes en clase IV
- Se recomienda realizar un estudio en pacientes con monoterapia (estables o deteriorándose de clase III a IV) aleatorizados: un grupo a SA y el otro sin procedimiento.

REFERENCIAS

1. 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.
2. Sandoval J, Bauerle O, Palomar A, et al. Survival in primary pulmonary hypertension: validation of a prognostic equation. *Circulation* 1994; 89: 1733-44.
3. Bristow MR., Zisman LS., Lances BD., et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 101S-106S.
4. Chin KM, Kim NHS, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. *Coronary artery disease* 2005; 16: 13-18.
5. Sandoval J, Gaspar J. Atrial Septostomy. In: *Pulmonary Circulation 2nd Edition*. Peacock AJ, Rubin LJ (Eds). Edward Arnold Publishers Ltd. London UK, 2004. pp. 319-333
6. Barst RJ, Gibbs SR, Hossein A, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S78-S84
7. Galie N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537
8. McLaughlin VV., Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
9. Keogh AM, Mayer E, Benza R, et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S67-S77
10. 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.
11. Kerstein D., Levy PS., Hsu DT., et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-35.
12. Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 448-55.
13. Zierer A, Melby SJ, Voeller RK, Moon MR. Interatrial shunt for chronic pulmonary hypertension: differential impact of low-flow vs. high-flow shunting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H636-44
14. Rozkovec A., Montanes P., Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449-58.
15. 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.
16. Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coronary Artery Disease* 2005; 16: 19-25.
17. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-1865.
18. 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.
19. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: A Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
20. Rich S., Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1560 - 61.
21. Hausknecht MJ., Sims RE., Nihill MR., et al. Successful palliation of primary pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1045-46.
22. 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.
23. 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.
24. 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.

25. Sandoval J., Rothman A., Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 547-560.
26. 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.
27. Rogan MP, Walsh KP, Gaine SP. Migraine with aura following atrial septostomy for pulmonary arterial hypertension. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 55-8.
28. Fraisse A, Chetaille P, Amin Z, et al. Use of Amplatzer fenestrated atrial septal defect device in a child with familial pulmonary hypertension. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 759-62.
29. Prieto LR, Latson LA, Jennings C. Atrial septostomy using a butterfly stent in a patient with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 68: 642-7.
30. O'loughlin AJ, Keogh A, Muller DW. Insertion of a fenestrated Amplatzer atrial septostomy device for severe pulmonary hypertension. *Heart Lung Circ* 2006; 15: 275-7.
31. Lammers AE, Derrick G, Haworth SG, et al. Efficacy and long-term patency of fenestrated amplatzer devices in children. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2007; 70: 578-84
32. Troost E, Delcroix M, Gewillig M, et al. A modified technique of stent fenestration of the Interatrial septum improves patients with pulmonary hypertension. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 2009; 73: 173-179.
33. Vachierey JL, Stoupele E, Boonstra A, Naeije R. Balloon atrial septostomy for pulmonary hypertension in the prostacyclin era. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A692.
34. Allcock RJ, O'Sullivan JJ, Corris PA. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Heart* 2003; 89: 1344-1347.
35. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131: 947-8.
36. Velez Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1308-1312.
37. Ciarka A, Vachierey JL, Houssiere A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic overactivity in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 1831-1837.
38. Law MA, Grifka RG, Mullins CE, Nihill MR. Atrial septostomy improves survival in select patients with pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153: 779-84.
39. 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.
40. 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.

Trasplante pulmonar

Jorge E. Ortega Jaramillo

El primer trasplante corazón-pulmón exitoso se efectuó en 1981, en un paciente que tenía como diagnóstico hipertensión pulmonar idiopática. Desde entonces el trasplante ha sido parte muy importante en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en estado terminal y refractario a los tratamientos médicos disponibles. En los últimos años, se ha presentado un descenso en el número de pacientes trasplantados por hipertensión pulmonar, especialmente, por el desarrollo de tratamientos médicos que han tenido impacto importante en morbilidad. De hecho, recientes reportes indican que la hipertensión pulmonar idiopática es responsable de 3,9% de los trasplantes cuando en 1990 correspondía al 10%^(1,2). Igualmente, han reducido el número de trasplantes de corazón-pulmón, pues muchos de estos pacientes, especialmente los de hipertensión pulmonar, se han considerado mejores candidatos para trasplante bipulmonar y no de corazón-pulmón. A pesar de esto, el trasplante pulmonar y de corazón-pulmón continúa siendo una opción de tratamiento para pacientes que no son candidatos a otros tratamientos quirúrgicos y en aquellos pacientes en que los tratamientos médicos fracasan.

La sociedad internacional para trasplante de corazón y pulmón en el año 2006 reportó tasas de supervivencia de 78% a un año, 49% después de 5 años y 25% a 10 años, para los pacientes trasplantados entre el período de 1994 a 2004. Aunque los pacientes con hipertensión pulmonar idiopática tuvieron la mayor mortalidad perioperatoria, la frecuencia de supervivencia a 5 y 10 años fue muy similar a los pacientes que fueron trasplantados por otras enfermedades pulmonares.

CUANDO REFERIR UN PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR PARA TRASPLANTE

La decisión para ofrecer trasplante a un paciente con hipertensión pulmonar depende de varios factores:

- Diagnóstico (hipertensión pulmonar idiopática, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica o enfermedad cardíaca congénita).
- Respuesta al tratamiento médico.
- Estado funcional
- Tiempo de espera en la lista de trasplante.

En 1991, el registro de hipertensión pulmonar de la INH reportó una supervivencia media de 2,8 años para pacientes que tenían hipertensión pulmonar idiopática. Desde entonces, el tratamiento con vasodilatadores ha mejorado dramáticamente la supervivencia. La respuesta a epoprostenol puede ser valorada a los tres meses de iniciado el tratamiento. Pacientes que permanecen en clase funcional III o IV de la NYHA tienen una supervivencia a 2 años de 46%. Pacientes que mejoran a clase funcional I, tienen una supervivencia a 2 años de 93%. Así, la respuesta temprana al epoprostenol tiene importantes implicaciones en el pronóstico, mientras que pacientes con mala clase funcional y sin respuesta al tratamiento médico deben ser evaluados para un posible trasplante. Por el momento, no es claro el impacto que tendrán los nuevos medicamentos solos o en combinación (diferentes al epoprostenol), sobre la supervivencia y sobre la mayor reducción en la necesidad de trasplante.

La decisión para definir el momento del trasplante depende en parte del tiempo promedio en lista de espera, que en el caso de muchos programas de trasplante llega a ser en promedio de 2 años, tiempo este muy largo para una enfermedad como la hipertensión pulmonar idiopática. El nuevo sistema adoptado en Estados Unidos para lista de espera no tuvo en cuenta, como si sucede en la fibrosis pulmonar idiopática, la ganancia de algún tiempo por la alta muerte en lista de espera. Factores como la presión en la aurícula derecha, índice cardíaco, historia de falla con el tratamiento médico y síntomas clínicos como síncope y hemoptisis son importantes en la toma de decisiones, para el momento del trasplante.

En el caso de pacientes con síndrome de Eisenmenger, ha sido especialmente difícil determinar el momento adecuado para el trasplante y permanece siendo un gran reto. En general, estos pacientes parecen tener un mejor pronóstico que la hipertensión pulmonar idiopática y una similar severidad de hipertensión pulmonar. Estos pacientes tienen menor presión en la aurícula derecha, un mayor índice cardíaco, que el grupo comparable con hipertensión pulmonar idiopática. El análisis de riesgo-beneficio de trasplante pulmonar, en este grupo de pacientes, no es aún claro. El corto circuito de derecha a izquierda ejerce un efecto protector sobre el ventrículo derecho por sobreflujo, permitiendo una adaptación lenta e importante del ventrículo derecho. El crecimiento del ventrículo dere-

cho, la presión elevada de la aurícula derecha y la reducción del índice cardiaco, en pacientes con síndrome de Eisenmenger, está asociado con alta mortalidad. Los pacientes deben ser evaluados para trasplante con o sin reparo del defecto cardiaco o trasplante corazón-pulmón. Datos limitados sugieren que el trasplante corazón-pulmón confiere la mejor supervivencia a pacientes con síndrome de Eisenmenger, causado por comunicación interventricular y otros defectos congénitos complejos⁽³⁾.

No existen guías claras acerca del momento adecuado para referir pacientes con hipertensión pulmonar relacionada con otras enfermedades. La supervivencia varía entre las diferentes enfermedades, y las decisiones acerca de trasplante deben ser individualizadas⁽³⁾.

Por el alto índice de complicaciones, la selección de criterios para ir a trasplante en hipertensión pulmonar debe incrementar la posibilidad de éxito. En general, el paciente ideal debe tener una supervivencia corta sin trasplante e idealmente debe estar ambulatorio y libre de compromiso significativo de órganos extratorácicos. Disfunción aislada del ventrículo derecho secundaria a severa hipertensión pulmonar, no es contraindicación para trasplante pulmonar, debido a la dramática reducción de la post carga ventricular derecha luego del trasplante, llevando a una rápida recuperación del ventrículo derecho⁽³⁾.

Pacientes que tienen esclerodermia asociada a CREST, frecuentemente tienen severa hipertensión pulmonar y aunque pueden ser susceptibles de trasplante, deben ser cuidadosamente seleccionados, pues el reflujo y trastorno de motilidad esofágica son factores que se catalogan como contraindicación relativa. La aspiración silenciosa de contenido gástrico va en detrimento de la función del injerto y puede ser un importante factor de riesgo para la falla acelerada del injerto.

ELECCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Tres opciones de trasplante existen en el caso de hipertensión pulmonar: Trasplante pulmonar único, trasplante pulmonar bilateral y trasplante corazón-pulmón. Desafortunadamente, no existen estudios prospectivos adecuados que indiquen cual es el procedimiento óptimo. Inicialmente se prefirió el trasplante corazón-pulmón por el compromiso del ventrículo derecho. Con el tiempo, la mayor parte de los grupos de trasplante prefieren el trasplante pulmonar bilateral secuencial, pues el ventrículo derecho mejora rápidamente después del trasplante, al reducir la post carga ventricular derecha y se ha dejado el trasplante corazón-pulmón, especialmente en los casos de hipertensión pulmonar asociada a defectos congénitos cardiacos complejos y no reparables quirúrgicamente⁽³⁾.

Aunque se han efectuado trasplante pulmonar uni o bilateral de pulmón en las diferentes causas de hipertensión pulmonar, definitivamente la mayoría de los grupos se inclinan a efectuar trasplante bilateral secuencial para evitar la marcada diferencia en la resistencia vascular pulmonar entre el injerto y el pulmón nativo, aumentando el riesgo de edema de reperfusión y disfunción primaria del injerto^(4,3).

RESULTADOS

La supervivencia a un año después del trasplante en hipertensión pulmonar es de 66%, inferior a la asociado a otras enfermedades. La mortalidad perioperatoria es especialmente alta, por la complejidad quirúrgica, el requerimiento de circulación extracorpórea durante el procedimiento con los riesgos de sangrado que ello conlleva, mayor inestabilidad hemodinámica y mayor disfunción temprana del injerto. Sin embargo, la supervivencia a 5 años es de 47%, similar a los trasplantes por otras causas y a los 10 años la supervivencia es mejor que en EPOC o fibrosis pulmonar idiopática.

Factores que indican un mal pronóstico luego del uso de epoprostenol incluyen: estar en clase funcional 4 de la NYHA e historia de falla cardiaca derecha, persistencia de clase funcional III o IV luego de tres meses de tratamiento con epoprostenol y falla en la caída de la resistencia en un mínimo de 30% con respecto a la evaluación pre tratamiento⁽⁵⁾. Por ejemplo, la supervivencia a 3 años para pacientes que con el tratamiento persisten en CF III o IV es de 33%, comparada con un 88% para los que responden hasta clase funcional I o II. El impacto de otros medicamentos vasodilatadores sobre la supervivencia y el pronóstico logrado con el uso de epoprostenol, no puede ser trasladado a otros medicamentos pues se desconoce si esto sucede con ellos en igual magnitud.

Otros factores pronósticos asociados con pobre pronóstico incluyen: hiponatremia⁽⁵⁹⁾, evidencia eco cardiográfica de severa disfunción del ventrículo derecho⁽⁶⁰⁾, y una distancia en la caminata de 6 min menor de 332 metros. Por estos hallazgos, la sociedad internacional de trasplante de corazón y pulmón (ISHLT) incluyó como criterios para considerar trasplante en hipertensión pulmonar⁽⁶⁾:

- Persistencia de clase funcional III o IV de la NYHA con tratamiento médico máximo.
- Caminata de 6 minutos menor de 350 metros o descenso progresivo.
- Índice cardiaco < de 2 L/min/mt².
- Presión auricular derecha > 15 mm Hg.

TRASPLANTE PULMONAR EN HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD CARDIACA CONGÉNITA

Pacientes con enfermedad cardiaca congénita y síndrome de Eisenmenger tiene mucho mejor resultado con tratamiento médico, que los pacientes con hipertensión pulmonar sin enfermedad cardiaca congénita. Estos pacientes toleran mucho mayor hipertensión pulmonar, con menor elevación en la resistencia vascular pulmonar y un mejor índice cardiaco, en comparación con pacientes que tienen hipertensión pulmonar de otra causa. La hipertensión pulmonar vista en pacientes sin defectos cardiacos congénitos es pobremente tolerada y se asocia a severa dilatación del ventrículo derecho y severa disfunción sistólica, comparada con los pacientes con síndrome de Eisenmenger. El estudio ecocardiográfico en adultos con síndrome de Eisenmenger muestran un corazón morfológicamente similar al corazón fetal. Como en la circulación fetal, en ellos la presión sistólica del ventrículo derecho e izquierdo son iguales, el espesor de la pared de los dos ventrículos es similar. Luego del parto, usualmente la resistencia del ventrículo derecho cae, lo que no ocurre en los defectos cardiacos congénitos como CIA y CIV, sin presentarse la regresión normal en el espesor del ventrículo derecho en el post parto, explicando la resistencia de éste a la presión arterial sistémica.

EVALUACIÓN CLÍNICA PARA TRASPLANTE PULMONAR Y CORAZÓN-PULMON

Los pacientes que van a trasplante deben, idealmente, tener creatinina < 1,5 mg/dL y depuración de creatinina mayor de 50 ml/min. Pacientes que tienen mala función del ventrículo derecho pueden tener alterada la función renal por bajo gasto cardiaco y deben ser evaluados, teniendo en cuenta este factor. Hiperbilirrubinemia mayor de 2,5 mg/dL se ha identificado como un factor de mal pronóstico, aumentando el riesgo de complicaciones post-operatorias en pacientes con hipertensión pulmonar^(7,8).

TIPO DE TRASPLANTE

Se efectúan los 3 tipos de trasplante. El trasplante único es menos utilizado debido al desequilibrio V/Q en el pulmón nativo. En HAPi el trasplante unilateral corresponde a 1.1% de los trasplantes unilaterales y en el trasplante bilateral corresponde a 7,6% de los trasplantes bilaterales⁽⁹⁾.

Comparado con el trasplante unilateral, el trasplante bilateral tiene un comportamiento hemodinámico más estable, menor desequilibrio V/Q, y menores compli-

caciones perioperatoria y, posiblemente, una discreta mejor supervivencia a largo plazo⁽¹⁰⁾. Pacientes con defecto cardiaco congénito simple pueden ser llevados a trasplante pulmonar bilateral secuencial con reparo del defecto cardiaco en el procedimiento. Si el defecto es complejo, se requerirá trasplante corazón pulmón.

MANEJO MEDICO DE LA HP

Los tratamientos actuales incluyen anticoagulación, vasodilatadores, bloqueadores de canales de calcio, óxido nítrico, análogos de prostaciclina, antagonistas de receptores de endotelina, inhibidores de fosfodiesterasa y agentes para el manejo de la falla cardiaca derecha (diuréticos, digital, etc). Opciones quirúrgicas diferentes a trasplante se reservan para casos seleccionados, como la tromboendarterectomía para la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, cierre de defectos septales auriculares en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria sin enfermedad vascular pulmonar significativa y septostomía auricular en pacientes con falla cardiaca derecha refractaria^(11,12). El trasplante pulmonar se reserva, entonces, para la hipertensión pulmonar refractaria a todos los tratamientos médicos y o quirúrgicos.

COMPLICACIONES TEMPRANAS EN EL TRASPLANTE POR HP

La incidencia de complicaciones perioperatorias, sangrado, necesidad de re-operación, injuria pulmonar de reperfusión, y la necesidad de utilizar circulación de membrana extracorpórea (ECMO) está aumentada en los pacientes trasplantados por hipertensión pulmonar⁽¹³⁾. La alta mortalidad temprana (30 días a 3 meses post operatorios) es explicable por disfunción primaria del injerto, un síndrome caracterizado por edema pulmonar no cardiogénico, hipoxemia y daño alveolar difuso en las primeras 72 horas post trasplante^(13, 14). Disfunción primaria del injerto se cree sea debida a injuria pulmonar isquémica de reperfusión. Aún es controvertido si la hipertensión pulmonar es causa de mayor disfunción primaria del injerto o isquemia de reperfusión.

La utilización de circulación extracorpórea es casi siempre necesaria en trasplante por hipertensión pulmonar, mas no así en otras enfermedades que lleven a trasplante pulmonar. La mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar están anticoagulados, por lo que se aumenta el riesgo de sangrado. En trasplante pulmonar unilateral por el flujo sanguíneo al pulmón trasplantado aumentan mucho los riesgos que ello conlleva, a diferencia de otras enfermedades que requieran trasplante. La sección del sistema linfático lue-

go del trasplante en hipertensión pulmonar explica el mayor riesgo de edema pulmonar (posiblemente injuria pulmonar) en el pulmón trasplantado.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN TRASPLANTE PULMONAR POR ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR

Luego del trasplante (unilateral o bilateral), la función ventricular derecha mejora muy rápidamente⁽¹³⁾, pero falla ventricular izquierda transitoria puede ocurrir^(15,16); esto, posiblemente, por un aumento de la precarga ventricular izquierda luego de normalizarse la resistencia vascular pulmonar.

Recurrencia de la enfermedad no se ha reportado luego de trasplante por hipertensión pulmonar idiopática. Sin embargo, se han reportado recaídas de la enfermedad en trasplante corazón-pulmón por enfermedad venooclusiva⁽¹⁷⁾, y hemangiomatosis capilar pulmonar⁽¹⁸⁾.

REFERENCIAS

1. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant reportd2005. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(8): 956-67.
2. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106(12): 1477-82.
3. Sager JS, Ahya VN. Surgical Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Clin Chest Med* 2007; 28: 187-202
4. Bando K, Armitage JM, Paradis IL, et al. Indications for and results of single, bilateral, and heartlung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1994; 108(6): 1056-65.
5. 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: 780-8.
6. Maryl Kreider, Robert M Kotloff. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:20-7.
7. Jamieson SW, Stinson EB, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation for irreversible pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1984; 38: 554-62
8. Kramer MR, Marshall SE, Tiroke A, Lewiston NJ, Starnes VA, Theodore J. Clinical significance of hyperbilirubinemia in patients with pulmonary hypertension undergoing heart lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1991; 10: 317-21.
9. Lynch JP, Saggarr R, Weigt SS, Ross DJ. Overview of Lung Transplantation and Criteria for Selection of Candidates. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 2006; 27: 441-59
10. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-first official adult heart transplant report—2004. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 804-15.
11. Khanna D, Liebling MR, Louie JS. Etanercept ameliorates sarcoidosis arthritis and skin disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 1864-7.
12. Pritchard C, Nadarajah K. Tumour necrosis factor alpha inhibitor treatment for sarcoidosis refractory to conventional treatments: a report of five patients. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 318-20.
13. Christie JD, Kotloff RM, Ahya VN, et al. The effect of primary graft dysfunction on survival after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1312-6.
14. Estenne M, Kotloff RM. Update in transplantation 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 593-8.
15. Chapelier A, Vouhe P, Macchiarini P, et al. Comparative outcome of heart–lung and lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 299-307.
16. Birsan T, Kranz A, Mares P, et al. Transient left ventricular failure following bilateral lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 304-9.
17. Izbicki G, Shitrit D, Schechtman I, et al. Recurrence of pulmonary veno-occlusive disease after heart–lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 635-7.
18. de Perrot M, Waddell TK, Chamberlain D, Hutcheon M, Keshavjee S. De novo pulmonary capillary hemangiomatosis occurring rapidly after bilateral lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 698-700.

Aproximación al tratamiento

Claudio Villaquirán Torres

La HAP es una patología con síntomas y signos inespecíficos que hacen difícil y demoran el diagnóstico, el cual, generalmente se realiza en promedio a los 2 años ⁽¹⁾. Estas dificultades diagnósticas influyen en el pronóstico de la enfermedad, la cual incrementa su mortalidad a medida que empeora su clase funcional (CF) ⁽²⁾. El reconocer tempranamente la enfermedad y el tener en mente ciertas patologías con alta probabilidad de desarrollarla ⁽³⁾, permite una intervención oportuna. Un diagnóstico temprano no significa un diagnóstico apresurado, debido a que la inadecuada elección de una terapia específica para HAP en un paciente no candidato, no sólo no tendrá el efecto terapéutico esperado sino que además, puede llegar a empeorar su condición clínica.

Durante el cateterismo cardiaco se realiza el diagnóstico ⁽⁴⁾ y se puede identificar aquellos pacientes que tienen un espectro de la enfermedad de mejor pronóstico y que logran un beneficio de supervivencia mayor del 90% a 5 años ⁽⁵⁾, cuando son tratados con calcio antagonistas (presentan una reactividad vascular positiva). Estos, desafortunadamente, son cerca del 12% ⁽⁶⁾ de todos los pacientes con HAPI, y la mitad cuando se evalúa una respuesta sostenida a largo plazo ⁽⁶⁾. Al ser mínima la probabilidad de encontrar un paciente con reactividad positiva, es un error tratar los pacientes con HAPI empíricamente con anticalcicos ya que sus efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos pueden ser deletéreos. También es inapropiado mantener el tratamiento con anti-cálcicos sin alcanzar una mejoría a CF I-II o la normalización hemodinámica. El otro 88% de los pacientes (con reactividad vascular negativa) son candidatos para manejo farmacológico específico con agentes denominados «antiproliferativos» que modulan el remodelado vascular pulmonar, más que ejercer un efecto vasodilatador. Con numerosos agentes disponibles, existen ciertas consideraciones a tener en cuenta para escoger uno u otro y que deben ser individualizados para cada paciente, sin embargo, tal vez, la clase funcional sigue siendo la aproximación más utilizada para este fin (Figura 3).

La CF constituye una herramienta para evaluar el grado de limitación determinada clínicamente se constituye como factor pronóstico ⁽²⁾ y es útil para el seguimiento, siendo considerada en la mayoría los estudios clínicos aleatorizados.

El manejo farmacológico de la CF II, antes no trata-

da, si bien no permitió evidenciar una mejoría en la capacidad de esfuerzo durante la prueba de caminata de seis minutos, sí permitió evidenciar una disminución hasta el tiempo de deterioro clínico ⁽⁷⁾, en base a lo cual se evidenció el beneficio de la intervención temprana. Los medicamentos aprobados en la CF II son orales (ambrisentan, bosentan, sildenafil) y han demostrado ser igualmente efectivos ⁽⁸⁻¹⁰⁾. Consideraciones especiales pueden realizarse respecto al perfil de seguridad entre los ARES (elevación de transaminasas, interacciones con otros medicamentos como sildenafil o warfarina, e incluso costos) para preferir uno sobre otro, siendo al final en todos estos aspectos, muy similares entre sí. El sildenafil aprobado para el tratamiento de la HAP en esta y las otras CF viene en presentación de tabletas por 20 mg (Revatio) para ser administrado cada 8 horas, presentación no disponible por el momento en el país y punto a considerar cuando se piense en utilizar como primera elección para este fin. Tampoco se encuentran disponibles el tadalafil y sitaxsentan, quienes completan los agentes aprobados para este grupo.

En clase funcional III como primera elección adicional a los ARES y el sildenafil existe la disponibilidad de los prostanoideos, tanto vía inhalada (Iloprost-Ventavis®) como endovenosa (Epoprostenol-Flolan®), cuya eficacia clínica y seguridad en HAP han sido descritos previamente ^(11,12). La vía de administración (endovenosa con catéter central para el poprostenol) y la frecuencia (entre 6-9 inhalaciones día para el iloprost), puede ser un factor que limita su utilización como primera elección en esta CF y favorecer la utilización de los primeros.

La clase funcional IV es una etapa avanzada de la enfermedad con un mal pronóstico a corto plazo ⁽²⁾ y es aquí donde a diferencia de los otros grupos (donde hay posibilidad de elección entre 2 ó más agentes de primera línea) la primera elección la constituye el poprostenol endovenoso. Como segunda elección se encuentran todos los demás agentes, los cuales son alternativa para terapia combinada al poprostenol o en ocasiones retiro de éste.

Otros aspectos

Enfermedad hepática: en pacientes con hepatopatía de base podría ser preferible el no utilizar un antagonista de endotelina como primera alternativa para el

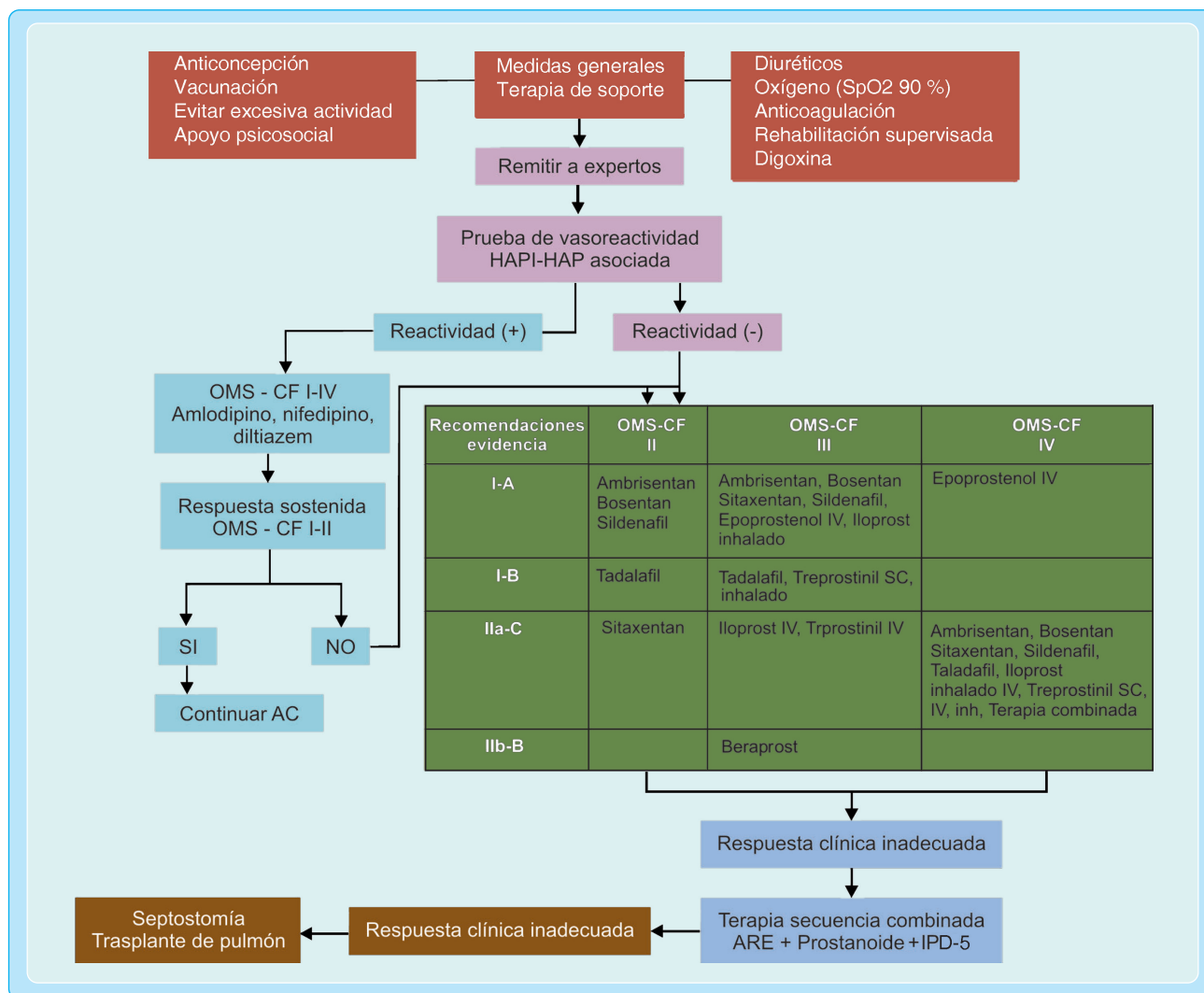


Figura 3. Algoritmo de tratamiento HAP. (Adaptado y modificado de *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-2532).

tratamiento de la HAP cuando existen otras opciones como los IPD-5 o los prostanoides cuyos efectos secundarios no son los de alterar la función hepática, no obstante, existe evidencia sobre una utilización segura de bosentan incluso en grados moderados de cirrosis ⁽¹³⁾.

Sospecha de EPVO: pacientes con diagnóstico de HAPI en ocasiones han sido equivocadamente clasificados como tal y cursan realmente con EPVO. Esta debe sospecharse ante un deterioro clínico a pesar de una terapia adecuada, además, la presencia de edema pulmonar intersticial, engrosamiento septal y adenomegalias en la TACAR. Ante su sospecha debe evitarse la utilización de prostanoides debido a la posibilidad de presentar edema pulmonar que ha sido reportado como fatal ⁽¹⁴⁾.

Aunque todos han demostrado su eficacia y seguridad en el tratamiento de HAP, existen agentes evaluados en patologías y condiciones específicas. Es así como el bosentan por ser el primer ARE desarrollado, cuenta con evidencia de seguridad y eficacia en población pediátrica ⁽¹⁵⁾, síndrome de Eisenmenger ⁽¹⁶⁾, infección por VIH ⁽¹⁷⁾ y enfermedad tromboembólica crónica ⁽¹⁸⁾. El sildenafil también cuenta con evidencia en pacientes con hipertensión portopulmonar ⁽¹⁹⁾ y HPTEC inoperable ⁽²⁰⁾, al igual que el iloprost ⁽²¹⁾, no obstante, ya que la mayoría de los estudios tiene un pequeño número de pacientes, no son controlados y no permiten generar una recomendación de un medicamento para ser utilizado como primera elección en alguna de estas entidades.

Terapia combinada: la HAP constituye una enfermedad progresiva, en donde el manejo farmacológico restituye transitoriamente la CF y la tolerancia al esfuerzo, por lo cual, al igual que sucede en otras patologías, es frecuente la necesidad de asociar medicamentos durante la evolución de la enfermedad para mantener el beneficio terapéutico. El debate en la actualidad consiste en elegir entre: 1.) el inicio con monoterapia y realizar un escalonamiento terapéutico cuando no son alcanzadas las metas de seguimiento⁽²²⁾, ó 2.) el iniciar con un manejo combinado desde un principio para alcanzar rápidamente la mejoría clínica. En la actualidad, no existe evidencia sobre la superioridad de un esquema sobre otro y muy posiblemente sea necesario en ocasiones iniciar con una terapia escalonada y en otras con una combinada, sin embargo, el mensaje a tener en consideración es que una vez iniciado un tratamiento, el paciente debe ser monitorizado clínica y funcionalmente de forma estrecha para determinar una mejoría o de lo contrario hacer asociación rápida que evite la progresión de la enfermedad. Ante la asociación progresiva y no exitosa de 2 o más agentes, hay que considerar el ingreso a lista para trasplante pulmonar y si es el caso, una septostomía auricular como terapia puente, siempre que cumpla con las indicaciones necesarias su realización.

REFERENCIAS

- Badesch DB, Champion HC, Gómez Sánchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S55-66.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9
- McLaughlin V, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al. Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2004; 126: 78S-92S.
- Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachieri JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal* 2009; 30: 2493-532.
- Rich S, Brundage B, Levy P. The effect of vasodilator therapy on the clinical outcome of patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1985; 71: 1191-6.
- Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, Loos V, Hamid AM, Provencher S, et al. Long-Term Response to Calcium Channel Blockers in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2005; 111: 3105-11.
- Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer MM, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with Bosentan (EARLY study). *Lancet* 2008; 371:2093-100.
- Galiè N, Olschewsk H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. (ARIES) Study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117: faltan páginas.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
- Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil Citrate Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
- Olschewski H, Simmoneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al. Inhaled Iloprost For Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epropostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
- Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HS, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
- Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, et al. Massive pulmonary edema and death after prostacyclin infusion in a patient with pulmonary veno-occlusive disease. *Chest* 1998; 113:237-40.
- 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
- Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54
- 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.
- Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, Torbicki A, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2127-34.
- Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 563-567
- Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R, Kohstall MG, Kreckel A, et al. Sildenafil for Long-Term Treatment of Nonoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 139-1141.
- Roig Figueroa V, Herrero Pérez A, de la Torre Ferrera N, Hernández García E, Aller Alvarez JL, Para Cabello J. Iloprost for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(7): 326-8.
- Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30: 1096-102.
- Hoepfer MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005; 26: 858-63.

Falla ventricular derecha

Carmelo Dueñas Castell

INTRODUCCIÓN

La falla ventricular derecha (FVD) en el paciente crítico ha sido menospreciada ⁽¹⁻⁸⁾.

Estudios recientes han mostrado que la FVD es muy frecuente en pacientes críticos, secundaria a hipertensión pulmonar por hipoxemia, por EPOC, embolismo pulmonar, por enfermedad coronaria, por cardiomiopatía idiopática dilatada y en el postoperatorio de cirugías cardiotorácicas ⁽⁸⁾. El shock por FVD tiene una mortalidad tan alta como la falla ventricular izquierda ⁽⁶⁾. La FVD se presenta en más del 3% de todos los ingresos por falla cardíaca aguda y se asocia con peor mortalidad que la falla izquierda ⁽⁸⁾.

FISIOLOGÍA DEL VENTRÍCULO DERECHO

Anatomía: la geometría del ventrículo derecho (VD) se describe como una pirámide. Su pared es 4 a 5 veces más delgada que la del ventrículo izquierdo ^(1,8) (Figura 4).

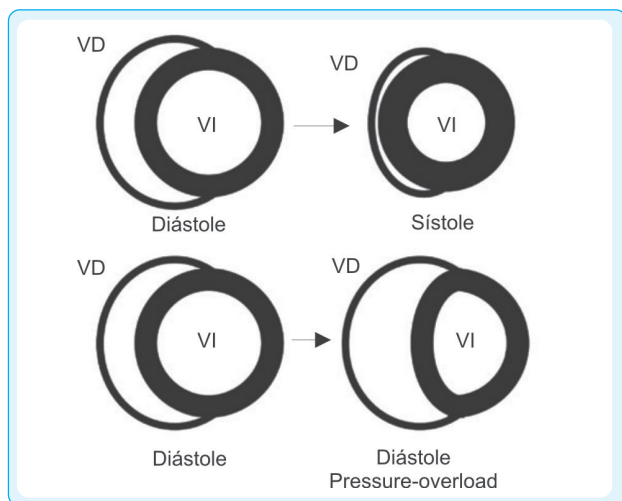


Figura 4. La geometría del VD cambia con la contracción y con la sobrecarga de presión. Arriba se ve el aplanamiento del VD en systole que ocasiona un gran cambio de volumen con mínimo cambio en el área de la pared libre del VD. Abajo, la sobrecarga de presión genera desviación del septum interventricular que permite un aumento del volumen de fin de diástole del VD sin cambio en el área de la pared libre del VD, disminución del área de superficie del septum interventricular y la correspondiente disminución del volumen de fin de diástole del VI. Ya que la pared libre del VD no se estira, no hay reclutamiento de la función del VD vía Frank-Starling, mientras que se deteriora la función del VI en forma secundaria. Tomado de Referencia 8.

Composición bioquímica: el VD tiene una mayor proporción de isoformas de alfa miosina de cadena pesada que originan una más rápida contracción pero energéticamente menos eficiente ⁽⁸⁾.

Contracción: el VD presenta un patrón diferente de conducción con una contracción tipo peristalsis que comienza en el ápex y se mueve hacia el tracto de salida ⁽⁸⁾.

a. La región de entrada se contrae 25 a 50 milisegundos antes que el tracto de salida generando un gradiente de presión de 15 a 25 mm Hg entre las dos partes del VD.

b. El VD se acomoda a grandes variaciones en el retorno venoso por cambios de posición, volemia, respiración, manteniendo un gasto cardíaco relativamente constante ⁽⁸⁾ (Figura 4).

c. El VD está poco adaptado a generar altas presiones. Esto llevaría a una reducción en el volumen latido y en el gasto cardíaco (Figura 4).

d. Bajo circunstancias normales, la función del VD es relativamente independiente del VI. Sin embargo, la función de ambos ventrículos se relaciona más (dependencia interventricular) en patologías que aumentan el volumen cardíaco total (falla cardíaca derecha o izquierda) o reducción del volumen intrapericárdico efectivo (derrame pericárdico) ⁽⁸⁾.

e. El pericardio modula la interacción entre ambos ventrículos y limita la dilatación del VD ante sobrecargas de presión o volumen.

Flujo coronario: el VD recibe la sangre de la coronaria derecha fundamentalmente. Mientras la Coronaria Izquierda solo es perfundida en diástole, la Coronaria derecha puede ser perfundida en diástole y sístole por las bajas presiones que se manejan en el interior del VD ⁽⁸⁾.

Hemodinamia: el VD, mueve el mismo volumen que el izquierdo pero genera menos de la sexta parte del trabajo producido por el izquierdo. Una menor proporción del Trabajo Latido del VD se gasta en generación de presión con una mayor proporción de trabajo en el movimiento de volumen. Todo esto hace que la eyección del VD continúe luego que la eyección del Ventrículo Izquierdo ha terminado y aún durante la relajación del VD ⁽⁸⁾.

Respuesta del ventrículo derecho a incrementos de presión: el circuito pulmonar maneja muy bajas presiones y la distensibilidad de la arteria pulmonar es de 2 cc/mm Hg. Un aumento de la presión de fin de sístole ocasiona, en ambos ventrículos, un aumento en el volumen de fin de sístole y reducción de la fracción de eyección⁽⁸⁾. Si nada más cambia, un aumento en las presiones pulmonares genera reducción de la fracción de eyección y del volumen latido con la obvia caída del gasto cardiaco. El VD puede compensar a través de un aumento del estado contráctil o por Frank-Starling. El rápido aumento en la función contráctil ha sido denominado autoregulación homeométrica o efecto Anrep y parece tener lugar a través de rápidas alteraciones en la dinámica del calcio y puede ocurrir sin cambio en el estado adrenérgico. Si persiste la elevación en las presiones pulmonares, las catecolaminas (endógenas y/o exógenas) pueden aumentar las presiones en el VD por aumento de inotropía. De persistir el aumento en la postcarga, el VD se dilata y se intenta mejorar función por reclutamiento de Frank-Starling. Cuando los mecanismos se sobrepasan, la presión sistémica cae dramáticamente y se deteriora en forma irreversible la contractilidad del VD, por posible reducción de la perfusión coronaria durante el intervalo sistólico. Lamentablemente, los vasodilatadores coronarios no han demostrado mejoría en la contractilidad del VD. Una vez la hipotensión sistémica genera hipoperfusión coronaria, la caída en la función del VD es catastrófica⁽⁸⁾.

Respuesta del ventrículo derecho a reducción de contractilidad: ya que la resistencia vascular pulmonar es menor que el 10% de la resistencia vascular Sistémica y que la presión media de arteria pulmonar (PAPm) es menor de 15mmHg, en condiciones normales la contracción del VD y el septum no son necesarios para mantener el gasto cardiaco. Por sí sola, la reducción de la contractilidad del VD y aún una isquemia marcada son bien toleradas por que el aumento de la presión venosa central genera suficiente presión de conducción para mantener la circulación pulmonar. Así, el deterioro de la contractilidad solo se asocia con FVD cuando aumentan las presiones pulmonares. Dicho de otra forma, la FVD no se presenta cuando las presiones pulmonares y la resistencia vascular pulmonar son normales. Igualmente, la reducción de las presiones pulmonares, aún sin resolver la isquemia coronaria, es benéfica para la función del VD⁽⁸⁾.

DEFINICIÓN DE FALLA DE VENTRÍCULO DERECHO

1. Clínica^(3,8):
 - a. Bajo gasto cardíaco

- b. Hipotensión
- c. Hepatomegalia
- d. Ingurgitación yugular.

2. Hemodinámica^(1-3,8):

- a. Presión pulmonar media mayor a 25 mm Hg⁽⁸⁾
- b. PVC/PAOP con PVC>PAOP
- c. Volumen sistólico <30 ml/m²

La FVD puede definirse como el síndrome clínico ocasionado por la incapacidad del VD de ofrecer un flujo sanguíneo adecuado a la circulación pulmonar a una presión de llenado venoso central normal⁽⁸⁾. Ningún signo clínico o paraclínico identifica todos los episodios de FVD. Sin embargo, podríamos afirmar que la FVD no esta presente si la presión venosa yugular es normal, independiente de cualquier medición de función contráctil del VD. Sin embargo, la FVD puede esconderse tras una hipovolemia. Por otro lado, la ausencia de congestión pulmonar con PVC elevada se considera como el hallazgo más específico de FVD. Sin embargo, severa FVD puede ocasionar presiones de fin de diástole ventricular izquierdas elevadas por desviación del septum llevando a congestión pulmonar⁽⁸⁾.

FISIOPATOLOGÍA^(2,8-13)

En general, los mecanismos fisiopatológicos que conducen a FVD son:

Aumento de la postcarga

1. Embolismo pulmonar⁽⁸⁾: ante tromboembolismo pulmonar (TEP) masivo, el flujo sanguíneo se obstruye generando bajo gasto con hipotensión sistémica.
2. SDRA: los factores que contribuyen a FVD son: las resistencias vasculares pulmonares elevadas (por oclusión periférica del lecho pulmonar), la hipoxemia y la ventilación mecánica. La incidencia de Core Pulmonale en SDRA puede ser hasta del 65%^(2,8) y se logra reducir al 25%⁽⁸⁾ con ventilación protectora.
3. Vasoconstricción pulmonar: la causa más común de FVD es el incremento de la resistencia vascular pulmonar de pequeños vasos por hipoxemia⁽⁸⁾.
4. Estrategias ventilatorias⁽⁸⁾: el VD tiene una respuesta diferente a la ventilación con presión positiva intermitente; así, la precarga disminuye pero la resistencia vascular pulmonar, y en consecuencia la postcarga aumenta. Si la ventilación mecánica es necesaria en pacientes con FVD, deben evitarse PEEP altos, Flujos inspiratorios elevados o presiones mese-

tas mayores de 30 cm H₂O para minimizar la interacción corazón-pulmón⁽²⁾. Con medidas similares Vieillard-Baron redujó la incidencia de Cor pulmonale de 61 a 25%⁽⁶⁾. Se ha considerado que el beneficio en sobrevida observado con la estrategia ventilatoria de protección pulmonar puede ser atribuible a disminución en la incidencia de FVD causada por hiperinflación. Adicionalmente, se debe ser cuidadoso con la hipercapnia y acidosis.

5. Incrementos de la resistencia vascular pulmonar:

- Postoperatorio de cirugía Cardíaca
- Estados hipoventilatorios: En casos como la EPOC, la hipoventilación regional estimula el reflejo vasoconstrictor aumentando la resistencia vascular pulmonar. Hipoxemia e hipercapnia incrementan este efecto⁽²⁾.
- Cardiopatías congénitas
- Hipertensión pulmonar primaria

Reducción de la contractilidad

a. Sepsis: la disfunción del VD se puede presentar hasta en un 32% de pacientes sépticos⁽²⁾. La causa es multifactorial: Deterioro por citoquinas, isquemia por hipoperfusión, aumento de resistencias vasculares pulmonares, dilatación ventricular por reanimación excesiva y por alteraciones en la relación aporte/consumo de oxígeno. El aumento en la frecuencia cardíaca y la reducción en la postcarga del VI, inicialmente y luego la reanimación con líquidos normalizan o inclusive incrementan el gasto cardíaco. Por el contrario, la RVP frecuentemente aumenta en Sepsis, especialmente en presencia de Lesión Pulmonar Aguda (LPA). La Terapia Temprana Dirigida a Objetivos busca corregir tales alteraciones, sin embargo, una excesiva reanimación puede ser deletérea por interdependencia ventricular. La rápida corrección de la FVD y/o la rápida respuesta del VD son predictores de buen pronóstico.

b. Infarto de Ventrículo Derecho: Aunque la isquemia de VD se presenta en más de la mitad de los pacientes con IAM inferior, la FVD es muy rara. La presencia de shock en pacientes con infarto de ventrículo derecho es de muy mal pronóstico. La FVD se agudiza ante compromiso del septum interventricular. Un meta-análisis⁽⁸⁾, resume 22 estudios y 7136 pacientes con infarto. 1963 pacientes (27,5%) tuvieron compromiso de ventrículo derecho con un incremento en el riesgo de muerte de 2,59 (IC de 2,02-3,31. P<0.00001). El compromiso del VD se asoció con aumento de shock cardiogénico, arritmias, bloqueos y complicaciones mecánicas.

c. Falla cardíaca crónica: recientemente se ha demostrado que la eficiencia ventricular derecha (fracción de eyección de VD, presión de arteria pulmonar) es un importante factor pronóstico en el paciente con falla cardíaca^(2,8).

Se sabe que la función del VD se mantiene en tanto no disminuye la Presión Arterial Sistólica (PAS). En modelos experimentales, una vez que la presión media sistémica disminuye por debajo de los 60 mmHg, se inicia el desplome de la función de VD, manifestada por el incremento de las presiones de llenado y la disminución de Gasto Cardíaco⁽²⁾.

PATOLOGÍAS QUE SIMULAN FVD

Sobrecarga de volumen: especialmente en reanimaciones excesivas en postoperatorios.

Compresión directa del VD: derrame pericárdico, fibrosis pericárdica, tumores o derrames pleurales masivos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la disfunción ventricular derecha es limitado, puede existir en ausencia de edema periférico, al mismo tiempo, el edema periférico no confirma la presencia de FVD. Medir la función del VD es difícil, entre otras cosas, por la estrecha relación entre el rendimiento miocárdico intrínseco y la precarga ventricular. Marcadores de disfunción ventricular, independientes de precarga serían los ideales. Los marcadores de FVD con implicaciones clínicas y terapéuticas propuestos hasta el momento son:

La fracción de eyección del VD (por eco, gamagrafía, angiografía o termodilución), la respuesta de la fracción de eyección del VD a vasodilatadores pulmonares, la dilatación del VD, la velocidad o excursión del anillo tricuspideo(sistólica y/o diastólica), el acortamiento del VD, el índice de rendimiento del VD, la regurgitación tricúspidea, el desplazamiento y estiramiento del tejido del VD derivado por eco, el tamaño de la aurícula derecha, la angiogramagrafía, las curvas de presión volumen, los niveles de péptido natriuretico cerebral, la variabilidad de la frecuencia cardíaca⁽⁸⁰⁾.

El número, diversidad y origen de todos estos parámetros son un claro indicador que no existe uno ideal. A continuación discutiremos los de mayor importancia clínica:

- Signos clínicos: hipotensión, taquicardia, taquipnea y hepatomegalia no son específicos^(2,4,5,8).
- La presión venosa yugular aumentada y las ondas de presión venosa pueden estar alteradas por la

ventilación mecánica, hábitos corporales y por la hiperinsuflación en pacientes con Asma o EPOC ^(2,4,5,8). Una presión auricular alta puede no reflejar una presión de fin de diástole ventricular elevada.

- La radiografía de tórax es difícil de valorar por la posición del VD, los cambios observados en la vasculatura pulmonar y la sombra cardiaca pueden estar asociados con patologías potencialmente relacionadas con hipertensión pulmonar.

- El EKG: con todas sus limitaciones es un paraclínico costo-efectivo en pacientes con enfermedad coronaria y con enfermedad tromboembólica venosa ^(2,8).

- La ecocardiografía, la resonancia nuclear magnética (RNM) ^(2,4,5,8) se utilizan para el diagnóstico. La ecocardiografía transtorácica (ETT) es la recomendable en pacientes que ventilan espontáneamente y la ecocardiografía transesofágica (ETE) es la recomendada en pacientes con asistencia ventilatoria mecánica. La ecocardiografía permite un diagnóstico cualitativo de la enfermedad cardiaca al tiempo que se pueden estimar los flujos y presiones. La clave en el diagnóstico de FVD es la evidencia de disquinesia septal ^(2,4,8). El ETE puede confirmar la sospecha de FVD (PVC elevada) si no hay variación respiratoria en el diámetro de la vena cava inferior. Adicionalmente, tanto la ETE como la ETT permiten diagnosticar la FVD, definir su causa, al tiempo que evalúa las fases sistólicas y diastólicas de ambos ventrículos monitorizando así la eficacia del tratamiento ^(2,4,5,8). La ETT puede mostrar cambios estructurales, respuestas dinámicas a terapias y permite mediciones cualitativas y cuantitativas ^(2,8).

A pesar que la ecocardiografía es un método universalmente aceptado para evaluar la función ventricular, de las 58 indicaciones para ETT y/o ETE consignadas en las guías más recientes de Ecocardiografía, solo hay 2 que consideran al VD. Esto es un buen indicador de lo poco que se evalúa el VD en el paciente crítico y de la poca importancia que se le da.

- El cateterismo de arteria pulmonar es un método invasivo pero el único que puede darnos información continua ^(2,4,5,8). Permite evaluar la eficacia del tratamiento al monitorizar la presión de aurícula derecha, la presión del VD, las presiones de arteria pulmonar, la presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP), el gasto cardiaco continuo y la saturación venosa mixta ^(2,4,5,8). En presencia de hipotensión sistémica se puede hacer diagnóstico de FVD cuando se presente ^(2,4,5,8):

- Bajo gasto
- Baja Saturación venosa mixta de oxígeno

- Presiones en aurícula derecha mayores que la POAP.

Los nuevos catéteres permiten la medición continua del índice de volumen de fin de diástole del ventrículo derecho (IVFDVD) y la fracción de eyección del VD. El IVFDVD es un nuevo índice de precarga mientras que tomado en conjunto con la FEVD permite una valoración más exacta de la función del VD. A pesar de lo cual no existe aún evidencia que apoye el uso rutinario de IVFDVD y la FEVD ^(2-5,8). El monitoreo continuo de IVFDVD, la FEVD, los niveles de lactato, SvO₂ y las presiones pulmonares son una adecuada estrategia para monitorizar el manejo del paciente con FVD ^(2-5,8).

En presencia de FVD un objetivo primario es reducir la postcarga del VD. La mejor forma de valorar esto es con el monitoreo continuo, el cual solo puede lograrse, hasta el momento con el CAP ^(2-5,8).

- Mediciones dinámicas: el monitoreo continuo de la Variabilidad de la Presión Latido o del Volumen Latido o de la Presión de Pulso son métodos semi-invasivos, continuos y que pueden predecir la respuesta a volumen en pacientes en ventilación mecánica. Sin embargo, no se ha demostrado su utilidad en presencia de FVD ^(2,4,8). En el paciente con FVD en ventilador, la VPP puede ser alta, no solo por hipovolemia sino por deterioro ventricular por la ventilación mecánica ^(2,8). Adicionalmente, los parámetros dinámicos tienen muy limitada utilidad en pacientes con arritmias, en respiración espontánea y no está clara su sensibilidad y especificidad en pacientes con vasopresores o con bajos volúmenes corrientes en el ventilador.

- Otros: la RNM, la ventriculografía por radionúclidos y la ventriculografía de contraste permiten la medición de la función del VD, sin embargo y por el momento, su aplicación en la práctica clínica es imposible

Marcadores bioquímicos

Los péptidos natriureticos (BNP y pro-BNP) inducidos por el stress y la dilatación miocárdica son atractivos para diagnosticar falla cardiaca y para monitoreo del tratamiento, al tiempo que pueden ser predictores de mortalidad en hipertensión, falla renal, amiloidosis, sepsis y diabetes. Los niveles de BNP son proporcionales a la magnitud de la disfunción del VD y se correlacionan negativamente con la fracción de eyección. Los niveles pueden variar en diferentes grupos de poblaciones.

TRATAMIENTO ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾

El objetivo del manejo de la FVD es romper el ciclo de auto agravación. La clasificación funcional de cau-

sas por post carga, estado de contracción y estado de volemia pueden determinar la estrategia. Así, es fundamental ^(2,8):

1. Reducir la postcarga: para mejorar el estado contráctil el hecho de disminuir la post carga mejora la fracción de eyección.

2. Lograr una precarga adecuada: este es un reto puesto que si bien es necesario reducirla, una precarga baja puede ser deletérea. El estado de volemia es difícil de valorar, en un ventrículo dilatado y descompensado con presiones auriculares aumentadas. En este escenario la reducción de volumen es la medida más acertada. En ausencia de presión auricular elevada monitorear los cambios de volumen está muy bien justificado; se debe disminuir el consumo de oxígeno miocárdico igualmente.

3. Optimizar la contractilidad con apoyo inotrópico.

4. Corregir el trastorno de base, de ser posible. Esto es, dar tratamiento específico a la Sepsis, Infarto, tromboembolismo pulmonar, SDRA, etc.

PRECARGA ADECUADA: VOLUMEN INTRAVASCULAR

La determinación de la precarga es problemática ^(2,4,5,8) pero la presencia de un aumento de la presión auricular es un indicador indirecto de aumento de la presión del ventrículo derecho, lo cual podría extrapolarse al volumen ventricular; esto no es totalmente cierto en todos los casos pues depende de la distensibilidad del ventrículo. En la dilatación crónica de la aurícula derecha la presión puede estar alta, sin embargo es un pobre predictor de la respuesta de volumen. La aparición de dilatación del ventrículo derecho asociado a una disminución de la fracción de eyección puede provocar una disminución de la precarga en un paciente que no responde a volumen. Con estas limitaciones, una recomendación práctica puede ser que si, luego de un reto de líquidos, aumenta la presión de llenado sin cambio en el gasto cardiaco, los líquidos deberían detenerse ^(2,8).

Una buena precarga es fundamental para el adecuado funcionamiento del VD. Sin embargo, la respuesta del VD a la volemia puede ser errática, el reclutamiento por Frank-Starling no es el más adecuado en el VD y la sobrecarga de volumen del VD, por interdependencia ventricular puede deteriorar la función del VI. La terapia de líquidos es guiada por el Reto de líquidos. Este puede mejorar el gasto cardiaco, especialmente en pacientes con bajas presiones auriculares y que, probablemente, son pacientes en quienes la dependencia ventricular no está desempeñando un

papel fundamental ^(2,8). Es razonable emplear la Presión media pulmonar para guiar el reto de líquidos; en este caso, una PAPm mayor de 30 mmHg debería llevar a detener el reto de líquidos ^(2,8). En los pacientes con falla cardiaca, los que presentan un aumento del volumen de fin de diástole ventricular izquierdo luego de una carga de volumen, tienen presiones más altas en la aurícula derecha, PAPm y POAP ^(2,8). La eficacia del reto de líquidos puede monitorizarse evaluando cambios en el Índice Cardiaco, Índice de volumen sistólico, IVFDVD y FEVD. Si el gasto cardiaco cae en respuesta a un aumento en la PVC, la remoción de líquidos con diuréticos, terapia de reemplazo renal o reducción de volumen pueden estar indicadas, a pesar de hipotensión sistémica ⁽⁸⁾, pero requiere a su vez, un monitoreo estricto y continuo ^(2,5,8). La ETT puede ayudar a revelar si mayor carga de volumen genera efectos adversos en la geometría del VD ⁽⁸⁾.

Altas presiones de llenado del VD afectarán el llenado del VI por interdependencia ventricular además que al distender exageradamente el VD pueden afectar su eficiencia y perfusión. El límite superior de llenado del VI ha sido bien establecido en la práctica clínica y puede ser monitorizado hemodinámicamente por el desarrollo de edema pulmonar. Sin embargo, similares puntos de manejo y monitoreo en el VD no están del todo claros. Así, la presencia de edema periférico o distensión yugular venosa puede indicar presiones derechas elevadas pero no necesariamente indicar FVD o adecuado llenado del VD. Un enfoque prudente es evaluar la función del VD en pacientes que continúan mostrando signos de inadecuado gasto cardiaco luego de reanimación inicial de volumen. Si el ETT revela reducción de la contractilidad del VD, debería hacerse medición de la PVC y monitorizarse durante la reanimación. Colocar catéter de arteria pulmonar (CAP) puede ayudar para monitorizar el gasto cardiaco. Incremento de la PVC que aumenta el diámetro del VD al punto de impedir el llenado del VI o de causar isquemia del VD sugiere que aumentar las presiones del lado derecho será deletéreo. Por otro lado, si el gasto cardiaco aumenta con incrementos de la PVC, mantener tales presiones de llenado elevadas puede ser lo más indicado. Otro abordaje para expandir volumen puede ser elevar las presiones de la raíz aortica para preservar la perfusión de la coronaria derecha. Cuando la presión sistémica no se corrige con reanimación de líquidos, iniciar un vasopresor es la medida ideal.

INOTRÓPICOS Y VASOPRESORES

No existen inotrópicos selectivos del ventrículo derecho y, hasta el momento, ningún estudio ha mostrado evidencia sobre la utilidad de los inotrópicos en falla

cardiaca derecha pura⁽⁵¹⁻⁷¹⁾. El aumento de la contractilidad puede estar dado por β miméticos, sensibilizadores de Ca o inhibidores de la fosfodiesterasa. Esta claro que, el incremento aislado de la contractilidad del VD, sin que mejore la postcarga, aumenta el consumo de oxígeno sin beneficios sistémicos^(2,8).

Levosimendan: los sensibilizadores de calcio, agentes lusitropicos como el levosimendan, han mostrado aumento de la sobrevida en los estudios de falla cardiaca. El estudio LIDO mostró un aumento de la sobrevida, un efecto similar se encontró en el CASINO. Este último estudio fue suspendido tempranamente por la clara ventaja sobre dobutamina y placebo. El levosimendan, en el estudio RUSLAN, no alteró la función diastolica ni incrementó el consumo miocárdico de oxígeno mientras que incrementó la función sistólica después de un IAM. Se sabe igualmente que disminuye la presión auricular media derecha y la postcarga pulmonar. Sin embargo, por no ser selectivo puede provocar hipotensión sistémica⁽⁸⁾. El estudio SURVIVE fallo para mostrar cualquier diferencia entre dobutamina y levosimendan en falla cardíaca aguda. Los inotropicos han mostrado beneficios en momentos en que la isquemia relacionada con hipotensión es un problema. Así, al aumentar la PAPm y mejorar la perfusión coronaria pueden reducir el estres miocárdico.

Una investigación en animales mostró que el Levosimendan, a las concentraciones usadas en la práctica clínica, aumenta la contractilidad y la eficiencia ventricular derecha sin afectar significativamente el tono vascular pulmonar. Por otro lado, en dos estudios realizados en animales se demostró que el Levosimendan restaura el acoplamiento entre arteria pulmonar y ventrículo derecho por su efecto combinado de vasodilatación pulmonar y aumento en la contractilidad del ventrículo derecho. Los dos estudios evaluaron escenarios diferentes, en uno el tromboembolismo pulmonar y en el otro FVD por isquemia. En un estudio clínico piloto, en 35 pacientes con SDRA y shock septico, se demostró que el Levosimendan mejora la eficiencia ventricular derecha. Con todo esto, varios editoriales han sugerido la utilidad del Levosimendan en el paciente crítico con hipertensión pulmonar y/o FVC.

Milrinone: drogas como el milrinone y el amrinone inhiben la fosfodiesterasa responsable de la cAMP/cGMP, aumentando la contractilidad miocárdica. La ventaja de estos medicamentos es que el mecanismo es independiente de los receptores β adrenérgicos y que, en general, no aumentan la demanda de oxígeno miocárdico. El milrinone nebulizado ha mostrado un efecto sumado a la prostaglandina I₂ en términos de vasodilatación pulmonar.

Dobutamina: puede ser usada para promover la contracción miocárdica y mejorar el gasto cardiaco. Dobutamina a bajas dosis (1-5mcg/kg/min) disminuye la RVP y aumenta el gasto cardiaco. A mayores dosis causa taquicardia sin mejorar la RVP. Ha sido propuesta pues aumenta la contractilidad del VD.

El diagnóstico de FVD no es fácil. El signo clínico más frecuente es la hipotensión sistémica. En la UCI, la hipotensión se trata, en general, con líquidos y vasoconstrictores. Esto amerita cuidado pues los vasoconstrictores pueden ser deletéreos en la vasculatura pulmonar al aumentar la RVP. Aunque se ha reportado que la noradrenalina aumenta la PAPm y así mejora la perfusión coronaria, en un modelo de FVD, luego de corregir la HP, la Dobutamina fue mejor que la Noradrenalina en restaurar el GC y la PAPm^(2,8). Publicaciones que describen asociación entre dobutamina y aumento de mortalidad han llevado a reducir el uso de esta droga en pacientes críticos con FVD e hipertensión pulmonar^(2,8).

Digoxina: ha sido empleada en FVD por hipertensión pulmonar, aunque sus beneficios son mínimos y no se sabe si se mantienen en el tiempo. Además, es controversial pues si bien aumenta la contractilidad del VD, aumenta la postcarga^(2,8).

En casos graves se han empleado aparatos de asistencia ventricular derecha, balón de contrapulsación aórtico, colocado en la arteria pulmonar con muy variables resultados.

Otros: los agentes vasopresores como la noradrenalina, fenilefrina y la vasopresina pueden elevar las presiones diastolicas y mejorar la presión arterial sistémica y la presión de perfusión coronaria^(2,8). Este beneficio se pierde cuando el ventrículo aumenta el consumo de oxígeno por el incremento en la postcarga de VD y de la frecuencia cardiaca^(2,8). Estas drogas pueden promover la perfusión de la arteria coronaria derecha pero aumentan las presiones pulmonares y la resistencia vascular pulmonar, con lo cual podrían ser deletéreas en pacientes con hipertensión pulmonar y/o FVD. Un estudio realizado en perros con shock secundario a hipertensión pulmonar por tromboembolismo pulmonar demostró que tanto la fenilefrina como la Vasopresina causan vasoconstricción pulmonar y un efecto inotrópico negativo en el ventrículo derecho. Así, el uso de estas drogas no sería recomendable en pacientes con FVD.

La dopamina mejora el IC y la PAPm sin afectar la FEVD, pero aumenta el consumo de oxígeno en más del 20% en pacientes sépticos⁽⁸⁾. La Adrenalina por su parte, aunque puede aumentar la FEVD, tiene efectos adversos como que aumenta la PAPm, favorece las

arritmias, aumenta el consumo de oxígeno y genera cambios en el equilibrio acidobase que pueden ser catastróficos para la vasculatura pulmonar ⁽⁸⁾.

Isoproterenol mejora la RVP y el gasto cardiaco en pacientes quirúrgicos con hipertensión pulmonar ^(2,8). Sin embargo, puede aumentar el consumo de oxígeno miocárdico al que favorece la presentación de arritmias ^(2,8).

El gran volumen de literatura que reporta un aumento de mortalidad asociado al uso de inotrópicos ha cuestionado su uso en pacientes con falla cardiaca. El problema se hace más difícil cuando hablamos de FVD, en donde muy poca literatura existe. Así, de la fisiopatología, la farmacodinamia y de la evidencia podríamos resumir que, hasta el momento, la manipulación de la función del VD mediante inotrópicos es la intervención terapéutica menos útil al compararla con la manipulación de postcarga y precarga.

MANIPULACIÓN DE LA POSTCARGA

La poca reserva contráctil del ventrículo derecho nos lleva a que el manejo inicial de la disfunción del VD secundario a hipertensión pulmonar sería la dilatación pulmonar.

Hipoxemia y la hipercapnia empeoran las presiones de la arteria pulmonar y aumentan el PEEP al igual que el PEEPi ^(2,8). La optimización de estas variables deberá hacerse antes de iniciar el manejo farmacológico. No hay datos de cual de todos es el óptimo y la elección deberá estar basada en los parámetros objetivos en cada caso individual.

VASODILADORES PULMONARES INHALADOS Y SISTÉMICOS

Los vasodilatadores pulmonares son utilizados para mejorar la función de VD en la hipertensión pulmonar aguda y crónica o como un esfuerzo para mejorar el flujo sanguíneo y el cortocircuito pulmonar.

La hipertensión pulmonar se caracteriza por un desbalance regional entre la vasoconstricción y la vasodilatación. Se han descrito los efectos de la reducción en la vía del óxido nítrico (ON) y la prostaciclina, y el incremento en los tromboxanos y la endotelina. Este desbalance hemostático es probablemente la consecuencia de la disfunción o lesión endotelial.

Vasodilatadores intravenosos: nitroprusiato, nitroglicerina. Sus efectos son por liberación de óxido nítrico, no son selectivos.

Vasodilatadores inhalados: el óxido nítrico (iON) tiene muy pocos efectos sistémicos, pero es costoso,

puede generar metahemoglobinemia, alteración inmune y citotoxicidad por radicales libres. Las prostaglandinas están limitadas por la eficiencia del nebulizador con reportes que solo el 3% de la droga llega efectivamente al pulmón. Nitroglicerina y milrinone inhalados han sido evaluados con menos efectos sistémicos.

Vasodilatadores orales: los inhibidores de la PGE₅ median su efecto vasodilatador previniendo la degradación del GMP cíclico teniendo este como un mediador secundario, si se potencia el efecto del ON. Drogas como el zaprinast y el sildenafil producen vasodilatación y aumentan el efecto del iON en la hemodinamia pulmonar. La endotelina es un potente vasoconstrictor del músculo liso que tiene sus efectos en la vasculatura por medio de dos receptores. Bosentan, ambisentan y sitaxsentan han sido estudiados para el manejo de la HP. A la fecha solo se han reportado estudios en el manejo agudo de la HP.

Las consecuencias de la vasodilatación pulmonar selectiva son disminución de la resistencia (y como consecuencia de esta se reduce también la postcarga) con mejoría de la relación ventilación perfusión y disminución de la hipoxemia arterial. Lamentablemente, la mayoría de vasodilatadores, al ser administrados por vía endovenosa u oral, pueden provocar hipotensión sistémica, en ocasiones con graves repercusiones ^(2,8). Algunas sustancias, como las prostaglandinas se pueden dar por vía inhalatoria o subcutánea. La inhalación tiene la ventaja que las áreas pulmonares son las preferentemente dilatadas, reduciendo la posibilidad de hipotensión sistémica y no se ha descrito fenómeno de rebote, en contraste con los efectos colaterales que ocurren cuando se administran por vía sistémica. Los efectos vasodilatadores están mediados por la liberación de óxido nítrico y la interacción a nivel local con la musculatura lisa endotelial. La prostaglandina E₁ tiene un primer paso importante por el pulmón pero con presiones y resistencias sistémicas bajas se altera adversamente la ventilación perfusión y por consiguiente la oxigenación arterial ^(2,8).

Prostaciclina (prostaglandina I₂) es un vasodilatador e inhibidor de la agregación plaquetaria. Se puede usar inhalada o por vía sistémica. Existe para administración intravenosa, subcutánea y oral. Se prefiere inhalada para evitar alteraciones V/Q y el efecto de rebote.

Iloprost, una molécula derivada de la prostaciclina (carbaciolina), tiene una vida media más larga y sus efectos persisten por una hora ^(2,8). El Iloprost ha sido evaluado en FVD e Hipertensión Pulmonar con buenos resultados. Específicamente, en el postoperatorio de cirugía cardiaca ha mostrado ser más efectivo que el óxido nítrico en reducir la hipertensión pulmonar.

Análogos de la prostaciclina (Epoprostenol y Treprostinil) son vasodilatadores pulmonares al incrementar los niveles de AMPc. El efecto inotrópico ha sido atribuido a reducción de la Resistencia Vascular Sistémica. La vasodilatación sistémica puede evitarse administrando la Prostaciclina por vía inhalada ^(2,8).

Epoprostenol inhalado o nebulizado reduce la hipertensión pulmonar y mejora la FVD luego de cirugía cardíaca y mejora la perfusión gástrica en Sepsis .

Óxido nítrico inhalado es un potente vasodilatador pulmonar sin generar mayor hipotensión sistémica.

El óxido nítrico inhalado, combinado con Dobutamina, reduce la RVP, mejora la oxigenación y el gasto cardíaco y aunque no mejora desenlaces clínicos en SDRA, aumenta la FEVD.

El óxido nítrico inhalado tiene una acción vascular endotelial localizada, a través de la generación de cGMP y su interacción con los canales de potasio y proteína quinasa G así como el cGMP independiente ^(2,8) actúa como vasodilatador pulmonar. Su efecto se limita a las áreas del pulmón ventiladas con mínima interacción sistémica por su rápida inactivación por la hemoglobina ^(2,8). El retiro del ON ha mostrado rebotes de hipertensión pulmonar, sin embargo su combinación con el Sildenafil reduce estas complicaciones hemodinámicas.

El óxido nítrico sigue teniendo un importante papel en la hipertensión pulmonar severa. Es inactivado por la hemoglobina y así sus efectos se localizan en la vasculatura pulmonar. Adicionalmente, sus efectos se limitan a los pulmones aireados manteniendo una relación ventilación/perfusión eficiente. Se considera la terapia estándar en el manejo de la hipertensión pulmonar y se ha usado para definir que pacientes se beneficiarían con tratamiento a largo plazo con drogas orales como nifedipina.

Sildenafil: su efecto es mayor en la circulación pulmonar que en la sistémica. Reduce la HP por hipoxemia. Se ha usado en cirugía cardíaca para destete de ON inhalado. Tiene efecto sinérgico con ON e Iloprost. Por otro lado, la combinación de sildenafil con treprostinil inhalado tiene efectos beneficios adicionales en reducir la postcarga ventricular a corto y a largo plazo con desenlaces clínicos importantes.

La adenosina ha sido investigada como un potente vasodilatador pulmonar de corta acción en dosis bajas. Los inhibidores de la fosfodiesterasa, y los antagonistas de los canales de calcio han sido evaluados en hipertensión pulmonar crónica. El sildenafil como inhibidor de la enzima fosfodiesterasa V prolonga la acción del cGMP con reducción del tono vascular

pulmonar. Ha mostrado superioridad al bosentan en hipertensión pulmonar pero tiene limitantes por la ausencia de la presentación endovenosa; tiene además un efecto sinérgico al combinarse con milrinone reduciendo la hipertensión pulmonar perioperatoria ⁽¹⁾ con pocos efectos sistémicos colaterales.

El neseritide actúa igual que el péptido natriurético reduciendo la pre y postcarga mejorando la inotropía. Sin embargo no ha sido evaluado en la disfunción de VD pura ^(2,8).

En FVD, se ha demostrado la utilidad del ON en reducir la RVP pero sin beneficios en mortalidad. ON se ha asociado con incremento de rebote en las presiones pulmonares, especialmente con el uso prolongado y el retiro súbito. Se ha reportado una disminución del gasto cardíaco y aumento de la PAPm con el ON por deterioro ventricular izquierdo .

Uso de vasodilatadores por patologías

Cirugía cardíaca: el ON puede reducir la mortalidad en niños luego de cirugía cardíaca. Adicionalmente se ha reportado mejores resultados con ON al compararlo con otros vasodilatadores como prostaglandinas y Nitroglicerina

Transplante cardíaco: un descenso del 33% o más en la resistencia vascular pulmonar con vasodilatadores indican reversibilidad y vasoreactividad permitiendo identificar que pacientes se beneficiarían de este tipo de terapia en el proceso de transplante.

SDRA y lesión pulmonar: en un meta-análisis se encontró que el ON aumentó el riesgo de falla renal mientras que en niños pretermino puede aumentar el riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular. El uso de vasodilatadores pulmonares en SDRA no ha mostrado beneficios en mortalidad.

Transplante pulmonar: aunque se ha empleado el poprostenol preoperatorio, existe muy poco conocimiento en este tipo de pacientes.

Obstétricas: la hipertensión pulmonar puede ser catastrófica durante el embarazo y por ello es una contraindicación relativa para el mismo. Sólo hay reportes de casos sobre el uso de vasodilatadores en este escenario clínico.

Embolismo pulmonar: los datos apoyando el uso de vasodilatadores pulmonares en pacientes con embolismo pulmonar son muy reducidos y de poca calidad metodológica.

Hipertensión portopulmonar: se ha reportado el uso de Sildenafil en muy pocos casos con aceptables re-

sultados y hay un caso reportado con el uso de Bosentan.

VENTILACIÓN MECÁNICA Y PEEP

La influencia de la estrategia ventilatoria deberá ser considerada con 3 aspectos

1. Como se afecta la presión pleural.
2. Los cambios en relación al PEEP
3. Las presiones transpulmonares y su influencia en la impedancia del tracto de salida del VD.

La interacción corazón-pulmón es permanente. Patologías pulmonares que generen hipoxemia afectarán al VD. La ventilación mecánica, sus repercusiones en la vía aérea y en las presiones pleurales comprometerán aún más tanto la precarga como la postcarga y la contractilidad del VD. El conocimiento de esta interacción ha avanzado muchísimo en los últimos 20 años. Los efectos hemodinámicos de la Ventilación mecánica sobre el ventrículo derecho pueden resumirse en:

1. La respiración espontánea es un reto: así, colocar un paciente en falla respiratoria en ventilador mejora el intercambio gaseoso, disminuye el trabajo respiratorio, aumenta la SvO₂ e indirectamente la SaO₂. Por el contrario, el retiro de la ventilación mecánica puede imponer un aumento en el trabajo ventricular que puede llevar a falla cardíaca y fracaso en el retiro del ventilador. En este escenario, el uso de un inotrópico puede facilitar el destete de la ventilación mecánica.

2. Cambios en los volúmenes pulmonares y/o en la frecuencia respiratoria afectan el tono autonómico y la Resistencia Vascular Pulmonar generando aumento de postcarga del VD. Por otro lado, la ventilación protectora, con bajos volúmenes y presiones mesetas limitadas pueden mejorar la eficiencia del VD.

3. La ventilación mecánica aumenta las presiones intratorácicas reduciendo el retorno venoso al VD, especialmente en estados de hipovolemia.

La mayoría de publicaciones hacen énfasis en el efecto de la ventilación mecánica sobre el VI y/o sobre el corazón como un todo más que evaluar los efectos directos sobre el VD ⁽²⁰⁾.

CONCLUSIONES

La disfunción ventricular derecha, a pesar de ser frecuente en el paciente crítico y de asociarse con una altísima morbimortalidad, no ha sido extensamente evaluada. La técnica imagenológica ideal es la RMN

pero la ecocardiografía y el catéter de arteria pulmonar nos brindan una aproximación más real, práctica y continua en el paciente crítico. El diagnóstico de la FVD depende de un alto índice de sospecha. La valoración de la función del VD respecto a los cambios con la ventilación mecánica ofrece una interesante línea de investigación.

El manejo de la FVD se basa en la manipulación de las variables fundamentales de las cuales deriva la función ventricular. Esto es, la precarga, frecuencia cardíaca, contractilidad y postcarga. Sin embargo, por las características anatómicas y fisiológicas del VD, la manipulación de la postcarga es parte fundamental del manejo. Sin embargo, poca investigación y conocimiento poseemos para determinar la mejor intervención terapéutica en estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Rigolin VH, Robiolo PA, Wilson JS, et al. The forgotten chamber: the importance of the right ventricle. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35:18-28.
2. Cecconi M, Johnston E, Rhodes A. What role does the right side of the heart play in circulation? *Crit Care* 2006; 10 (Suppl 3): S5.
3. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
4. Beaulieu Y. Bedside echocardiography in the assessment of the critically ill. *Crit Care Med* 2007; 35 (Suppl 5): S235-S249.
5. Piazza G, Goldhaber S. The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest* 2005; 128: 1836-52.
6. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990; 97: 126-31.
7. Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 376-88.
8. Greyson CR: Pathophysiology of right ventricular failure. *CritCareMed*.2008;36:57-65.
9. Guyton AC, Lindsey AW, Gilluly JL. The limits of right ventricular compensation following acute increase in pulmonary circulatory resistance. *Circ Res* 1954; 2: 326-32 .
10. McNeil K, Dunning J, Morrell N. The pulmonary physician in critical care 13: The pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU. *Thorax* 2003; 58: 157-62.
11. Jardin F, Viellard-Baron A. Monitoring of right sided heart function. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11 :271-9.
12. Voelkel NF, Quaife RA, Leinwand LA, et als: Right Ventricular Function and Failure. *Circulation* 2006;114: 1883-91.
13. Steendijk P. Right ventricular function and failure: methods, models, and mechanisms. *Crit Care Med* 2004; 32:1087-9.
14. Bendjelid K, Romand JA. Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29: 352-60.

15. Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002; 121: 2000-8.
16. Ghignone M, Girling L, Prewitt RM. Volume expansion versus norepinephrine in treatment of a low cardiac output complicating an acute increase in right ventricular afterload in dogs. *Anesthesiology* 1984; 60: 132-5.
17. Kerbaul F, Rondelet B, Motte S, Fesler P, Hubloue I, Ewalenko P, et al. Effects of norepinephrine and dobutamine on pressure load-induced right ventricular failure. *CritCare Med* 2004; 2: 1035-40.
18. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et als, for the ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
19. Shin DD: Review of Current and Investigational Pharmacologic Agents for Acute Heart Failure Syndromes. *Am JCardiol* 2007; 99: 4A-23A
20. Pinsky MR: Effect of mechanical ventilation on heart-lung interactions. In: Tobin MJ: Principles and practice of mechanical ventilation. Second ed. McGraw-Hill, New York.2006; 729-58.

Hipertensión pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares y síndrome de Eisenmenger

Efraín A. Gómez López

Tabla 16. Clasificación patológica y fisiopatológica de los cortocircuitos sistémico pulmonar, asociados a hipertensión arterial pulmonar (1)

<p>I. Tipo</p> <ol style="list-style-type: none">Cortocircuitos pre-tricuspidales simples:<ol style="list-style-type: none">Comunicación interauricular (CIA):<ul style="list-style-type: none">Tipo ostium secundum.Tipo seno venoso.Drenaje venoso pulmonar anómalo total o parcial.Cortocircuitos post tricuspidales simples:<ol style="list-style-type: none">Comunicación Interventricular (CIV).Ductus arterioso persistente.Cortocircuitos combinados:<p>Describir la combinación y definir el defecto predominante.</p>Cardiopatía congénita compleja ≤:<ol style="list-style-type: none">Defecto septal atrioventricular.<ul style="list-style-type: none">Parcial (ostium primun).Completo.Truncus arteriosus.Fisiología de ventrículo único con flujo pulmonar no obstruido.Transposición de grandes vasos, con comunicación interventricular (sin estenosis pulmonar) y/o ductus arterioso persistente.Otras	<p>II. Dimensiones (específico para cada defecto cardíaco si son más de uno)</p> <ol style="list-style-type: none">Hemodinámicos:<ol style="list-style-type: none">Restrictivos (gradientes de presión a través del defecto).No restrictivos.Anatómicos:<ol style="list-style-type: none">Pequeño a moderado (CIA ≤2 cm, CIV ≤1 cm).Grande (CIA ≥ 2 cm, CIV ≥ 1 cm). <p>III. Dirección del cortocircuito</p> <ol style="list-style-type: none">Predominantemente sistémico a pulmonar.Predominantemente pulmonar a sistémico.Bidireccional. <p>IV. Asociado a anomalías extracardíacas</p> <p>V. Estado de reparación:</p> <ol style="list-style-type: none">No operado.Cirugía paliativa (especifique tipo de operación y edad a la cirugía).Reparado (especifique tipo de operación y edad a la cirugía).
--	--

Tabla 17. Clasificación clínica de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos, asociados con hipertensión arterial pulmonar

<p>I. Síndrome de Eisenmenger</p> <p>Grandes defectos y flujo sistémico pulmonar invertido o bidireccional, cianosis, eritrocitosis secundaria etc.</p>	<p>III. Hipertensión arterial pulmonar asociada con pequeños defectos septales</p> <p>Cuadro clínico y fisiopatológico similar a los pacientes con hipertensión arterial pulmonar ideopática.</p>
<p>II. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuito sistémico pulmonar</p> <p>Moderado a gran defecto septal, prevalente por largo tiempo, cortocircuito sistémico pulmonar y saturación de oxígeno arterial > 90%.</p>	

EPIDEMIOLOGÍA

No tenemos datos estadísticos en Colombia sobre el número de pacientes adultos con cardiopatías congénitas, y de estos, cuántos con síndrome de Eisenmenger.

La prevalencia de pacientes con hipertensión arterial pulmonar, asociada a enfermedad cardíaca congénita, en los países occidentales se estima en un rango entre 1,6 y 12,5 casos por millón de adultos, con un 25 a 50% de esta población siendo afectada por síndrome de Eisenmenger.

FISIOPATOLOGÍA ⁽¹⁾

Cascada fisiopatológica en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, asociada con defectos cardíacos congénitos y cortocircuito sistémico pulmonar (Figura 5).

TRATAMIENTO

Las recomendaciones de tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar, asociada a cardiopatías congénitas con cortocircuito sistémico pulmonar y en el síndrome de Eisenmenger, están fundamentadas, principalmente, en experiencias clínicas más que en estudios bien diseñados para demostración de evidencia.

Sólo hasta hace poco se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico, en pacientes con síndrome de Eisenmenger ⁽²⁾.

I. Medidas generales

La evaluación y manejo de pacientes con hipertensión pulmonar, asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares, debería realizarse en centros especializados, en cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar (Clase I evidencia C) ⁽⁴⁾.

Actividad física

Programas de rehabilitación han mostrado efectos favorables en calidad de vida y capacidad de ejercicio en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HP).

El ejercicio debería ser adaptado a cada paciente para prevenir la aparición de síntomas que generen riesgo ⁽³⁾.

Actividad física después de comidas o en temperaturas extremas debería ser evitada.

Es recomendable que los pacientes con Eisenmenger eviten las siguientes actividades o expo-

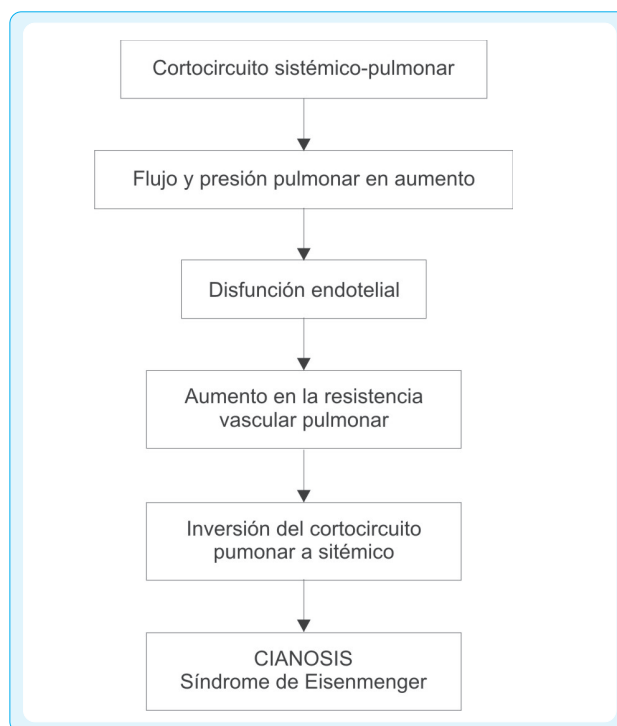


Figura 5. Cascada fisiopatológica de la hipertensión arterial pulmonar, asociada a cortocircuito sistémico-pulmonar.

sición, que incremente el riesgo de complicaciones o muerte (Clase I):

- a. Evitar el embarazo (Evidencia B).
- b. Deshidratación (Evidencia C).
- c. Moderado a severo ejercicio, particularmente ejercicio isométrico (Evidencia C).
- d. Exposición aguda a excesivo calor (Evidencia C).
- e. Exposición crónica a grandes alturas, por mayor reducción de la saturación de oxígeno, e incremento en el riesgo de complicaciones cardiopulmonares, relacionadas con la altitud (particularmente a elevaciones mayores de 5000 pies por encima del nivel del mar) (Evidencia C).
- f. Evitar deficiencia de hierro (Evidencia B).
- g. Pacientes con Eisenmenger deberían tener evaluación de Hb y Hct, recuento plaquetario, cinética de hierro, creatinina, ácido úrico al menos una vez a dos veces al año.
- h. Pacientes con Eisenmenger deberían tener evaluación con oximetría digital, al menos una o dos veces al año. La presencia de hipoxemia que responde a oxígeno debería ser investigada adicionalmente (Evidencia C).

i. Terapia vasodilatadora pulmonar puede ser beneficiosa en pacientes con Eisenmenger, debido al potencial beneficio en la calidad de vida (Clase II evidencia C).

Recomendaciones sobre embarazo

El embarazo y el nacimiento en Eisenmenger están asociados con una mortalidad materna hasta de 50% y de aborto espontáneo hasta de un 40%^(5,6).

1. Mujeres con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar severa, especialmente aquellas con síndrome de Eisenmenger, deberían ser aconsejadas para evitar el embarazo, y ser educadas para un seguro y apropiado método de anticoncepción (Clase I evidencia B).

2. Mujeres con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar, quienes se llegasen a embarazar, deberían seguir consejería y manejo interdisciplinario con grupo cardiovascular y obstétrico de alto riesgo, con experiencia en el manejo de pacientes con cardiopatías congénitas de adulto e hipertensión pulmonar (Clase I evidencia C).

3. Durante la consejería se debería discutir ampliamente la terminación temprana de ese embarazo (Clase I evidencia C).

4. La esterilización quirúrgica, debería ser discutida con estas pacientes, dado el alto riesgo que conlleva en mortalidad el embarazo, tanto materna como fetal (Clase I evidencia C).

5. La terminación del embarazo en pacientes con cardiopatía congénita en los dos últimos trimestres de la gestación tiene un alto riesgo para la madre y se debería balancear el riesgo-beneficio en estos casos, para la terminación o no del mismo (Clase IIb evidencia C).

6. El embarazo en mujeres con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar, especialmente pacientes con síndrome de Eisenmenger, está contraindicado (Clase III evidencia B).

7. El uso del método de barrera como método único de anticoncepción, en mujeres con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar, no está recomendado (Clase III evidencia C).

8. Anticonceptivos que contengan estrógenos deberían ser evitados (Clase III evidencia C).

Marcapasos endocárdicos No están recomendados en pacientes con cardiopatías congénitas e hipertensión pulmonar, con persistente cortocircuito intravascular, y accesos alternativos deberían ser considerados (Individualizar el riesgo) (Clase III evidencia B)⁽⁷⁾.

Prevención de infecciones

Los pacientes son susceptibles a neumonías, que resultan en gran deterioro clínico y muerte.

Las infecciones pulmonares son pobremente toleradas y, por tanto, necesitan el reconocimiento temprano para instaurar el tratamiento apropiado.

La vacunación es recomendada para la prevención de influenza y neumococo.

Cualquier fiebre persistente, en pacientes con Eisenmenger, debería elevar la sospecha de endocarditis bacteriana.

Se recomienda profilaxis para endocarditis bacteriana según las guías adaptadas.

Viajes por vía aérea y exposición a grandes alturas

La hipoxia agrava la vasoconstricción pulmonar en HP.

La hipoxia hipobárica inicia a altitudes entre 1500 y 2000 metros por encima del nivel del mar.

Los aviones comerciales están presurizados, de modo que los pacientes con Eisenmenger parecen tolerar los viajes en avión razonablemente bien, sin eventos adversos.

En estos casos el suplemento de oxígeno podría ser considerado.

Cirugía electiva

No hay estudios apropiados para definir sobre esta materia, pero se acepta que la cirugía electiva, en pacientes con cardiopatías congénitas e hipertensión arterial pulmonar asociada, tiene un alto riesgo, y es proporcional a la clase funcional.

No hay clara indicación sobre el tipo de anestesia a usar. Se sugiere en general la anestesia epidural y manos expertas.

Si la suspensión de la medicación por el tipo de cirugía va a ser superior a 12 a 24, horas se recomienda cambiar temporalmente el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar a terapia intravenosa.

En el post-operatorio profilaxis para trombosis venosa profunda debería ser considerado.

SopORTE y asistencia psicológica

Los pacientes y sus familias deberían tener soporte y asistencia psicológica para el manejo de aspectos relacionados con el progreso de la enfermedad y el pronóstico.

II. Tratamientos de soporte

1. Síndrome de hiperviscosidad

A. La flebotomía debería ser realizada en pacientes con síntomas moderados a severos asociados a síndrome de hiperviscosidad (cefalea, tinnitus, mareos, trastornos visuales, parestesias, mialgias y trastornos de la concentración), los cuales usualmente están presentes cuando el hematocrito es > 65%.

B. La flebotomía no debería ser realizada en forma rutinaria, o en pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos, independiente del nivel de hematocrito.

C. Los síntomas de hiperviscosidad son usualmente mejorados con la remoción de sangre, entre 250 a 500 ml, siempre con reemplazo de un volumen similar en dextrosa o solución salina⁽⁸⁾.

D. La flebotomía no debería hacerse más de dos o tres veces al año, para evitar depleción de los depósitos de hierro y la producción de glóbulos rojos repletados de hierro, lo cual podría incrementar la viscosidad sanguínea.

E. Pacientes depletados de hierro, ferritina baja o volumen corpuscular medio bajo deberían tener suplemento de hierro.

2. Oxígeno suplementario

A. La terapia con oxígeno suplementario en pacientes con Eisenmenger es controversial⁽⁹⁾.

Prescribir oxígeno suplementario si se produce en el paciente una mejoría de la saturación de oxígeno mayor de 5% a 10% y/o mejoría clínica en éste para sentirse mejor. Bajo estas circunstancias el oxígeno está corrigiendo la desaturación causada por el componente restrictivo pulmonar (cardiomegalia, anomalidades torácicas etc.) y, por tanto, debería administrarse por 24 horas al día.

3. Anticoagulación

A. La indicación de la anticoagulación es controversial y algunos sugieren evitarla, por mayor riesgo de hemorragias⁽¹⁰⁾.

B. el uso de agentes antiplaquetarios es aún más controversial.

C. Empíricamente la anticoagulación oral con warfarina puede ser iniciada en:

1. Trombosis arterial pulmonar documentada y hemoptisis ausente o sólo leve.
2. Arritmias supraventriculares.

3. Falla cardíaca.
4. Presencia de catéter venoso central permanente.

4. Diuréticos

Tienen indicación en pacientes quienes tiene signos de falla cardíaca derecha, titular con cuidado a fin de evitar deshidratación.

5. Manejo de arritmias:

El manejo de las arritmias no difiere significativamente de las indicaciones para otras enfermedades cardíacas. Los expertos no recomiendan el uso de antiarrítmicos clase I, y se pone a discusión la utilización de betabloqueadores por el efecto inotrópico negativo; no existen estudios respecto al uso de estos medicamentos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

6. Antagonistas de los canales de calcio:

No hay datos que sustenten claramente el uso de antagonistas de los canales de calcio en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a cortocircuito sistémico pulmonar. En particular el efecto inotrópico negativo de muchos de los antagonistas de calcio y el efecto vasodilatador sistémico podrían predisponer a efectos adversos serios en pacientes con síndrome de Eisenmenger.

7. Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar:

Tres grupos de medicamentos han demostrado beneficio clínico en pacientes con hipertensión pulmonar:

1. Prostanoides.
2. Antagonistas de receptores de endotelina.
3. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5.

Desafortunadamente, muy pocos estudios aleatorizados incluyen pacientes con hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas, reparadas o no reparadas, y sus análisis de subgrupos no permiten conclusiones suficientes⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Muchas de las razones derivan del hecho de que los pacientes con síndrome de Eisenmenger tienen un curso progresivo malo, pero muy lento.

Prostanoides: estudios abiertos con epoprostenol Intravenoso, han mostrado beneficio en efectos hemodinámicos y capacidad de ejercicio en pacientes con HP asociada con cortocircuitos sistémicos pulmonares y Eisenmenger^(14,16).

El uso de teprostinil subcutáneo en estudio multicéntrico aleatorizado con HP asociada a cortocir-

cuito sistémico pulmonar y síndrome de Eisenmenger, ha mostrado efecto favorable en la capacidad de ejercicio (caminata de los seis minutos) ⁽¹¹⁾.

Beraprost un prostanoido oral, en un estudio aleatorizado, y con análisis de subgrupo, mostró una mejoría significativa en la capacidad de ejercicio después de tres meses en pacientes con HP idiopática, pero no en los otros subgrupos de HP, incluyendo cortocircuito sistémico pulmonar y síndrome de Eisenmenger ⁽¹⁷⁾.

Antagonistas de los receptores de la endotelina: varios estudios abiertos, no controlados, con bosentan (antagonista dual de la endotelina en receptores ET_A y ET_B), han mostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes con síndrome de Eisenmenger, mejora la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos ⁽¹⁸⁻²¹⁾, además se han confirmado resultados positivos a largo plazo con bosentan, en este tipo de pacientes ^(22,23).

BREATHE-5 (Bosentan Randomised Trial of Endothelin Antagonist Therapy) ⁽²⁴⁾, fue el primer estudio de diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado (2:1), controlado con placebo, para evaluar el efecto de bosentan en la saturación de oxígeno, hemodinámica pulmonar y sistémica y capacidad de ejercicio en pacientes con síndrome de Eisenmenger. Durante 16 semanas, 37 pacientes recibieron bosentan y 17 fueron manejados con placebo; los resultados de este mostraron una mejoría en el índice de resistencia vascular pulmonar, disminución de la presión arterial pulmonar media e incremento en la capacidad de ejercicio; este beneficio se observó en la extensión del estudio en 37 pacientes a la semana 24 ⁽²⁵⁾. Otro estudio, también en pacientes con cardiopatía congénita e HAP, evaluó a 12 meses de seguimiento el tratamiento con bosentan y reportó una mejoría significativa de todos los parámetros hemodinámicos, con muy buena tolerabilidad ⁽²⁶⁾.

Dos estudios aleatorizados, controlados: **STRIDE (Sitaxsentan To Relieve Impaired Exercise)-1** y **STRIDE-2**, evaluaron la eficacia y la seguridad de un antagonista de los receptores ET_A sitaxsentan en 178 y 247 pacientes con HP, respectivamente; pacientes con HP, asociada con enfermedad cardíaca congénita, reparada o no, fueron incluidos en los estudios (42 pacientes en el STRIDE-1 y 26 en el STRIDE-2), pero no se realizaron análisis de subgrupos ^(13,15).

Un estudio recientemente publicado, de tratamiento con bosentan vs placebo, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar en clase funcional II, (EARLY trial) a diferencia de la mayoría de estudios que han sido con pacientes en clase funcional III y IV) incluyó 16 pacientes (17%) con enfermedad cardíaca

congénita, tanto en el grupo activo de tratamiento con bosentan como en el grupo placebo, 16 pacientes (17%). En este estudio, el tratamiento con bosentan se asoció con mejoría hemodinámica y prevención del deterioro clínico; estos hallazgos indican que el tratamiento con bosentan podría ser benéfico para los pacientes con HP y clase funcional II.

Efectos similares en la resistencia vascular pulmonar y la distancia caminada a los seis minutos, fueron observados en pacientes con HP idiopática al compararla con otras causas de HP (datos no mostrados en el artículo, pero informados así), aunque el estudio no tenía poder para investigar subgrupos ⁽²⁷⁾.

Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5): Sildenafil

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 (iPDE-5), que aumenta el óxido nítrico y ha sido asociado a un efecto antiproliferativo en las células del músculo liso vascular ⁽²⁸⁾; también se ha demostrado que mejora la contractilidad en ventrículo derecho hipertrofiado, en un modelo in vitro ⁽²⁹⁾. La producción de óxido nítrico endotelial y su liberación están alterados en los pacientes con enfermedad cardíaca congénita ⁽³⁰⁾.

El importante estudio **SUPER-1 (Sildenafil Use in Pulmonary arterial hypertension)** ⁽³¹⁾ y otros dos estudios de menor dimensión ^(32,33), aleatorizados controlados, han demostrado el beneficio del sildenafil en la capacidad de ejercicio y los parámetros hemodinámicos en pacientes con HP.

En uno de los estudios ⁽³³⁾, fueron incluidos 10 pacientes con Eisenmenger.

Resultados favorables han sido informados para 16 pacientes con síndrome de Eisenmenger tratados con el Inhibidor de la fosfodiesterasa 5, tadalafil ⁽³⁴⁾.

En la experiencia del grupo de la Universidad de Bologna, en Italia, 22 pacientes con HP asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares (18 de ellos con Eisenmenger) ⁽³⁵⁾ luego de un seguimiento promedio de 4 meses, se observó el incremento en la capacidad de ejercicio y mejoría en los parámetros hemodinámicos como resultado del tratamiento con sildenafil, y estos hallazgos fueron comparables con los observados en pacientes con HP idiopática que fueron ingresados en el estudio SUPER-1 ⁽³¹⁾.

8. Intervenciones para corrección en pacientes con cortocircuitos sistémico-pulmonares

Las correcciones quirúrgicas o percutáneas de cortocircuitos sistémico-pulmonares en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa están contraindicadas.

La corrección en pacientes con consistente reducción de la presión arterial pulmonar, con terapia farmacológica, es controversial y sólo algunos casos esporádicos han sido publicados ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

Un solo estudio comparativo con seguimiento a largo plazo podría demostrar la seguridad y eficacia de las correcciones de los defectos septales en pacientes con HP, quienes están siendo tratados exitosamente con terapia médica ⁽³⁹⁾.

La operabilidad de pacientes con cortocircuitos sistémico-pulmonares está basada en la determinación de la severidad de la hipertensión pulmonar y el grado de vasoreactividad de la circulación pulmonar.

The INOP test ⁽⁴⁰⁾ fue un estudio multicéntrico que evaluó los datos de la hemodinámica preoperatoria, incluyendo reversibilidad con oxígeno y óxido nítrico, en pacientes con cardiopatías congénitas con HP (relación de resistencia vascular pulmonar (RVP) a resistencia vascular sistémica $\geq 0,33$). Fueron recogidos datos de 124 pacientes (edad promedio 28 meses, rango de 1 mes a 47 años), de 10 instituciones, de los cuales, 74 estuvieron bajo cirugía correctiva o trasplante.

Una resistencia vascular pulmonar/resistencia vascular sistémica $< 0,42$ con oxígeno solamente o $< 0,27$ con oxígeno más óxido nítrico fue propuesta como el punto de corte óptimo para determinar operabilidad (riesgo de muerte y falla ventricular derecha reducido en el post operatorio).

Terapias avanzadas de tratamiento de la hipertensión pulmonar están siendo cada vez más utilizadas para reducir el riesgo de desarrollar o para tratar hipertensión arterial pulmonar post-operatoria en pacientes en peri o post-operatorio, después de reparación de cardiopatías congénitas o enfermedad valvular adquirida ^(40,41).

Está demostrado que casi un tercio de los pacientes con síndrome de Eisenmenger pueden mantener algún grado de vasoreactividad pulmonar ⁽²⁴⁾.

También se ha sugerido, por ejemplo, que los antagonistas de los receptores de la endotelina podrían tener un efecto antiproliferativo, causando remodelación reversa en la circulación pulmonar ^(24,43).

Por tanto, una terapia vasodilatadora previa en pacientes considerados inoperables podría llevarlos al punto de que su comunicación intracardiaca pueda ser reparada con seguridad, eliminando la cianosis y los síntomas relacionados con ésta. Aunque tales propuestas tienen múltiples argumentos teóricos a favor y en contra, sólo tenemos evidencia de reportes de casos exitosos en ese sentido, que parecen ser promisorios ⁽⁴⁴⁻⁵⁰⁾, pero no concluyentes, hasta no tener una evidencia más fuerte disponible. Considerando

además que la mayoría de los casos reportados corresponden a defectos pretricuspidéos y hay aún menos evidencia en pacientes con defectos post-tricuspidéos.

La estrategia de tratar por etapas para reparar, dependerá de una apropiada selección de los pacientes, quienes podrían beneficiarse de esta; en todo caso, un cuidadoso balance entre el riesgo y el beneficio de este procedimiento debería ser considerado ⁽⁵¹⁾.

Las opciones de reparación parcial de un defecto con un colgajo de una vía, que permita flujo de derecha a izquierda, podría ser una forma para permitir la descompresión del ventrículo derecho durante periodos de aumento agudo de la resistencia vascular pulmonar, especialmente en el periodo peri operatorio, mientras que por el mismo mecanismo limitaría el estrés de presión, ejercido sobre la circulación pulmonar ^(52,53).

Otro acercamiento, podría ser la aplicación de una banda en la arteria pulmonar, una vez la resistencia pulmonar inicie su disminución en respuesta a la terapia avanzada crónica, con miras a proteger la circulación pulmonar del estrés de la presión y el flujo ^(52,54).

Por tanto, pacientes altamente seleccionados, podrían ser considerados con posibilidad de beneficio de una estrategia de tratamiento de terapia farmacológica para la hipertensión arterial pulmonar avanzada, con posterior reparación del defecto (parcial o completo).

Sin embargo, hasta no tener evidencia más fuerte, los potenciales beneficios de esta estrategia, deben ser cuidadosamente sopesados contra los potenciales efectos hemodinámicos adversos.

9. Trasplante pulmonar

Las opciones de trasplante pulmonar, con corrección del defecto cardíaco, o trasplante corazón-pulmón son opciones para pacientes con síndrome de Eisenmenger, quienes tiene indicación por pobre pronóstico ⁽⁵⁵⁾ deben ser consideradas cuando se presenta:

1. Síncope.
2. Falla cardíaca derecha refractaria.
3. Clase funcional III o IV de NYHA.
4. Hipoxemia severa.

REFERENCIAS

1. Galie N, Manes A, Palazzini M et al. Management of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Congenital Systemic-to-Pulmonary Shunts and Eisenmenger's Syndrome. *Drugs* 2008; 68 (8): 1049-66.

2. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al., for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
3. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-9.
4. Warnes C.A, MD, Williams R.G., MD, et als. ACC/AHA 2008 Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Adults With Congenital Heart Disease) *Circulation*. 2008; 118: 2395-451.
5. Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, et al. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ* 2006; 332: 401-6.
6. Oakley C, Child A, Lung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003; 24: 761-81.
7. Khairy P, Landzberg MJ, Gatzoulis MA, et al. Transvenous pacing leads and systemic thromboemboli in patients with intracardiac shunts: a multicenter study. *Circulation*. 2006; 113: 2391-7.
8. Deanfield J, Thaulow E, Warnes C, et al. Management of grown up congenital heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1035-84.
9. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1682-7.
10. Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults: second of two parts [published erratum appears in *N Engl J Med* 2000 Mar 30; 342 (13): 988]. *N Engl J Med* 2000; 342: 334-342.
11. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. 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: 800-4.
12. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
13. 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: 2049-56.
14. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-65.
15. Barst R, Langleben D, Frost A, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2004; 169 (4): 441-7.
16. Fernandes SM, Newburger JW, Lang P, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger's physiology. *Am J Cardiol* 2003; 91: 632-5.
17. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(12): 2119-25.
18. Christensen DD, McConnell ME, Book WM, et al. Initial experience with bosentan therapy in patients with the Eisenmenger's syndrome. *Am J Cardiol* 2004; 94: 261-3.
19. Gatzoulis MA, Rogers P, Li W, et al. Safety and tolerability of bosentan in adults with Eisenmenger's physiology. *Int J Cardiol* 2005; 98: 147-51.
20. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, et al. Effect of the oral endothelin antagonist bosentan on the clinical, exercise, and haemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease. *Heart* 2005; 91 (11): 1447-52.
21. Schulze-Neick I, Gilbert N, Ewert R, et al. Adult patients with congenital heart disease and pulmonary arterial hypertension: first open prospective multicenter study of bosentan therapy. *Am Heart J* 2005; 150: 716-e7-12.
22. Diller GP, Dimopoulos K, Kaya MG, et al. Long-term safety, tolerability and efficacy of bosentan in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart* 2007; 93: 974-6.
23. Apostolopoulou SC, Manginas A, Cokkinos DV, et al. Long term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study. *Heart* 2007; 93: 350-4.
24. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al., for the Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114: 48-54.
25. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, et al. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger's syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol*. Epub 2007. doi:10.1016/j.ijcard.2007.04.078.
26. D'Alto M, Vizza C,D, Romeo E, et als. Long term effects of bosentan treatment in adult patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease (Eisenmenger physiology): safety, tolerability, clinical, and haemodynamic effect. *Heart* 2007; 93: 621-5.
27. Galiè N, Rubin L, J, Hoeper M,M, Jansa P, et als; Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 2093-100
28. Tantini B, Manes A, Fiumana E, et al. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells. *Basic Res Cardiol* 2005; 100 (2): 131-8.
29. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116: 238-48.
30. Celermajor DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. *Circulation* 1993; 87: 440-6.
31. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al., and the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148-57.
32. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension-1: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.
33. Singh T, Rohit M, Grover A, et al. A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151: 851-e1-5.

34. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger's syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006; 114: 1807-10.
35. Palazzini M, Manes A, Romanazzi S, et al. Effects of sildenafil in patients with pulmonary hypertension associated with congenital cardiac shunts [abstract]. *Eur Heart J* 2007; 28: 308.
36. Frost AE, Quinones MA, Zoghbi WA, et al. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 501-3.
37. Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, et al. Atrial septal closure in a patient with 'irreversible' pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiol* 2006; 110: 104-7.
38. Eicken A, Balling G, Gielden HP et al. Transcatheter closure of a non-restrictive patent ductus arteriosus with an Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder. *Int J Cardiol* 2007;117: c40-2.
39. Dimopoulos K, Peset A, Gatzoulis MA. Evaluating operability in adults with congenital heart disease and the role of pretreatment with targeted pulmonary arterial hypertension therapy. *Int J Cardiol*. Epub 2008. doi: 10.1016/j.ijcardio.2008.02.004.
40. Balzer DT, Kort HW, Day RW, et al. Inhaled nitric oxide as a preoperative test (INOP Test I): The INOP Test Study Group. *Circulation* 2002; 106: I-76-81.
41. Trachte AL, Lobato EB, Urdaneta F, et al. Oral sildenafil reduces pulmonary hypertension after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 194-7.
42. Ikonomidis JS, Hilton EJ, Payne K, et al. Selective endothelin-A receptor inhibition after cardiac surgery: a safety and feasibility study. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 2153-61.
43. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351: 1425-36.
44. Schwerzmann M, Zafar M, McLaughlin PR, Chamberlain DW, Webb G, Granton J. Atrial septal defect closure in a patient with «irreversible» pulmonary hypertensive arteriopathy. *Int J Cardiology* 2006; 110: 104-107.
45. Frost AE, Quinones MA, Zoghbi WA, Noon GP. Reversal of pulmonary hypertension and subsequent repair of atrial septal defect after treatment with continuous intravenous epoprostenol. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 501-.
46. Yamauchi H, Yamaki S, Fujii M, Iwaki H, Tanaka S. Reduction in recalcitrant pulmonary hypertension after operation for atrial septal defect. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 905-6.
47. Imanaka K, Kotsuka Y, Takamoto S, Furuse A, Inoue K, Shirai T. [Atrial septal defect and severe pulmonary hypertension in an adult who needed nitric oxide inhalation after repair]. *Kyobu Geka* 1998; 51: 403-5.
48. Mizuhara A, Ino T, Adachi H, Ide H, Yamaguchi A, Kawahito K. [Surgical treatment of adult secundum ASD with severe pulmonary hypertension—two case reports]. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1993; 41: 1089-93.
49. Eicken A, Balling G, Gildein HP, Genz T, Kaemmerer H, Hess J. Transcatheter closure of a non-restrictive patent ductus arteriosus with an Amplatzer muscular ventricular septal defect occluder. *Int J Cardiol* 2007; 117: e40-e42.
50. Satoh T, Yagi T, Kato S, et al. A 38-year-old man with pulmonary hypertension, who had undergone atrial septal closure 26 years previously. *Keio J Med* 2003; 52: 250-62.
51. Dimopoulos K, Gatzoulis M.A. Evaluating Operability in Adults with Congenital Heart Disease and the Role of Pretreatment with Targeted Pulmonary Arterial Hypertension Therapy. *Advances in Pulmonary Hypertension Autumn* 2007; 6(3): 126-134.
52. Beghetti M. *Pulmonary Arterial Hypertension Related to Congenital Heart Disease*. Munich: Elsevier; 2006.
53. Afrasiabi A, Samadi M, Montazergaem H. Valved patch for ventricular septal defect with pulmonary arterial hypertension. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14: 501-4.
54. Khan SA, Gelb BD, Nguyen KH. Evaluation of pulmonary artery banding in the setting of ventricular septal defects and severely elevated pulmonary vascular resistance. *Congenital Heart Dis* 2006; 1: 244-250.
55. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (12 Suppl. S): 73-80S

Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía izquierda

Juan Esteban Gómez

INTRODUCCIÓN

La falla cardiaca izquierda se asocia a hipertensión pulmonar (HP) no arterial. El desarrollo y la severidad de la HP en falla cardiaca es altamente variable, y los factores relacionados con estas diferencias no están claramente identificados.

La HP se puede presentar hasta en un 52%-79% de los pacientes con falla cardiaca y función ventricular deprimida o conservada. La presión arterial pulmonar (PAP) elevada y la disfunción del ventrículo derecho (VD) se asocian a mayor morbimortalidad y peor clase funcional en pacientes con falla cardiaca. La presencia de HP, con resistencia vascular pulmonar > 3 unidades Wood, se ha reportado hasta en 50% de los pacientes remitidos para evaluación para trasplante cardiaco.

FISIOPATOLOGÍA

El gradiente transpulmonar (GTP) = la presión arterial pulmonar media (PAPm) – presión enclavamiento capilar pulmonar (PAOP). Al encontrarse elevado (> 12 mmHg) se considera que está ante una HAP (PAPm \geq a 25 mmHg y PAOP < 15 mmHg), mientras que un GTP normal sugiere HP no arterial (PAPm > 25 mmHg y PAOP > 25 mmHg). Un GTP elevado fuera de proporción para la enfermedad cardiaca izquierda, se asocia a PAP marcadamente elevada (> 25 mmHg), que no se correlaciona con la elevación de menor magnitud de la PAOP (15-25 mmHg), con GTP elevados (GTP > 20 mmHg).

La HP no arterial (Grupos 2 a 5 de la Clasificación de Hipertensión Pulmonar) se divide según la presencia (postcapilar) o ausencia (precapilar) de elevación de la presión venosa pulmonar. La HP secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), generalmente resulta de un aumento de las presiones de llenado del ventrículo o aurícula izquierda y se correlaciona en forma positiva con hallazgos ecocardiográficos de disfunción diastólica del VI.

Los diferentes mecanismos fisiopatológicos que se asocian a falla ventricular izquierda, se correlacionan con un aumento de las presiones hidrostáticas a nivel venoso pulmonar, lo cual conlleva a elevación pasiva de la PAP.

La hipertensión arterial pulmonar (HP), en pacientes con falla cardiaca, resulta del aumento de la pre-

sión de fin de diástole del VI y de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Como resultado de la congestión pulmonar crónica, la HP precapilar puede estar mediada por aumento reactivo del tono arterial pulmonar o desarrollo de una arteriopatía congestiva, caracterizada por remodelamiento arteriolar pulmonar, hiperplasia medial y fibrosis intimal.

GENERALIDADES

La evaluación inicial de los pacientes con HP secundaria a falla cardiaca, se enfoca en la evaluación del VD y en la identificación de causas potencialmente reversibles. Se deben descartar diferentes patologías dentro de las que se destacan trastornos del sueño y respiración, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad tromboembólica pulmonar, cardiopatías congénitas, tabaquismo, arritmias y cirugía de arritmias (estenosis venas pulmonares).

En los estadios iniciales, la HP secundaria a falla cardiaca, a menudo se describe como pasiva o reversible. Esto indica que la elevación de la PAPm está ocasionada, exclusivamente, por la elevación de la PAOP, sin evidencia de alteraciones a nivel del lecho arterial pulmonar. Desde el punto de vista hemodinámico, lo anterior se describe como una PAOP y PAPm elevadas, pero con un gradiente transpulmonar normal (y usualmente una RVP normal). Las intervenciones aplicadas para normalizar la PAOP deberían también normalizar la PAPm, por lo que se considera como HP reversible. En estadios más avanzados, ocasionados por PAOP elevada, se puede observar un componente intrínseco de HP, el cual puede ser fijo o irreversible. En este caso, el compromiso arterial pulmonar es el resultado de alteraciones funcionales o estructurales a nivel del lecho arterial pulmonar, resultantes de la elevación crónica y sostenida de la PAOP. Desde el punto de vista hemodinámico, lo anterior se describe como una PAOP y PAPm elevadas, con un gradiente transpulmonar elevado (y usualmente una RVP elevada). Las intervenciones pueden disminuir la PAOP y no afectar el GTP (HP fija o irreversible) o disminuir parcialmente el GTP (HP reducible o parcialmente reversible). Si el GTP se puede disminuir, se considera que existe un compromiso funcional (y no estructural), a nivel del lecho pulmonar arterial. Si el GTP no se puede normalizar, se asume que existen alteraciones funcionales y anatómicas a este nivel.

TRATAMIENTO

La alta prevalencia de HP secundaria en falla cardiaca, sugiere que las estrategias para disminuir el tono vascular pulmonar tienen aplicabilidad en el manejo de la falla cardiaca. El objetivo del tratamiento de pacientes con falla cardiaca e HP secundaria se enfoca en el manejo de la volemia y en la reducción de la PAPm, para evitar la elevación fija de la RVP. El manejo de la volemia, en estos pacientes, depende, en gran parte, de la función del VD, ya que en pacientes con disfunción ventricular derecha más avanzada, se requieren presiones de llenado más elevadas para evitar hipotensión sintomática u ortostática.

De otro lado, se debe optimizar la postcarga, mejorar la contractilidad miocárdica y modular el sistema neurohormonal. Se debe tratar cualquier patología congénita, valvular o isquémica corregible. Se deben identificar factores asociados, como apnea obstructiva del sueño o enfermedad tromboembólica pulmonar.

Dentro de los diferentes medicamentos que se recomiendan para el tratamiento de pacientes con HAP, algunos han sido evaluados en pacientes con HP y falla cardiaca. Dentro de este grupo de medicamentos, los principales agentes son:

1. Antagonistas de endotelina: la administración de un antagonista del receptor de endotelina (ET_A), disminuye la presión arterial pulmonar con efectos neutros o benéficos a nivel de índice cardiaco y resistencia vascular sistémica. Estos efectos no se ven en pacientes con función ventricular izquierda normal. Lo anterior sugiere niveles elevados de endotelina-1 en la patogénesis de la HP, en presencia de disfunción VI.

El bosentan se ha asociado con retención de líquidos y ausencia de mejoría de síntomas, reflejando, seguramente, un efecto inotrópico negativo.

2. Análogos de prostaciclina: el uso de epoprostenol en pacientes con HP con disfunción ventricular izquierda, se asocia a disminución de las presiones de llenado del VI, disminución de la resistencia vascular sistémica y pulmonar, aumento del índice cardiaco y, posiblemente, un efecto inotrópico positivo. De otro lado, el iloprost se asocia a mejoría de la resistencia vascular pulmonar, mediante aumento del índice cardiaco. La vasodilatación sistémica excesiva y el potencial efecto inotrópico positivo limitan su uso en estos pacientes.

El uso de epoprostenol se asocia a incremento de la mortalidad en pacientes con falla cardiaca, especialmente en aquellos con enfermedad coronaria.

3. Inhibidores de fosfodiesterasa (PDE-5): la inhibición aguda de PDE-3 y PDE-5, en pacientes con falla cardiaca avanzada, se asocia a vasodilatación sistémica y pulmonar, aunque la inhibición de PDE-3 con milrinone se asocia a efectos cardiacos más específicos, que la inhibición de PDE-5 con sildenafil.

a. Milrinone: se asocia a vasodilatación pulmonar y sistémica y efecto inotrópico positivo. Se asocia, también, a disminución de la HP en forma proporcional al aumento del gasto cardiaco y a la severidad de la HP de base. Adicionalmente, el milrinone se asocia a mejoría de la función del VD al reducir la RVP. En pacientes con falla cardiaca congestiva, en estadios avanzados, el milrinone y el sildenafil se asocian a reducciones similares de la resistencia vascular sistémica y pulmonar; sin embargo, el milrinone tiene más efectos cardiosselectivos a nivel de llenado ventricular izquierdo y frecuencia cardiaca. Ambos agentes tienen un perfil hemodinámico similar para evaluar reactividad de HP secundaria en falla cardiaca.

b. Sildenafil: estudios recientes con IPDE-5 en falla cardiaca sistólica han demostrado efectos benéficos a nivel de la capacidad física y la calidad de vida. Adicionalmente, los IPDE-5 no sólo mejoran el tono pulmonar y la función del VD, si no que ejercen efectos pleiotrópicos en la estructura del VI, función ventricular y función vascular periférica. De igual forma, se asocia a mejoría del flujo coronario y mejoría de la función del VD. El uso de IPDE-5 en pacientes con HP asociada a disfunción ventricular izquierda, es poco conocido, pero existen múltiples estudios que demuestran que el sildenafil disminuye la RVP, aumenta el gasto cardiaco e incrementa la capacidad física, acompañado, igualmente, de mejoría de la calidad de vida y disminución de las rehospitalizaciones. Poblaciones especiales que presentan mayores beneficios con el tratamiento de IPDE-5 incluyen pacientes en lista de espera para trasplante cardiaco, con cifras elevadas de RVP, pacientes con dispositivos de asistencia ventricular y disfunción ventricular derecha y pacientes que no responden a la terapia de resincronización cardiaca, en presencia de falla ventricular derecha e HP secundaria.

4. Otros medicamentos: existen otros medicamentos que se han utilizado en el estudio de HP en pacientes con falla cardiaca, con el fin de clasificar la HP como reversible o fija, definiendo así la posibilidad de trasplante cardiaco. Dentro de estos medicamentos se incluyen nitroglicerina, nitroprusiato, nesiritide, óxido nítrico. No hay evidencia clínica que soporte su uso en pacientes con falla cardiaca e HP fuera de este contexto.

RECOMENDACIONES

- El uso de sildenafil se recomienda en pacientes con falla cardíaca e hipertensión pulmonar secundaria, que se encuentran en manejo farmacológico óptimo* para falla cardíaca y que persisten con evidencia de hipertensión pulmonar y síntomas asociados (Grado de Recomendación A, Nivel de Evidencia 1c).

- No hay evidencia clínica para el uso de otros medicamentos en el manejo de la hipertensión pulmonar en pacientes con falla cardíaca e hipertensión pulmonar secundaria (Grado de Recomendación A, Nivel de Evidencia 1c).

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Stehlik J and Movsesian MA. Combined Use of PDE5 Inhibitors and Nitrates in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2009; 15: 31e.
2. Guazzi M et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2136-44.
3. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-62.
4. Takimoto E, Champion HC, Li M, et al. Chronic inhibition of cyclic GMP phosphodiesterase-5A prevents and reverses cardiac hypertrophy. *Nat Med* 2005; 11: 214-22
5. Borlaug BA et al. Sildenafil inhibits beta-adrenergic-stimulated cardiac contractility in humans. *Circulation* 2005; 112: 2642-9.
6. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, Wu H, Wang J, Maybaum S. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 845-51.
7. Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure (RELAX). Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00763867>. Accessed March 3, 2009.
8. Lam CSP et al. Pulmonary Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Community-Based Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119-26.
9. Linda J. Webster et al. Use of Sildenafil for Safe Improvement of Erectile Function and Quality of Life in Men With New York Heart Association Classes II and III Congestive Heart Failure: A Prospective, Placebo-Controlled, Double-blind Crossover Trial. *Arch Intern Med* 2004;164:514-20.
10. Gregory D. Lewis et al. Sildenafil Improves Exercise Capacity and Quality of Life in Patients With Systolic Heart Failure and Secondary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2007; 116: 1555-62.
11. Shah RV, Semigran MJ. Pulmonary Hypertension secondary to Left Ventricular Systolic Dysfunction: Contemporary Diagnosis and Management. *Curr Heart Fail Rep* 2008; 5: 226-32.
12. Oudiz RJ. Pulmonary Hypertension Associated with Left-Sided Heart Disease. *Clin Chest Med* 2007; 28: 233-41.
13. Osman MN, Dunlap ME. Management of Heart Failure with Pulmonary Hypertension. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7: 196- 203.
14. Hoeper MM. et al. Diagnosis, Assessment, and Treatment of Non-Pulmonary Arterial Hypertension Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: S85-96.

*Manejo farmacológico óptimo, se define como el uso de betabloqueadores, IECAs/ARA-II, diuréticos y espironolactona, a dosis máximas toleradas o dosis máxima recomendada en las guías de manejo farmacológico de falla cardíaca.

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del colágeno

Paola Coral, Gerardo Quintana, Fausto Álvarez

DEFINICIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación bien conocida de las enfermedades del tejido conectivo (ETC); en orden de frecuencia las ETC que más frecuentemente presentan compromiso vascular pulmonar son: esclerosis sistémica (ES), lupus eritematoso sistémico (LES), enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC), artritis reumatoide (AR), dermatopolimiositis (DPM) y síndrome de Sjögren (SS)⁽¹⁻⁴⁾.

En este grupo de pacientes, la HP puede ocurrir en asociación con enfermedad pulmonar intersticial o como un resultado directo la proliferación vascular, en ausencia de enfermedad parenquimatosa significativa o hipoxia crónica⁽⁴⁾.

EPIDEMIOLOGÍA

La estimación de la prevalencia de HP en pacientes con ETC es difícil de establecer por la ausencia de datos epidemiológicos. La prevalencia estimada de HP en estos pacientes es altamente variable y depende de los valores usados para definir HP y el método usado para su diagnóstico.

La ES, particularmente en su forma limitada, representa la principal ETC asociada a HP, con una prevalencia que varía según los criterios y el método usado para su diagnóstico. Es así como su prevalencia cuando se usa cateterismo cardiaco para su diagnóstico, es de 12% cuando se incluyen pacientes con compromiso intersticial, comparado a 7.8% cuando el análisis se limita a pacientes con HP aislada⁽⁵⁾. Si se usa ecocardiograma para su diagnóstico, la prevalencia de HP en ES está entre 13%-16%⁽⁶⁾. En LES se informa una prevalencia de 14% cuando el diagnóstico se hace con ecocardiografía⁽⁷⁾. En AR, DPM y SS primario, la HP es una rara manifestación clínica, sin existir en el momento datos epidemiológicos sobre su presentación.

La HP es una de las principales causas de morbimortalidad en ETC. Mientras la sobrevida a tres años después del diagnóstico en HP idiopática es de 48%, en HP asociada a ES la sobrevida a 12 meses es de 50%⁽⁸⁾. Existen, además, datos tan llamativos como una media de sobrevida en pacientes sin tratamiento de 12 meses y un riesgo de muerte cercano al triple, comparado con la población general^(9,10).

ETIOPATOGENÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los cambios histopatológicos en HP asociados a ETC, son generalmente indistinguibles de los casos con HP idiopática. El principal hallazgo patológico es la presencia de un vasoespasmo pulmonar y la presencia de depósitos de complemento en la pared de los vasos pulmonares, lo que sugiere que un mecanismo inmunológico está involucrado en la fisiopatología.

Varios mecanismos patológicos han sido identificados, pero su iniciación y perpetuación aún permanecen desconocidas. Un modelo fisiopatológico aceptado incluye un desequilibrio entre factores vasoconstrictores, trombogénicos, mitogénicos y proinflamatorios y entre los mecanismos anticoagulantes, anti-mitogénicos y vasodilatadores, lo que lleva a una alteración endotelial con remodelamiento vascular. Además, se observa una alteración en la producción crónica de vasodilatadores como el óxido nítrico y la prostaciclina, lo que conduce a una sobre-expresión de vasoconstrictores como el tromboxano A2 y la endotelina 1⁽¹¹⁾.

En ETC, la HP puede ocurrir en asociación con fibrosis intersticial, pero también la HP puede ser aislada, en ausencia de compromiso intersticial o hipoxia crónica. Esto podría ser el resultado de compromiso vascular directo. Se cree que existe una alteración en la regulación de la actividad de mediadores que controlan en tono vasomotor, como la endotelina 1, un potente vasoconstrictor que se encuentra elevado en el torrente sanguíneo y en los pulmones de pacientes con ES. Hay tres eventos principales en la fisiopatología de la HP: vasoconstricción, trombosis y, el más importante, remodelado vascular⁽¹²⁾.

SÍNTOMAS Y PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Clínica

Los síntomas clínicos de HP en ETC son inespecíficos. El signo cardinal es la disnea en reposo o en ejercicio⁽¹³⁾ (Nivel de evidencia 3b, Recomendación B). Además de otros síntomas como dolor torácico, síncope y/o presíncope. Estos síntomas son referidos por el paciente tardíamente, cuando la enfermedad ya tiene consecuencias hemodinámicas importantes. Adicionalmente, se ha observado una alteración ventricular izquierda, más predominante en pacientes con HP asociada a ES, que en pacientes con HP idiopática⁽¹⁰⁾ (Nivel de evidencia 4, Recomendación C).

En pacientes con LES la presencia de fenómeno de Raynaud se ha asociado con elevación de presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) ⁽¹⁴⁾ (Nivel de evidencia 4, Recomendación C). En pacientes con ES la anemia, la hiperpigmentación e hipopigmentación, la microstomía, el reflujo gastroesofágico y la fibrosis pulmonar son características clínicas que se asocian a HP ⁽¹⁵⁾.

Paraclínicos

Las pruebas de función pulmonar (PFP), son una herramienta muy importante en la evaluación de complicaciones pulmonares. Una alteración en la Capacidad de Difusión de Monóxido (DLCO) se considera un marcador temprano de enfermedad pulmonar intersticial y/o HP y se correlaciona con la severidad de estas ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. La disminución en la DLCO está asociada con aumento de la mortalidad y con mayor riesgo de desarrollar HP ^(19,20) (Nivel de evidencia 4, Recomendación C). La DLCO tiene un valor predictivo para la detección de HP en pacientes con ES ⁽²¹⁾ (Nivel de evidencia 2a, Recomendación B).

PFP se definen como normales cuando CVF y DLCO son mayores o iguales a 80% del predicho ajustado a edad, sexo y peso. En ES la severidad de la enfermedad se define como leve (70%-79% del predicho), moderada (50%-69% de predicho) o severa (<50% de predicho) ⁽²²⁾. Valores menores del 80% del predicho en CVF y presencia de fenómeno de Raynaud, son factores de riesgo independientes, asociados con HP en pacientes con ES ⁽²³⁾ (Nivel de evidencia 3b, Recomendación B).

La caminata de 6 minutos es un método útil y no invasivo para el diagnóstico de HP en ETC. La desaturación observada en esta prueba se ha considerado como una importante información pronóstica en pacientes con compromiso pulmonar y ES ⁽²⁴⁻²⁶⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

La tomografía axial computada de tórax es de utilidad en el estudio de enfermedad intersticial pulmonar asociada a HP en ETC. No es útil para el diagnóstico directo de HP, y sólo la presencia de dilatación de los vasos pulmonares puede de manera tardía ayudar a su diagnóstico ⁽²⁷⁾ (Nivel de evidencia 3b, Recomendación B).

La resonancia nuclear magnética con perfusión dinámica puede ser usada para evaluar la severidad y la progresión de HP en pacientes con ETC, al correlacionarse significativamente con los valores de PAPs y DLCO ⁽²⁸⁾ (Nivel de evidencia, 2b Recomendación B).

El ecocardiograma transtorácico (ETT) es la prueba más fácil, no invasiva y de tamizaje disponible para el diagnóstico de HP ⁽²⁹⁾. El ETT estima la presión sistólica ventricular derecha (PSVD), la cual es equivalente a la presión sistólica de la arteria pulmonar en ausencia de obstrucción del flujo pulmonar, mediante la medición de la velocidad de regurgitación tricuspídea ⁽³⁰⁾.

El ETT también es importante para excluir otras causas de HP como valvulopatías o miocardiopatías. Sin embargo, el ETT tiene sus limitaciones: es una prueba operador dependiente, además la PSVD se incrementa con la edad y con el índice de masa corporal, es informada como 28 ± 5 mm Hg con un rango de 15-57 mm Hg ⁽³¹⁾. El diagnóstico de HP al tomar punto de corte de PSVD ≥ 40 mm Hg, deja un número considerable de falsos positivos en el diagnóstico de HP ⁽³²⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

El ETT tiende a subestimar la PSVD en pacientes con HP severa y a sobrestimar la PSVD en pacientes con PAPs normal o con HP menos severa ⁽³³⁾.

El ETT puede ser útil en la estimación de PAPs, en la visualización de cambios estructurales y hemodinámicos; sin embargo, el diagnóstico de HP debe ser siempre confirmado por cateterismo cardiaco ⁽³⁵⁻³⁷⁾ (Nivel de evidencia 1b, Recomendación A).

El cateterismo cardiaco es considerado la prueba de oro para confirmar el diagnóstico de HP, sospechado por ecocardiograma, y es recomendado en todos los pacientes con HP antes del inicio de tratamientos específicos. También es utilizado para medir directamente la severidad de los cambios hemodinámicos y para evaluar la vasorreactividad de la circulación pulmonar, mediante el uso de vasodilatadores pulmonares de corta acción ⁽³⁸⁻⁴⁰⁾ (Nivel de evidencia 1b, Recomendación A).

Desafortunadamente, la medida para poder evaluar la respuesta al tratamiento de HP, en ETC, permanece limitada. En estudios clínicos, los puntos para evaluar la respuesta al tratamiento que se utilizan más frecuentemente son la capacidad de ejercicio, medida por la caminata de 6 minutos, hemodinámica pulmonar y el pico VO₂. Sin embargo, algunas de estas medidas no son aplicables de manera rutinaria, como es el caso del cateterismo cardiaco. Para el seguimiento se recomienda la realización de la caminata de 6 minutos y la medición del péptido natriurético cerebral (BNP) de manera regular después del inicio del tratamiento ⁽³⁸⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

Biomarcadores

Como herramientas en el tamizaje de HP pueden incluirse biomarcadores como el péptido natriurético

cerebral (BNP) cuyos niveles parecen estar incrementados en estadios tempranos del compromiso vascular pulmonar y se correlacionan con medidas hemodinámicas y de sobrevida⁽⁴¹⁻⁴³⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

Elevación sérica de niveles de endoglina y endotelina 1 pueden ser útiles como biomarcadores en HP en pacientes con ES⁽⁴⁴⁾ (Nivel de evidencia 3b, Recomendación B).

TRATAMIENTO

El tratamiento de HP asociado a ETC se asemeja al tratamiento de HP de cualquier otra etiología, sin embargo el tratamiento parece ser más complejo comparado con otras formas de HP ya que se debe encaminar a corregir tanto los síntomas como las causas de la HP secundaria a ETC, principalmente ES⁽³⁹⁾.

Inmunosupresión

Se han sugerido los pulsos de esteroides como un tratamiento efectivo en pacientes con HP asociada a ETC llevando a una mejoría de los parámetros hemodinámicos y de la clase funcional (NYHA), excepto en los pacientes con ES donde su uso es limitado por el riesgo de desencadenar crisis renal⁽⁴⁰⁾. Un ciclo intermitente de ciclofosfamida demostró eficacia en HP leve y moderada asociada a LES, no hay datos disponibles sobre la eficacia en HP asociada a otras ETC^(45,46) (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B). En ES, el control de la enfermedad pulmonar intersticial con ciclofosfamida o mofetil micofenolato, puede disminuir la severidad de HP secundaria a compromiso intersticial en estadios tempranos del compromiso intersticial, no en fibrosis⁽⁴⁶⁾ (Opinión de expertos).

Oxígeno

Teniendo en cuenta que la hipoxemia es un vasoconstrictor pulmonar, el uso de soporte de oxígeno para mantener una saturación mayor de 90% está recomendado^(3,47) (Nivel de evidencia 4, Recomendación C). El uso de diuréticos y digitales puede beneficiar a algunos pacientes⁽³⁾ (Nivel de evidencia 4, Recomendación C).

Anticoagulación

La terapia anticoagulante a largo plazo está asociada con mejoría de la sobrevida en HP idiopática, pero es aun controversial en pacientes con HP secundaria a ETC, su eficacia no ha sido demostrada por estudios clínicos controlados y el riesgo-beneficio de su uso debe evaluarse dependiendo de cada paciente^(48,49) (opinión de expertos).

Bloqueadores de los canales de calcio

La prevalencia de la respuesta a terapia con vasodilatadores en HP asociada a ETC, está reportada entre 2%-5%⁽¹⁾. Son comunes las reducciones en las resistencias vasculares periféricas, pero estas no parecen predecir el desenlace en ES⁽⁵⁰⁾. Ningún estudio ha reportado una clara asociación entre la respuesta a los calcioantagonistas y la respuesta vasodilatadora en el contexto de ETC. La tolerancia a altas dosis de calcioantagonistas es infrecuente en pacientes con HP y ES⁽⁵⁰⁾. El bajo porcentaje de vasoreactividad y la limitada respuesta favorable a largo plazo a los calcioantagonistas, hacen que la respuesta al tratamiento sea poco efectiva cuando se compara con pacientes con HP idiopática y su uso sea limitado^(3,50) (opinión de expertos).

La realización del test de vasodilatación en pacientes con HP asociada a ES es recomendado (opinión de expertos), pero no es mandatorio.

Prostanoides

Epoprostenol: el tratamiento continuo con Epoprostenol muestra una mejoría clínica, en la capacidad de ejercicio y en los parámetros hemodinámicos, sin mostrar una mejoría en la sobrevida, en pacientes con HP asociada a ES; sin embargo, la infusión continua lleva a una variedad de complicaciones relacionadas a la administración y la dosificación escalonada en tratamiento crónico⁽⁵¹⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

En pacientes con HP asociada a LES el epoprostenol fue efectivo⁽⁵²⁾. Nivel de evidencia 4 Recomendación C.

Treprostínil: el uso de treprostínil subcutáneo en ETC como LES, ES y EMTC, mostró una mejoría en la capacidad de ejercicio y un beneficio hemodinámico, pero con una menor tolerabilidad⁽⁵³⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

El Iloprost inhalado también mostró una mejoría en la capacidad de ejercicio, con una mejor tolerabilidad⁽⁵⁴⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

Inhibidores de la fosfodiesterasa

El tratamiento con sildenafil ha mostrado en pacientes con ETC mejoría en la caminata de seis minutos, en la clase funcional, en la PSAP y en RVP^(55,56) (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

Antagonistas del receptor de endotelina

Bosentán: previene el deterioro de la clase funcional, mejora la capacidad de ejercicio, reduce la dis-

nea, retarda el tiempo de empeoramiento clínico en pacientes con ES^(24,57-59) (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

Sitaxsentan: mostró una mejoría en la caminata de seis minutos y mejoría significativa en la calidad de vida, con adecuada tolerancia y baja hepatotoxicidad⁽⁶⁰⁾ (Nivel de evidencia 2b, Recomendación B).

Los antagonistas del receptor de endotelina y los inhibidores de fosfodiesterasa, son menos efectivos en mejorar la tolerancia al ejercicio, en pacientes con ETC comparados con pacientes con HP idiopática o asociada a enfermedad cardíaca congénita⁽⁶¹⁾ (Nivel de evidencia 1a, Recomendación A).

Terapia combinada

En algunos pacientes con HP asociada a ETC, la adición de sildenafil a epoprostenol mejora la capacidad de ejercicio, medidas hemodinámicas y calidad de vida, pero se asocia a cefalea y aumento de disnea⁽⁶²⁾ (Nivel de evidencia 1b, Recomendación A).

Se adiciona sildenafil a bosentan o a sitaxsentan, si no hay respuesta se adiciona iloprost inhalado o se cambia a prostanoides intravenosos (opinión de expertos).

Transplante

Su efectividad es muy limitada en pacientes con HP asociada a ETC, debido a las múltiples comorbilidades que estos pacientes presentan (opinión de expertos).

REFERENCIAS

- Mukerjee D, St George D, Coleiro B, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-93.
- Pan TL, Thumboo J, Boey ML. Primary and secondary pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2000; 9: 338-42.
- Sanchez O, Humbert M, Sitbon O et al. Treatment of pulmonary hypertension secondary to connective tissue disease. *Thorax* 1999; 54: 273-7.
- Fagan KA, Badesch BD. Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 45: 225-34.
- Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3792-800.
- Wigley FM, Lima JA, Mayes M, McLain D, Chapin JL, Ward-Able C. The prevalence of undiagnosed pulmonary arterial hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community-based rheumatologists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2125-32.
- Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibanez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus* 2004; 13: 506-9.
- Denton CP, Black CM. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29:335-49.
- Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-93.
- Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
- Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004; 109:159-65.
- Humbert M, Morrell N, Archer S et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S13-24.
- Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-Induced Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Systemic Sclerosis. *Chest*. 2008 Jul;134(1):146-51.
- Kasparian A, Floros A, Gialafos E, Kanakis M, Tassiopoulos G, Kafasi G, et al. Raynaud's phenomenon is correlated with elevated systolic pulmonary arterial pressure in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 505-8.
- Coral-Alvarado P, Rojas-Villarraga A, Latorre MC, Mantilla RD, Restrepo JF, Pardo AL, et al. Risk factors associated with pulmonary arterial hypertension in Colombian patients with systemic sclerosis: review of the literature. *J Rheumatol*. 2008; 35(2): 244-50.
- Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1992; 35:765-70.
- Fisher M, Mathai S, Champion H, Girgis R, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical Differences Between Idiopathic and Scleroderma-Related Pulmonary Hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54:3043-50.
- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997;40:1229-36.
- Bouros D, Wells AU, Nicholson AG et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1581-6.
- Callejas-Rubio J, Moreno-Escobar M, Martín de la Fuente M, López L, Rios J, Sánchez-Cano J, et al. Prevalence of Exercise Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. *J Rheumatol* 2008;35:1812-6.
- Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Groote P, Cabane J, Carpentier P, et al. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: definition of a screening algorithm for early detection. *Rev Med Int* 2004; 25: 340-7.
- Medsger TA, Bombardieri S, Czirkaj L et al. Assessment of severity and prognosis in SSc. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S42-6.
- Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Kampolis C, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Determinants of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2007; 36(6): 392-6.
- Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1336-40.

25. Lama V, Flaherty K, Toews G, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-90.
26. Villalba W, Sampaio-Barros S, Pereira M, Cerqueira E, Leme C, Marques-Neto J and Paschoal I. Six-Minute Walk Test for the Evaluation of Pulmonary Disease Severity in Scleroderma Patients. *Chest* 2007; 131: 217-22.
27. Cailles J, du Bois R, Hansell D. Density Gradient of the Parenchyma at Computed Tomographic Scanning in Patients with Pulmonary Hypertension and Systemic Sclerosis. *Acad Radio* 1996; 3: 724-730.
28. Ohno Y, Koyama H, Nogami M, Takenaka D, Matsumoto S, Onishi Y, et al. Dynamic Perfusion MRI: Capability for Evaluation of Disease Severity and Progression of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients With Connective Tissue Disease. *J Magn Reson Imaging* 2008; 28: 887-99.
29. Murata I, Kihara H, Shinohara S, Ito K. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 2006; 173: 744-50.
30. Galie N, Torbicki A, Barst R, 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.
31. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic iv24 O. Distler and A. Pignone pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104: 2797-802.
32. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-6.
33. McGoan M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 145-345.
34. Pignone A, Mori F, Pieri F, Oddo A, Galeota G, Fiori G, et al. Exercise Doppler Echocardiography Identifies Preclinic Asymptomatic Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1108: 291-304.
35. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 239-43.
36. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
37. Hsu V, Moreyra A, Wilson A, Shinnar M, Shindler D, Wilson J, et al. Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison of Noninvasive Tests with Results of Right-Heart Catheterization. *J Rheumatol* 2008; 35: 458-65.
38. Robertson L, Pignone A, Kowal-Bielecka O, Fiori G, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: diagnostic pathway and therapeutic approach. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 804-7.
39. Humbert M, Simonneau G. Drug Insight: endothelin-receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension in systemic rheumatic diseases. *Nat Clin Pract* 2005; 1: 93-101.
40. Kamata Y, Nara H, Sato H, Masuyama JI, Minota S, Yoshio T. Effect of steroid pulse therapy on mixed connective tissue disease with pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1236-7.
41. Williams MH, Handler CE, Akram R et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485-94.
42. Allanore Y, Borderie D, Meune C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3503-8.
43. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide Levels and Low Diffusing Capacity for Carbon Monoxide as Independent Predictors of the Occurrence of Precapillary Pulmonary Arterial Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 284-91.
44. Coral-Alvarado P, Quintana G, Garces MF, Cepeda LA, Caminos JE, Rondon F, Iglesias-Gamarra A, Restrepo JF. Potential biomarkers for detecting pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009; 29(9): 1017-24.
45. González-López L, Cardona-Muñoz EG, Celis A, et al. Therapy with intermittent pulse cyclophosphamide for pulmonary hypertension associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13: 105-12.
46. Jais X, Launay D, Yaici A, Le Pavec Y, Tche'rakian C, Sitbon O, et al. Immunosuppressive Therapy in Lupus- and Mixed Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 521-31.
47. Morgan JM, Griffiths M, DuBois RM, Evans TW. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in systemic sclerosis and primary pulmonary hypertension. *Chest* 1991; 99: 551-6 .
48. Galie N, Manes A, Farahani KV, et al. Pulmonary arterial hypertension associated to connective tissue diseases. *Lupus* 2005; 14: 713-7.
49. Magliano M, Isenberg D, Hillson J. Pulmonary Hypertension in Autoimmune Rheumatic Diseases. Where Are We Now? *Arthritis Rheum* 2009; 46: 1997-2009.
50. Sanchez O, Humbert M, Sitbon O, Nunes G, Garcia G, Simonneau G. Pulmonary hypertension in connective tissue disease. *Rev Med Interne* 2002; 23: 41-54.
51. Badesch DB, Tapson VF, Mc Goonn M, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000; 132: 425-34.
52. Robbins IM, Gaine SP, Schilz R, Tapson VF, Rubin LJ, Loyd JE. Epoprostenol for treatment of pulmonary hypertension in patients with systemic lupus erythematosus. *Chest* 2000; 117(1): 14-8.
53. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest* 2004; 126: 420-7.
54. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
55. Simonneau G, Burgess G, Parpia T. Sildenafil improves exercise ability and haemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl III): 109.

56. Badesch D, Hill N, Burgess G, Rubin L, Barst R, Galie N, et al. Sildenafil for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 2417-22.
57. Denton CP, Pope JE, Peter HH, Gabrielli A, Boonstra A, van den Hoogen FH, et al. TRacleer Use in PAH associated with Scleroderma and Connective Tissue Diseases (TRUST) Investigators. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1222-8.
58. Cozzi F, Montisci R, Marotta H, Bobbo F, Durigon N, Ruscazio M, Sfriso P, Iliceto S, Todesco S. Bosentan therapy of pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36 (Suppl 3): 49-53.
59. Chen CH, Chen HA, Yang KY, Yu WC, Liao HT, Huang DF. Clinical features and endothelin receptor antagonist in primary Sjögren's syndrome with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35(3): 245-7.
60. Girgis R, Frost A, Hill N, Horn E, Langleben D, McLaughlin V, et al. Selective endothelinA receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 1467-1472.
61. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(6): 808-14.
62. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, et al. PACES Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008; 149(8): 521-30.

Hipertensión pulmonar asociada al síndrome antifosfolipídico

Rossana Mejía, Ricard Cervera

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición seria, con una elevada morbi-mortalidad. La asociación de anticuerpos antifosfolipídico (AAF) con hipertensión pulmonar se registró por primera vez en 1983 ⁽¹⁾. Se han descrito casos de pacientes con HP asociado a síndrome antifosfolipídico (SAF) primario y asociado, principalmente en pacientes con lupus eritematoso sistémico ⁽²⁾. La prevalencia de HP en SAF primario y SAF asociado es 3,5% y 1,8% respectivamente ⁽³⁾. La prevalencia de AAF en pacientes con HP tromboembólica crónica varía entre 10%-20% ⁽³⁾.

En varios reportes de serie de casos se ha descrito la asociación de AAF e hipertensión pulmonar idiopática; en uno de ellos, donde se incluyó un grupo de 30 pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, cuatro tenían anticuerpos antifosfolípido (dos de los cuatro tenían anticoagulante lúpico positivo y tres tenían anticardiolipinas IGG) ⁽⁴⁾. Por otro lado, en un estudio reciente, se describe una mayor prevalencia de anticuerpos antifosfolípico en hipertensión pulmonar tromboembólica, que en hipertensión pulmonar idiopática ⁽⁵⁾. Todas las formas de hipertensión pulmonar grave se pueden complicar con trombosis in situ sobrepuesta y existe el riesgo de categorizar a estos pacientes como Hipertensión pulmonar asociada a síndrome antifosfolipídico ⁽⁶⁾. El mecanismo por el cual los AAF genera hipertensión pulmonar (en ausencia de trombosis) no es claro; se considera que puede ser secundaria a: alteraciones inmunológicas, como la activación plaquetaria; la interacción de los AAF con las células endoteliales de la vasculatura pulmonar ocasionando un remodelamiento vascular y altos niveles de endotelina I (que induce vasoconstricción y estimula la proliferación de las células del músculo liso). Niveles elevados de endotelina I se han encontrado en el plasma y en el tejido pulmonar de pacientes con hipertensión pulmonar primaria, así como también en el plasma de pacientes con síndrome antifosfolipídico y trombosis arterial ⁽⁷⁾.

El embolismo pulmonar recurrente es considerado la principal causa de hipertensión pulmonar asociada con SAF primario, en algunos casos se puede acompañar de insuficiencia tricúspidea, asociado a la hipertensión pulmonar ⁽⁸⁾.

En la cohorte de Indiana, de pacientes con SAF primario, 3% tuvieron hipertensión pulmonar sintomática ⁽⁹⁾. Sin embargo, cuando una población de pacientes con lupus eritematoso sistémico es estudiada con ecocardiograma transesofágico, la hipertensión pulmonar leve es encontrada en 16% ⁽¹⁰⁾. En un estudio prospectivo, en donde se incluyeron 500 pacientes con LES, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre hipertensión pulmonar y la presencia de anticardiolipinas IGA ⁽¹¹⁾.

La anticoagulación crónica con heparina y posteriormente con warfarina, es necesaria para prevenir la aparición de nuevos episodios trombóticos y particularmente en paciente con síndrome antifosfolipídico ⁽¹²⁾. Estudios multicéntricos prospectivos son necesarios para determinar el rango óptimo de anticoagulación sin incrementar el riesgo de sangrado. Mientras se esperan esos resultados, por lo general, se recomienda mantener un INR entre 2,5 y 3,5 ⁽¹³⁾. Sólo un tercio de los pacientes responden al uso de los bloqueadores de los canales de calcio. En casos graves es necesaria la infusión continua de prostaciclina (epoprostenol), la cual ha demostrado mejorar los parámetros hemodinámicos y la capacidad funcional ⁽¹⁴⁾. La respuesta parece ajena a la causa de la hipertensión pulmonar, debido a que el epoprostenol puede favorecer el impacto tardío de la propagación y progresión de la enfermedad, incluyendo la producción endógena de prostaciclina en respuesta a la alta presión intraluminal. La ciclofosfamida ha sido usada en pacientes con hipertensión pulmonar primaria asociada a enfermedad del tejido conectivo, pero no existe beneficio en pacientes con hipertensión pulmonar primaria asociada a síndrome antifosfolipídico ⁽¹⁵⁾. Los estudios que utilizan bosentan son promisorios, pero la aplicabilidad de los resultados son inciertos y la mortalidad permanece elevada ⁽¹⁶⁾. Si la hipertensión pulmonar es secundaria a enfermedad tromboembólica recurrente, se recomienda la utilización de un filtro de vena cava inferior. En pacientes con enfermedad grave se ha considerado la realización de la tromboendarterectomía ⁽¹⁷⁾.

La mortalidad sigue siendo elevada, y en general, los resultados en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a síndrome antifosfolipídico es usualmente fatal ⁽¹⁶⁾.

REFERENCIAS

1. Asherson RA, Mackworth-Young CG, Boey ML, Hull RG, Saunders A. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus, *BMJ* 1983; 287: 1024-5.
2. Font J, López-Soto A, Cervera R, Balasch J, Pallarés L, Navarro The «primary» antiphospholipid syndrome: antiphospholipid, *Autoimmunity* 1991; 9: 69-75.
3. Espinosa G, Cervera R, Font J, et al. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. The antiphospholipid, syndrome II: autoimmune thrombosis. *Elservier Science B.V.*; 2002. p. 169-88.
4. Asherson RA, Higenbottam TW, Dinh Xuan AT, Khamashta MA, HughesGRV. Pulmonary hypertension in a lupus clinic: experience with twenty-four patients. *J Rheumatol* 1990; 17: 1292-8.
5. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, Eschwege V, Jaillet H, Meyer D, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2000; 15: 395-9.
6. Chaouat A, Weitzenblum E, Higenbottam T. The role of thrombosis in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996; 9: 356-63.
7. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A, Riquet M, Noe E, et al. Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1997; 33: 196-200.
8. M Lockshin, F Tenedios, M Petri, G McCarty, R Forastiero, S Krilis, A Tincani, D Erkan, MA Khamashta, and Y Shoenfeld, Cardiac disease in the antiphospholipid syndrome: recommendations for treatment. Committee consensus report, *Lupus* 2003; 12: 518-23.
9. McCarty GA. Vascular pathology of the antiphospholipid antibody syndrome. In: Khamashta MA, (ed). *Hughes' syndrome – the antiphospholipid antibody syndrome*. Springer: London, 2000. p. 263-80.
10. Petri M. Systemic lupus erythematosus and the cardiovascular system: the heart. In: Lahita RG (ed). *Systemic lupus erythematosus*, 3rd edn. Academic Press, San Diego, CA, 1999. p. 687-706.
11. Alarcón-Segovia D, Deleze M, Oria CV, Sánchez-Guerrero J, Gómez-Pacheco L, Cabiedes J, et al. Antiphospholipid Antibodies and the antiphospholipid syndrome in systemic lupus erythematosus. A prospective analysis of 500 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 1989; 68: 353-65
12. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 993-7.
13. Tam L-S, Li EK. Successful treatment with immunosuppression, anticoagulation and vasodilator therapy of pulmonary hypertension in SLE associated with secondary antiphospholipid syndrome. *Lupus* 1998; 7: 495-7.
14. Humbert M, Sanchez O, Fartoukh M, Jagot JL, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of severe pulmonary hypertension secondary to connective tissue diseases with continuous IV epoprostenol (prostacyclin). *Chest* 1998; 114(suppl 1): 80-2.
15. Espinosa G, Cervera R, Font J, et al. Cardiac and pulmonary manifestations in the antiphospholipid syndrome. The antiphospholipid syndrome II: autoimmune thrombosis. *Elservier Science B.V.*; 2002. p. 169-88.
16. Tenedios F, Erkan D, Lockshin MD. Cardiac involvement in the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 2005; 14: 691-6
17. Cucurull E, Ordi Ros J, Murtra M, Mellibovsky L, Orriols R, Vilardell M. Tromboendarterectomía pulmonar en un paciente con síndrome antifosfolípido primario. *Med Clin* 1996; 106: 498-500.

Hipertensión pulmonar en pacientes infectados con el virus VIH-1

Carlos Arturo Álvarez*, Juan Fernando Vesga**

INTRODUCCIÓN

A pesar de ser una complicación infrecuente entre los pacientes con VIH-1, desde descripción del primer caso en 1987, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) tiene una prevalencia elevada en esta población con respecto a los individuos sanos. En 1991, la prevalencia en personas infectadas era 0,5% ⁽¹⁾ siendo esta una tendencia que no cambió radicalmente por lo cual el impacto de la Terapia Antirretroviral Altamente Efectiva (TARAE) sobre la HAP es discutida ⁽²⁾. Aún así el impacto de la HAP en la sobrevida de las personas infectadas es considerable, siendo esto más evidente en la forma severa de la enfermedad donde la sobrevida a 3 años es del 24%, mientras que en formas más leves es de 84% ⁽³⁾.

A pesar de la poca información con respecto a la TARAE y el progreso de la enfermedad, algunas cohortes han podido establecer que la HAP se presenta de igual manera entre los diferentes grupos de riesgo asociados a la infección por VIH-1, pero que aquellos casos detectados después 1996 (era TARAE) podrían tener una mayor sobrevida, posiblemente debido al control transitorio de la hiperactivación inmune que provee la terapia supresora efectiva ⁽⁴⁾.

La HAP se caracteriza por una disfunción progresiva de los síntomas que la identifican en personas infectadas con VIH-1, los cuales se deben a la disfunción ventricular derecha generada por la enfermedad, y no difieren mayormente de lo encontrado en otros pacientes no infectados con HAP idiopática. Es claro entonces que la HAP se presenta con mayor frecuencia en personas infectadas por el VIH-1 que en el resto de la población, en quienes la HAP idiopática es una enfermedad bastante infrecuente. Aún así, la presentación clínica y patológica es idéntica en los dos casos. Los mecanismos por los cuales la infección por VIH-1 podría desencadenar la enfermedad no son completamente claros. A continuación se hace una aproximación a los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

* MD. MSc. DTM&H. Unidad de Infectología, Departamento de medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Director Departamento Enfermedades Infecciosas, COLSANITAS.

** MD. MSc., London School and Tropical Medicine & Hygiene

FISIOPATOLOGÍA

Histología

La HAP es una pan-vasculopatía que compromete las arterias de pequeño calibre pulmonares. En el estudio histológico las características en la pared arterial son hiperplasia intimal, hipertrofia medial y proliferación de la adventicia. Además se observa trombosis *in situ* e inflamación circundante. Estas lesiones pueden ser focalizadas o difusas.

Disfunción ventricular derecha

El crecimiento descontrolado de vasos arteriolas pulmonares y la disminución del calibre de los preexistentes conllevan a al aumento retrogrado de la presión arterial a través de la arteria pulmonar (aumento de la Resistencia Vasculosa Pulmonar) y reflejándose en un aumento de presión en el ventrículo derecho. Esta elevación sostenida de presión lleva inicialmente a la hipertrofia ventricular derecha y posteriormente a su dilatación. El fenómeno fisiológico inicial es un aumento de la pos-carga o presión de fin de diástole que se puede compensar o no manteniendo el volumen eyección ventricular derecho, lo cual impacta directamente el grosor de la pared ventricular, llevando finalmente a la insuficiencia y al *Core Pulmonale*.

Activación inmunológica y HAP

A pesar de la asociación entre HAP y VIH-1, los esfuerzos por detectar partículas virales en los estudios patológicos pulmonares han sido fallidos, por lo cual los mecanismos biológicos sugeridos están relacionados con la hiperactivación inmunológica y el rol de las proteínas virales, más que con el efecto directo del virus sobre los vasos sanguíneos. Igualmente la asociación VIH-1-HAP ha mostrado no estar relacionada con el recuento de células CD4², lo cual descarta el papel de la inmunosupresión de células T.

El rol de la inflamación en la patogénesis de la HAP ha sido sugerido por la observación de macrófagos, linfocitos T y B y células dendríticas alrededor de las lesiones plexiformes halladas en los especímenes patológicos de HAP ⁽⁵⁾. Además, niveles elevados de citocinas como Interleucina 1 α e IL6 circulantes, se

encuentran elevados en los individuos con formas severas de la HAP⁶, lo que sugiere una actividad inflamatoria elevada.

Igualmente sustancias quimo-atrayentes como el RANTES o CCL5, al igual que las citocinas antes mencionadas, además encontrarse en niveles elevados y en los tejidos de las personas con HAP, tienen un papel importante al ser atrayentes de monocitos y linfocitos T, al tiempo que son inductores de la enzima convertidora de endotelina-1, potente mitogénico y vasoconstrictor. Estas sustancias han sido descritas implicadas en otros procesos vasculares inflamatorios como glomerulonefritis, arteritis de Takayasu y enfermedad de Kawasaki⁽⁷⁾. Algunos estudios incluso han sugerido la posibilidad de que el CCL5 se produzca directamente en células endoteliales, lo cual implicaría una respuesta inflamatoria generada desde el mismo tejido vascular, más que el resultado de un proceso migratorio⁽⁸⁾.

Factores de crecimiento en la patogénesis de la HAP

Algunos factores de crecimiento epitelial como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento epitelial (EGF) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) han sido implicados en la proliferación anormal y migración de células vasculares de la arteria pulmonar. Su función sería ejercer quimiotaxis sobre fibroblastos, células de músculo liso y células endoteliales, además de causar resistencia a la apoptosis, degenerando en tejidos de crecimiento acelerado y desordenado alrededor de las estructuras vasculares arteriales⁽⁷⁾. Por su parte, el PDGF es producido por una amplia variedad de células incluyendo músculo liso, endotelio, macrófagos y en general es un mediador en la migración de células de músculo liso y fibroblastos. La presencia aumentada de macrófagos en las lesiones de HAP podría explicar la presencia de este factor en estos tejidos y la proliferación masiva de tejido conectivo y la angiogénesis descontrolada característica⁽⁹⁾.

Serotonina como mediador de celular de crecimiento

Es importante resaltar también el papel fundamental que juega la serotonina (5 HT) en la patogenia de la HAP. Lo interesante es que su efecto más evidente y reconocido como vasoconstrictor, no sería el motivo más importante de su potente efecto en la resistencia vascular aumentada en la arteria pulmonar. La 5 HT, producido entre otras en las células endoteliales, es un inductor de la mitosis de las células del músculo liso, actuando a través de las proteínas transportado-

ras de serotonina o 5HTT, las cuales se encuentran en abundancia en las musculo liso de la arteria pulmonar. Modelos murinos han mostrado incluso el crecimiento acelerado de tejido muscular liso *in vitro* en medios de cultivo enriquecidos con 5HT^(7,10).

Rol de los agentes virales

En el tejido pulmonar, el VIH-1-1, infecta principalmente macrófagos, siendo este un reservorio importante durante el periodo latente de la infección. Por otro lado, algunas proteínas virales como *Nef*, *Tat* y *gp120*, podrían tener efectos directos e indirectos en la HAP. La exposición prolongada a estas proteínas, así como alteraciones en la producción de quimiocinas debida a la alteración de células T, podría llevar a la disfunción vascular.

La infección experimental de monos con una cepa quimérica del SIV (virus de la inmunodeficiencia simiana) la cual contiene el gen *nef* del VIH-1, mostró el desarrollo de daños vasculares iguales a los observados en la HAP. Los controles, infectados con un SIV no quimérico no tuvieron este efecto. Así, la proteína *Nef* en conjunto con otros factores podría estar cercanamente involucrada en la remodelación vascular precursora de la HAP⁽¹¹⁾.

El rol de la proteína *Nef* es el factor de más importante con el cual el VIH-1 podría contribuir al desarrollo de la HAP. Aunque no ha sido demostrado que el VIH-1-1 sea capaz de infectar células endoteliales, si se ha encontrado que la proteína *Nef* circula libremente y es capaz de penetrar linfocitos usando el co-receptor CXCR4. Este receptor se encuentra expresado también en células endoteliales de los vasos pulmonares. Una hipótesis acerca de la relación de *Nef* y HAP, dice que la presencia de esta proteína en la célula endotelial, vía CXCR4, induciría la apoptosis de la misma. Esto generaría la posterior fagocitosis del cuerpo apoptótico por células vecinas, lo cual lleva a la producción de VEGF generando así una proliferación de tejido vascular, conectivo y músculo liso, todos factores claves de la angiogénesis⁽¹²⁾.

Por otro lado, más claro es el efecto del herpes virus humano tipo 8 (HHV-8) en la proliferación celular, anti-apoptosis y angiogénesis. El HHV-8 es el virus causante de del Sarcoma de Kaposi, patología frecuentemente encontrada en fases avanzadas de la enfermedad por VIH-1 en hombres, generando lesiones tumorales vasculares característicamente en la piel, pero también en los pulmones. La presencia del material genético del HHV-8 en muestras patológicas de HAP ha sido demostrada pero sigue siendo discutida. Se podría sugerir que la asociación del VIH-1-1 con el HHV-8 explicaría la alta prevalencia de HAP entre los

infectados con el VIH-1, pero la presencia de HAP en mujeres tanto como en hombres y el efecto ya mencionado de *Nef* muestran que hay otros factores involucrados directamente relacionados con el VIH-1^(13,14).

Alteraciones moleculares

La HAP es una condición heredada en menos del 10% de los casos. Este fenómeno está ligado a la mutación de 2 genes: el factor de crecimiento Beta, *BMPR2*, y la activin-cinasa 1. Estas dos están implicadas en la modulación del crecimiento vascular y se encuentran en el 75% de los casos de HAP familiar⁽¹⁵⁾.

Conclusión

Después de esta breve revisión vale la pena resaltar algunos puntos importantes sobre la asociación fisiopatológica del VIH-1 en la HAP. Primero, la HAP es un fenómeno que agrupa muchos factores entre los que se encuentran condiciones idiopáticas como la regulación del ciclo celular y la apoptosis y la alteración en la regulación de citocinas y quimiocinas.

Otros factores relacionados en la activación inmunológica como el RANTES y la IL-1 y IL-6, son claves en la agregación de tejido vascular y conectivo en los tejidos enfermos y se han asociado a otros procesos vasculíticos.

Factores de crecimiento endotelial son mediadores y precursores de la angiogénesis, lo que finalmente lleva a una elevación de la presión vascular arterial. El aumento de estos factores podría estar en relación directa con la presencia de proteínas del VIH-1 como la proteína *Nef*, la cual podría llevar a la estimulación de angiogénesis e inhibición de la apoptosis en las células endoteliales de la arteria pulmonar.

Finalmente, la infección por HHV-8 causante del Sarcoma de Kaposi, está relacionada con la angiogénesis pulmonar al igual que está asociado con fases avanzadas de la infección por VIH-1.

DIAGNÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PERSONAS INFECTADAS CON VIH-1

Métodos

Para esta sección y las siguientes, la información fué extraída de la revisión de guías de práctica clínica basadas en evidencia. Se revisaron específicamente las guías de la asociación americana del corazón (*American Heart Association*) (AHA) para el año 2009

⁽¹⁶⁾, guía de la Asociación Europea de Cardiología⁽¹⁷⁾, guía de la Sociedad Canadiense Cardiovascular y Sociedad de cirugía Torácica⁽¹⁸⁾, guías basadas en evidencia de la *American College of Chest Physicians*^(19,20) y las guías españolas de la sociedades Españolas de Neumología y Cirugía Torácica^(21,22).

Definición

La definición más extendida de la enfermedad y la cual es utilizada como criterio de inclusión en la literatura médica se refiere a la elevación arterial pulmonar > 25mmHg en reposo o > 30 durante el ejercicio. Bajo este supuesto se planteó la búsqueda de la literatura.

Detección y Tamización

La detección de personas con HAP se basa inicialmente en la sospecha generada en las poblaciones de riesgo, es decir, los casos de HAP familiar (portadores del gen *BMPR2*), personas infectadas con el virus del VIH, usuarios de anorexígenos, enfermedad esclerodérmica y pacientes con hipertensión portal. Principalmente se trata de disnea progresiva (85%), edema de miembros inferiores (30%), tos seca (19%), fatiga (13%), síncope y lipotimias (12%) y dolor torácico (7%), según lo reportado en las series de casos más grande, que corresponde a la cohorte del NHI (*National Health Institutes*)⁽²³⁾.

Durante el examen físico los hallazgos que guían de manera más acertada la presencia de una elevación sintomática de la presión arterial pulmonar son: (I), el aumento en el componente pulmonar del segundo ruido a la auscultación del ápex, debido al aumento de la fuerza en el cierre de la válvula pulmonar. Este hallazgo se encuentra en 90% de los casos⁽²³⁾. (II) Click sistólico temprano debido a la interrupción súbita de la apertura de válvula pulmonar. (III) Murmullo de eyección de mitad de sístole por el flujo turbulento transvalvular pulmonar. (IV) Impulso para-esternal izquierdo palpable, debido a la contracción bajo alta presión del ventrículo derecho hipertrofiado. (V) Galope en S4 ventricular derecho. (VI) Onda «a» yugular prominente, por la alta presión de llenado ventricular derecho.

La enfermedad avanzada se manifiesta con signos de regurgitación tricuspídea dados por soplo holosistólico que aumenta con la inspiración. Igualmente reflujo hepato-yugular e hígado pulsátil y otros signos de congestión venosa sistémica (edema periférico, ascitis) son indicadores de falla ventricular derecha⁽¹⁾. Otros signos pueden orientar la etiología de la HAP, como la presencia de estertores pulmonares, la matidez y la ausencia de ruidos, son indicadores de congestión, fibrosis y derrame pleural respectivamente⁽²¹⁾.

Electrocardiografía (EKG)

Como ya se mencionó, la consecuencia última del proceso patológico de la HAP es el aumento de la presión arterial pulmonar llevando la hipertrofia ventricular derecha y la dilatación cardiaca derecha. El EKG puede mostrar la hipertrofia ventricular (87%) y la desviación del eje derecho (79%)⁽²³⁾.

Los signos electrocardiográficos sugestivos de HAP son los siguientes:

- I. Desviación derecha del axis
- II. Onda R alta y S pequeña, con razón R/S > 1 en la derivación V1.
- III. Complejo qR en V1
- IV. Patrón sRS' en V1
- V. Onda S amplia y R pequeña, con razón R/S < 1, en V5 o V6
- VI. Patrón S1, S2 y S3.

Sin embargo, el EKG carece de sensibilidad suficiente para ser una prueba de tamizaje apropiada para HAP. La sensibilidad probada en una población de 61 pacientes fue de 73% para la desviación del eje derecho, y 55% para la hipertrofia ventricular derecha; la especificidad fue del 70% para los dos criterios⁽³⁾.

A pesar de la pobre evidencia al respecto, la amplitud de la onda P \geq 25mV en DII, está asociado a un riesgo de muerte 2,8 veces más a 6 años, y cada mm adicional de amplitud en la onda P en DIII, corresponde a un incremento del riesgo de muerte de 4,5 veces⁽²⁵⁾.

Radiografía de Tórax

El 90% de las Rx de tórax son anormales en HAP al momento del diagnóstico, encontrándose dilatación de la arteria pulmonar central y desvanecimiento de los vasos periféricos⁽²³⁾.

En la medida que avanza la enfermedad, es más notorio el aumento de las cavidades cardíacas derechas. Por otro lado, esta técnica podría ayudar a descartar la hipertensión pulmonar venosa y otras enfermedades pulmonares. Sin embargo, la Rx de tórax no excluye la presencia de HAP, y menos en casos de hipertensión leve⁽²³⁾.

Las anteriores actividades aplicadas a poblaciones sintomáticas o de riesgo, permiten identificar sujetos sospechosos de sufrir HAP. A partir de este punto las intervenciones están dirigidas a diagnosticar/confirmar la presencia de HAP. En pacientes con infección por VIH con sospecha clínica está indicada la realización de dichas ayudas diagnósticas como se describe abajo.

Ecocardiografía Doppler

El aumento de presión en el sistema arterial pulmonar tiene su indicador natural en la presión arterial pulmonar sistólica (PAPs) de la cual, la variable sustituta es la Presión Sistólica Ventricular Derecha (PSVD) en ausencia de estenosis valvular derecha. La PSVD se puede medir de manera indirecta a través de ecocardiografía Doppler.

La regurgitación tricuspídea, como medida de la disfunción ventricular derecha es detectable en hasta el 86% de los casos de HAP⁽²⁶⁾, y estudios comparando esta técnica con la medida invasiva (cateterismo de la arteria pulmonar) de la PAPs, muestran en su mayoría relaciones lineales significativas ($r=0,57$ a $0,95$) indicando una alta correlación de las dos medidas⁽²⁷⁻³²⁾.

La sensibilidad y especificidad de la ECG Doppler para estimar la PAPs, está entre 79% y 100% y 60% y 98%, respectivamente^(31,32). Esto habla de el buen rendimiento diagnóstico de esta prueba. Aún así, estas características dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población sometida a la prueba, y como lo mencionamos existe un rango relativamente amplio de sensibilidad que podría dificultar el uso de la ECG Doppler como tamización poblacional para HPA en población de bajo riesgo.

Cateterismo cardíaco derecho

El cateterismo cardíaco derecho es el estándar de oro para la evaluación de la hipertensión arterial pulmonar, pues ofrece una medida directa y natural de la presión en el sistema derecho. Aunque la ECG Doppler es una adecuada medida no invasiva, su variabilidad en los parámetros fisiológicos hace que el cateterismo sea una medida necesaria para confirmar la presencia de la enfermedad y establecer el grado de severidad de la misma. Los rangos establecidos a través de esta técnica han permitido estimar la sobrevivencia de los pacientes con HAP.

Por otro lado, esta intervención permite descartar otras patologías como *shunts* intra y extracardíacos y disfunciones cardíacas izquierdas. Mediante la medición de la presión auricular derecha, se establece además el grado de severidad de disfunción cardíaca derecha.

Recomendaciones

- Recomendación Grado C: En pacientes con HAP establecida, el EKG puede tener alguna validez pronóstica, pero su falta de sensibilidad no permiten usarlo como herramienta de tamizaje.

- Recomendación Grado C: En pacientes con sospecha de HAP, la Rx de tórax puede aportar información diagnóstica valiosa especialmente en fases avanzadas de la enfermedad y de permite descartar otras patologías vasculares y pulmonares. No descarta la presencia de la enfermedad y no hay evidencia para usarla como prueba de tamización.

- Recomendación Grado A: La ECG Doppler es una técnica no invasiva recomendable para estimar la presión ventricular derecha en personas infectadas con VIH y sospecha clínica de HAP.

- Recomendación Grado A: El cateterismo cardíaco es necesario para confirmar HAP en pacientes sospechosos, y para establecer la severidad de la enfermedad.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Hasta los años noventa no había tratamiento específico para la HPA y al sobre vida desde el diagnóstico no superaba los tres años⁽³³⁾. En la actualidad, a los pacientes con HPA además de la terapia convencional (oxígeno, anticoagulantes orales, y diuréticos), es posible ofrecerles un sinnúmero de terapias acorde a las características de la enfermedad (calcio antagonistas, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, análogos de la prostaciclina, antagonistas de los receptores de endotelina entre otros) y aunque en el momento no existe un tratamiento curativo la mortalidad ha disminuido ostensiblemente con estas aproximaciones terapéuticas. La presencia de PAH es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes con VIH e históricamente la curva de sobre vida en pacientes con VIH y HPA es significativamente menor que en aquellos con VIH sin HPA⁽³⁴⁾.

En los otros capítulos de este documento se discuten en detalle las recomendaciones para el tratamiento de la HPA idiopática, los cuales pueden aplicados con leves modificaciones en pacientes con VIH-1, aunque es necesario aclarar que gran parte de la extrapolación de estas recomendaciones carecen de un soporte científico importante específico para VIH, dado que la mayoría son tomados de estudios pequeños abiertos y reportes de casos; solamente tres ensayos controlados aleatorios han permitido la inclusión de pacientes con VIH y representaban menos del 5% del total de los pacientes incluidos. A continuación se describen las intervenciones usadas en pacientes con VIH-1 y HPA.

Recientemente Cicalini S y Col.⁽³⁴⁾ realizaron una búsqueda sistemática en la base de datos *Pubmed*, con el objetivo de detectar el rol de la TARAE y la terapia específica en el pronóstico y desenlace de

pacientes con VIH y HPA. En esta revisión analizaron los desenlaces de 509 pacientes al final del período de seguimiento encontrando que las tasas de supervivencia fueron 55% y 22% entre los pacientes tratados o no con la TARAE, respectivamente ($p = 0.02$). Además, las tasas de supervivencia al final del seguimiento fueron 76% y 32% entre pacientes tratados o no con una terapia específica para HPA, respectivamente ($p < 0.0000001$). Finalmente encontraron que las tasas de supervivencia fueron 69% y 38% entre los pacientes tratados con las dos terapias o no, respectivamente ($p = 0.02$).

Terapia convencional

No hay estudios clínicos aleatorizados que evalúen desenlaces en pacientes con VIH y HPA, por esto las recomendaciones actuales son tomadas de la experiencia de otros grupos de pacientes con HPA^(16, 17, 20, 35,36). Aunque el tratamiento con anticoagulantes orales se considera un pilar fundamental en la terapia de pacientes con HPA idiopática, en pacientes con VIH deben considerarse pero se deben tener aspectos adicionales como la interacción con los medicamentos antirretrovirales (inhibidores de proteasa), enfermedad hepática asociada o no con coinfecciones (virus de la hepatitis B y C), riesgo de trombocitopenia, entre otros^(17, 35,36).

La terapia a largo plazo con calcio antagonistas es poco recomendada, dado que a respuesta a vasodilatadores es rara en pacientes con VIH y HPA que se suma la interacción medicamentosa potencial con la TARAE^(35, 37,38).

Terapia con prostaciclina y análogos de la prostaciclina

El tratamiento con epoprosterenol de forma endovenosa y nebulizado, treprostinil e iloprostol en series de casos y estudios abiertos en pacientes con VIH y HPA han mostrado una mejoría significativa en desenlaces clínicos (clase funcional), tolerancia al ejercicio y en los parámetros hemodinámicos⁽³⁹⁻⁴²⁾. Aunque el uso de epoprosterenol endovenoso es el medicamento que presenta mayor seguimiento su forma de administración es la que podría asociarse a mayor tasa de complicaciones, especialmente en pacientes con VIH como la sepsis por catéter; de los otros compuestos y formas de administración no hay datos de seguimiento a mediano y largo plazo⁽⁴²⁾.

Terapia con Sildenafil

La terapia con Sildenafil en este grupo de pacientes son reportes de casos, en los cuales se describe mejoría en desenlaces clínicos (clase funcional, tole-

rancia al ejercicio) ^(43,44). Sin embargo, el uso de este medicamento en este grupo de pacientes, debe administrarse con precaución dadas las interacciones con la TARAE, especialmente los inhibidores de proteasa y no nucleósidos, dado que utilizan la misma vía metabólica (complejo enzimático citocromo P-450) ⁽⁴⁵⁾.

Terapia con antagonistas orales de los receptores de endotelina

Este grupo de medicamentos son los que mejor se han estudiado en pacientes con VIH y HPA a corto, mediano y largo plazo. En dos estudios abiertos el uso de bosentan con o sin TARAE, logro demostrar la mejoría en parámetros clínicos y de laboratorio, así como de sobrevida ^(46,47). Barbaro y colaboradores al comparar el uso de bosentan mas TARAE Vs TARAE en 36 pacientes demostró una marcada mejoría en la clase funcional alas 24 semanas (78 Vs 33%; $p < 0.01$) ⁴⁷. Por otra parte, Sitbon y colaboradores ⁽⁴⁶⁾ mediante el seguimiento a 16 pacientes no solo demostró mejoría funcional sino que no se evidencio interacción medicamentosa no cambios en el control de la infección por VIH (carga viral recuento de células CD4). Esto último es importante dado que este medicamento podría tener interacción medicamentosa con la TARAE, al metabolizarse por el complejo enzimático P-450, por lo que no se recomienda su uso concomitante con ritonavir. En otro estudio de serie de casos se documento el beneficio del uso de bosentan en 59 pacientes a largo plazo ⁽⁴⁸⁾; La sobrevida a 1, 2 y tres años fue de 96,83 y 66%, respectivamente con mejoría sostenida de los parámetros funcionales y hemodinámicos.

Finalmente aunque en la literatura se describe el uso de antagonistas selectivos como ambrisentan ⁽⁴⁹⁾ o sitaxsentan ⁽⁵⁰⁾ son reportes aislados que no permiten hacer comentarios o recomendaciones.

Terapia con TARAE

Si bien es cierto que la terapia con TARAE es fundamental para el éxito y sobrevida de los pacientes con infección por VIH, el efecto de esta sobre la HPA es controversial ⁽³⁴⁻³⁶⁾. Mientras que Zuber y colaboradores ⁽⁵¹⁾ demostraron una disminución de la mortalidad en aquellos pacientes que recibieron TARAE comparados con los que no la recibieron, otros trabajos no han podido confirmar este hallazgo ^(52,53). Degano y colaboradores ⁽⁵³⁾ en un análisis multivariado sólo encontró que el la función cardiaca (índice de masa cardiaca mayor a 2.8L/min por m²) y un recuento de linfocitos CD4 mayor a 200 era predictores de sobrevida en este grupo de pacientes; hallazgos similares a los descritos previamente en la cohorte francesa ⁽³⁹⁾.

Recomendaciones

- El tratamiento en los pacientes con infección por VIH y HPA es similar al de pacientes con HPA idiopática e incluye cambios de estilo de vida, tratamiento general y específico.

- En pacientes con HPA asociada a la infección por VIH, se recomienda mantener el algoritmo de pacientes con HPA idiopática, teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas e interacciones medicamentosas. En especial se debe prestar atención a la interacción entre medicamentos que se metabolizan por el complejo enzimático citocromo P 450. Grado de recomendación 2B

- No se recomienda la anti coagulación en pacientes con alto riesgo de hemorragia 1 A.

Pronóstico y sobrevida.

REFERENCIAS

1. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100:1268-1271.
2. Pellicelli AM, Barbaro G, Palmieri F, Girardi E, D'Ambrosio C, Rianda A, et al. Primary pulmonary hypertension: a systematic review. *Angiology* 2001; 52:31-41.
3. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:990-995.
4. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS* 2008, 22 (suppl 3):S35-S40.
5. Nicolls MR, Taraseviciene-Stewart L, Rai PR, Badesch DB, Voelkel NF. Autoimmunity and pulmonary hypertension: a perspective. *Eur Respir J* 2005;26:1110-8.
6. 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 -31.
7. Hassoun PM, Mouthon L, Barberà JA, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 30;54(1 Suppl):S10-9.
8. Dorfmueller P, Zarka V, Durand-Gasselín I, et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:534-9.
9. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* 1998; 11:554 -9.
10. MacLean MR, Herve P, Eddahibi S, Adnot S. 5-hydroxytryptamine and the pulmonary circulation: receptors, transporters and relevance to pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol* 2000;131:161- 8.
11. Marecki J, Cool C, Voelkel N, Luciw P, Flores S. Evidence for vascular remodeling in the lungs of macaques infected with simian immunodeficiency virus/HIV NEF recombinant virus. *Chest* 2005; 128:621S-2S.

12. Voelkela N, Coolb C, Floresb S. From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins?. *AIDS* 2008; 22 (suppl 3):S49–S53
13. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, Hernandez-Saavedra D, Serls AE, Bull TM, et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 349:1113–1122.
14. Katano H, Hogaboam CM. Herpesvirus-associated pulmonary hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1485–1486.
15. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet.* 2000;26:81–4. Guías de práctica clínica
16. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1573-619.
17. Authors/Task Force Members, Galiè N, Hoeper MM, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2009 Oct;30(20):2493-537.
18. Langleben D, Archer S, Granton J, et al. Canadian Cardiovascular Society and Canadian Thoracic Society position statement on pulmonary arterial hypertension. *Can J Cardiol.* 2005 Sep;21(11):909-14.
19. 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.
20. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2007;131:1917-1928.
21. Barberà JA, Escribano P, Morales P, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:170-84.
22. Galiè N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58 :523-66.
23. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107:216–223
24. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, et al. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest* 2002; 122:524–527
25. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121:513–518
26. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension: Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479–1486
27. Ommen SR, Nishimura RA, Hurrell DG, et al. Assessment of right atrial pressure with two-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:24–29
28. Murata I, Kihara H, Shinohara S, et al. Echocardiographic evaluation of pulmonary arterial hypertension in patients with progressive systemic sclerosis and related syndromes. *Jpn Circ J* 1992; 56:983–991
29. Hinderliter AL, Willis PW, Barst RJ, et al. Effects of long-term infusion of prostacyclin (epoprostenol) on echocardiographic measures of right ventricular structure and function in primary pulmonary hypertension: Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *Circulation* 1997; 95: 1479–1486
30. Denton CP, Cailles JB, Phillips GD, et al. Comparison of Doppler echocardiography and right heart catheterization to assess pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1997; 36:239–243
31. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000;6:453–458
32. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115:343– 349.
33. 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.
34. Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients: a review of the literature. *Curr HIV Res.* 2009 Nov;7(6):589-96.
35. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS.* 2008 Sep;22 Suppl 3:S55-62.
36. Degano B, Sitbon O, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension and HIV infection. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009 Aug;30(4):440-7
37. Sitbon O, Humbert M, Jais X, loos V, Hamid AH, Parent F, et al. Acute vasodilator responsiveness and long-term response to calcium-channel blockers in different forms of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A210.
38. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus zidovudine and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:143–153.
39. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433–1439.
40. Cea-Calvo L, Escribano Subias P, Tello de Menesses R, Lázaro Salvador M, Gómez Sánchez MA, Delgado Jiménez JF, et al. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:421-5.

41. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004;23:321-6.
42. Aguilar RV, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1846–1850.
43. Schumacher YO, Zdebek A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2001; 15:1747–1748.
44. Alp S, Schlottmann R, Bauer TT, Schmidt WE, Bastian A. Longtime survival with HIV-related pulmonary arterial hypertension:a case report. *AIDS* 2003; 17:1714–1715.
45. Aschmann YZ, Kummer O, Linka A, Wenk M, Azzola A, Bodmer M, Krähenbühl S, Haschke M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sildenafil in a patient treated with human immunodeficiency virus protease inhibitors. *Ther Drug Monit*. 2008 Feb;30(1):130-4.
46. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1212-7.
47. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart*. 2006;92:1164-6.
48. Degano B, Yaïci A, Le Pavec J, Savale L, Jaïs X, Camara B, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009 Jan;33(1):92-8.
49. Galie N, Badesch D, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529–35.
50. Zacà V, Metra M, Danesi R, Lombardi C, Verzura G, Dei Cas L. Successful switch to sitaxsentan in a patient with HIV-related pulmonary arterial hypertension and late intolerance to nonselective endothelin receptor blockade. *Ther Adv Respir Dis*. 2009 Feb;3(1):11-4.
51. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Apr 15;38(8):1178-85.
52. Torre D, Pugliese A. Impact of antiretroviral therapy among HIV-1-infected patients with pulmonary hypertension. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1549–1550.
53. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010 2;24(1):67-75.

Hipertensión portopulmonar

Jakelin Pavia

La hipertensión porto pulmonar se define como la PAPm mayor o igual de 25 mm Hg, asociada con hipertensión portal más enfermedad hepática⁽¹¹⁾. En presencia de una presión en PAOP < 15 mm Hg y una resistencia vascular pulmonar mayor de 3 unidades Wood. El tamizaje se debe hacer con ecocardiograma transtorácico cuando el paciente se encuentre sintomático o se encuentre en valoración para trasplante hepático (evidencia B recomendación 1)^(1-3, 9, 11,12). El ecocardiograma debe ser bidimensional + doppler⁽⁸⁾.

Los niveles plasmáticos de péptido atrial natriurético y el péptido natriurético cerebral se encuentran aumentados en los pacientes con hipertensión porto pulmonar. Sin embargo, la importancia en el diagnóstico o seguimiento no cuentan con evidencia^(8,9) (Figura 6).

Confirmación con cateterismo derecho: es la prueba de oro para la confirmación⁽¹⁾. En estos pacientes generalmente encontramos alto gasto con resistencias pulmonares bajas y resistencias sistémicas bajas com-

paradas con los pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Se deben caracterizar las variables hemodinámicas para establecer un tratamiento y un pronóstico a largo plazo^(1-3, 9,12).

Prueba de vaso reactividad: la recomendación es realizarla con epoprostenol o con óxido nítrico, sin embargo, en pacientes con patología hepática se ha observado una menor respuesta al óxido nítrico, al parecer por la producción permanente del mismo, en estos pacientes, lo cual debe tenerse en cuenta a la hora de cuantificar la respuesta al vasodilatador empleado. La mayoría de autores están de acuerdo en que una disminución del 20% de la resistencia vascular pulmonar o de la presión pulmonar media es significativa, en este caso no tiene importancia el manejo con calcio antagonistas pues en pacientes con hipertensión porto pulmonar se encuentran contraindicados. Un estudio realizado en el Hospital de Barcelona en un pequeño grupo de pacientes, mostró mayor respuesta con el epoprostenol que con el óxido nítrico^(1,2).

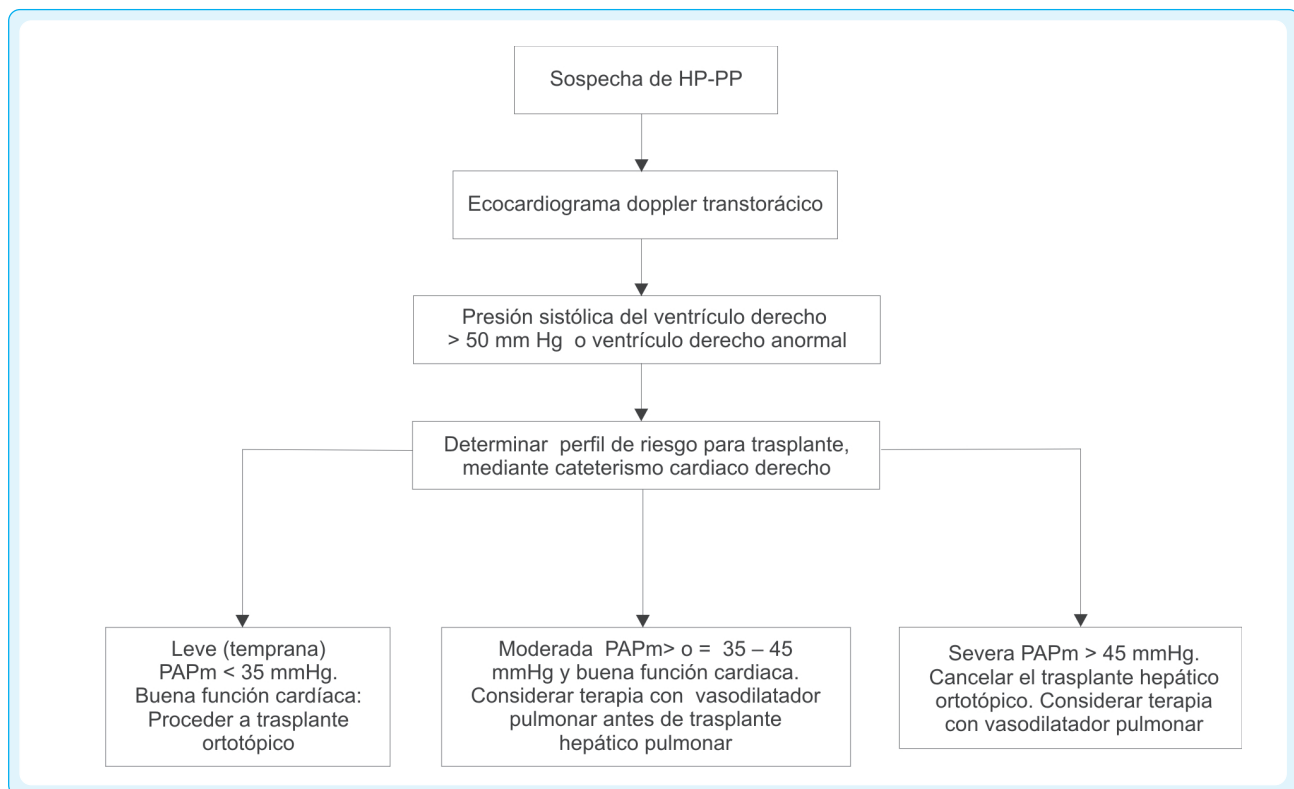


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de la HP- PP.

La presencia de una presión media en la arteria pulmonar > de 35 mm Hg o un resistencia mayor de 3 unidades wood es una contraindicación para el trasplante hepático, pues se ha observado aumento de la mortalidad en el post operatorio ⁽¹⁾.

La severidad se clasifica en:

1. Leve: PAPm 25-35 mm Hg
2. Moderada: PAPm 35-45 mm Hg
3. Severa: PAPm >45 mm Hg

TRATAMIENTO

Farmacológico

1. Betabloqueadores: están contraindicados en pacientes con hipertensión porto pulmonar por su efecto inotrópico negativo ^(2,8). Se evidenció que la suspensión de los betabloqueadores mejoró la tolerancia al ejercicio en pacientes con diagnóstico de hipertensión porto pulmonar de moderada a severa ^(8, 9, 13).

2. Diuréticos: se deben utilizar para controlar la sobrecarga hídrica, el edema y la ascitis ^(2,10), sin embargo, hay que tener en cuenta que si se disminuye el volumen intravascular efectivo también se disminuye la precarga del ventrículo derecho y por lo tanto el gasto empeora ⁽¹⁾. La recomendación es utilizarlos cuidadosamente. No existen estudios controlados.

3. Calcio antagonistas

a. No se recomiendan en pacientes con hipertensión porto pulmonar pues aumentan el gradiente venoso hepático ^(1,8).

4. Anticoagulación

a. Por las alteraciones en los tiempos de coagulación y la función plaquetaria en los pacientes con hipertensión porto pulmonar no se recomienda la anticoagulación en la mayoría de los casos ⁽¹⁾, sin embargo, existe riesgo de trombosis in situ por lo cual cuando el paciente se encuentra en CHILDA sin riesgo de sangrado en las várices esofágicas se recomienda su uso ^(8, 10, 12) (Evidencia C).

5. Glucósidos

a. La digoxina mejora el gasto cardiaco agudamente, no obstante, aumenta la toxicidad asociada a la hipoxemia y a la hipokalemia inducida por los diuréticos ⁽¹⁾.

No hay evidencia en pacientes con diagnóstico de hipertensión porto pulmonar ⁽⁸⁾.

6. Bloqueadores de los canales de calcio

a. No se recomiendan en pacientes con hipertensión portal, ya que pueden incrementar el gradiente de presión venosa hepático ^(1, 8, 9).

7. Nitratos

a. No hay evidencia de mejoría en la hemodinámica pulmonar ⁽¹⁾.

8. Epoprostenol

a. Es un potente vasodilatador sistémico y pulmonar así como inhibidor de la agregación plaquetaria. Solo puede ser administrado por vía endovenosa continua.

No hay estudios aleatorizados en pacientes con hipertensión porto pulmonar.

Los estudios de series de casos hasta 30 meses de seguimiento han mostrado cambios significativos en presión arterial media pulmonar, resistencia vascular pulmonar, gasto cardiaco y caminata de seis minutos ^(1, 2, 8, 9) (Nivel de evidencia IV recomendación C).

No hay evidencia de mejoría en la sobrevida a cinco años al comparar contra placebo en pacientes con hipertensión porto pulmonar, sin tener en cuenta los pacientes que son llevados a trasplante hepático ^(1,8-10).

Puede aumentar la ascitis ya que aumenta la permeabilidad de la membrana peritoneal. Puede empeorar la trombocitopenia y la esplenomegalia.

A largo plazo no se ha observado aumento de la sobrevida a 5 años a no ser que se acompañe del trasplante de hígado, de acuerdo al grado de severidad de la hipertensión pulmonar ^(1,8).

Los pacientes que son llevados a trasplante pueden mejorar de la hipertensión pulmonar y se puede discontinuar el epoprostenol de forma gradual bajo seguimiento estricto ⁽²⁾.

9. Otros análogos de la prostaciclina

a. Iloprost, análogo inhalado de la prostaciclina, se utilizó en un único paciente con mejoría significativa en las medidas hemodinámicas ^(1,8). Estudios en reporte de casos (Nivel de evidencia 4 y recomendación C).

b. Treprostinil, análogo de la prostaciclina para uso subcutáneo, se ha utilizado en algunos estudios para pacientes con hipertensión porto pulmonar mostrando mejoría en la caminata de seis minutos ⁽¹⁾. Estudios de series de casos lo cual genera una recomendación C ⁽⁸⁾.

10. Antagonistas de los receptores de endotelina.

a. Bosentan: es un inhibidor oral dual de los receptores de endotelina. Se ha utilizado en dos estudios aleatorizados. Produjo aumento transitorio de las transaminasas en 14% de los pacientes^(1, 2, 8).

En un estudio publicado en 2005 en *European Respiratory Journal*, realizado en tres centros en Alemania de un grupo de 11 pacientes con cirrosis CHILDA con diagnóstico de hipertensión pulmonar clase funcional III y IV, se demostró mejoría después de un año de tratamiento con bosentan, mejoría en la resistencia vascular pulmonar y la capacidad de ejercicio, medida por la caminata de seis minutos⁽⁴⁾ (Nivel de evidencia 4, Recomendación C).

b. Sitaxsentan: existe un reporte de un caso de hepatitis fatal (1).

c. Ambrisentan: no hay evidencia de su uso en pacientes con hipertensión portopulmonar⁽⁸⁾.

11. Inhibidores de la fosfodiesterasa

a. Sildenafil: es un inhibidor específico de la fosfodiesterasa. El estudio SUPER-1 (Sildenafil Use in pulmonary Arterial Hypertension) aleatorizado doble ciego contra placebo en 278 pacientes con hipertensión pulmonar idiopática y en hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del colágeno, mostró reducción en la presión arterial media pulmonar y la capacidad de ejercicio. Estos resultados se han extrapolado a la población con hipertensión porto pulmonar no hay evidencia clínica⁽⁸⁾.

b. Tadalafil.

12. Terapia combinada

a. Iloprost + sildenafil

Estudios en hipertensión pulmonar clase funcional IV, no controlados. Serie de casos (Recomendación C)^(5, 6, 8).

No farmacológico

1. Oxígeno: se debe utilizar cuando se documente hipoxemia ya que ésta empeora la hipertensión por vasoconstricción hipóxica. Se debe lograr mantener una saturación de oxígeno >90%^(1, 2, 8, 9).

2. Shunt portosistémicos transyugulares intrahepáticos: no tienen indicación en hipertensión porto pulmonar^(1-3, 8).

3. Trasplante hepático: a diferencia de el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión porto pulmonar no es por sí sola una indicación de trasplante hepático.

En pacientes con presión arterial pulmonar media de leve a moderada, el riesgo peri operatorio es bajo, no obstante, cuando la presión arterial media excede 50 mm Hg aumenta la mortalidad peri operatoria casi al 100%^(8,11), por lo tanto, el trasplante no se debe considerar en aquellos pacientes con presión pulmonar arterial media >45 mm Hg. Si la presión arterial pulmonar media está entre 35-45 se debe considerar la terapia vasodilatadora⁽⁸⁾ (Evidencia C)⁽¹²⁾.

PRONÓSTICO

El pronóstico de la hipertensión porto pulmonar está determinado por la severidad de la enfermedad hepática y la función cardiaca. La indicación de tratamiento con medicamentos específicos para hipertensión pulmonar permanece sin evidencia clara. Se requieren estudios aleatorizados y controlados prospectivos⁽⁷⁾.

REFERENCIAS

- Rodríguez Roisin R, Krowka MJ, Hervé Ph, Fallon MB. Pulmonary –Hepatic vascular disorder (PHD).ERS TASK FORCE. *Eur Respir J* 2004; 24: 861-80.
- Galié N., Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2004; 25: 2243-78
- A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
- Hoepfer M, Halank M, Marx C, Hoeffken G., Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25: 502-8.
- Hossein AG, Rose F, Shermuly F, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, 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.
- Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B, et al. Effect of Inhaled Iloprost Plus Oral Sildenafil in Patients With Primary Pulmonary Hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218-22.
- Le Pavec J, Souza R, Herve P, Lebrec D, Savale L, Tcherakian C, et al. Portopulmonary Hypertension. Survival and Prognostic Factors. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 637-43.
- Halank M, Ewert R, Seyfarth HJ, Hoeffken G. Portopulmonary Hypertension. Review. *J Gastroenterol* 2006; 41: 837-47.
- Krowka MJ. Evolving Dilemmas and Management of Portopulmonary Hypertension. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 265-72

10. Swanson KL, Krowka M. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. Review. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2008; 75: 121-33.
11. Krowka M. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Implications for Liver Transplantation. Clin Chest Med 2005; 26: 587-97.
12. European Society of Cardiology and European Respiratory Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 2493-537.
13. Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonau G, et al. Deleterious effect of beta blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. Gastroenterology 2006; 130: 120-6.

Pronóstico

Dario Londoño

La HP se ha relacionado con pobre pronóstico y con deterioro de la calidad de vida de las personas; sin embargo, existen muchos factores que pueden modificar su pronóstico, por lo que se ha decidido iniciar analizando los factores posiblemente relacionados, para luego definir un pronóstico en esta enfermedad tan diversa.

Se realizó una búsqueda HP y sobrevida, en PUBMED, donde se obtuvieron 911 artículos, se realizó un filtro para estudios sólo en humanos y mayores de 13 años, quedando 581 artículos y luego se limitó la búsqueda en los últimos 5 años, quedando sólo 225 artículos; se revisaron los resúmenes de todos ellos, quedando así 47 artículos, los que realmente tenían que ver con HP y sobrevida.

Se ha decidido realizar una descripción inicial de los factores de riesgo para poder hacer un enfoque, como se realiza con la historia clínica, para después poder definir de una manera clara el pronóstico que se espera. Dentro de los diferentes factores estudiados se encuentran los siguientes:

1. Demográficos

La edad, el sexo o el tiempo de inicio de los síntomas, no son claramente relacionados con la mortalidad. El registro de NIH y el de Israel no demostraron que la edad fuera un factor pronóstico, pero en una serie de casos de la India, encontraron que los pacientes más jóvenes tenían peor pronóstico; el diagnóstico tardío se encontró relacionado con mal pronóstico en el registro israelí, pero no el del NIH⁽¹⁻³⁾. Por otro lado, en un estudio de pacientes con HP y esclerosis sistémica progresiva, se demostró que los hombres y los pacientes más jóvenes tenían peor pronóstico que las mujeres y los mayores⁽⁴⁾. Los sujetos que son afro-americanos o asiáticos tienen peor pronóstico, pues se aumenta la probabilidad de muerte⁽⁵⁾.

2. Patologías asociadas

a. La HP es una causa importante de mortalidad en pacientes con esclerosis sistémica sola o asociada a la enfermedad pulmonar intersticial (EPID); en 59 pacientes (39 con HP y 20 con HP y EPID), reciben tratamiento con inhibidores de endotelina, con seguimiento por 4,4 años, el pronóstico fue peor si se aso-

ció EPID a la HP (82%, 46% y 39% al año, dos y tres años respectivamente vs 87%, 79% y 64%). Esta aseveración esta sustentada en otros estudios como en el registro británico de HP^(6,7).

b. En el caso de los pacientes con HAP asociado a infección por VIH, es controvertido el resultado; en el estudio prospectivo nacional francés y de la cohorte suiza de VIH, estudiaron la prevalencia de HP en VIH y los efectos de la terapia HAART en un seguimiento prolongado. En este estudio, no se logró demostrar que la terapia afectara la mortalidad, ni el curso de la HP. Lo que sí fue evidente fue la disminución en el número de casos nuevos de HP y se realizó una búsqueda más temprana de los casos⁽⁸⁾.

c. La persistencia de HP luego de endarterectomía en pacientes con HP por tromboembolismo crónico es reconocido como factor de mal pronóstico. Se han realizado estudios de prueba, para determinar si la reactividad vascular con óxido nítrico puede demostrar cuales tienen mejor pronóstico. De los 103 pacientes incluidos en este estudio, 77% mostraron algún grado de reactividad y el tener respuesta de disminución de 10 mmHg es un predictor de mayor sobrevida⁽⁹⁾.

d. En pacientes con hipertensión porto-pulmonar, se ha obtenido que la severidad de la cirrosis y la función cardíaca son los principales factores pronósticos⁽¹⁰⁾.

e. En pacientes con enfermedad cardíaca congénita, se obtiene información del registro CONCOR (CONgenital CORvitia national registry for adults with congenital heart disease), que corresponde a 7.414 pacientes con enfermedad cardíaca congénita que llegan a ser adultos. En este registro se documenta que las mujeres tienen 33% más riesgo de HP que los hombres (odds ratio [OR]=1.33; 95% CI, 1.07 a 1.65; P=0.01), pero no existen diferencias en mortalidad entre géneros⁽¹¹⁾.

f. La mujeres embarazadas que sufren HP vs las mujeres embarazadas sin HP tienen diferencias importantes en mortalidad fetal (OR 2.3 IC 95%: 2.1 ± 2.6) neonatal (OR 2.3 IC 95%: 2.0 ± 2.7) y materna (OR 4.8 IC 95%: 3.1 ± 7.6) intrahospitalaria. La mayor complicaciones maternas son ECV (OR 5.3 IC 95%: 3.7 ± 7.5); falla renal, (OR 6.0 IC95%: 4.4 ± 8.1); edema pulmonar, (OR 5.2, IC 95%: 3.9 ± 6.7); preeclampsia severa, (OR 2.7 IC 95%: 2.5 ± 2.9); y

abrupción de placenta (OR 2.1, IC 95%: 2.0 ± 2.3). La morbilidad neonatal esta incrementada por restricciones del crecimiento, (OR 4.9 IC 95%: 4.7 ± 5.2); prematuridad, (OR 3.2, IC 95%: 3.1 ± 3.3); bajo peso al nacer, (OR 5.4, IC 95%: 5.2 ± 5.5); muy bajo peso al nacer, (OR 6.5, IC 95%: 6.2 ± 6.8); y síndrome de dificultad respiratoria, (OR 4.0, IC 95%: 3.8 ± 4.2) ⁽¹²⁾.

g. En los pacientes con Eisenmenger se ha mostrado que la clase funcional, los signos de falla cardiaca o la historia de arritmias, así como la duración del QRS y el intervalo QT y bajos niveles de albumina y potasio, son de mal pronóstico en este estudio de casos y controles ⁽¹³⁾.

3. Clase funcional

Pacientes con clase funcional III y IV tienen peor pronóstico que aquellos en clase funcional I o II ^(1,14-16); en el registro NIH se observó que la sobrevida en pacientes con clase funcional I o II fue cercana a los seis años, comparado con 2,5 años en pacientes con CF III y 6 meses en pacientes con CF IV. En pacientes que reciben epoprostenol se realizó un estudio retrospectivo y se demostró que la sobrevida en pacientes con CF IV fue de 47% y 27% a los 3 y 5 años respectivamente y en los pacientes en CF III la sobrevida fue mayor con valores de 81% y 79% a los 3 y 5 años, respectivamente ^(17,18). De otro lado, la persistencia de estabilidad de la CF, luego de tres meses de tratamiento con epoprostenol, es de mal pronóstico. Los pacientes con HP y esclerosis sistémica, con clases funcional III y IV, tienen peor pronóstico ⁽⁴⁾. Los pacientes con HAPI con clase funcional I tienen 12.6 veces mas probabilidad de tener respuesta y mas larga sobrevida ⁽¹⁹⁾.

4. Apoyos diagnósticos no invasivos:

a. Radiológicos: la radiografía de tórax y el TAC de tórax no han sido evaluados como factores.

b. Biomarcadores: los biomarcadores mas evaluados como factores pronósticos han sido el péptido natriuretico, los niveles de catecolaminas, el ácido úrico y el factor de von Willebrand, la función renal y la hiponatremia.

i. Se ha logrado demostrar en varios estudios la efectividad del péptido natrurético como marcador pronóstico ⁽²⁰⁻²⁶⁾ y, además, se ha visto que la disminución de sus niveles se relaciona con reducción de la resistencia pulmonar total y de la presión de final de diástole del ventrículo derecho.

ii. No se ha logrado mostrar que la norepinefrina sea un buen factor pronóstico ^(27,28).

iii. Los niveles de ácido úrico se correlacionan, de manera directa, con la clase funcional, con el índice cardiaco, la resistencia pulmonar total, VO₂ y con la sobrevida, de una manera inversa ^(27,29); esto también se ha documentado en pacientes con HP y esclerosis sistémica ⁽³⁰⁾.

iv. El factor de von Willebrand se encuentra elevado en pacientes con HTP y ha mostrado ser un factor pronóstico, solamente en un estudio comparativo contra sujetos sanos ^(31,32).

v. La función renal deteriorada se asocia a mayor mortalidad en HTP, por mala función hemodinámica ⁽³³⁾. La presencia de hiponatremia está relacionada con la presencia de falla cardiaca derecha y con mal pronóstico ⁽³⁴⁾.

c. Estudios cardiológicos: respecto al electrocardiograma, al parecer los cambios que se presentan con hipertrofia ventricular izquierda y crecimiento de la aurícula derecha están relacionados con mayor probabilidad de muerte ⁽¹⁶⁾. En la ecocardiografía, la magnitud del derrame pericardico ha mostrado ser un factor pronóstico importante ^(35,36) y se correlaciona con dilatación auricular derecha y desviación del septum, que favorece el aumento de la presión arterial pulmonar ⁽³⁷⁾; asociado a lo anterior, la presencia de taquicardia y disminución del índice del ventrículo derecho (división de la suma de los intervalos isovolumétricos por el tiempo de eyección) están relacionados, claramente, con el pronóstico ^(35,38) y es importante anotar que la estimación de la presión sistólica pulmonar no se ha relacionado como factor pronóstico. La medición de la capacitancia vascular pulmonar (PVCAP) definida como presión volume/pul. PVCAP es derivada usando la velocidad de regurgitación sistólica tricuspídea y la velocidad de regurgitación pulmonar al final de la diástole, la modificación de la ecuación de Bernoulli fue usada para calcular la presión diastólica y sistólica arterial pulmonar. Esta evaluación demostró ser un valor predictivo de mortalidad ⁽³⁹⁾. La presencia de aumento de la regurgitación tricuspídea se ha demostrado como factor de mal pronóstico en HP ⁽⁴⁰⁾. La determinación de la función ventricular derecha, por ecocardiografía o por métodos de ventriculografía de radioisótopos, ha mostrado que al disminuir es de mal pronóstico ⁽⁴¹⁾.

d. Evaluación funcional pulmonar: pacientes con curva de equivalente CO₂ (VECO₂) menor a 48, VO₂ pico > 13,2 mL/kg/min, delta O₂ latido > 3,3 mL/min, o una caminata de 6 minutos > 399 m tienen una sobrevida acumulativa mucho mayor que aquellos que no tienen estos parámetros (P < 0,05) ⁽⁴²⁾. La hipocapnia en reposo y durante el ejercicio se correlaciona con un bajo gasto cardiaco, con un oxígeno pico bajo y con

una reducción de la ventilación efectiva ($\text{PaCO}_2 < 4,25$ kPa) es un marcador independiente de mortalidad ⁽⁴³⁾.

5. Tratamientos

a. Cuando los pacientes presentan descompensación y son hospitalizados, reciben varios medicamentos, dentro de ellos dobutamina; se ha demostrado que en pacientes con descompensación de la falla cardíaca derecha se debía usar iloprost vs dobutamina. También se ha demostrado que los pacientes que reciben dobutamina tienen más mortalidad respecto a aquellos que no la reciben durante la hospitalización (60 vs. 18%, $p=0.001$) ⁽⁴⁴⁾.

b. En 169 pacientes con HP tratada en primera línea con bosentan, la sobrevida a uno y dos años fue de 96% y 89% respectivamente, vs la sobrevida estimada de 69% y 57%; en un segundo grupo de pacientes ⁽⁵⁰⁾ que tienen HP y esclerosis sistémica la sobrevida al año, dos y tres años fue de 82%, 67% y 64%, respectivamente vs 45%, 35% y 28%, de acuerdo al registro de datos de pacientes no tratados. En un tercer grupo de 139 pacientes con clase funcional III, la sobrevida al año y los dos años fue de 97% y 91%, respectivamente vs. 91% y 84%, de acuerdo a la cohorte histórica de pacientes tratados con epoprostenol en cinco centros ⁽⁴⁵⁾.

c. El uso de epoprostenol ha mostrado mejoría de la sobrevida, como se puede observar en el estudio de seguimiento de los pacientes que habían sido incluidos en experimentos clínicos con esta sustancia, en el cual se demostró que la sobrevida fue de 87%, 72% (2 años), 63% (3 años) y 54% (5 años) vs 77% (un año), 52% (2 años), 41% (3 años) y 27% (5 años) de acuerdo a los datos obtenidos en el registro de NIH, lo cual da un HR: 2.9 IC 95%;1.0 a 8.0 ⁽⁴⁶⁾. También se ha demostrado, recientemente, en una serie de pacientes de un mismo centro que la sobrevida ha aumentado respecto a su corte histórica ⁽⁴⁷⁾.

d. El uso de warfarina se asocia con mejor pronóstico; se ha logrado demostrar en tres estudios que mejora la sobrevida: dos de ellos en pacientes con HAPI ^(48,49) y uno en HAP asociada al uso de anorexígenos ⁽⁵⁰⁾.

e. Los bloqueadores de los canales de calcio han demostrado mejorar la sobrevida en pacientes muy seleccionados, especialmente en aquellos en los que se logró demostrar respuesta aguda durante el cateterismo cardíaco.

f. De acuerdo al meta-análisis de Galie ⁽⁵¹⁾, el uso de medicamentos mejora la sobrevida, pero al revisar cada una de las alternativas por separado, no hay aumento estadísticamente significativo en la sobrevida; lo cual esta en contravía con lo escrito previamente, pero si tenemos en cuenta que es mejor la evidencia de un meta-análisis deberíamos aceptar esta conclusión.

La sobrevida de la HAPI según el registro de NIH de 1985 era de 68%, 48% y 34% para un año, tres años y cinco años, respectivamente ⁽¹⁾.

La incidencia de nuevos casos de HAPI es reportada en 1 a 2 por 1,000,000 de población. En los últimos 5 años la sobrevida ha mejorado de 30% a 60% en Japón. Las estimaciones de prevalencia actuales son de 10 a 20 por 1,000,000. La sobrevida a 4 años de los pacientes con HAPI, en la actualidad, es de 91% en los últimos 4 años, comparado con 74% que era la sobrevida a los 5 años en los últimos 8 años ⁽⁵²⁾.

La baja estimación de prevalencia e incidencia en Francia fue de 15 casos/millón de habitantes adultos y de 2,4 casos/millón de habitantes adultos por año. En la cohorte incidente por año, la sobrevida estuvo en 88% ⁽⁵³⁾.

De acuerdo a la etiología de la HAP, la sobrevida es diferente, como se resumen en la tabla 18.

Tabla 18. Sobrevida según la etiología de la HAP.

Diagnóstico	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Enfermedad cardíaca congénita	0,92	0,885	0,77		0,77
Enfermedad autoinmunes	0,67	0,405	0,37		
VIH	0,58	0,39	0,21		
HAPI	0,79	0,66	0,59		0,48
Porto-pulmonar			0,64		

RECOMENDACIONES

1. Los pacientes jóvenes, afroamericanos y asiáticos tienen peor pronóstico (Nivel 2A y Recomendación B).
2. El uso de medicamentos para el manejo de la HP está claramente asociado con mejoría de la sobrevida, sin tener claro cuál de las diferentes opciones es más efectiva para tener un mejor desenlace (Nivel 1A y Recomendación A).
3. La sobrevida de los pacientes con HP asociada a diferentes patologías no se puede considerar que es igual entre ellos y a la de los pacientes con HAPi (Nivel 1B y Recomendación A).
4. Dentro de los pacientes con HAP el pronóstico no se puede considerar igual, pues dependerá de la patología con la que esté asociada (Nivel 1B y Recomendación A).
5. Los pacientes en clase funcional III y IV tienen peor pronóstico, que aquellos en clase funcional I y II (Nivel 1B y Recomendación A).
6. El uso del péptido natriurético como marcador pronóstico, es adecuado para el seguimiento de la terapia (Nivel 1B y Recomendación A).
7. La presencia de derrame pericardico, así como la presencia de desviación del septum interventricular en el ecocardiograma, se relaciona con mal pronóstico (Nivel 1B y Recomendación A).

REFERENCIAS

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-49.
2. Rajasekhar D, Balakrishnan KG, Venkitachalam CG, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and prognostic factors. *Indian Heart J* 1994; 46: 165-70.
3. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119:1801-6.
4. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(2): 151-7.
5. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, et al. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 2005; 95(2): 199-203.
6. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 569-77.
7. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapic F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(2): 151-7.
8. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. 1: *AIDS* 2008; 22 (Suppl 3): S35-40.
9. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Koliqi R, Bonderman D, Jakowitsch J, Klepetko W, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation* 2009; 119(2): 298-305.
10. Le Pavec J, Souza R, Herve P, et al. Portopulmonary hypertension: survival and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 15;178(6):637-43.
11. Verheugt CL, Uiterwaal CSPM, van der Velde ET, et al. Gender and outcome in adult congenital heart disease. *Circulation*. 2008; 118(1): 26-32.
12. Gilbert, WM, Young, AL, Danielsen, B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: a population-based study. *J Reprod Med* 2007; 52(11): 1046-51.
13. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006; 27(14): 1737-42.
14. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-7.
15. Appelbaum L, Yigla M, Bendayan D, et al. Primary pulmonary hypertension in Israel: a national survey. *Chest* 2001; 119: 1801-6.
16. Bossone E, Paciocco G, Iarussi D, et al. The prognostic role of the ECG in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121: 513-8.
17. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
18. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-82.
19. Herrera, EL, Zarate, JS, Solano, JF, et al. Clinical-hemodynamic correlation of the NYHA/WHO system in idiopathic pulmonary artery hypertension. Clinical, therapeutic and long-term prognosis implications *Arch Cardiol Mex*. 2008; 78(2): 148-61.
20. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-70.
21. Song JW, Song JK, Kin DS. Echocardiography and brain natriuretic peptide as prognostic indicators in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2009; 103(2): 180-6
22. Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27(12): 1485-94.
23. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension *Chest* 2007; 131(2): 402-9.
24. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98(4): 525-9.

25. Fijalkowska A, Kurzyna M, Torbicki A, et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129(5): 1313-21.
26. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Characterization of brain natriuretic peptide in long-term follow-up of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128(4): 2368-74.
27. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
28. Mentzer RM, Rubio R, Berne RM. Release of adenosine by hypoxic canine lung tissue and its possible role in pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1975; 229: 1625-31.
29. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 487-92.
30. Njaman W, Iesaki T, Iwama Y, et al. Serum uric Acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease *Int Heart J* 2007; 48(4): 523-32.
31. Lopes AA, Maeda NY, Goncalves RC, et al. Endothelial cell dysfunction correlates differentially with survival in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2000; 139: 618-23.
32. Kawut, SM, Horn, EM, Berekashvili, KK, et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension *Chest* 2005; 128(4): 2355-62.
33. Shah, SJ, Thenappan, T, Rich, S, et al. Association of serum creatinine with abnormal hemodynamics and mortality in pulmonary arterial hypertension *Circulation* 2008; 117(19): 2475-83.
34. Forfia, PR, Mathai, SC, Fisher, MR, et al. Hyponatremia predicts right heart failure and poor survival in pulmonary arterial hypertension *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(12): 1364-9.
35. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1214-9.
36. Eysmann SB, Palevsky HI, Reichek N, et al. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1989; 80: 353-60.
37. Hinderliter AL, Willis PW 4th, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. PPH Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84:481-484,A10.
38. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. 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.
39. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, McGoon MD. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006; 19(8): 1045-50.
40. Behm CZ, Nath J, Foster E. Clinical correlates and mortality of hemodynamically significant tricuspid regurgitation. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(5): 784-9.
41. Kawut, SM, Al-Naamani, N, Agerstrand, C, et al. Determinants of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 135(3): 752-9.
42. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, Boonstra A, et al. Exercise testing to estimate survival in pulmonary hypertension. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40(10): 1725-32.
43. Hoeper, MM, Pletz, MW, Golpon, H, Welte, T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29(5): 944-50.
44. Kurzyna M, Zy³kowska J, Fija³kowska A, Florczyk M, Wieteska M, Kacprzak A, Burakowski J, Szturmowicz M, Wawrzyńska L, Torbicki A. Characteristics and prognosis of patients with decompensated right ventricular failure during the course of pulmonary hypertension. *Kardiol Pol.* 2008; 66(10): 1033-9; discussion 1040-1.
45. McLaughlin VV. Survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with first-line bosentan. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(Suppl 3): 10-5.
46. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409-15.
47. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-8.
48. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70:580-7.
49. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 27: 76-81.
50. Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997; 112: 714-21.
51. Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
52. Satoh T. Epidemiology, diagnostic criteria, prognosis of pulmonary arterial hypertension with qualification criteria for the obstinate disease in Japan. *Nippon Rinsho* 2008; 66(11): 2063-70.
53. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9): 1023-30.

Centros de referencia para diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Rubén Duenas, Héctor Ortega J.

La creación de centros de referencia para mejorar la atención de pacientes con hipertensión pulmonar, buscando una óptima utilización de los recursos, en particular de aquellos pertenecientes al grupo I, hipertensión arterial pulmonar y al grupo IV, relacionada con tromboembolismo pulmonar crónico (Tabla 1), es una recomendación compartida por la mayoría de las guías de atención para esta enfermedad. La justificación para ello tiene que ver con características particulares de la entidad que señalan la conveniencia de concentrar la atención de los pacientes en centros de tercero y cuarto nivel de complejidad, con unidades de referencia, que estudien correctamente a los pacientes, formulen los tratamientos específicos de alto costo, apoyen en su seguimiento y coordinen las acciones dependientes de los niveles I y II de atención básica.

Como consideración inicial, vale la pena señalar que la hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad poco prevalente. En nuestro país desconocemos el comportamiento epidemiológico de la enfermedad, pero a nivel internacional se estima que la incidencia para los grupos I y IV podría estar entre 15 y 20 casos por millón de habitantes por año, lo que correspondería, asumiendo una población de 45 millones de habitantes en Colombia a 675 a 900 personas por año. Es pues, una enfermedad rara, cuyo diagnóstico y manejo requiere de una compleja infraestructura, disponible sólo en centros de tercero y cuarto nivel, con un recurso humano que cuente con el conocimiento y la experiencia para afrontar una entidad que reviste enorme gravedad, con una muy alta mortalidad y alrededor de la cual se está verificando una intensa actividad de investigación, que obliga a estar al día en la información permanentemente generada. La supervivencia a tres años de la enfermedad más representativa de este grupo, la hipertensión pulmonar idiopática (HAPI), es de 47% sin tratamiento, frente a 70% que se ha logrado con la utilización de medicamentos de última generación. Concentrar la atención de pacientes, con estas características, en centros de referencia permite optimizar la utilización de recursos y alcanzar el nivel de actividad que garantiza la suficiente experiencia para un óptimo desempeño en la atención de los pacientes.

La mayoría de los fármacos actualmente utilizados en el tratamiento de estos pacientes: sildenafil, bloqueadores de receptores de endotelina (bosentán,

sitaxentan, ambrisentan), prostanoides (epoprostenol, lloprost, trepostinil), son medicamentos de alto costo (entre 2 y 15 millones de pesos mensuales, para uso a largo plazo). Por ello, creemos que para garantizar un uso racional de tales tratamientos, su formulación debe depender directamente o ser supervisada por centros de referencia, que garanticen una decisión rigurosamente fundamentada, que atienda estrictamente a una relación costo, beneficio y controle de manera protocolizada los resultados del tratamiento.

Finalmente, la concentración de casos en centros de referencia nos permitirá tener un registro nacional sobre la epidemiología de la enfermedad, que servirá como base para ajustar las políticas dirigidas a una mejor atención de estos enfermos, con la utilización racional de los recursos sanitarios, además de desarrollar líneas de investigación en este campo y participar en ensayos clínicos multicéntricos con otros centros de referencia en el mundo, permitiendo el acceso de los pacientes a tratamientos de última generación antes de su comercialización.

Teniendo en cuenta las recomendaciones internacionales ajustadas a nuestra realidad, los requisitos que debe cumplir un centro para ofrecer una unidad de referencia de hipertensión pulmonar son:

Recursos humanos

1. Una unidad de referencia debe tener mínimo dos médicos (neumólogos y/o cardiólogos), con conocimiento y experiencia demostrable en el diagnóstico y manejo de la HAP.
2. Una enfermera vinculada a la unidad de hipertensión pulmonar, con conocimiento en el manejo de pacientes con esta enfermedad y en el uso de los diferentes dispositivos para la preparación y administración de medicamentos (nebulizadores y bombas de infusión, para administración subcutánea o intravenosa de medicamentos).
3. Personal de apoyo administrativo para la coordinación de la atención de los pacientes.

Calidad asistencial

Las unidades de referencia deben tener guías protocolizadas sobre todas las actividades diagnósticas, asistenciales y de tratamiento y aplicar

indicadores de resultados, de manera sistemática, con el fin de disminuir la variabilidad en la práctica clínica, mejorar la coordinación entre los miembros del grupo y optimizar la calidad de la información y el análisis de costos. Toda la información obtenida debe estar sistematizada, en bases de datos, que permitan su análisis periódico.

Los protocolos diagnósticos indispensables son:

1. El estudio hemodinámico y la prueba de vasorreactividad pulmonar aguda.
2. Las pruebas de función pulmonar: curva flujo volumen, volúmenes pulmonares, difusión de monóxido de carbono, gases arteriales y test de ejercicio cardiopulmonar.
3. Prueba de caminata de 6 minutos.
4. Ecocardiografía transtorácica y transesofágica.
5. AngioTAC de tórax y TAC de tórax de alta resolución.
6. Gamagrafía ventilación-perfusión pulmonar.
7. Resonancia nuclear magnética para estudio de la circulación pulmonar y la función cardíaca.

Los procedimientos terapéuticos que deben estar protocolizados son:

1. Indicaciones de los medicamentos y secuencia, de acuerdo a resultados, para la formulación de terapia combinada.
2. Implantación de catéter de Hickman, septostomía auricular, trasplante pulmonar y tromboendarterectomía.

Se debe contar mínimo con las siguientes unidades de apoyo diagnóstico y terapéutico:

1. Laboratorio de función pulmonar con espirómetro, volúmenes pulmonares y difusión de CO (DLCO).
2. Servicio de radiología con capacidad para realizar tomografía de alta resolución y angiotomografía, resonancia magnética nuclear de circulación pulmonar y cardíaca.
3. Medicina nuclear.
4. Servicio de ecocardiografía.
5. Servicio de hemodinamia.
6. Unidad de cuidado intensivo.
7. Hospitalización de neumología y cardiología.

8. Servicio de medicina interna, reumatología, hematología, infectología

Se debe tener, además, el apoyo de las siguientes unidades (no obligatoriamente en la misma institución):

1. Clínicas del sueño con polisomnografía.
2. Hemodinámica hepática.
3. Trasplante pulmón, corazón e hígado.

Relación de los centros de referencia con los centros de atención primaria e intermedia

Habitualmente el diagnóstico inicial de sospecha de Hipertensión pulmonar lo establecen médicos especialistas de las áreas de medicina interna, cardiología, neumología y reumatología. La indicación de remisión a un centro de referencia estará definida por la necesidad de tratamiento farmacológico, con medicamentos vasodilatadores o agentes de última generación como inhibidores de fosfodiesterasa 5, bloqueadores de receptores de endotelina o prostanoides.

Una vez, el paciente es evaluado en un centro de referencia, debe ser nuevamente contra-remitido a su sitio de origen con un resumen de la evaluación, las recomendaciones terapéuticas, los parámetros básicos de seguimiento, signos de alarma, teléfono o correo electrónico para comunicación inmediata con el centro de referencia y control regular en los centros de referencia cada 3-6 meses.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. National pulmonary hipertensión centres of the U.K and Ireland. Consensus statement on the management of pulmonary hypertension in clinical practice in the U.K and Ireland. Thorax 2008; 63 (Suppl): 1-41.
2. Barbera JA, Escribano P, Morales P, et al. Documento de consenso elaborado por la sociedad Espanola de Neumología y cirugía torácica (SEPAR) y la Sociedad Espanola de Cardiología (SEC). Arch Bronconeumol 2008; 44: 87-99.
3. Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guías de practica clinica sobre el diagnostico y tratamiento de la Hipertension Pulmonar. Rev Esp Cardiol 2005; 58: 523-66.
4. ACCP. Diagnosis and Management of pulmonary arterial hipertensión. ACCP evidence based clinical practice guidelines. Chest 2004; 126: S1-S92.
5. Badesch DB, Abman SH, Simmoneau G, Rubin LJ, et al. Medical therapy for pulmonary hypertension. Update ACCP evidence based clinical practice guidelines. Chest 2007; 131: 1917-28.
6. Task Force members. Guidelines on diagnostic and treatment of pulmonary artery hypertension. The Task force on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension of the European society of Cardiology. The European Society of Cardiology. Elsevier Ltd 2004. 09. 14.

Guías para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar

Documento de Consenso

Glosario

5-HTT	Cinco hidroxitriptamina
6MWT	Prueba de caminata de seis minutos
AAF	Anticuerpos antifosfolípido
AD	Aurícula derecha
AMPc	Adenosin mono fosfato cíclico
APP	Arteria pulmonar principal
AR	Artritis reumatoide
ARE	Antagonista de receptor de endotelina
ARES	Antagonistas receptores de endotelina
BMPR	Receptor de la proteína morfo genética del hueso
BNP	Péptido natriurético cerebral
BPAP	Presión positiva de la vía aérea bifásica
Ca	Calcio
CaO ₂	Contenido arterial de oxígeno
CAP	Catéter de arteria pulmonar
CF	Clase funcional
CIA	Comunicación interauricular
CIV	Comunicación interventricular
CPAP	Presión positiva continua de la vía aérea
CPT	Capacidad pulmonar total
CREST	Calcinosis, Raynaud, esófago, esclerodactilia, telangiectasia
CTD	Cateterismo derecho
CVF	Capacidad vital forzada
CvO ₂	Contenido venoso de oxígeno en sangre venosa mixta
DC	Dopler de onda continua
DLCO	Capacidad de difusión de monóxido de carbono
DP	Dopler pulsado
DPM	Dermatopoliomiositis
ECA	Ensayo clínico aleatorio
ECG	Electrocardiograma
ECMO	Oxigenador de membrana extracorpórea
Eco TE	Ecocardiograma transesofágico
Eco TT	Ecocardiograma transtorácico
EMTC	Enfermedad mixta del tejido conectivo
EPID	Enfermedad pulmonar intersticial difusa
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ES	Esclerosis sistémica
ET	Endotelina

ET-1	Endotelina 1
ET-A	Receptores de endotelina A
ET-B	Receptores de endotelina B
ETC	Enfermedad del tejido conectivo
EPVO	Enfermedad veno oclusiva pulmonar
FC	Frecuencia cardíaca
FCT-B	Factor de crecimiento transformante B
FEVD	Fracción de eyección del ventrículo derecho
FVD	Falla ventricular derecha
GMP	Guanilil mono fosfato cíclico
GPRT	Gradiente pico de regurgitación tricúspide
GTP	Guanilil trifosfato
GTP	Gradiente de presión tras pulmonar
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
Hb	Hemoglobina
HC	Historia clínica
HCP	Enfermedad hemangio capilar
HP	Hipertensión pulmonar
HPTEC	Hipertensión pulmonar trombo embólica crónica
IAM	Infarto agudo del miocardio
IC	Índice cardíaco
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IECAS	Inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IRC	Insuficiencia renal crónica
IRVP	Índice de resistencia vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistencia vascular sistémica
ITV	Integral tiempo velocidad
IV	Endovenoso
IVFDVD	Índice de volumen de fin de diástole del ventrículo derecho
IVS	Índice de volumen sistólico
LES	Lupus eritematoso sistémico
LPA	Lesión pulmonar aguda
NOS	Óxido nítrico sintetasa
NT-Pro BNP	Pro hormona N terminal del péptido natriurético cerebral
NYHA	Asociación de cardiología de New York
OMS	Organización Mundial de la salud
ON	Oxido nítrico
P(A-a)O ₂	Diferencia alveolo arterial de oxígeno
PA	Presión arterial
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PAOP	Presión de oclusión de la arterial pulmonar
PAP	Presión arteria pulmonar
PAPm	Presión media de la arteria pulmonar
PAS	Presión arterial sistólica

PDE-5	Fosfodiesterasa 5
PEEP	Presión positiva del final de la espiración
PFP	Pruebas de función pulmonar
PPE	Periodo pre eyectivo
PSVD	Presión sistólica ventricular derecha
PVY	Presión venosa yugular
QT	Gasto cardiaco
RMF	Resonancia magnética funcional
RT	Regurgitación tricúspide
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RVS	Resistencia vascular sistémica
RX	Radiografía
SA	Septostomía auricular
SAHS	Síndrome de apnea hipopnea del sueño
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SpO2	Saturación de oxígeno
SRDA	Síndrome de dificultad respiratoria del adulto
SS	Síndrome de Sjögren
TA	Tiempo de aceleración
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución
TAPSE	Excursión sistólica del plano anular de la tricúspide
TARAE	Terapia anti retroviral altamente efectiva
TC	Tomografía computada
TEP	Trombo embolismo pulmonar
TEPCR	Trombo embolismo pulmonar crónico recurrente
TFH	Prueba de función hepática
UCI	Unidad de cuidado intensivo
US	Ultrasonido
UW	Unidades Wood
V/Q	Ventilación /Perfusión
VCI	Vena cava inferior
VD	Ventrículo derecho
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VI	Ventrículo izquierdo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VO2	Consumo de oxígeno
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo
VRT	Velocidad de regurgitación tricúspide
VRT	Velocidad de regurgitación tricúspide
VS	Volumen sistólico

