

# Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 18 JULIO 2010

Cómo evaluar la calidad de vida en los pacientes con hipertensión pulmonar

C. Ocaña Medina, F.J. García Hernández, M.J. Castillo Palma y J. Sánchez Román

Hipertensión pulmonar en pacientes en hemodiálisis crónica

J.J. Ríos Blanco y S. Alcolea Batres

El trasplante pulmonar en España: una alternativa válida para pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa

A. Román



Elsevier España, S.L.  
Travesera de Gracia, 17-21  
08021 Barcelona  
Tel.: 932 000 711  
Fax: 932 091 136  
www.elsevier.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma sin el permiso escrito del titular del copyright.

Depósito legal: B - 38.889 - 2003  
ISSN: 1697-6185

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

## Cómo evaluar la calidad de vida en los pacientes con hipertensión pulmonar

C. Ocaña Medina, F.J. García Hernández, M.J. Castillo Palma y J. Sánchez Román

Unidad de Colagenosis y de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad devastadora caracterizada por una progresiva disnea y una limitación gradual al ejercicio. Si no se controla de forma efectiva, la HAP progresa a insuficiencia cardíaca derecha y a una muerte prematura.

La mejora de los resultados clínicos, debida en gran parte a las ampliadas opciones de tratamientos farmacológicos actuales en los pacientes con HAP, ha posibilitado la oportunidad de considerar objetivos adicionales en el abordaje del tratamiento, incluyendo factores que influyen en la calidad de vida (QoL) relacionada con la salud (HRQoL) de estos pacientes.

En 1948, la Organización Mundial de la Salud definió la salud no sólo como “la ausencia de enfermedad y debilidad”, sino también como “la presencia de bienestar físico, mental y social”.

La QoL es un concepto utilizado para evaluar el bienestar social general de los individuos y las sociedades. El término se utiliza en una generalidad de contextos, tales como sociología, ciencias políticas, estudios médicos, estudios del desarrollo, etc. Los indicadores de QoL incluyen no sólo elementos de riqueza y empleo, sino también de ambiente físico y arquitectónico, salud física y mental, educación, recreación y pertenencia o cohesión social<sup>1</sup>.

La HRQoL se define como la QoL percibida por una persona y que, de alguna manera, viene a representar el grado de satisfacción en aquellas áreas de la vida (física, psicológica y social) que tienen probabilidad de resultar afectadas por su estado de salud<sup>2</sup>. Por todo ello, en este momento, se hace importante la medida de la HRQoL para determinar si son efectivas las intervenciones sobre la HAP.

### HERRAMIENTAS UTILIZADAS PARA MEDIR LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

Han sido muchas las que han sido empleadas en el terreno de la HAP. Por un lado se dispone de unas medidas genéricas que pueden aplicarse a poblaciones

**TABLA 1.** Instrumentos utilizados en la valoración de la calidad de vida (QoL) relacionada con la salud (HRQoL) en hipertensión arterial pulmonar (HAP)

Genéricos	NHP: movilidad física, dolor, aislamiento social, reacciones emocionales, energía sueño SF-36: salud física, salud mental, papel emocional, función social EuroQoL: parte 1: movilidad, autocuidado, actividad usual, dolor, ansiedad/depresión. Parte 2: escala visual analógica AQoL: enfermedad, vida independiente, relaciones sociales, sentidos físicos, bienestar psicológico
Específicos de enfermedad	MLHFQ: QoL en los campos físico y emocional en insuficiencia cardíaca SGRQ: síntomas, actividad, impacto social y trastornos psicológicos en enfermedad respiratoria CHFQ: disnea, fatiga, función emocional y dominio en insuficiencia cardíaca crónica KCCQ: función física, síntomas, función social, autoeficacia y QoL en cardiomiopatía CAMPHOR: energía, estados de ánimo, respiración entrecortada, actividad y QoL en HAP
Específicos de síntomas	Borg: escala de los grados de disnea DFS: escala del 0-4 que valora el trabajo que produce disnea/fatiga HADS: estados de ánimo (depresión y ansiedad) BDI: desesperanza, sentimientos acerca del futuro, pérdida de motivación y expectativas

AQoL: Assessment of Quality of Life; BDI: *belief-desire-intention*; CAMPHOR: Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review; CHFQ: Chronic Heart Failure Questionnaire; DFS: Dyspnea Fatigue Scale; EuroQoL: European Quality of Life; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NHP: Nottingham Health Profile; SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

muy amplias y que no son específicas de un proceso o enfermedad concreta. Por otro, recientemente, se ha comenzado a utilizar herramientas o instrumentos específicos para proporcionar una mayor sensibilidad en el análisis de las características propias de una enfermedad individual.

Hay 3 tipos de medidas o herramientas usadas generalmente para valorar HRQoL en la HAP<sup>3</sup> (tabla 1), que se resumen a continuación:

- Genéricas: Nottingham Health Profile (NHP)<sup>4</sup>, Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)<sup>5</sup>, European Quality of Life (EuroQoL)<sup>6</sup>, Assessment of Quality of Life<sup>7</sup>.
- Específicas para una enfermedad: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)<sup>8</sup>, St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)<sup>9</sup>, Chronic Heart Failure Questionnaire (CHFQ)<sup>10</sup>, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire<sup>11</sup> y Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR)<sup>12</sup>.
- Específicas de síntomas: escala que mide el grado subjetivo de la disnea (Borg)<sup>13</sup>, escala del 0 a 4 para valorar la magnitud del trabajo que produ-

ce la disnea y/o la fatiga (Dyspnea Fatigue Scale)<sup>14</sup>, estados de ánimo, específicamente ansiedad y depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS])<sup>15</sup>, y medidas de desesperanza, sentimientos acerca del futuro, pérdida de motivación y expectativas (BDI, *belief-desire-intention*)<sup>16</sup>.

## ESTUDIOS DE CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Una revisión de la bibliografía permite observar que los cuestionarios utilizados en los estudios de HAP, en la gran mayoría de los casos, son medidas genéricas o herramientas utilizadas para otras enfermedades similares, tales como la insuficiencia cardíaca. Algunas de las características de la HAP pueden ser similares a las de otras enfermedades, pero la HAP puede no ser adecuadamente descrita con herramientas que no son específicas para ella.

Gihl<sup>3</sup> ha revisado exhaustivamente la bibliografía desde 1996 a 2009, analizando en cada estudio su objetivo, diseño, muestra, instrumentos (cuestionarios utilizados) y resultados. La mayoría de los trabajos se referían a los

efectos de los fármacos relacionados con síntomas, capacidad de ejercicio, cambios hemodinámicos, supervivencia, seguridad y HRQoL en HAP<sup>17-27</sup> (tabla 2) y, 8 de ellos, a estudios específicos de la HRQoL en HAP<sup>2,12,28-33</sup>. Shafazand et al<sup>28</sup> encontraron un deterioro significativo en HRQoL de los pacientes con HAP al detectar una ansiedad de grado moderado a severo en un 19% de los casos y un estado de depresión en otro 26%. Sin embargo, los pacientes tratados con epoprostenol tenían más energía y reaccionaban emocionalmente mejor y con menor fatiga, si se analizaban mediante el cuestionario NHP, y con una sensación mayor de control y menor agotamiento emocional cuando se analizaron mediante el CHFQ. Los pacientes que no estaban tratados con epoprostenol tenían una mayor ansiedad y depresión, medida a su vez por el HADS. Taichman et al<sup>29</sup> observaron que los pacientes con HAP estaban gravemente afectados tanto en la dimensión física como mental en su QoL con cuestionarios como el SF-36 y el SGRQ. También comprobaron que los pacientes con esclerosis sistémica asociada estaban más afectados que los de HAP idiopática según el SF-36. Curiosamente, la HRQoL no estuvo relacionada con el tipo de tratamiento ni con los valores hemodinámicos. Cenedese<sup>30</sup> y Zlupko<sup>33</sup>, al utilizar el MLHFQ modificado para la HAP, encontraron tanto las medidas físicas como las emocionales gravemente afectadas en los pacientes con HAP. Otros factores que contribuyeron al empeoramiento de la puntuación de los cuestionarios fueron la asociación a esclerosis sistémica, el tratamiento previo con epoprostenol y los síntomas de fatiga y plenitud abdominal.

McKenna et al<sup>12</sup> publicaron en 2006 el protocolo CAMPHOR, que puede considerarse la única herramienta específicamente diseñada para la HAP, relacionada con la HRQoL. El cuestionario se diseñó para proporcionar validez y fiabilidad a los resultados obtenidos, en respuesta a los tratamientos de HAP, sobre la HRQoL percibida por los pacientes. La

**TABLA 2.** Estudios farmacéuticos con calidad de vida (QoL) relacionada con la salud (HRQoL) como objetivo secundario

Barst et al <sup>17</sup> , 1996	Evalúa los efectos de epoprostenol, capacidad de ejercicio, QoL, hemodinámica y supervivencia	RCT 12 semanas	81 pacientes CHFQ, NHP, DFS
Olschewski et al <sup>18</sup> , 2002	Evalúa los efectos del iloprost inhalado	RCT 12 semanas	203 pacientes EuroQoL, SF-36
Simonneau et al <sup>19</sup> , 2002	Valora los efectos de treprostinil en ejercicio, síntomas, hemodinámica y QoL	RCT 12 semanas	470 pacientes Borg, DFS, MLHFQ
Sastry et al <sup>20</sup> , 2004	Evalúa la eficacia en HAP del sildenafil, QoL como objetivo secundario	RCT 12 semanas	22 pacientes CHFQ
Barst et al <sup>21</sup> , 2004	Evalúa la seguridad y eficacia del sitaxsentan	RCT 12 semanas	178 pacientes SF-36
Oudiz et al <sup>22</sup> , 2004 (subgrupo de Simonneau, 2002)	Valora la eficacia y la seguridad del treprostinil en HAP asociado a enfermedad del tejido conectivo	RCT post hoc 12 semanas	90 pacientes Borg, DFS, MLHFQ
Galié et al <sup>23</sup> , 2005	Examina la eficacia y seguridad del ambrisentan	RCT 12 semanas	64 pacientes Borg, EVA
Wilkins et al <sup>24</sup> , 2005	Comparación entre sildenafil y bosentan	RCT 16 semanas	26 pacientes KCCQ
Girgis et al <sup>25</sup> , 2007 (subgrupo de Barst, 2004)	Seguridad y eficacia del sitaxsentan en HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo	RCT post hoc 12 semanas	42 pacientes SF-36
Keogh et al <sup>26</sup> , 2007	Efecto del bosentan en la QoL en la HAP	RCT 6 meses	177 pacientes SF-36, AQoL
Pepke-Zaba et al <sup>27</sup> , 2008	Efecto del sildenafil en la HRQoL	RCT 12 semanas	278 pacientes SF-36, AQoL

AQoL: Assessment of Quality of Life; CHFQ: Chronic Heart Failure Questionnaire; DFS: Dyspnea Fatigue Scale; EuroQoL: European Quality of Life; EVA: escala visual analógica; HAP: hipertensión arterial pulmonar; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; NHP: Nottingham Health Profile; RCT: ensayo aleatorizado controlado (*randomized controlled trial*); SF-36: Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey.

intención de su empleo fue valorar, mediante 3 escalas, la medida de los síntomas, el estado funcional y la QoL de forma independiente. En las entrevistas utilizadas en su desarrollo también se identificaron las necesidades expresadas por los pacientes. Estas entrevistas revelan un sentido de inseguridad, falta de apoyo o de incertidumbre acerca del futuro. En respuesta a estas necesidades detectadas se puede mejorar la percepción de la HRQoL de los pacientes con HAP. El CAMPHOR todavía no se ha utilizado de forma general en las publicaciones, ni como objetivo principal en los estudios de intervención. Sin embargo, su uso ha sido validado en Estados Unidos<sup>34</sup> y Canadá<sup>35</sup>.

McLaughlin<sup>36</sup> opina que la evaluación de la QoL es importante, pero que sería necesario desarrollar un cuestionario específico para la HAP, validado tanto por la Food and Drug Administration como por la Agencia Europea del Medicamento, que tuviera una utilidad multicultural y que pudiera utilizarse como objetivo secundario de análisis en futuros ensayos clínicos.

En el año 2008 se comenzó en España el estudio SQUALY<sup>37</sup>, el primer estudio sobre QoL en pacientes con HAP en nuestro país, aún no publicado. Es un estudio observacional, multicéntrico, no intervencionista, descriptivo y prospectivo que se realizó en 21 hospitales españoles (incluida nuestra unidad). Se

reclutó a 163 pacientes adultos ambulatorios, de los cuales el 71% eran mujeres; la edad media fue de 52,2 años (rango: 35-69 años). Respecto al tipo de HAP, el 51,5% de las mujeres tenía una HAP idiopática, un 18,5% HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo (ETC) y 8,7% hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTPTC). En los varones había un menor porcentaje de HAP y ETC (4,7%) y era mayor el de HTPTC (13,9%). La HRQoL se valoró mediante los cuestionarios SF-36 y EuroQoL-5D basal y a los 6 meses. El tiempo entre el comienzo de este estudio y el diagnóstico de HAP fue de 4 años. Respecto a la clase funcional, el 16% de los pacientes estaba en clase I, el 38% en clase II, el 42% en clase III y el 3,3% en clase IV. Se concluyó que la HRQoL es peor en los pacientes con HAP y ETC que en el resto de los grupos. La HRQoL se correlacionó de forma inversa con la clase funcional. La HRQoL en la HAP proporciona una información adicional útil a las medidas habitualmente utilizadas en la evaluación de los pacientes con HAP.

## CONCLUSIONES

Los estudios de HRQoL en los pacientes con HAP son escasos en la bibliografía y la mayoría de ellos se han realizado adaptando cuestionarios aplicados a otros procesos.

En la mayoría de los casos se ha evidenciado una afectación importante tanto en la esfera física como emocional o psicológica de estos pacientes.

En nuestra opinión, el cuestionario CAMPHOR puede considerarse la única herramienta, específicamente diseñada para la HAP, relacionada con la investigación de la HRQoL en los pacientes con HAP.

Además, la mayor parte de los estudios se han realizado en un corto período, generalmente de 12 a 16 semanas. Creemos que este tiempo puede no ser adecuado, especialmente por las mejoras en supervivencia introducidas por los nuevos tratamientos, para valorar el

impacto de una intervención en HRQoL para un individuo o un grupo.

Finalmente, pensamos que deberían realizarse ensayos aleatorizados y controlados, con suficiente tiempo de valoración y utilizando como objetivo principal la HRQoL en la HAP, y todo ello con herramientas específicas para esta enfermedad.

## Bibliografía

1. Gregory D, Johnston R, Pratt G, Watts M, Whatmore S, editors. *The Dictionary of Human Geography*. 5th ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2009.
2. Rubenfire M, Lippo G, Bodini B, Blasi F, Allegra L, Bossone E. Evaluating health-related quality of life, work ability and disability in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009;136:597-603.
3. Gihl A. Health-related Quality of Life in pulmonary arterial hypertension. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2010;8:215-22.
4. Hunt SM, McKenna SP, McEwen J, Williams J, Papp E. The Nottingham Health Profile: subjective health status and medical consultations. *Soc Sci Med A*. 1981;15:221-9.
5. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
6. EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990;16:199-208.
7. Hawthorne G, Richardson J, Osborne R. The Assessment of Quality of Life (AQoL) instrument: a psychometric measure of health-related quality of life. *Qual Life Res*. 1999;8:209-24.
8. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Patient's self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: content, reliability and validity of a new measure. The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire. *Heart Fail*. 1987;3:198-209.
9. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med*. 1991;85 Suppl B:25-31.
10. Guyatt GH, Norgradi S, Halcrow S, Singer J, Sullivan MJ, Fallen EL. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in heart failure. *J Gen Intern Med*. 1989;4:101-7.
11. Green C, Porter C, Bresnahan D, Spertus J. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1245-55.
12. McKenna S, Doughty N, Meads DM, Doward LC, Pepke-Zaba J. The Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR): a measure of health-related quality of life and quality of life for patients with pulmonary hypertension. *Qual Life Res*. 2006;15:103-15.
13. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14:377-81.
14. Feinstein AR, Fisher MB, Pigeon JG. Changes in dyspnea-fatigue ratings as indicators of quality of life in the treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1989;64:50-5.
15. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52:69-77.
16. Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory*. 2nd ed. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 1996.
17. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.
18. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, Higenbottam T, Naeije R, Rubin LJ, et al; Aerosolized Iloprost Randomized Study Group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:322-9.
19. Simonneau G, Barst RJ, Galiè N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al; Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
20. Sastry BK, Narasimham C, Reddy N, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1149-53.
21. Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al; STRIDE-1 Study group. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:441-7.
22. Oudiz R, Schilz R, Barst R, Galiè N, Rich S, Rubin LJ, et al; Treprostinil Study Group. Treprostinil, a prostacyclin analogue in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. 2004;126:420-7.
23. Galiè N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:529-35.
24. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus Endothelin Receptor Antagonist for Pulmonary Hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1292-7.
25. Girgis RE, Frost AE, Hill NS, Horn EM, Langleben D, McLaughlin VV, et al. Selective endothelin A receptor antagonism with sitaxsentan for pulmonary arterial hypertension associate with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1467-72.
26. Keogh AM, McNeil KD, Wlodarczyk J, Gabbay E, Williams TJ. Quality of life in pulmonary arterial hypertension: improvement and maintenance with bosentan. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:181-7.
27. Pepke-Zaba J, Gilbert C, Collings L, Brown MC. Sildenafil improves health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2008;133:183-9.
28. Shafazand S, Goldstein MK, Doyle RL, Hlalky MA, Gould MK. Health-related quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2004;126:1452-9.
29. Taichman DB, Shin J, Hud L, Archer-Chicko C, Kaplan S, Sager JS, et al. Health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*. 2005;6:92.
30. Cenedese E, Speich R, Dorschner L, Ulrich S, Maggiorini M, Jenni R, et al. Measurement of quality of life in pulmonary hypertension and its significance. *Eur Respir J*. 2006;28:808-15.
31. Chua R, Keogh AM, Byth K, O'Loughlin A. Comparison and validation of three measures of quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Intern Med J*. 2006;36:705-10.
32. Chen H, Taichman DB, Doyle RL. Health-related quality of life and patient reported outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:623-30.
33. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R, et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*. 2008;102:1431-8.
34. Gombert-Maitland M, Thenappan T, Rizvi K, Chandra S, Meads DM, McKenna SP. United States validation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR). *J Heart Lung Transplant*. 2008;27:124-30.
35. Coffin D, Duval K, Martel S, Granton J, Lefebvre MC, Meads DM, et al. Adaptation of the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR) into French-Canadian and English-Canadian. *Can Respir J*. 2008;15:77-83.
36. McLaughlin VV, Badesch DB, Delcroix M, Fleming TR, Galiè N, Gibbs JS, et al. End Points and clinical trial design in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:S97-107.
37. Román A, Escibano P, Barberá JA, Sánchez Román J, Muñoz R. Quality of life in patients diagnosed with pulmonary arterial hypertension-SQUALY Study. American Thoracic Society International Conference. New Orleans. May 14-19, 2010.

# Hipertensión pulmonar en pacientes en hemodiálisis crónica

J.J. Ríos Blanco<sup>a</sup> y S. Alcolea Batres<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Neumología. Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ). Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es una causa importante de morbimortalidad en los pacientes sometidos a diálisis. Son muchos los factores que pueden contribuir al desarrollo de complicaciones cardiovasculares en los pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT) con hemodiálisis (HD) crónica mediante fistula arteriovenosa (AV). Entre ellos, la hipertensión pulmonar (HP) ha emergido en los últimos años como una entidad prevalente y relevante en este grupo de pacientes. Sin embargo, desde las primeras descripciones de pacientes con HP secundaria a IRT en tratamiento crónico con HD en los estudios epidemiológicos de HP<sup>1</sup>, hasta el momento actual, poco se conoce sobre su prevalencia y patogenia, y menos aún, sobre cuál es el abordaje terapéutico más adecuado. Buena prueba de ello es que sólo en la reciente clasificación de Dana Point se ha incluido esta entidad, si bien dentro del apartado "5.4. Otros" del grupo 5: "Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales o no esclarecidos"<sup>2</sup>. Por tanto, en las próximas líneas se esbozarán algunos de los mecanismos patogénicos y perspectivas terapéuticas para la HP asociada a IRT.

## MAGNITUD DEL PROBLEMA

La HP asociada a ITR ha tenido poco peso en los registros publicados hasta la fecha pero su incidencia en pacientes con IRT en HD parece ser elevada.

Así, Yigla<sup>3</sup>, en un trabajo prospectivo, encontró que casi el 40% de los 58 pacientes en tratamiento con HD presentaba HP definida por una presión pulmonar sistólica (PPS) > 35 mmHg determinada mediante ecocardiografía. Todos ellos tenían un aumento significativo del gasto cardíaco (6,9 l/min frente a 5,5 l/min). Sin embargo, ninguno de los pacientes en diálisis peritoneal tenía HP. En la misma línea apuntan trabajos sucesivos. El grupo de Havlucu<sup>4</sup>, tras descartar otras causas secundarias, describe HP (definida por PPS > 35 mmHg mediante ecocardiografía) en el 56% (14/25) de los pacientes con HD pero, a diferencia del trabajo de Yigla, también tuvo HP el 39% (9/23) de los pacientes en situación de prediálisis. Otro trabajo posterior<sup>5</sup> encuentra cifras similares de HP (44%) en el grupo de pacientes con HD, aunque también describe HP en el 32% de los pacientes con IRT y tratamiento conservador. Por último, un estudio retrospectivo con 500 pacientes sometidos a trasplante renal a los que se realizó ecocardiografía encontró HP (PPS > 30 mmHg) en 85 de ellos (17%) y la prevalencia fue superior en los que estuvieron con HD<sup>6</sup>. Aunque el número de pacientes incluido en alguno de estos estudios es escaso y la metodología presenta limitaciones, la HP parece ser una entidad prevalente en los pacientes con IRT, especialmente en los que reciben tratamiento con HD.

## MECANISMOS PATOGENICOS

No queda claro en qué medida la propia IRT puede contribuir al desarrollo de HP en este grupo de pacientes, o si el aumento del gasto cardíaco producido por la fistula AV es el principal responsable en la patogenia de la hipertensión.

## Papel de la fistula arteriovenosa

Se sabe que en diversas enfermedades, como las cardiopatías congénitas, donde se establece un *shunt* desde la circulación izquierda a la derecha, se produce un aumento del gasto cardíaco que condiciona el desarrollo de HP. Yigla ya demostró, como se ha comentado anteriormente, que en el 40% de los pacientes con HD que desarrolló HP, el gasto cardíaco era significativamente superior a los que no la presentaban<sup>3</sup>. Asimismo, varios trabajos han tratado de determinar la contribución de la fistula al desarrollo de HP. En algunos de ellos, se demuestra que la compresión temporal de la fistula mediante esfigmomanómetro se seguía de descensos significativos del gasto cardíaco y de la PPS<sup>7</sup>. Resultados similares obtuvo Clarkson cuando se procedía a la ligadura quirúrgica<sup>8</sup>, con un descenso de la PPS de 60 a 30 mmHg. El propio Yigla ha demostrado posteriormente que 5 de 12 pacientes sin HP previa experimentaban un aumento de los valores de PPS > 35 mmHg entre 3 y 7 meses tras la realización de la fistula AV<sup>9</sup>. Otros autores

han investigado además la relación entre el flujo medido en la fístula AV y los valores de PPS. Havlucu<sup>4</sup> demostró que tanto el flujo como la duración de la fístula se correlacionaban de forma positiva con la PPS. Más recientemente, un trabajo con 34 pacientes ha demostrado también correlación entre el flujo medido en la fístula AV, los valores de PPS y el incremento de presión pulmonar en los pacientes tras la realización del procedimiento para la HD; además, el flujo fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que desarrolló HP<sup>10</sup>.

### **Papel de la insuficiencia renal terminal**

Parece claro que en los pacientes con IRT sometidos a HD, la fístula AV condiciona un aumento del gasto cardíaco y está implicada en la HP que se produce en estos pacientes. Sin embargo, dada la gran capacidad que tiene la circulación pulmonar para adaptarse a los incrementos del gasto cardíaco, parece improbable que este aumento del gasto sea el único factor determinante del desarrollo de HP en este grupo de pacientes, por lo que otros mecanismos deben estar necesariamente implicados. Desde esta perspectiva, se ha considerado que la propia insuficiencia renal podría condicionar tanto alteraciones anatómicas como funcionales en la microcirculación pulmonar que impedirían su adaptación a los incrementos de gasto cardíaco producido por la HD, lo que conllevaría el aumento de la presión arterial pulmonar en algunos pacientes.

Diversos estudios observacionales han valorado la contribución de la propia IRT al desarrollo de HP independientemente de la fístula AV. En 1 de ellos, 4 de 5 pacientes con HP a los que se realizó trasplante renal tuvieron un descenso significativo (a valores inferiores de 35 mmHg) de la PPS, a pesar de que la fístula AV permaneció permeable<sup>3</sup>. Por otra parte, aunque en menor cuantía que en la HD, el aumento

de la PPS también se ha descrito en pacientes con IRT en tratamiento con diálisis peritoneal sometidos a trasplante renal<sup>6</sup> y en pacientes con IRT y tratamiento conservador<sup>5</sup>.

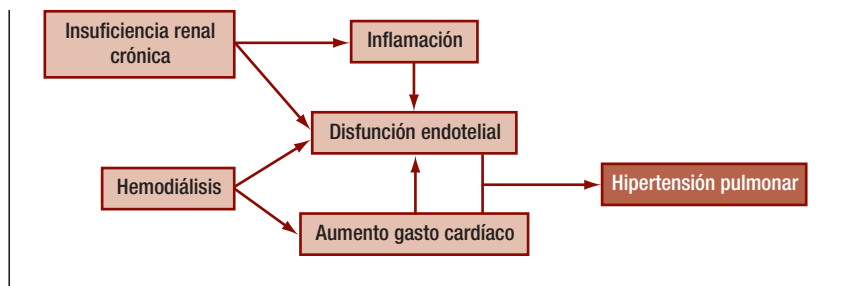
– Calcificación pulmonar. Una de las hipótesis que se ha sugerido para explicar los cambios anatómicos inducidos en la microcirculación pulmonar por la insuficiencia renal es la calcificación de los vasos pulmonares. Se sabe que la IRT se asocia a calcificaciones generalizadas, y estudios anatomopatológicos han demostrado la presencia de depósitos de calcio en el intersticio, los bronquiolos y en la pared de los vasos pulmonares. Este depósito podría condicionar una disminución de la distensibilidad vascular y, por tanto, de la vasodilatación pulmonar que contribuye al desarrollo de HP.

A este respecto, varios trabajos han tratado de correlacionar la presencia e intensidad de la calcificación pulmonar, determinada mediante la realización de gammagrafía pulmonar con Tc<sup>99</sup>, con los valores de presión pulmonar en pacientes con HD sin conseguir demostrar asociación alguna. Y, a pesar de los datos experimentales obtenidos inicialmente en animales, tampoco se ha conseguido establecer claramente la relación de los valores de parathormona con la presencia de HP<sup>11,12</sup>.

– Disfunción endotelial. Es bien sabido el papel que el endotelio desempeña en el mantenimiento del tono vascular. En la insuficiencia renal se ha descrito disfunción endotelial con aumento de sustancias vasoconstrictoras como endotelina 1 (ET-1) y disminución de los vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), mediada por la uremia, hallazgos similares a los descritos en la patogenia de las diversas formas de HP. En este sentido, un trabajo valoró las concentraciones de ET-1 y NO en pacientes sometidos a HD con y sin HP<sup>7</sup>. Respecto a los valores de ET-1, las concentraciones plasmáticas

de ET-1 fueron superiores a las de los sujetos controles y no se modificaron tras la diálisis. Sin embargo, no se demostraron diferencias en los valores de ET-1 entre los pacientes en HD con y sin HP. Respecto al NO, los valores prediálisis de NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> fueron similares entre los controles sanos y los pacientes con HD sin HP, y ambos fueron superiores a los obtenidos en los pacientes con HD e HP. Tras el proceso de diálisis, aunque las concentraciones plasmáticas de NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub> aumentaron significativamente respecto a la situación basal, el incremento fue superior en los pacientes sin HP que en los que tenían HP. Este estudio demuestra, por tanto, que la producción de NO está significativamente disminuida en algunos pacientes con IRT y en tratamiento con HD. Los mecanismos por los cuales se produce este descenso no son bien conocidos. Por una parte, en los pacientes con IRT se podría producir un descenso del sustrato L-arginina, o bien una disminución de la expresión de la NO-sintetasa, o un acúmulo de sustancias endógenas que podrían actuar como inhibidores de la NO-sintetasa. Se ha demostrado que el aumento del estrés de cizallamiento sobre la pared de los vasos, como ocurre en algunas cardiopatías congénitas, da lugar a disfunción endotelial mediante la disminución de la expresión de la NO-sintetasa y de la producción de NO, lo que abocaría a un aumento de la vasoconstricción y del remodelado vascular. De igual manera, la fístula AV en la HD —al incrementar el gasto cardíaco y el flujo pulmonar— supondría un aumento del estrés de cizallamiento realizado sobre la pared de los vasos pulmonares, lo que produciría la disfunción endotelial y contribuiría a la aparición de HP.

La inflamación constituye un elemento fundamental en el desarrollo de la disfunción endotelial. La HP se asocia a diversas enfermedades autoinmunes crónicas y los estudios histopatoló-



**Figura 1.** Mecanismos patogénicos implicados en la hipertensión pulmonar de los pacientes con insuficiencia renal y hemodiálisis.

gicos han demostrado infiltración de células inflamatorias en las lesiones plexiformes típicas en las diversas formas de HP, lo que permite suponer que diversos mecanismos inmunológicos e inflamatorios están implicados en la patogenia de la enfermedad. Por otra parte, la insuficiencia renal y la uremia condicionan un estado de inflamación crónica donde se produce un aumento de citocinas y factores de crecimiento, especialmente en pacientes sometidos a HD. Por ello, un trabajo reciente ha analizado la asociación de biomarcadores inflamatorios con la presencia de HP en los pacientes con IRT y HD. Los autores demuestran que los pacientes en HD con HP tuvieron mayores concentraciones plasmáticas de proteína C reactiva ultrasensible, interleucina (IL) IL-1, factor de necrosis tumoral e IL-6. Se determinó también la fracción de NO exhalado ( $FE_{NO}$ ) como marcador de inflamación del tejido pulmonar. Los pacientes con HP tenían valores de  $FE_{NO}$  prediálisis significativamente superiores a los que no tenían HP; además, tras la HD, los valores de  $FE_{NO}$  fueron normales en los pacientes sin HP pero se mantuvieron elevados en los pacientes con HP<sup>13</sup>.

Si se integran todos estos datos de forma conjunta (fig. 1), se podría establecer que en los pacientes con IRT y HD tanto la propia insuficiencia renal crónica como las alteraciones hemodinámicas producidas por la fistula contribuirían al desarrollo de disfunción endotelial, de tal forma que la existencia de disfunción endotelial previa

reduciría la capacidad de la circulación pulmonar para adaptarse al aumento del gasto cardíaco producido por la fistula AV.

Algunos autores han destacado el papel que podría tener la propia técnica de HD en el desarrollo de HP, debido a la formación de microburbujas en el sistema de diálisis. Estas microburbujas en la circulación venosa podrían producir obstrucción de los capilares pulmonares con formación de agregados de plaquetas y trombosis, con la consiguiente isquemia e inflamación. Sin embargo, todavía no hay suficientes estudios que sustenten esta hipótesis.

### Implicaciones pronósticas

La coexistencia de HP en los pacientes con IRT y HD parece aumentar la morbilidad y la mortalidad en dichos pacientes. En trabajos iniciales se encontraron tasas de mortalidad del 30% en un seguimiento de 24-60 meses para el grupo de pacientes con HP<sup>14</sup>. Otro estudio más reciente demuestra que el desarrollo de HP tras la instauración de HD es un predictor independiente de mortalidad en este grupo de pacientes. Al igual que sucede en las conectivopatías, la presencia de HP implica un claro peor pronóstico frente a aquellos que presentan las mismas características pero sin HP<sup>15</sup>.

### Perspectivas terapéuticas

Hasta el momento no se dispone de un nivel de evidencia —ni siquiera de experiencia— adecuado que permita establecer cuál es la estrategia terapéu-

tica más adecuada en este grupo de pacientes. Se ha descrito la reversibilidad de la HP tras el trasplante renal, por lo que esta opción debe ser considerada en pacientes con cifras muy elevadas de presión pulmonar. Por otra parte, un trabajo muy reciente describe que, en los pacientes que reciben un trasplante de un donante fallecido, la presencia de HP se asoció a disfunción precoz del injerto<sup>16</sup>.

En los pacientes en quienes se demuestre la presencia de HP con un gran aumento del gasto cardíaco debe plantearse la reducción de la fistula, especialmente si se demuestra que el cierre temporal se asocia a una disminución del gasto y la presión pulmonar. La diálisis peritoneal puede ser también una alternativa en algunos casos.

Respecto al papel de los diversos fármacos vasodilatadores (antagonistas de los receptores de ET, inhibidores de la fosfodiesterasa, prostanoïdes), sólo se ha comunicado algún caso anecdótico donde se hayan utilizado<sup>17</sup>, pero no existe ningún trabajo que haya investigado su utilidad en este grupo de pacientes.

### CONCLUSIONES

Los pacientes con IRT, especialmente los que se encuentran en programa de HD, presentan HP con cierta frecuencia. Esta asociación puede condicionar un aumento de la mortalidad. Las alteraciones hemodinámicas producidas por la fistula AV, junto con la inflamación y disfunción endotelial asociadas a la insuficiencia renal, parecen ser los elementos básicos en la patogenia de esta entidad. Son precisos trabajos bien diseñados que establezcan cuál es la mejor estrategia terapéutica en este grupo de pacientes.

### Bibliografía

1. Yigla M, Dabbah S, Azzam ZS, Rubin AH, Reisner SA. Background diseases in 671 patients with moderate to severe pulmonary hypertension. *Isr Med Assoc J.* 2000;2: 684-9.

2. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54 1 Suppl:S43-54.
3. Yigla M, Nakhoul F, Sabag A, Tov N, Gorevich B, Abassi Z, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest*. 2003;123:1577-82.
4. Havlucu Y, Kursat S, Ekmekci C, Celik P, Serter S, Bayturan O, et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. *Respiration*. 2007;74:503-10.
5. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. *Am J Nephrol*. 2008;28:990-7.
6. Bozbas SS, Akcay S, Altin C, Bozbas H, Karacaglar E, Kanyilmaz S, et al. Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation. *Transplant Proc*. 2009;41:2753-6.
7. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R, Reisner SA, Abassi Z. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20:1686-92.
8. Clarkson MR, Giblin L, Brown A, Little D, Donohoe J. Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:E8.
9. Yigla M, Banderski R, Azzam ZS, Reisner SA, Nakhoul F. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. *Ther Adv Respir Dis*. 2008;2:49-53.
10. Beigi AA, Sadeghi AM, Khosravi AR, Karami M, Masoudpour H. Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access*. 2009;10:160-6.
11. Amin M, Fawzy A, Hamid MA, Elhendy A. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest*. 2003;124:2093-7.
12. Yigla M, Keidar Z, Safadi I, Tov N, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values. *Kidney Int*. 2004;66:806-10.
13. Yu TM, Chen YH, Hsu JY, Sun CS, Chuang YW, Chen CH, et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1946-51.
14. Yigla M, Abassi Z, Reisner SA, Nakhoul F. Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Semin Dial*. 2006;19:353-7.
15. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D, Yanay N, Reisner SA, Lewin M, et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2009;75:969-75.
16. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, Friedman S, Brown J, Catherwood E, et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Mar 17 [Epub ahead of print].
17. Yamanaka A, Tasaki H, Suzuki Y, Tanaka S, Yamashita K, Tamura M, et al. Bosentan improved syncope in a hemodialysis patient with pulmonary hypertension and mild aortic stenosis. *Int Heart J*. 2006;47:911-7.

# El trasplante pulmonar en España: una alternativa válida para pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa

Antonio Román

Servicio de Neumología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España

## CONCEPTO Y EPIDEMIOLOGIA

El trasplante pulmonar (TP) es un tratamiento para pacientes con diversas enfermedades respiratorias que tienen como denominador común su evolución a insuficiencia respiratoria crónica. Están incluidos como indicación de TP, entre otros, la hipertensión arterial pulmonar (HAP) y algunos pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) no subsidiarios de endarterectomía pulmonar<sup>1</sup>. Los resultados del TP, en cualquiera de sus indicaciones, han sido evaluados en series prospectivas no controladas, ya que nunca se ha considerado ética la evaluación en ensayos clínicos. En cualquier caso, el TP se considera uno de los mayores avances en la medicina respiratoria de los últimos 50 años y ha representado un paso de gigante en la medicina reparadora pulmonar. En general, el TP continúa siendo una actividad en continuo crecimiento en todo el mundo, en particular los TP unipulmonares y los TP bipulmonares, que representan más del 90% del total de actividad. Sólo un pequeño porcentaje de pacientes son tratados con trasplantes cardiopulmonares en bloque. Se puede estimar que anualmente son más de 3.000 las personas que reciben un injerto pulmonar como tratamiento de su patología respira-

toria, fundamentalmente en lo que se conoce como mundo desarrollado, aunque cada vez son más los países que dedican esfuerzos a esta actividad. En España fuimos capaces de realizar 219 TP unipulmonares o bipulmonares y 1 TP cardiopulmonar en el año 2009, lo cual supone entre el 6 y el 8% de la actividad a nivel mundial. Este número de TP, en cualquier parte del mundo en la que se efectúe, representa el tratamiento de menos del 1% de los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica. Este hecho implica un proceso de selección de los mejores candidatos posibles. Esto es así porque el número de procedimientos está limitado por la disponibilidad de donantes adecuados que, aunque se está incrementando, no es suficiente para cubrir todas las necesidades. Cabe preguntarse cuáles son las razones por las que la actividad de TP continúe en crecimiento en la actualidad. En primer lugar, el factor más importante es la mejora en el conocimiento y la gestión de los donantes, que ha hecho posible que cada vez más pacientes puedan trasplantarse con injertos procedentes de donantes que hasta hace pocos años se hubieran considerado inadecuados. Además, en un intento de incrementar el número de donantes disponibles, se han iniciado programas de trasplantes

en donantes a corazón parado con prometedores resultados, y se están desarrollando técnicas de tratamiento del pulmón "ex vivo" que son capaces de recuperar pulmones que antes no hubieran sido aptos para trasplante. Todos estos hechos representan un esfuerzo del colectivo sanitario dedicado al TP para tratar de incrementar el número de donantes y son de vital importancia para mantener la actividad en continuo crecimiento con resultados cada vez mejores.

## TRASPLANTE PULMONAR EN HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR E HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

En el caso de los pacientes con hipertensión pulmonar, el TP, históricamente, representó la única alternativa de tratamiento para los pacientes con HAP y algunos pacientes con HPTEC. Efectivamente, a inicios de los años ochenta se empezaron a realizar trasplantes cardiopulmonares en pacientes con hipertensión pulmonar<sup>2</sup>, posteriormente se pasó por una época en la que predominó el trasplante unipulmonar<sup>3</sup> y, finalmente, se ha impuesto el TP bilateral como técnica de elección en la mayor parte de los pacientes<sup>1,4,5</sup>. Hoy se puede afirmar que entre 50 y 70

pacientes con HAP son trasplantados cada año en el mundo y la gran mayoría de ellos recibe un TP bipulmonar. Del total de TP, entre el 5 y el 10% se realizan en España.

Durante la década de los noventa se empezaron a considerar los nuevos tratamientos médicos de la HAP, principalmente como puente para el trasplante y, en el caso del epoprostenol intravenoso, como alternativa al TP<sup>6,7</sup>. Hoy se debe considerar que el tratamiento médico ha de agotar sus posibilidades, tanto en ésta como en el resto de enfermedades, para poder plantear el TP<sup>8</sup>. La cuestión clave está en cuál es el máximo tratamiento médico posible en cada paciente y cuándo se debe considerar que ha fracasado.

La irrupción en la clínica de los nuevos fármacos específicos para la HAP ocurrida en los últimos años ha hecho que muchos de los pacientes hayan podido beneficiarse de ello y, consecuentemente, se ha observado un descenso temporal del número de pacientes con HAP en las listas de espera. Porcentualmente, a finales de los años noventa el 10% de los pacientes candidatos a TP lo eran por tener HAP<sup>9</sup> y en la actualidad las cifras están alrededor del 3-4%, aunque en números absolutos el descenso ha sido anecdótico<sup>1</sup>. No se debe olvidar que el tratamiento médico no cura la HAP y, probablemente, con todo el arsenal terapéutico posible un número importante de estos pacientes no va a conseguir una estabilización o mejoría duradera de la enfermedad, por lo que el TP no puede dejar de estar presente en las decisiones terapéuticas que se tomen sobre ellos.

## INDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR E INCLUSIÓN EN LISTA DE ESPERA

En la tabla 1 se detallan los pacientes con patología vascular pulmonar que son potenciales candidatos a TP. El momento de incluir a los pacientes con HAP o HPTEC en lista de espera de TP

**TABLA 1.** Enfermedades vasculares pulmonares en las que el trasplante pulmonar (TP) puede estar indicado

HAP idiopática y hereditaria
HAP en pacientes con enfermedades del tejido conectivo
HAP en pacientes con cardiopatías congénitas corregidas
HAP en pacientes con esquistosomiasis pasada
HAP en pacientes con hipertensión portal*
Enfermedad venooclusiva
Hemangiomas capilar pulmonar
Síndrome de Eisenmenger (TP cardiopulmonar)
Otras cardiopatías congénitas (poca experiencia)*
HPTEC no tributaria de tromboendarterectomía

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HPTEC: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.  
\*Casos seleccionados.

es un tema difícil en el que los consensos, tanto de TP<sup>10</sup> como de HAP<sup>11</sup>, son de poca ayuda. El consenso de TP porque da recomendaciones a partir de los datos de los pacientes de los años ochenta<sup>12</sup>, que nada tienen que ver con los pacientes actuales. En efecto, los pacientes actuales, cuando llegan al TP, han sido tratados por un tiempo variable con varios fármacos específicos para HAP y la situación de la enfermedad en ese momento, y en particular del ventrículo derecho, puede ser muy diferente a la de los pacientes que fueron candidatos a TP durante los años previos en los que este tratamiento era la única alternativa. En cuanto a los consensos de HAP, en ellos el TP figura en el algoritmo terapéutico como un recurso final y la indicación de TP no ha progresado conceptualmente por la inexistencia de datos nuevos relevantes que ayuden a la decisión. De cualquier manera, parece claro que lo más importante para poner en lista de espera de TP a un paciente es demostrar que el paciente no presenta una respuesta satisfactoria al mejor tratamiento médico posible. Este concepto tan fácil de enunciar es, muchas veces, difícil de establecer. En el año 2010, la mayor

parte de los médicos que tratan a pacientes con HAP estarían de acuerdo en que un paciente que está recibiendo un tratamiento combinado de 2 o 3 fármacos específicos, incluyendo una prostaciclina, para HAP está en su máximo tratamiento médico posible. Sin embargo, muchas veces puede ocurrir que el médico espere una mejoría en el paciente y que desee que ocurra tras un incremento de dosis de alguno de los fármacos. Otras veces puede que haya dudas acerca del esquema terapéutico y se pretenda volver a optimizar. Asimismo, es posible que, en algún momento, el paciente pueda participar en un ensayo clínico y, de alguna manera, esto puede retrasar las decisiones. Todo esto puede traer 2 consecuencias posibles: la muerte del paciente o un mal TP con todas sus consecuencias. Además de estos factores, se debe tener muy presente que el tiempo de espera en la lista de TP siempre es largo y, además, variable entre distintas áreas geográficas. Este tiempo también está influido por las características del receptor, como el tamaño corporal y el grupo sanguíneo, y el tipo de TP: unipulmonar, bipulmonar o cardiopulmonar. En este sentido, es una constante que los pacientes del grupo 0 esperan el doble que otros grupos; que los pacientes de estatura baja también esperan más, y también los pacientes que esperan un TP bipulmonar respecto al unipulmonar. Por último, la priorización de los pacientes en lista de espera es posible pero incrementa el riesgo quirúrgico y, por lo tanto, se debe considerar que cuando esto ocurre se está ante una indicación de TP tardía. Lo mejor para ese paciente hubiera sido una evaluación e inclusión en lista de espera unos meses antes. En definitiva, los profesionales que se dedican al TP ven con claridad que los pacientes candidatos al procedimiento han de ponerse en lista de espera en buenas condiciones para que puedan ser capaces de esperar el tiempo necesario y soportar el TP. Por

ello, la recomendación más clara es que los pacientes que son potencialmente candidatos a TP deberían ser conocidos y evaluados por los centros dedicados a TP de una forma precoz. Porque no se debe olvidar que está ampliamente aceptado que, en los pacientes con HAP o HPTEC no subsidiaria de endarterectomía en situación de enfermedad avanzada con respuesta insuficiente al tratamiento médico, el TP se considera la mejor posibilidad de tratamiento.

## RESULTADOS

Con los datos disponibles se puede afirmar que la supervivencia de los pacientes sometidos a TP por esta indicación a los 5 años del procedimiento oscila entre el 40 y el 50%, según las series. Estos resultados están lastrados en parte porque este grupo de pacientes presenta una mortalidad perioperatoria mayor que la de los pacientes trasplantados pulmonares por otras patologías<sup>1</sup>. Esta mayor mortalidad perioperatoria se debe, fundamentalmente, a las dificultades que presenta la intervención en estos pacientes con la indicación electiva de circulación extracorporea durante varias horas en todos ellos y la recuperación de la función cardíaca, que a veces es difícil, como causa fundamental de este incremento del riesgo. No obstante, la supervivencia a medio plazo se ha de considerar buena en este grupo de pacientes con enfermedad grave, incurable y progresiva.

Otro aspecto importantísimo de los resultados esperables del TP es el resultado funcional y la calidad de vida obtenida. En este sentido, se ha de tener muy presente que los pacientes que son capaces de superar el procedimiento consiguen incorporarse, en la inmensa mayoría de las ocasiones, a una vida con una capacidad de ejercicio suficiente para llevar un estilo de vida normal. Este hecho ha de estar

también muy presente en la toma de decisiones, en especial cuando el tratamiento médico de la HAP se hace más complicado. Todos los estudios de calidad de vida realizados en población portadora de TP demuestran una muy importante mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud. Este hecho permite, en el caso de los pacientes americanos, que aproximadamente el 40% vuelve a trabajar y, en nuestra experiencia, 1 de cada 4 pacientes también lo consigue.

## CONCLUSIONES

En conclusión, los importantísimos avances en el tratamiento médico de la HAP han conseguido alargar la vida de los pacientes pero no curar la enfermedad. Consecuentemente, no podemos olvidar en el esquema de tratamiento de esta enfermedad (y algunos pacientes con HPTEC) al TP. Para que los pacientes tengan posibilidades reales de beneficiarse de un TP, éste se ha de tener presente desde el diagnóstico del paciente.

## Bibliografía

1. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant.* 2009;28:1031-49.
2. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, Pennock JL, Billingham ME, Oyer PE, et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982;306:557-64.
3. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, De La Morena M, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:209-17.
4. López-Meseguer M, Román A, Monforte V, Bravo C, Solé J, Morell F. Trasplante bipulmonar en hipertensión pulmonar. Una serie de 15 pacientes. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:366-70.

5. Román A. Lung Transplantation In Primary Pulmonary Hypertension. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:213-5.
6. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, García 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.
7. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
8. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al; Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009;34:1219-63.
9. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Mohacsi PJ, Keck BM, et al. The Registry of the International Society For Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official adult lung and heart-lung transplant report--2003. *J Heart Lung Transplant.* 2003;22:625-35.
10. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, Conte JV, Corris P, Egan JJ, et al; Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of The International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:745-55.
11. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, 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;30:2493-537.
12. 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;115:343-9.

