

Hipertensión arterial pulmonar

J. Sánchez Gómez

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión arterial Pulmonar (HAP), es una enfermedad de las arterias pulmonares pequeñas que se caracteriza por una proliferación vascular y su remodelado. Esto implica un progresivo aumento de las resistencias vasculares pulmonares y al final un fallo ventricular derecho y la muerte.

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

A pesar de los últimos avances en el tratamiento no existe ninguno curativo pero en los últimos años han aparecido opciones terapéuticas que prolongan la supervivencia y mejoran la calidad de vida de los enfermos afectados de esta patología^{1,2}.

DEFINICIÓN

Elevación sostenida de la presión arterial pulmonar mayor de 25 mm Hg en reposo o más de 30 mm Hg con el ejercicio, con una presión media pulmonar –capilar enclavada y presión del ventrículo izquierdo al final de la diástole menor de 15 mm Hg.

EPIDEMIOLOGÍA, HISTORIA NATURAL Y SUPERVIVENCIA

La incidencia de la Hipertensión arterial pulmonar primaria oscila entre uno y dos casos por millón de habitantes en países occidentales. Es más

frecuente en mujeres (ratio 1,7:1) y la edad media de presentación es entre los 30 y 40 años. En la década de los ochenta la supervivencia media era de 2,8 años tras el diagnóstico. En estudios publicados en 1997 la supervivencia actuarial era del 68-77%, 40-56% y del 22-38% a uno, tres y cinco años respectivamente. El mal pronóstico estaba asociado a la historia de fallo cardíaco derecho, clase funcional de la NYHA (New York Heart Association) III o IV (Tabla I), elevada presión en aurícula derecha, disminución del gasto cardíaco, resistencias pulmonares elevadas y baja saturación venosa mixta.

CLASIFICACIÓN

Se han propuesto múltiples clasificaciones de la HTP. Los últimos avances en el conocimiento de su etiopatogenia han dado lugar a una última realizada en junio de 2003 en Venecia y avalada por la Organización Mundial de la Salud. (Tabla II)

MECANISMOS MOLECULARES

El aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) está relacionada con distintos mecanismos¹, tales como la vasoconstricción, el remodelado obstructivo de la pared de los vasos pulmonares con proliferación de células del músculo liso y endoteliales, la inflamación y la trombosis. Estos hallazgos sugieren la presencia de alteraciones en la normal relación entre: factores vasodilatadores y

Tabla I. Clasificación del estado funcional de la NYHA/WHO de los pacientes con hipertensión pulmonar.

Clase	Descripción
I	Pacientes con hipertensión pulmonar que no presentan limitación de la actividad física normal; la actividad física normal no causa un aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
II	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una limitación leve de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la actividad física normal provoca el aumento de la disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
III	Pacientes con hipertensión pulmonar que presentan una marcada limitación de la actividad física. No sienten malestar en reposo, pero la mínima actividad física provoca un aumento de disnea, cansancio, dolor torácico o presíncope.
IV	Pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de desarrollar cualquier actividad física y que pueden presentar signos de insuficiencia ventricular derecha en reposo. También la disnea y el cansancio pueden estar presentes en reposo y los síntomas aumentan con la mínima actividad.

Tomada de Barst et al⁸

vasoconstrictores; inhibidores del crecimiento y factores mitogénicos y moléculas protrombóticas y antitrombóticas. Estos cambios son probablemente consecuencia de daño o disfunción de las células endoteliales pulmonares.

La disfunción endotelial conduce a la reducción crónica de la producción de vasodilatadores, como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, al tiempo que aumenta la expresión de vasoconstrictores, como el tromboxano A2 (TxA2) y la endotelina (ET-1). Muchos de estos procesos anormales elevan el tono vascular y promueven el remodelado.

Prostaciclina y tromboxano A2

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

Endotelina-1

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

Óxido nítrico

Vasodilatador, inhibidor de la activación plaquetaria y de la proliferación de las células musculares de lisas vasculares. Su síntesis es catalizada por la familia de las enzimas nitro-óxido-sintasas. Se han observado niveles disminuidos de la isoforma endotelial en la vasculatura de pacientes con HAP, sobre todo en los pacientes del grupo idiopático. Además se han observado niveles aumentados en las lesiones plexiformes de la HAP en su forma idiopática, donde probablemente promueve la proliferación celular endotelial.

Serotonina

Vasoconstrictor que además induce proliferación e hiperplasia de las células musculares lisas. Se han detectado niveles elevados en plasma y disminuidos en plaquetas en pacientes con la forma idiopática de HAP. La dexenfluramina aumenta la liberación e impide la recaptación de serotonina por las plaquetas.

Adrenomedulina

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

Tabla II. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar. Venecia 2003.

- 1. Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP)**
 - 1.1. Idiopática (anteriormente primaria) (HAPI)
 - 1.2. Familiar (HAPF)
 - 1.3. Asociadas a (HAPA): Enfermedades colágeno-vasculares, Shunts congénitos sistémicos- pulmonares, Hipertensión Portal, Infección VIH, Drogas o tóxicos (anorexígenos, L- triptófano, metanfetamina, cocaína), otras condiciones: enfermedades del tiroides, enfermedades por depósito de glucógeno, Enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedades mieloproliferativas, esplenectomía
 - 1.4. Asociadas con afectación importante de la circulación venosa o capilar pulmonar
 - 1.4.1. Enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EVOP)
 - 1.4.2. Hemangiomas capilar pulmonar (HCP)
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 2. Hipertensión Pulmonar asociada con enfermedades del corazón izquierdo**
 - 2.1. Enfermedad cardíaca ventricular o auricular izquierdas
 - 2.2. Enfermedad valvular de cavidades izquierdas
- 3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia.**
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedades del intersticio pulmonar
 - 3.3. Enfermedades respiratorias durante el sueño
 - 3.4. Enfermedades con hipoventilación alveolar
 - 3.5. Exposición crónica a grandes alturas
 - 3.6. Anormalidades del desarrollo
- 4. Hipertensión Pulmonar debido a enfermedad trombótica y/o embólica crónica**
 - 4.1. Obstrucción trombo-embólica de las arterias pulmonares proximales
 - 4.2. Obstrucción trombo-embólica de las arterias pulmonares distales
 - 4.3. Embolismo pulmonar no trombótico (tumor, parásitos, material extraño)
- 5. Miscelánea**

Sarcoidosis, Histiocitosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante) .

Péptido Intestinal Vasoactivo

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

Factor de crecimiento vascular endotelial

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

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

FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS

Hipoxia

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

Anorexígenos

Aminorex, fenfluramina y dexenfluramina. La incidencia de HAP aumenta con el tiempo de expo-

sición, pero se han podido observar elevaciones de la presión pulmonar con sólo 3-4 semanas de su utilización.

Estimulantes del sistema nervioso central

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

OTRAS CONDICIONES ASOCIADAS

Enfermedades de tejido conectivo

En la esclerodermia, especialmente la variante CREST, se observan cambios histopatológicos similares a los de la HAP en la mayoría de los pacientes pero sólo se observan Hipertensión pulmonar significativa en un 10-15%. También en el Lupus, Enfermedad mixta del tejido conectivo y artritis reumatoide sobre todo si se asocian a fenómeno de Raynaud.

Infección por VIH

Relacionada con la duración de la infección. Afecta al 0.5%, con una incidencia 6-12 veces mayor que en la población general. Muchos de ellos tienen cuerpos extraños vasculares, o hipertensión portal debido a co-infección por VHB o VHC.

Herpes virus echo

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

Hipertensión portal

En aproximadamente un 4% de los pacientes con cirrosis y aún más en los pacientes remitidos a trasplante de hígado se observa HAP.

Trombocitosis y hemoglobinopatías

Se ha descrito esta entidad en pacientes con Síndromes mielodisplásicos crónicos asociados con trombocitosis y en enfermos con Beta-talasemia junto a pacientes con crisis hemolíticas por anemia de células falciformes.

Telangiectasia hemorrágica hereditaria

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

ANORMALIDADES GENÉTICAS ASOCIADAS

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

En el 60% de los casos con hipertensión arterial pulmonar familiar y en un 10-26% de los esporádicos se presentan mutaciones en el gen BMPR2 (receptor 2 de la proteína morfogenética ósea) sin que todavía se hayan aclarado las relaciones biopatológicas entre esta anomalía y el desarrollo de enfermedad vascular pulmonar. Por otra parte, su alta frecuencia en los casos de HAPI esporádica y su penetrancia reducida en los casos de HAP familiar (sólo el 20% de los portadores de esta mutación manifiesta la enfermedad), nos hace pensar que son necesarios mecanismos adicionales para el desarrollo de esta condición (Fig. 1).

Se han observado también mutaciones en los receptores beta del TGF, en la cinasa 1 análoga al receptor de la activina (ALK-1) y en la endoglina. Otros polimorfismos de genes relacionados con la HAP afectan al gen transportador de la serotonina 5-HTT, al gen de la sintasa del óxido nítrico (*eNOS*) y al gen de la carbamilfosfato sintasa (*CPS*), todos ellos relacionados con la interrupción del control del crecimiento de las células vasculares pulmonares¹⁻³.

PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los cambios histopatológicos^{2,4} vasculares en varias formas de la HAP son cualitativamente similares, pero con diferencias cuantitativas en cuanto a la distribución y prevalencia de las alteraciones patológicas en los distintos componentes del lecho vascular pulmonar (arteriolas, capilares o vénulas). Estas variaciones topográficas pueden ser importantes para entender la patogénesis de los distin-

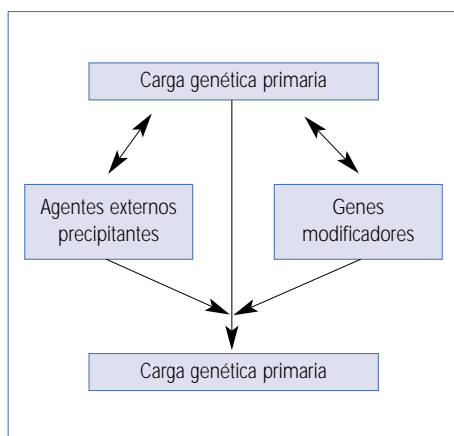


Figura 1. Interacción de carga genética y factores externos en el desarrollo de HAP.

tos subtipos de HAP. En el Tercer Simposio Internacional sobre HAP celebrado en Venecia se propuso la siguiente clasificación patológica actualizada (Tabla III).

Dentro de la arteriopatía pulmonar las lesiones pueden ser:

1. ARTERIOPATIA PULMONAR

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

Hipertrofia de la capa media de las arterias pulmonares

Aumento del área seccional de la media de las arterias pulmonares preacinares e intraacinares. Se debe a la hipertrofia e hiperplasia de las fibras de músculo liso y aumento de la matriz conectiva y de fibras elásticas, en la capa media de arterias musculares.

Engrosamiento de íntima

Puede ser concéntrico, laminar, excéntrico y concéntrico no laminar

Engrosamiento de la adventicia

Se observa en la mayoría de los casos de HAP y en casos de HTP por persistencia de la circulación fetal del recién nacido

Lesiones complejas

Incluye la lesión plexiforme (proliferación focal de canales endoteliales alineados por miofibroblastos, células de músculo liso y matriz de tejido conectivo). Dilatación y arteritis (caracterizada por la necrosis de la pared arterial con insudación fibrinoide e infiltración de células inflamatorias).

2. VENOPATIA OCLUSIVA PULMONAR

La venopatía oclusiva pulmonar representa un porcentaje pequeño de los casos de HP; las principales características histopatológicas consisten en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas pulmonares de distinto tamaño. Se encuentran grandes cantidades de hemosiderina, tanto en macrófagos como en neumocitos tipo II y no se describen en esta entidad las lesiones plexiformes ni la arteritis fibrinoide.

3. MICROVASCULOPATIA PULMONAR.

Es una enfermedad caracterizada por la proliferación capilar localizada en el pulmón. La distribución de la microvasculopatía es normalmente panlobar y parcheada.

SINTOMATOLOGÍA

La disnea de esfuerzo es el síntoma inicial más frecuente (60%) y está presente en todos los pacientes cuando la enfermedad progresa. Debilidad, fatiga con el ejercicio, dolor tipo anginoso, síncope, ortopnea, edemas en piernas, distensión abdominal se pueden observar dentro del cortejo sintomático a lo largo de la presentación de la enfermedad.

INDICACIONES DE CRIBAJE PARA HTP

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

1. Historia familiar de HP o predisposición genética conocida (mutaciones gen BMPR2)
2. Enfermedades del tejido conectivo

Tabla III. Clasificación patológica de las vasculopatías de la hipertensión pulmonar.

1. Arteriopatía pulmonaria (arterias pre e intra-acinares).

Subgrupos:

- Arteriopatía pulmonar con hipertrofia aislada de la íntima.
- Arteriopatía pulmonar con hipertrofia de la media y engrosamiento de la íntima (celular, fibrótica)
 - Laminar concéntrica
 - Excéntrica, concéntrica no laminar
- Arteriopatía pulmonar con lesiones plexiformes y/o dilatación o arteritis
- Arteriopatía pulmonar con arteritis aislada

1a. Como arriba pero con cambios venosos y venulares coexistentes^a (engrosamiento celular y/o fibrótico de la íntima, muscularización).2. Venopatía oclusiva pulmonar^b (venas de distinto tamaño y vénulas) con/sin arteriopatía coexistente3. Microvasculopatía pulmonar^c con/sin arteriopatía y/o venulopatía coexistente

4. Inclasificable

Características histopatológicas atípicas o muestreo inadecuado de vasos sanguíneos

^aEstos cambios son típicos de los grupos 1.1 (HAPI), 1.2 (HAPP) y 1.3 (HAPA), de la clasificación clínica (Tabla II).^bEstos cambios son típicos del grupo 1.4.1 (enfermedad venoclusiva pulmonar) de la clasificación clínica (Tabla II).^cEstos cambios son típicos del grupo 1.4.2 (hemangiomas capilares pulmonares) de la clasificación clínica (Tabla II).

3. Enfermedades cardíacas congénitas o shunt sistémico-pulmonar
4. Hipertensión portal en pacientes en evaluación para trasplante ortotópico de hígado
5. TEP no resuelto
6. Otras (VIH, toma previa de anorexígenos.)

- VRT entre 2,8 y 3,4 m/s (PAPs entre 36 y 50 mmHg): Actuar en función de la clínica. Si la clase NYHA es buena repetir a los 6-12 meses si es mala completar evaluación.

- VRT > 3,4 m/s (PAPs > 50 mmHg): continuar estudio. Evaluar si la Hipertensión pulmonar pudiera ser debida a Enfermedades de cavidades cardíacas izquierdas: Disfunción sistólica o diastólica y enfermedades valvulares.

Valorar si es debida a enfermedades cardíacas congénitas (shunt): mejor con **Ecocardiografía con contraste y/o transesofágica**.

EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los pasos a seguir en el diagnóstico aparecen esquematizados en la figura 2.

- Sospecha de paciente^{2,3} con HTP: **Historia clínica**, síntomas, factores de riesgo, historia familiar, exploración, **Rx de tórax**, **EKG**.
- Si es probable, entonces realizar **Ecocardiografía transtorácica con doppler**:

Medir Dilatación del ventrículo derecho, Presión sistólica del ventrículo derecho, Dilatación de la aurícula derecha.

Medir: Velocidad pico de regurgitación tricuspídea (VRT), a partir de la cual se calcula la presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs):

- VRT < 2,8 m/s (PAPs < 36 mmHg): se descarta HTP.

- Valoración de enfermedades del tejido conectivo asociadas y VIH.

- Evaluar si es debida a enfermedad tromboembólica con **Gammagrafía de Ventilación/Perfusión**; Si existe, realizar angiografía para valorar operabilidad.

- Evaluar si la HTP es debida a enfermedad pulmonar o trastorno hipoxémico relacionado con desórdenes respiratorios durante el sueño: **Pruebas de función pulmonar**, **Estudio polisomnográfico**.

- Valorar la limitación que ocasiona la HTP: **Clase funcional NYHA**, **Test de la marcha de los**

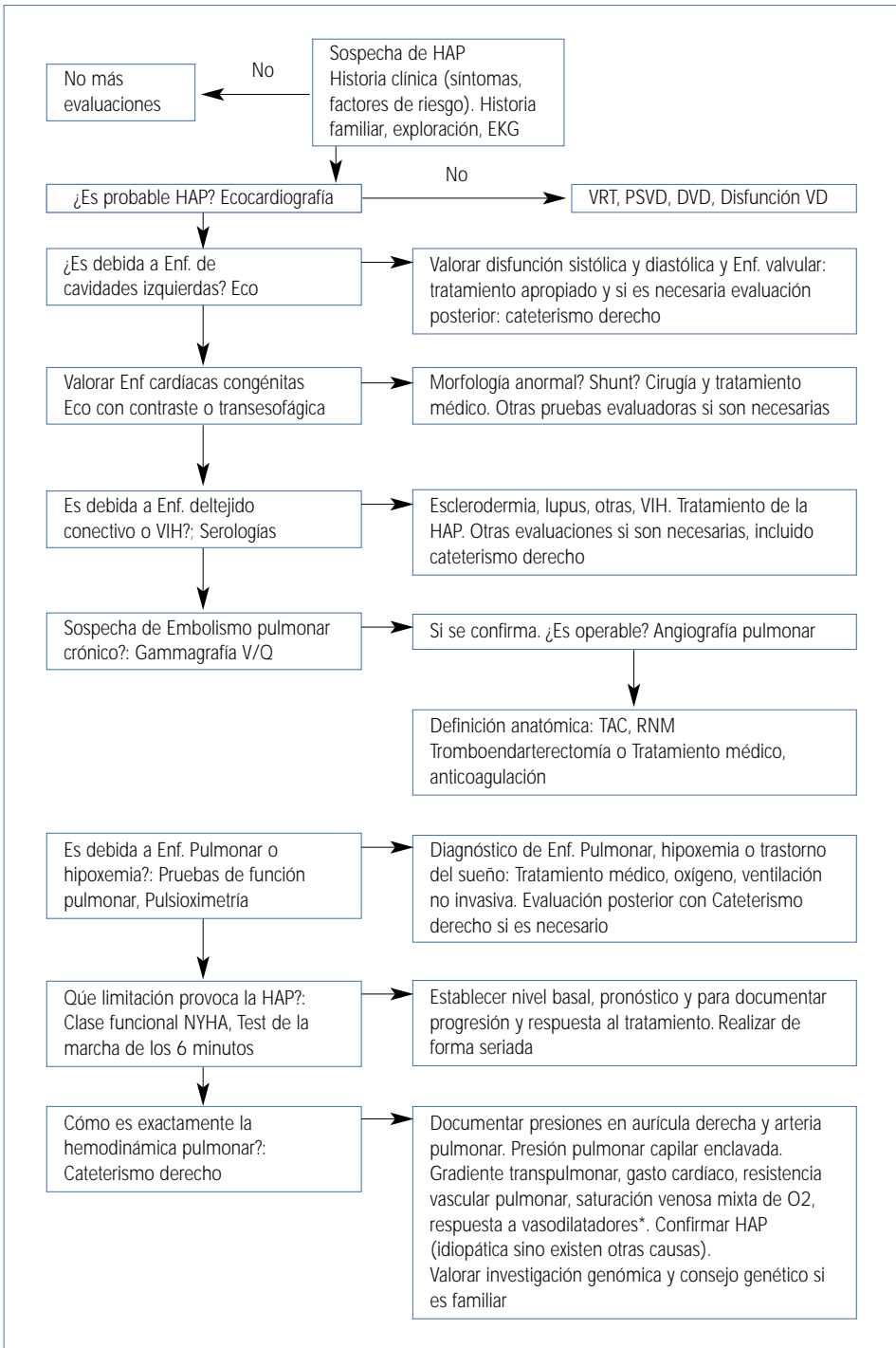


Figura 2. Esquema diagnóstico en hipertensión arterial pulmonar.

6 minutos, además serán útiles para establecer pronóstico, progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento.

- Medir la hemodinámica pulmonar: **Cateterismo cardíaco derecho** con determinación de:
 - Presión arterial pulmonar, presión auricular, presión capilar pulmonar enclavada, gradiente de presión transpulmonar, gasto cardíaco, resistencia vascular pulmonar, Saturación de O₂ venosa mixta;
 - Respuesta aguda a test vasodilatador
- Confirmar la hipertensión pulmonar, establecer diagnóstico específico y determinar la severidad
Guía terapéutica(grado de recomendación B)
- La **biopsia pulmonar** no está rutinariamente recomendada debido su riesgo excepto en casos seleccionados en los que una lesión específica pueda ser únicamente evaluada por la examinación del tejido.
- Valorar **consejo genético**
- El test agudo vasodilatador se realiza con diversos fármacos (prostaciclina, adenosina, óxido nítrico.) y permite identificar a los pacientes respondedores (alrededor de un 6-8%), que serán aquellos que se beneficien de tratamiento con antagonistas del calcio. Estos pacientes requieren: a) una respuesta positiva, definida como reducción de presión pulmonar media mayor a 10 mm o una reducción de PAPm por debajo de 40 mmHg, con gasto cardíaco normal; b) verificar la eficacia sostenida en la reducción de las presiones pulmonares tras varios meses de tratamiento con antagonistas del calcio.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

1. Recomendaciones generales y terapia básica

Realizar tareas físicas apropiadas a su capacidad física aconsejando sobre los síntomas que pueden aparecer para evitar cuadros sincopales. Ya que el embarazo puede suponer un estrés sobre el sistema cardiovascular debe evitarse con medidas de contracepción seguras y efectivas. La oxigenoterapia domiciliaria es útil y está indicada para mante-

ner la Saturación de O₂ por encima del 90%.

Los diuréticos pueden mejorar a los pacientes con fallo ventricular derecho. La digoxina se emplea en casos de cor pulmonale y cuando existen síntomas de fallo cardíaco izquierdo.

La utilización de tratamiento anticoagulante específico no está basada en estudios controlados pero la predisposición de estos pacientes a eventos trombóticos como el fallo cardíaco, la vida sedentaria o la trombofilia y el hallazgo de trombosis en las autopsias de estos pacientes favorecen su recomendación. El objetivo es mantener un INR(ratio internacional normalizada) entre 1,5 y 2,5 (en la mayoría de recomendaciones americanas y de 2.0 a 3.0 (guías europeas)²⁻⁶.

En los pacientes con un test de vasorreactividad agudo positivo, pueden utilizarse bloqueadores de los canales del calcio a dosis elevadas pero sólo en la mitad de ellos la respuesta es mantenida (la bradicardia favorece el uso de nifedipino y la taquicardia relativa el diltiazem). Las dosis que han demostrado ser eficaces son muy altas, hasta 120-240 mg/día para nifedipino y 240-720 mg de diltiazem. En los pacientes vasorreactivos se recomienda empezar por dosis reducidas (como 30 mg de nifedipino de liberación lenta 2 veces al día o 60 mg de diltiazem 3 veces al día) para ir aumentando con cuidado las dosis en semanas siguientes hasta alcanzar el régimen máximo tolerado. Normalmente, los factores que limitan el incremento de la dosis son la hipotensión ortostática y el edema periférico de las extremidades. No existen trabajos randomizados que apoyen su empleo y en la formas no primarias de HAP no son útiles y deben usarse con precaución en caso de insuficiencia cardíaca derecha prefiriéndose en este último caso el amlodipino aunque no hay informes acerca de tolerancia, eficacia y dosis efectivas.

Los pacientes ^{2,4} incluidos en el grupo I de la clasificación clínica (Tabla II), son subsidiarios del mismo tratamiento médico y en general pueden tener la misma respuesta, aunque en los estudios realizados siempre responden mejor los las formas idiopáticas.

2. Prostaglandinas

Prostaciclina intravenosa (Flolan)

La prostaglandina I₂ (prostaciclina) es un derivado del metabolismo del ácido araquidónico del endotelio vascular. Produce relajación de la musculatura lisa vascular estimulando la producción de AMP cíclico (c-AMP), inhibe el crecimiento de las células musculares lisas e inhibe la agregación plaquetaria. El epoprostenol (prostaciclina sintética) se utiliza desde principios de los 80 y la ausencia de respuesta hemodinámica en el test de vasorreactividad no presupone su falta de respuesta en el tratamiento a largo plazo.

De hecho es el único tratamiento que ha demostrado en ensayos clínicos controlados una mejora en la supervivencia de los pacientes. Además mejora los síntomas, la capacidad de ejercicio y respuesta de las variables hemodinámicas tanto en pacientes con la forma primaria de la HAP como en las formas asociadas a esclerodermia.

El tratamiento prolongado se inicia con una dosis de 2-4 ng/kg/min y se incrementa gradualmente dependiendo de los efectos secundarios. La dosis que se debe alcanzar durante las 2-4 primeras semanas es, normalmente, de alrededor de 10-15 ng/kg/min; entonces es preciso el incremento periódico de la misma para maximizar la eficacia y mantener los resultados debido a la posible tolerancia al fármaco. La dosis óptima varía según los individuos y en la mayoría de los casos se sitúa entre 20 y 40 ng/kg/min.

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

Teprostiniil (Remodulin)

Análogo sintético de la prostaciclina que se administra por vía subcutánea en infusión continua, utilizándose para ello bombas de microinfusión (Mini-Med). Existe un ensayo clínico controlado sobre 470 pacientes en el que se observó una mejoría en la capacidad de ejercicio, eventos clínicos y parámetros hemodinámicos⁷. La mejor respuesta se obtuvo en pacientes con la forma primaria y los que toleraron mayores dosis. En el 85% de los casos se produce dolor local en el punto de infusión, con lo que se debe disminuir la dosis y lleva hasta en un 8% a la interrupción del tratamiento. Pacientes que han tenido complicaciones graves con epoprostenol pueden ser tratados con esta sustancia.

Iloprost inhalado (Ventavis)

Es un análogo de la prostaciclina que se administra por vía inhalada. Existe un ensayo controlado con 207 pacientes en los que se observó una mejoría en el test de la marcha de los 6 minutos y de la clase funcional de la NYHA⁸. El mayor inconveniente proviene de su vida media corta por lo que debe inhalarse entre 6 y 12 veces al día. Los efectos secundarios más frecuentes son la tos y los síntomas ligados a la vasodilatación sistémica que produce.

Beraprost

Es el único análogo de la prostaciclina oral que se utiliza. Alcanza su pico de concentración sérica en 30 minutos y tiene una vida media de 40 minutos. La dosis utilizada suele ser de 80mg cuatro veces al día. Existen dos ensayos controlados en los que se ha demostrado un aumento de la capacidad de ejercicio en pacientes con la forma primaria de HAP⁹, que no fue mantenida más allá de los primeros 6 meses. Los efectos adversos más frecuentes son los ligados a la vasodilatación sistémica que produce.

3. Antagonistas de los receptores de la endotelina-1

La endotelina 1 (ET-1), péptido producido fundamentalmente por células endoteliales vascula-

Tabla IV. Grado de recomendación y nivel de evidencia para la eficacia en la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI).

Tratamiento	Grado de recomendación			Nivel de evidencia
	I	Ila	Ilb	
Medidas generales		X		C
Anticoagulantes orales ^a		X		C
Diuréticos	X			C
Digoxina			X	C
Oxígeno ^b		X	C	
Bloqueadores de los canales de calcio	X			C
Epoprostenol	X			A
Treprostínil		X		B
Iloprost (inhalaado)		X		B
Iloprost (intravenoso)		X		C
Beraprost			X	B
Bosentán	X ^d			A
Sitaxestán ^e				B
Ambrisentán ^e				C
Sildenafil	X ^d			A
Terapia combinada			X	C
Septostomía auricular con balón		X		C
Trasplante pulmonar	X			C

a. Ila para HAPI, Ilb para otros tipos de HAP
b. Si la saturación arterial de oxígeno < 90%
c. Sólo en pacientes que responden a la prueba de reactividad aguda, I para la HAPI, Ilb para otros tipos de HAP
d. Ila B en la clase IV de NYHA
e. Por el momento, estos fármacos sólo están disponibles para pacientes participantes en ensayos clínicos aleatorizados y controlados: por tanto, no se establece el grado de recomendación

res, se caracteriza por su poder vasoconstrictor y mitógeno para el músculo liso. La ET-1 se une a dos tipos de receptores, ETA que causan vasoconstricción y proliferación vascular y ETB, que produce un aclaramiento de la endotelina y aumenta la síntesis de óxido nítrico y prostaciclina por las células endoteliales.

Bosentan (Tracleer)

Es un antagonista dual de los receptores de la endotelina (ETA y ETB) y se administra por vía oral. Existen dos ensayos clínicos controlados en los que se demuestra una mejoría de la capacidad de ejercicio, de las variables hemodinámicas, y de la clase funcional. Es metabolizado en el hígado y puede producir un aumento de la ALT, dosis dependiente. Con las cantidades utilizadas, 125mg dos

veces al día, se produce una elevación hasta 8 veces de la ALT entre un 3 y un 7% de los pacientes. Se recomienda un control mensual de las enzimas hepáticas. No se han detectado lesiones hepáticas permanentes o fallo hepático en más de 12000 pacientes tratados con esta sustancia¹⁰.

Sitaxentan y ambrisentan

Bloqueadores selectivos del receptor de la endotelina 1 (ETA), mientras mantiene los efectos positivos de los receptores ETB. No existen estudios amplios y parece que también pueden producir hepatitis²⁻⁶.

4. Inhibidores de la fosfodiesterasa V

El sildenafil (VIAGRA), produce un efecto vasodilatador, mejorando la actividad del óxido nítrico

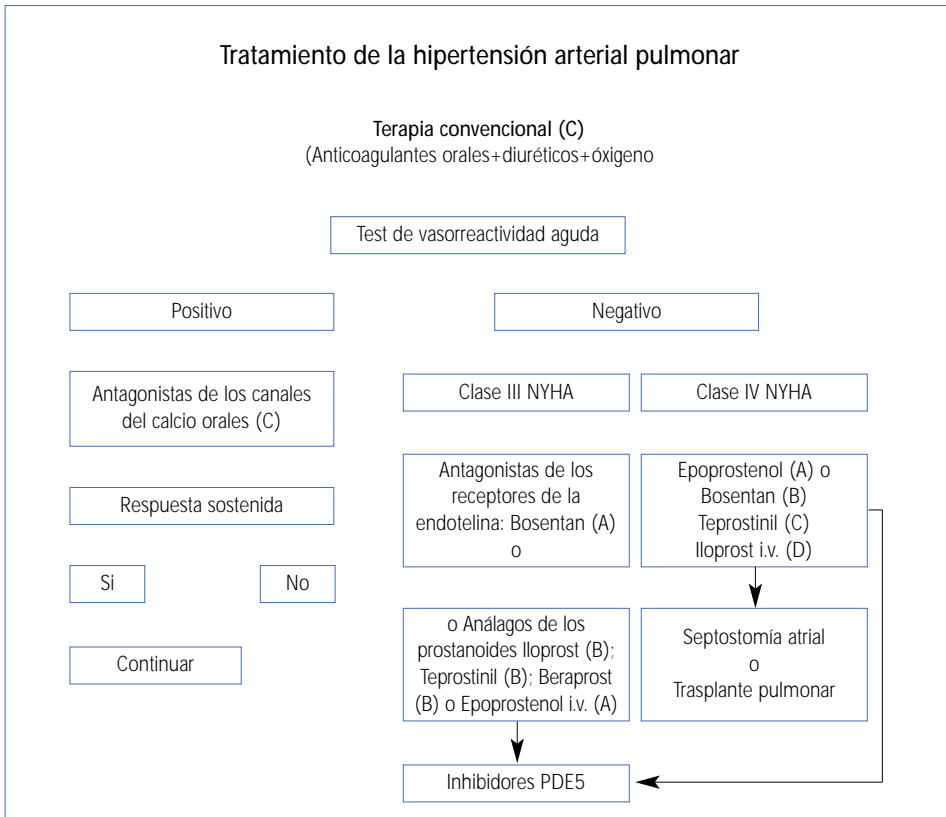


Figura 3. Algoritmo terapéutico de la hipertensión pulmonar.

endógeno, a través del GMP-c, impidiendo la ruptura de éste por la fosfodiesterasa V. Existen algunos ensayos controlados donde se demuestra su eficacia en la mejoría de parámetros cardiovasculares y capacidad d ejercicio. Existen estudios en marcha para valora su efecto aditivo a otros tratamientos.

5. Óxido nítrico

Vasodilatador endógeno, que relaja la musculatura lisa vascular. Se administra por vía inhalada. No existen estudios de uso continuado.

6. Terapia combinada

Es una posibilidad atrayente ya que los distintos fármacos actúan por mecanismos distintos. La adición de bosentan o sildenafilo en algunos estudios a terapias ya existentes parece que mejora los

parámetros de efectividad aunque no existen estudios con peso hasta ahora para afirmarlo.

La evidencia disponible de todas las medidas terapéuticas comentadas aparece reflejada en la tabla IV. Así mismo en la figura 3 se expone un algoritmo terapéutico en esta enfermedad.

INDICACIONES DE CIRUGÍA

Los pacientes en clase III y IV y aquellos que tienen mal pronóstico a pesar del tratamiento médico deben se referidos para evaluación de trasplante bipulmonar (TB) o cardio-pulmonar (TCP). Otra posibilidad es considerar la septostomía atrial. En los casos de HAP con tromboembolismo crónico que sean catalogados de operables el procedimiento de elección es la tromboendarterectomía (Evidencia B). En adultos con lesiones congénitas simples el tratamiento consistiría en su reparación

y TB (Evidencia C), si las lesiones son complejas habría que realizar el TCP.

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON PATOLOGÍA RESPIRATORIA

En los pacientes con trastornos respiratorios durante el sueño e HAP el tratamiento debe ser CPAP o ventilación no invasiva y si hiciera falta añadir oxigenoterapia.

Los pacientes EPOC raramente tienen cifras de presión arterial pulmonar por encima de 50 mmHg, si esto ocurre habrá que valorar si existen otras enfermedades asociadas. El diagnóstico mediante ecocardiografía de HAP, es muchas veces poco fiable, sobreestimando las cifras en más del 50% de los casos. Aparte de los tratamientos habituales en la EPOC avanzada no hay estudios que hayan avalado de forma clara el uso de nuevos fármacos.

Hay algunos estudios, sin nivel de evidencia suficiente, en los que el uso de análogos de la prostaciclina y sildenafil mejoran a los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que tienen HAP.

No hay evidencias suficientes para tratar, además del propio de la enfermedad, con el arsenal terapéutico comentado, aunque parece que algunos pacientes seleccionados y con cifras de HAP elevadas pueden obtener una mejoría.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farber HW, Loscalzo J. Mechanism of disease: Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1655-65.
2. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58(5): 523-66.
3. Barst R, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assesment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: S40-7.
4. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Drug Therapy: Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
5. Rubin LJ. American College of chest Physicians Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126,1,July, 1S-91S.
6. Galic N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll of Cardiol*,vol 43, No.12, Suppl 1s-90s.
7. 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.
8. Olcewski h, Simonneau G, Galie N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-9.
9. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-502.
10. Rubin LJ, Badesch Db, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002; 346:896-903.