

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

Carlos Vilariño Pombo.

Adolfo Balóira Villar.

Sección de Neumología. Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Correspondencia:

Carlos Vilariño. c_vilarino@yahoo.es

Resumen

La característica principal de la circulación pulmonar es que ofrece una muy baja resistencia al flujo sanguíneo. En condiciones normales, el valor de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) oscila entre 8 y 20 mmHg, aproximadamente una quinta parte de la presión media de las arterias sistémicas. Se considera que existe hipertensión pulmonar (HP) cuando el valor de la PAPm supera los 25 mmHg en reposo o los 30 mmHg durante el esfuerzo¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha auspiciado varios simposios internacionales de expertos con el objetivo de actualizar el conocimiento y unificar los criterios diagnósticos y terapéuticos en la HP. El último se celebró en Venecia en el año 2003 y estableció una nueva clasificación de la enfermedad, modificando ligeramente la anterior de 1998 (Tabla 1)².

En el tercer grupo se contemplan las enfermedades respiratorias como causantes de HP, entre ellas están las enfermedades intersticiales (Tabla 2). En la actualidad, se reconocen más de 160 causas diferentes de enfermedad intersticial, aunque en la práctica clínica diaria sólo en un tercio de los casos es posible identificar el agente causal. Estas entidades podrían definirse como procesos inflamatorios crónicos con fibrosis progresiva que afectan, fundamentalmente, al espacio intersticial pulmonar y a las paredes alveolares. Estas enfermedades pueden producir, en algunos casos, hipertensión arterial pulmonar (precapilar); es lo que se conoce como “cor pulmonale”. Algunos autores consideran que, en patología respiratoria, existe HP cuando la PAPm es superior a 20 mmHg en reposo, aunque las cifras más generalmente aceptadas son las determinadas por la OMS (PAPm > 25 mmHg en reposo y/o PAPm > 30 mmHg con el esfuerzo).

El conocimiento de la HP asociada a las EPI es reducido, existen pocos estudios sobre el tema y los que hay cuentan con escaso número de pacientes y diseños poco consistentes. En esta revisión intentaremos mostrar la información disponible al respecto de varias cuestiones sobre esta patología.

¿TODAS LAS EPI PRODUCEN HP?

Esta es la primera pregunta que se nos plantea. Aunque no existen estudios específicos al respecto, disponemos de algunos datos que nos pueden orientar en este sentido. Probablemente cualquier EPI evolucionada puede asociarse a HP aunque no todas con la misma frecuencia.

La Histiocitosis X es una rara enfermedad intersticial que, en una minoría de pacientes, puede

evolucionar a fibrosis y pulmón en panal. Parece que la HP se desarrolla en un elevado porcentaje de casos. Fartoudh y colaboradores³ encontraron una PAPm de 59 mmHg en 21 pacientes consecutivos con esta enfermedad (todos estaban por encima de 40 mmHg) y que habían sido remitidos para valoración de trasplante. En seis de ellos se realizó biopsia pulmonar en dos momentos de la evolución observando un empeoramiento de la vasculopatía con estabilización de las lesiones parenquimatosas y bronquiolares.

1. Hipertensión arterial pulmonar

- a. Idiopática
- b. Familiar
- c. Asociada con:
 - i. Enf. colágeno-vasculares
 - ii. Shunt sistémico-pulmonar congénito
 - iii. Hipertensión portal
 - iv. Infección por VIH
 - v. Drogas y tóxicos
 - vi. Otros (enf. tiroideas, enf. de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enf. mieloproliferativas, esplenectomía)
- d. Asociada con afectación venosa o capilar significativa
 - i. Enf. veno-oclusiva pulmonar
 - ii. Hemangiomatosis capilar pulmonar
- e. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda

- a. Enf. cardíaca auricular o ventricular izquierda
- b. Enf. cardíaca valvular izquierda

3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia

- a. Enf. pulmonar obstructiva crónica
- b. Enf. pulmonar intersticial
- c. Alteración respiratoria durante el sueño
- d. Enf. de hipoventilación alveolar
- e. Exposición crónica a grandes alturas
- f. Anormalidades del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida enfermedad trombotica y/o embólica crónica

- a. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
- b. Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares distales
- c. Embolismo pulmonar no trombótico (tumor, parásitos, materiale extraños)

5. Miscelanea (Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangioleiomiomatosis, compresión de vasos pulmonares)

TABLA 1.

Clasificación clínica revisada de Hipertensión Pulmonar (Venecia 2003).

Esto sugiere que, en la Histiocitosis X, la afectación vascular podría ser, al menos en parte, independiente de las lesiones fibróticas parenquimatosas.

En pacientes con Sarcoidosis que estaban en lista de espera de trasplante pulmonar en los Estados Unidos se objetivó que la PAPm era significativamente superior (34,4 mmHg) a la que presentaban los pacientes con fibrosis pulmonar

idiopática en la misma situación (25,6 mmHg)⁴. En el mismo trabajo también se vio que los enfermos de sarcoidosis sobrevivían hasta el trasplante en menor proporción que los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, quizás influenciado por esa PAPm superior. El mecanismo por el que se desarrolla HP en estos pacientes no está claro aunque se han involucrado varias posibilidades como son las alteraciones conformacionales vasculares secundarias a la importante fibrosis y

Enfermedades fibróticas idiopáticas

- Neumonía intersticial aguda (Hamman-Rich)
- Fibrosis pulmonar idiopática (FPI-NIU)
- Neumonía intersticial descamativa (NID)
- Bronquiolitis respiratoria (BR-EPI)
- Neumonía organizada criptogenética (NOC-BONO)
- Neumonía intersticial no específica (NINE)
- Fibrosis pulmonar idiopática familiar
- Neumonía intersticial linfocitaria (S. Sjögren, conectivo, SIDA, tiroiditis de Hashimoto)
- Fibrosis pulmonar autoinmune (enf. inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, PTI, anemia hemolítica)

Enfermedades del tejido conectivo

- Esclerodermia
- Polimiositis-dermatomiositis
- Lupus eritematoso sistémico
- Artritis reumatoide
- Enf. mixta del tejido conectivo
- Espondilitis anquilopoyética

Enfermedades relacionadas con fármacos

- Antibióticos (furantoína, sulfasalazina)
- Antiarrítmicos (amiodarona, tocainida, propanolol)
- Antiinflamatorios (oro, penicilamina)
- Anticonvulsivos (dilantin)
- Agentes quimioterápicos (mitocina C, bleomicina, busulfan, ciclofosfamida, clorambucil, methotrexate, azatioprina, BCNU, procarbazona)
- Vitaminas (L-triptófano)
- Radioterapia
- Toxicidad por oxígeno
- Narcóticos

Enfermedades primarias (no clasificadas)

- Sarcoidosis
- Granulomatosis de células de Langerhans (HX)

- Amiloidosis
- Vasculitis pulmonar
- Neumonía lipoidea
- Carcinomatosis linfangítica
- Carcinoma bronquioalveolar
- Linfoma pulmonar primario
- Enfermedad de Gaucher
- Enfermedad de Niemann-Pick
- Síndrome de Nernansky-Pudlak
- Neurofibromatosis
- Linfangioleiomiomatosis
- Esclerosis tuberosa
- Síndrome de distrés respiratorio del adulto
- SIDA
- Trasplante de médula ósea
- Fibrosis postinfecciosa
- Neumonía eosinofílica
- Proteinosis alveolar
- Síndromes de hemorragia alveolar difusa
- Microlitiasis alveolar
- Calcificación metastásica

Enfermedades ocupacionales/ambientales

- Inorgánica
 - Silicosis
 - Asbestosis
 - Neumoconiosis de metales pesados (cél. gigantes)
 - Neumoconiosis de minas de carbón
 - Beriliosis
 - Fibrosis por paraquat
 - Fibrosis por óxido de aluminio
 - Neumoconiosis por talco
 - Siderosis (arco voltaico)
 - Estanosis (estaño)
- Orgánica (Neumonitis por hipersensibilidad)
 - Pulmón del cuidador de aves
 - Pulmón del granjero
 - Espartosis
 - Más de 40 causas diferentes

TABLA 2.

Clasificación clínica de la enfermedades pulmonares intersticiales.

Tomado de: Schwarz MI, King TE, Cherniak RM: Principles do and approach to the patient with interstitial luna disease en Textbook of respiratory medicine, Murray y cols., 2000; 56:1649-1670.

destrucción parenquimatosas⁵, el estrechamiento vascular secundario a la infiltración granulomatosa de los vasos pulmonares⁶ y un componente de vasoconstricción (se ha observado una respuesta vasodilatadora pulmonar con epoprostenol)⁷.

La fibrosis pulmonar idiopática es una de las entidades más frecuentes en el grupo de las EPI. No se conoce, sin embargo, la prevalencia de HP asociada a esta enfermedad, aunque parece que, en general, las cifras de PAPm no son especialmente elevadas comparadas con otras patologías como la sarcoidosis⁴ o la histiocitosis X³. Aún así, cuando la HP se asocia a una EPI, ésta es, con mucha frecuencia en la práctica clínica, una fibrosis pulmonar idiopática, dada su elevada prevalencia.

Otras EPI que pueden asociarse a HP son las neumoconiosis, la neumonitis por hipersensibilidad, la fibrosis por radiación, la fibrosis por fármacos, etc. En la actualidad disponemos de pocos datos al respecto.

En las enfermedades del tejido conectivo pueden aparecer HP y EPI, aisladas o asociadas. Las entidades que más frecuentemente cursan con HP son la esclerodermia, el lupus eritematoso sistémico y la enfermedad mixta del tejido conectivo. En algunas ocasiones aparece también la EPI característica de estas enfermedades (fundamentalmente en la esclerodermia). No profundizaremos en estos cuadros que podrían ser objeto de otra revisión.

¿CUÁL ES LA PATOGENIA DE LA HP ASOCIADA A LAS EPI?

En los últimos años se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos celulares y moleculares que conducen al desarrollo de HP. Se considera que ocurre en individuos susceptibles genéticamente, al actuar determinados estímulos (inflamatorio, tóxico, stress, friccional, isquemia) y causar lesión del endotelio pulmonar. A consecuencia de ello se produce disfunción endotelial, fenómeno que se asocia al aumento de la

síntesis de factores vasoconstrictores y proliferativos celulares y a la inhibición de factores con acción vasodilatadora y antiproliferativa celular. Entre los primeros estarían la endotelina-I y el tromboxano; y entre los segundos la prostaciclina y el óxido nítrico. Se ha descrito una elevación de endotelina I en todos los tipos de HP. Estos cambios resultan en alteraciones estructurales de la pared vascular (remodelado) que serán las causantes de la HP.

Cada día son mayores las evidencias que indican que los factores genéticos tienen un papel relevante en la patogenia de la HP. Es conocido, por ejemplo, que en el 6% de los casos existen antecedentes familiares de la enfermedad ¹. La HP idiopática familiar se ha asociado a un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 2, en el locus designado PPH1^{8,9}. Se han identificado mutaciones en el gen, localizado en dicha región, que codifica el receptor tipo II de la proteína morfogénica del hueso (BMPR2), en el 48% de las familias con antecedentes de HP idiopática^{10, 11}. Incluso en pacientes con HP idiopática esporádica el 26% presentan mutaciones del gen BMPR2¹², lo que puede sugerir una base genética de la enfermedad también en estos casos.

En el momento actual no disponemos de estudios genéticos específicos para la HP asociada a EPI, aunque parece razonable suponer la existencia de una base genética para el desarrollo de HP en pacientes con EPI ya que no todos los pacientes acaban desarrollándola. Entre los factores que podríamos denominar desencadenantes de la HP en estos pacientes, probablemente estarán los siguientes:

- **La hipoxia alveolar crónica:** desde hace más de 50 años se conoce el reflejo de Von Euler o vasoconstricción pulmonar hipóxica que se produce ante una hipoxia alveolar aguda, este fenómeno consiste en la vasoconstricción de las pequeñas arterias precapilares ante una disminución aguda de la oxigenación alveolar, esto daría lugar a la elevación de las resistencias vasculares pulmonar y de PAPm. A nivel clínico sería lo que sucede en pacientes con agudizaciones

de EPOC y en los que presentan hipoxemia nocturna por SAS, drogas ... La hipoxia alveolar crónica se considera uno de los principales mecanismos implicados en el desarrollo de HP en estas situaciones. Conduciría a un remodelado del lecho vascular pulmonar (hipertrofia de la muscular de las arterias pequeñas, muscularización de arteriolas y fibrosis de la íntima); un efecto similar al que se observa en individuos que viven en zonas de elevada altitud.

- **La hiperviscosidad** se observa en algunos pacientes (aunque es más frecuente en la EPOC que en las EPI) y sería consecuencia de la hipoxemia estando mediada por la elevación de eritropoyetina. El papel de este factor sería, en todo caso, mucho menor que el de la hipoxia alveolar.

- **Factores anatómicos:** En las EPI se produce con frecuencia la pérdida del lecho vascular pulmonar o la compresión de arteriolas y capilares por el proceso fibrótico. Esto elevaría también las resistencias vasculares pulmonares y la PAP.

- **Arteriopatía “per se”:** Como se expuso previamente, en algunas enfermedades, como la Histiocitosis X, parece que el proceso de “remodelado” vascular pulmonar presenta un curso relativamente independiente del proceso fibrótico parenquimatoso³. Quizás suceda algo similar a lo que se ve en el tabaquismo, donde la evolución de la EPOC continúa a pesar de haber dejado el hábito tabáquico (efecto “bola de nieve”).

Todos estos mecanismos podrían estar implicados en el desarrollo de la HP asociada a EPI pero hay que tener en cuenta que cualquiera de ellos puede no tener efecto en todo el territorio pulmonar y producirse únicamente en zonas localizadas del parénquima, es decir, podría suceder que la hipoxia alveolar crónica ocurriese en unas zonas, la hiperviscosidad en otras, los factores anatómicos en otras distintas ..., y todos ellos acabar produciendo la HP.

¿CUÁNDO SOSPECHAR HP EN UN PACIENTE CON EPI Y QUÉ ESTUDIOS REALIZARLE?

El principal síntoma que presentan las EPI es la disnea de esfuerzo progresiva, lo mismo ocurre en la HP. Debido a que las dos entidades se manifiestan clínicamente de una forma parecida, no resulta fácil identificar a aquellos pacientes con EPI que desarrollan HP, basándose únicamente en su sintomatología. Algunos datos que debemos tener en cuenta son:

- **El sexo del paciente:** En un reciente trabajo que incluyó 39 individuos consecutivos con fibrosis pulmonar de distintos tipos, se observó que la frecuencia de HP en mujeres era más del doble que en varones (8/3)¹³.

- **El tipo de enfermedad intersticial:** Como se comentó previamente, parece que en algunas entidades como la histiocitosis X³ o la sarcoidosis⁴ existe una gran predisposición a desarrollar HP y a que ésta sea mucho más importante que en otras (ej.: Fibrosis Pulmonar Idiopática). En el estudio de Leuchte¹³, sin embargo, no se observaron diferencias entre las distintas entidades.

Se ha apuntado también que algunos estudios complementarios nos podrían orientar hacia el diagnóstico de HP asociada a EPI, destacamos dos de ellos:

- **Capacidad de difusión:** En un trabajo publicado ya en 1981 se concluyó que una DLCO menor del 45% del valor predicho predecía el riesgo de que el paciente presentara HP¹⁴. Se ha visto, sin embargo, que esta determinación tenía poca especificidad¹⁵.

- **Péptido natriurético cerebral (PNC):** Se trata de una molécula perteneciente al “sistema péptido natriurético” y secretada, fundamentalmente, por ambos ventrículos en respuesta a hipertrofia y/o sobrecarga de los mismos¹⁶. Leuchte y colaboradores¹³ estudiaron la utilidad de la determinación de PNC en suero como prueba de screening para HP en pacientes con EPI. Observaron que estaba significativamente más elevado en pacientes con

HP moderada-severa (PAPm > 35 mmHg) que en los que no habían desarrollado HP, y establecieron en 33,3 pg/ml el punto de corte para alcanzar una sensibilidad del 100% manteniendo una especificidad del 89%. En el estudio se excluyeron pacientes que pudieran presentar cifras elevadas de PNC por otros motivos como la insuficiencia renal o la disfunción ventricular izquierda.

También sería conveniente, en estos pacientes, la realización de una tomografía computerizada (TC) torácica de alta resolución para valorar la enfermedad parenquimatosa. Es interesante considerar que existen dos enfermedades que pueden imitar una EPI radiológicamente pero que en realidad pertenecen al grupo de las enfermedades vasculares pulmonares y cursan con HP; son la Enfermedad venooclusiva pulmonar y la Hemangiomatosis

E. veno-oclusiva pulmonar

- Ground-glass centrilobular parcheado
- Líneas septales engrosadas
- Derrame pleural
- Adenopatías mediastínicas raras

Hemangiomatosis capilar pulmonar

- Líneas septales engrosadas
- Micronódulos
- Lesiones parcheadas

TABLA 3.

Enfermedad veno-oclusiva pulmonar y Hemangiomatosis capilar pulmonar (características en TC de alta resolución).

Una vez establecida la sospecha de HP asociada a EPI, la siguiente exploración sería el ECO-Doppler cardíaco transtorácico que nos permite calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP), siempre y cuando el paciente presente insuficiencia tricuspídea. Se ha observado una buena estimación de la PSAP por Doppler cardíaco en pacientes con cardiopatía, al compararlo con las cifras obtenidas por cateterismo cardíaco^{17, 18}.

Sin embargo, en un estudio que comparó las dos exploraciones (ECO-Doppler cardíaco y cateterismo derecho) en pacientes con patología respiratoria se constató que sólo en el 54% de los 106 casos de EPI evolucionada se pudo determinar la PSAP por medio del ECO-Doppler cardíaco. Entre ellos se observó una diferencia menor de 10 mmHg en la PSAP entre ambas técnicas sólo en el 37% de los casos. Además, entre los pacientes con PSAP superior a 45 mmHg por ECO-Doppler, se determinaron unas cifras inferiores a 45 mmHg por cateterismo en el 48%¹⁹. Estos datos nos indican que el estudio de PSAP por métodos no invasivos no presenta la fiabilidad deseada en estas patologías, por lo que debe tenerse en cuenta.

capilar pulmonar (Tabla 3). Esto tiene un interés especial dado que en ambas entidades están contraindicados los vasodilatadores.

Por supuesto, se deben determinar parámetros analíticos básicos y algunas determinaciones séricas que nos pudiesen orientar hacia ciertas entidades que pueden asociar HP como colagenosis (ANA, AntiDNA, AntiScl, AntiSm ...), SIDA (VIH), hipertensión portal (VHB, VHC...) y otras.

Finalmente, la exploración considerada como “gold standard” es el cateterismo cardíaco derecho que permite confirmar la existencia de HP. Se pueden determinar distintos parámetros (Tabla 4)

- Presión auricular derecha (PAD)
- Presión ventricular derecha (PVD)
- Resistencias vasculares pulmonares (RVP)
- Presión en la arteria pulmonar (PAP)
- Presión capilar pulmonar (PCP)
- Gasto cardíaco (GC)
- Índice cardíaco (IC)
- Saturación venosa mixta de oxígeno (SvO2)

TABLA 4.

Parámetros calculados por cateterismo cardíaco.

estableciendo el diagnóstico de HP cuando la PAPm es superior a 25 mmHg en reposo, o superior a 30 mmHg con el esfuerzo; debe asociarse además a una presión capilar pulmonar (PCP) normal (<10 mmHg), aunque puede estar elevada en fases evolucionadas por alteración progresiva de la relajación del ventrículo izquierdo, si bien es raro encontrar una PCP superior a 16 mmHg²⁰. Por ello, siempre que se registre una PCP elevada debe tomarse, de forma simultánea, la presión del ventrículo izquierdo para descartar la posibilidad de una PCP falsamente elevada, ya que suele ser difícil obtener un buen registro de PCP en HP severa.

Otro parámetro que se puede determinar con el estudio hemodinámico es la respuesta a sustancias vasodilatadores (test vasodilatador). Las más frecuentemente utilizadas son la prostaciclina intravenosa, la adenosina intravenosa y el óxido nítrico inhalado. La respuesta hemodinámica óptima a la administración aguda de vasodilatadores en pacientes con HP idiopática sería un descenso de la presión de la arteria pulmonar con un aumento, o por lo menos no modificación, del gasto cardíaco, y una reducción, por tanto, de las resistencias vasculares pulmonares; todo ello sin que se modifiquen significativamente las resistencias sistémicas. No existe un consenso en cuanto a la definición de qué pacientes se consideran respondedores, aunque parece que lo serían aquéllos que muestran una reducción de la PAPm hasta cifras casi normales con descenso paralelo de las resistencias vasculares pulmonares y elevación del gasto cardíaco. La utilidad de este test en HP idiopática es que permite predecir una respuesta favorable de los pacientes a fármacos vasodilatadores (antagonistas de calcio) a largo plazo con una importante mejora de la supervivencia. En pacientes con HP asociada a EPI no está claro que el test vasodilatador aporte información adicional al estudio hemodinámico basal dado que no existen estudios que valoren la evolución a largo plazo con o sin tratamiento en sujetos “respondedores” y “no respondedores”. Por tanto, no se pueden establecer recomendaciones en cuanto a la necesidad de realizarla o no de forma rutinaria.

¿QUÉ IMPLICACIONES TIENE PARA EL PACIENTE CON EPI LA PRESENCIA DE HP AÑADIDA?

Esta es una cuestión fundamental a la hora de valorar a un paciente con EPI ya que, si el presentar una HP añadida a su problema parenquimatoso no le supone un aumento de morbilidad ni de mortalidad, quizás no merezca la pena plantearse esta posibilidad en la práctica clínica y menos todavía realizar exploraciones que pueden tener riesgos importantes y además resultan muy costosas económicamente.

El reciente estudio de Leuchte y colaboradores¹³, comentado previamente, muestra que los pacientes con EPI que asocian HP moderada-severa (PAPm superior a 35 mmHg) recorren significativamente menos metros (185,4 m) que los pacientes con PAPm inferior a 35 mmHg (303,9 m), sin observarse diferencias significativas en la edad, parámetros funcionales (TLC, DLCO,...) y gasométricos. Esto parece indicar que la presencia de HP en estos pacientes contribuye a una peor capacidad de esfuerzo, es decir, aumenta la morbilidad.

En cuanto a la influencia de la HP en la mortalidad de pacientes con EPI, disponemos de escasos datos que nos puedan orientar. En el estudio de Shorr y colaboradores²¹ con 405 pacientes en espera de trasplante pulmonar por sarcoidosis se observa que la presencia de hipertensión pulmonar es uno de los factores que se asocia con una mayor mortalidad.

Estos datos justifican el interés de conocer si en un enfermo con EPI se asocia una HP que empeora su supervivencia y su calidad de vida, pero el argumento definitivo lo conseguiríamos si se demostrase una mejoría de estos dos parámetros al tratar adecuadamente esa HP.

¿CÓMO PODEMOS TRATAR LA HP ASOCIADA A EPI?

Para tratar la HP que aparece en estos casos hay que tener en cuenta la fisiopatología de estas entidades.

Es conocido que en la EPI se producen alteraciones de la ventilación-perfusión. En algunas zonas aparecerá hipoxia alveolar que dará lugar a una vasoconstricción pulmonar hipóxica y de esta manera se intenta evitar el efecto “shunt” al reducir la perfusión de las zonas mal ventiladas. A otros niveles del pulmón podría estar preservada la ventilación alveolar y no se provocaría esa vasoconstricción. Si se administra un vasodilatador por vía sistémica (oral, subcutánea, endovenosa) puede suceder que se revierta la vasoconstricción hipóxica empeorando las alteraciones de la ventilación- perfusión y produciendo así un efecto deletéreo. Por tanto, el tratamiento ideal sería con sustancias que actuaran selectivamente en la vasculatura de las zonas bien ventiladas y esto podría conseguirse con la utilización de la vía nebulizada (el fármaco alcanzaría mejor las zonas bien ventiladas que las mal ventiladas) o con fármacos administrados por vía sistémica que presentasen selectividad por los vasos de zonas bien ventiladas (ej: fármacos que ejerzan su efecto en presencia de concentraciones elevadas de oxígeno).

No existen estudios con los tratamientos clásicos de la HP para estos pacientes. Sin embargo, muchos de ellos se utilizan para paliar los efectos perjudiciales que la HP tiene a nivel de las cavidades cardíacas derechas y a nivel sistémico que, a priori, son similares en los distintos tipos de HP. A continuación comentamos brevemente algunos de ellos:

- **Diuréticos:** A nivel del ventrículo derecho, el aumento del volumen telediastólico produce una elevación exponencial en el stress que sufre la pared del ventrículo y el volumen/latido tiende a reducirse. Con el tratamiento diurético se pretende disminuir el volumen del ventrículo derecho para mejorar su funcionamiento. Incluso se puede asociar también la restricción de sal y agua para contribuir en el mismo objetivo.

- **Digoxina:** Su efectividad en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha aislada no ha sido valorada con estudios adecuados; en el fallo biventricular, en cambio, está bien establecido su

beneficio, especialmente cuando se asocia a fibrilación auricular. Se debe tener especial precaución para evitar la intoxicación digitálica, que se presenta con frecuencia en estos enfermos.

- **Antagonistas del calcio:** No existen datos que avalen su utilización a largo plazo en la HP asociada a EPI, pudiendo valorarse únicamente en pacientes con test vasodilatador positivo.

- **Anticoagulantes:** La recomendación de utilizarlos en HP idiopática se basa en dos estudios; uno de ellos retrospectivo²², y el otro prospectivo pero no randomizado²³. En HP asociada a EPI no existen estudios específicos aunque podrían tener un efecto beneficioso dado que los procesos biológicos que se producen a nivel de la vasculatura pulmonar son similares a los que se ven en la HP idiopática.

- **Oxigenoterapia continua:** Aunque no existen trabajos que evalúen específicamente el papel de la oxigenoterapia continua en el tratamiento de la HP de estos enfermos, parece razonable indicarla en individuos con insuficiencia respiratoria crónica ya que, en otras enfermedades como la EPOC, ha demostrado mejorar la hemodinámica pulmonar en estas situaciones.

En cuanto a los nuevos fármacos surgidos para el manejo de la HP (Tabla 5) existen muy pocos estudios que valoren su efecto en los pacientes con EPI asociada, si se excluyen los casos de conectivopatías. Entre los prostanoideos, el fármaco más adecuado para tratar a estos pacientes sería el Iloprost, dado que se administra por vía nebulizada facilitando su efecto a nivel de las zonas mejor ventiladas y evitando la neutralización de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, como se comentó previamente. Olschewski y colaboradores²⁴ compararon el efecto agudo a nivel hemodinámico de distintas sustancias (óxido nítrico inhalado, prostaciclina (PGI₂) intravenosa y prostaciclina nebulizada) en 8 pacientes con HP asociada a EPI y observaron que con cualquiera de ellos se reducía la PAPm pero con la PGI₂ intravenosa se reducía la presión arterial sistémica y la oxigenación periférica aumentando el shunt

intrapulmonar; en cambio con los otros dos tratamientos se evitaban estos efectos perjudiciales.

El Iloprost es un análogo de la PGI₂ más estable (los cambios hemodinámicos inducidos por PGI₂ desaparecen tras 10-30 minutos, mientras los de Iloprost se mantienen 60-120 minutos) y eso permite espaciar más la toma de medicación. En una paciente del estudio de 27 años, que estaba muy deteriorada, se mantuvo el tratamiento con Iloprost nebulizado durante 18 meses observando una progresiva mejoría de su tolerancia al esfuerzo y de los parámetros hemodinámicos.

El otro fármaco evaluado para estos pacientes es el sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 que ha mostrado ser beneficioso, a dosis altas por vía oral, en el tratamiento de la HP. Ghofrani y colaboradores²⁵, en un estudio randomizado, controlado y abierto compararon el efecto hemodinámico agudo del sildenafil oral con el del epoprostenol (PGI₂) intravenoso en 16 pacientes (8 en cada grupo). Ambos reducían la PAPm y las

resistencias vasculares pulmonares pero el epoprostenol redujo también la presión arterial sistémica y la oxigenación periférica aumentando el grado de shunt intrapulmonar. El sildenafil, en cambio, produjo los efectos contrarios. La explicación para esta selectividad del fármaco en estos pacientes no está clara, los autores del estudio sugieren que pueda actuar como “amplificador” de los mecanismos vasoreguladores locales en la circulación pulmonar.

Existen también casos anecdóticos de pacientes tratados satisfactoriamente con otros fármacos, por ejemplo, algún caso de sarcoidosis respondió a corticoides²⁶.

En resumen, aunque no existen suficientes datos que lo avalen, parece razonable recomendar el tratamiento de pacientes con HP moderada-severa asociada a EPI cuando la situación funcional del paciente esté muy afectada. Los fármacos mejor validados son el Iloprost nebulizado y el sildenafil oral.

FÁRMACOS

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Prostanoides

Prostaciclina	Intravenosa continua
Treprostinil	Subcutánea continua
Beraprost	Oral
Iloprost	Inhalado intermitente

Antagonistas R_c Endotelina 1

Bosentan	Oral
Sitaxsentan	Oral
Ambrisentan	Oral

Otros

Óxido nítrico	Inhalado continuo
Sildenafil	Oral
Péptido intestinal vasoactivo	Inhalado
Inhib. recapt. serotonina	Oral

TABLA 5.

Nuevos fármacos para el tratamiento de la Hipertensión Pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich S, Dautzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-10S.
3. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Gall CL, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 16: 216-223.
4. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2002; 122: 233-238.
5. Michell DN, Scadding JG. Sarcoidosis. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 774-802.
6. Smith LJ, Lawrence JB, Katzenstein AA. Vascular sarcoidosis: a rare cause of pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1983; 258: 38-44.
7. Barst RJ, Ratner SJ. Sarcoidosis and reactive pulmonary hypertension. *Arch Intern Med* 1985; 145: 2112-2114.
8. Nichols WC, Koller DL, Slovis B, Foroud T, Terry VH, Arnold ND, et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet* 1997; 15: 277-280.
9. Morse JH, Jones AC, Barst RJ, Hodge SE, Wilhelmsen KC, Nygaard TG. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-32. *Circulation* 1997; 95: 2603-2606.
10. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-744.
11. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, et al. Heterozygous germline mutations in *BMPR 2*, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hipertensión. *Nat Genet* 2000; 26: 81-84.
12. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliot GC, et al. Sporadic primary pulmonary hypertension in associated with germline mutations of the gene encoding *BMPR-II*, a receptor member of the TGF-beta family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-745.
13. Leuchte HH, Neurohr C, Baumgartner R, Holzapfel M, Gierhrl W, Vogeser M, et al. Brain Natriuretic peptide and exercise capacity in lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 360-365.
14. Campbell EJ, Harris B. Idiopathic pulmonary fibrosis (Clinical Conference). *Arch Intern Med*. 1981; 141: 771-774.
15. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646-664.
16. Hill NS, Klinger JR, Warburton RR, Pietras L, Wrenn DS. Brain natriuretic peptide: possible role in the modulation of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Physiol* 1994; 266: L308-315.
17. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 359-365.
18. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-662.
19. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrara VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 735-740.
20. Rozkovic A, Montanes D, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449-458.
21. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting Mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003; 124: 922-928.
22. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
23. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channels blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
24. Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600-607.
25. Ghofrani HA, Wiedermann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 895-900.
26. Solomon M, Anderson E. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a case of successful treatment with corticosteroid. *Chest* 2001; 120: 361S-362S.