

Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 9 ENERO 2007

Tratamiento del paciente
con síndrome de
Eisenmenger
M.T. Subirana

Hipertensión pulmonar
asociada a enfermedades
respiratorias y/o hipoxemia
*M. Oribe Ibáñez y
A. Ballaz Quincoces*

GALERÍA DE IMÁGENES

Test agudo vasodilatador
con óxido nítrico en un
paciente respondedor
G. Pérez Peñate

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

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

Tratamiento del paciente con síndrome de Eisenmenger

M.T. SUBIRANA

*Unidad de Cardiopatías Congénitas. Servicio de Cardiología. Hospital de la Santa
Creu i Sant Pau. Barcelona. España.*

DEFINICIÓN

En 1897, Eisenmenger describió a un paciente con cianosis y disnea desde la infancia, que murió de hemoptisis a los 32 años de edad. En la autopsia se observó una comunicación interventricular (CIV) y una vasculopatía arterial pulmonar grave. En 1958, Wood¹ utilizó la denominación *complejo de Eisenmenger* para definir la entidad caracterizada por resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas, con cortocircuito bidireccional o invertido a través de una CIV; apuntó que poco importaba el lugar donde se produjera el cortocircuito y sugirió ampliar el término a *síndrome de Eisenmenger* e incluir todos los defectos cardíacos congénitos con cortocircuito sistémico-pulmonar y RVP elevadas, con el consiguiente cortocircuito bidireccional o invertido.

Etiopatogenia

La presencia de una anomalía cardíaca que cursa con cortocircuito izquierda-derecha es el detonante para el desarrollo de la vasculopatía arterial pulmonar; si bien los mecanismos que conducen a ésta son todavía bastante desconocidos.

El aumento de flujo y presión (señales mecánicas) en el árbol vascular pulmonar conducirá a una serie de cambios en sus paredes que, en gran parte, pueden explicarse como resultado de una disfunción de las células endoteliales y de las células de músculo liso, y a una alteración del funcionalismo plaquetario.

Celermajer et al², en 25 niños de 3 a 16 años de edad (10 controles, 7 con hiperflujo pulmonar [QP/QS > 1,5] y 8 con vasculopatía pulmonar establecida), mediante angiografía cuantitativa y Doppler intravascular, y midiendo el diámetro de una arteria segmentaria broncopulmonar y la velocidad del flujo sanguíneo a su través, estudió la respuesta de la circulación pulmonar a la acetilcolina (vasodilatador dependiente del endotelio) y al nitroprusiato (vasodilatador no dependiente del endotelio). Los controles mostraron un aumento de la velocidad del flujo pulmonar tanto con la acetilcolina como con el nitroprusiato. En niños

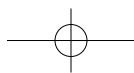
DOYMA

DOYMA SL, una compañía
del grupo Elsevier.

Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona
Tel.: 932 000 711
Fax: 932 091 136
www.doyma.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



Avances en Hipertensión Pulmonar

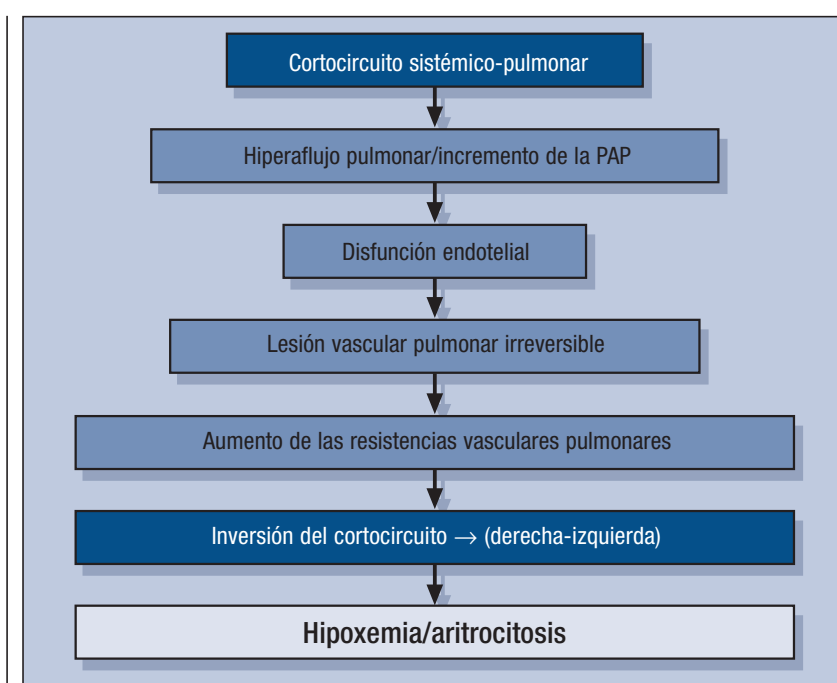


Figura 1. Síndrome de Eisenmenger. PAP: presión arterial pulmonar. (Modificada de Vongpatanasin et al⁶.)

con cortocircuito izquierda-derecha se observó una respuesta alterada a la acetilcolina, pero normal al nitroprusiato. Finalmente, los que presentaban una vasculopatía arterial pulmonar establecida mostraron una respuesta alterada tanto a la acetilcolina como al nitroprusiato. Así, los autores concluyeron que la vasodilatación pulmonar dependiente del endotelio puede demostrarse in vivo y que en pacientes jóvenes con un cortocircuito izquierda-derecha significativo está alterada, lo que puede ser un primer acontecimiento en el desarrollo de una vasculopatía arterial pulmonar progresiva.

La disfunción endotelial se caracteriza por alterar el balance entre las sustancias vasoconstrictoras/vasodila-

tadoras y pro-proliferativas/antiproliferativas producidas por el endotelio. Existe una menor producción de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas, como el óxido nítrico y la prostaciclina; en cambio, hay una mayor producción de sustancias vasoconstrictoras/pro-proliferativas, como la endotelina-1 y el tromboxano-A₂. Así, valores elevados de endotelina parecen desempeñar un papel en el desarrollo de la vasculopatía arterial pulmonar asociada a las cardiopatías congénitas con cortocircuito. Ya en el año 1991, Yoshiyashi et al³ publicaron un trabajo en el que demostraron que, en niños con cardiopatía congénita e hipertensión arterial pulmonar (HAP), en comparación con controles (niños

con cardiopatía congénita, pero sin HAP), las concentraciones plasmáticas de endotelina estaban elevadas. Asimismo, mediante la determinación de los valores de esta sustancia en distintas zonas del árbol cardiovascular (vena cava, aurícula derecha [AD], ventrículo derecho [VD], arteria pulmonar derecha e izquierda, vena pulmonar o capilar pulmonar enclavado), demostraron que esta elevación era secundaria a un aumento de su producción en el circuito pulmonar, lo que sugiere que la endotelina podría tener un papel en la fisiopatología de la HAP. Esto se ha corroborado en estudios que han demostrado el papel que pueden tener los fármacos antirreceptores de la endotelina en el tratamiento de esta enfermedad.

Fisiopatología

La presencia de un defecto no restrictivo, con el consiguiente hiperflujo pulmonar y transmisión de presiones sistémicas al circuito menor, conduce a una serie de cambios en la microcirculación pulmonar (hipertrofia de la media, proliferación y fibrosis de la íntima, hiperplasia de la adventicia, trombosis in situ, lesiones plexiformes y arteritis necrosante), histológicamente indistinguibles de los observados en otros tipos de HAP, como puede ser la HAP idiopática (HAPI), y que condicionan un aumento de las RVP, con la progresiva reducción del cortocircuito izquierda-derecha y su subsiguiente inversión. De una situación de hiperflujo pulmonar se pasa a una entidad con isquemia pulmonar, en la que se observan hipoxemia arterial, poliglobulia progresiva y cianosis (fig. 1).

En 1958, Wood¹ utilizó la denominación complejo de Eisenmenger para definir la entidad caracterizada por resistencias vasculares pulmonares (RVP) elevadas, con cortocircuito bidireccional o invertido a través de una CIV; apuntó que poco importaba el lugar donde se produjera el cortocircuito y sugirió ampliar el término a síndrome de Eisenmenger e incluir todos los defectos cardíacos congénitos con cortocircuito sistémico-pulmonar y RVP elevadas, con el consiguiente cortocircuito bidireccional o invertido.

Epidemiología y clasificación

El síndrome de Eisenmenger es la causa más frecuente de cardiopatía congénita cianótica en adultos y, aunque los datos de prevalencia varían, según diferentes estudios, se podría decir que supone alrededor del 1-2% de todas las cardiopatías congénitas^{4,5}.

En el tercer Congreso Mundial sobre HAP que tuvo lugar en Venecia en el año 2003 se dieron unas directrices para clasificar los cortocircuitos congénitos sistémico-pulmonares⁶, teniendo en cuenta su complejidad, su tamaño, las posibles anomalías asociadas y si se habían sometido a algún tipo de corrección (tabla 1). Esto es importante, dado que la evolución hacia el síndrome de Eisenmenger es más frecuente y temprano (en el primer o el segundo años de vida), en los cortocircuitos de localización posttricuspídea, mientras que su prevalencia es más baja (un 9% en las comunicaciones interauriculares tipo *ostium secundum*) y su desarrollo, más tardío (generalmente más allá de los 20 años, cuando la localización es posttricuspídea). Asimismo, suele asociarse a defectos grandes, de forma que cuando se diagnostica en pacientes con comunicaciones de escasa entidad, posiblemente correspondan una enfermedad no relacionada e independiente. Aproximadamente un 50% de los pacientes con una CIV con diámetro igual o superior a 1,5 cm o con un conducto arterioso persistente (CAP) amplio y prácticamente un 100% de los que presentan un tronco arterial común, si no se han corregido dentro del primer año, o como máximo en el segundo año de vida, y logran sobrevivir, evolucionarán hacia un síndrome de Eisenmenger. Lógicamente, en la actualidad, con el importante progreso de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, la prevalencia del síndrome de Eisenmenger tiende a disminuir (dato importante, dada la fatal evolución de esta enfermedad y los escasos recursos terapéuticos de que se dispone).

Un dato que se debe mencionar es la mayor tendencia a desarrollar una

TABLA 1. Guías para la clasificación de los cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos

Tipos
<p>Simple</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicación interauricular (CIA) • Comunicación interventricular (CIV) • Conducto arterioso persistente • Drenaje venoso pulmonar anómalo: parcial o total no obstructivo
<p>Combinado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de combinación y defecto prevalente (si existe)
<p>Complejo</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Truncus arteriosus</i> • Ventriculo único sin obstrucción al flujo pulmonar • Defectos atrioventriculares
Dimensiones
<p>Pequeños</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIA ≤ 2 cm • CIV ≤ 1 cm
<p>Grandes</p> <ul style="list-style-type: none"> • CIA > 2 cm • CIV > 1 cm
Anomalías extracardiácas asociadas
Estado de la corrección
<ul style="list-style-type: none"> • No corregido • Parcialmente corregido (edad) • Corregido: espontánea o quirúrgicamente (edad)

vasculopatía arterial pulmonar de los pacientes con síndrome de Down, por lo que, teniendo en cuenta que un 40% de éstos presentan una cardiopatía que, en la mayoría de los casos, cursa con cortocircuito (defectos atrioventriculares), no es de extrañar que un porcentaje elevado de pacientes con síndrome de Eisenmenger presente trisomía 21.

Clínica

En el neonato a término, pero no en el prematuro, las resistencias vasculares pulmonares están elevadas y, aunque exista un defecto grande, con posibilidad de cortocircuito, éste no funciona o funciona poco, e inicialmente puede pasar inadvertido. De acuerdo con el progresivo descenso de estas resistencias, el cortocircuito izquierdo-derecho se va poniendo en marcha y, cuando alcanza un volumen suficiente, puede dar lugar a clínica de insuficiencia cardíaca. Esto

suele ocurrir hacia final del primer mes o el comienzo del segundo. Seguidamente, si el paciente desarrolla una vasculopatía arterial pulmonar, el cortocircuito se frena y puede llegar a invertirse; el paciente mejora clínicamente y desaparecen los signos de insuficiencia cardíaca, para dar paso a la aparición de cianosis y al desarrollo de cambios irreversibles en la vasculatura pulmonar, que convierten al paciente en inoperable, al menos con cirugía convencional (posible indicación de trasplante de corazón y pulmón o de pulmón con corrección de la anomalía cardíaca). En el síndrome de Eisenmenger, la corrección del defecto empeora el pronóstico; así, es crucial establecer el diagnóstico de la cardiopatía lo antes posible y, hoy por hoy, se dispone de técnicas de imagen no invasivas que lo facilitan.

Una vez establecido el síndrome de Eisenmenger, la sintomatología es más variada que la de la HAP de otras etio-

Avances en Hipertensión Pulmonar

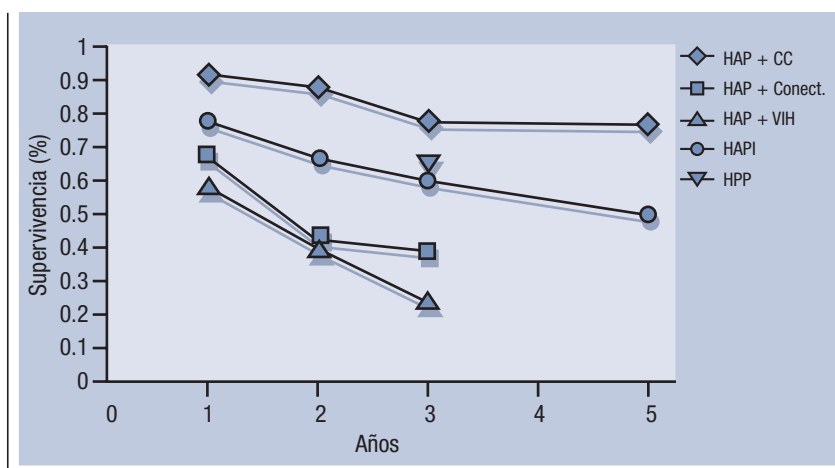


Figura 2. Supervivencia media de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), según la etiología. CC: Cortocircuito congénito; Conect.: conectivopatía; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática; HPP: hipertensión portopulmonar. (Tomada de McLaughlin et al. *Chest*. 2004;126:S78-92.)

logías, ya que no sólo obedece a la existencia de una vasculopatía arterial pulmonar, sino que coexiste con los problemas derivados de la propia anomalía cardíaca, más o menos compleja, y de la presencia de una hipoxemia arterial, con sus repercusiones sistémicas. Este síndrome suele hacerse evidente a partir de la segunda-tercera décadas de la vida y se caracteriza por la presencia de cianosis (relacionada

con los procesos cerebrales y accidentes cerebrovasculares (ACV), entre otras.

Un tema que se debe resaltar es que, si bien durante las primeras 2 décadas de la vida, estos pacientes suelen tener una capacidad funcional aceptable con el paso de los años, ésta va disminuyendo y puede llegar a ser extremadamente invalidante. Diller et al⁷ publicaron un trabajo basado en el análisis retrospectivo de las pruebas de esfuer-

cha, cabe citar que su presentación suele ser tardía, generalmente hacia la cuarta década de la vida.

Pronóstico

Los pacientes con un síndrome de Eisenmenger tienen mejor pronóstico que los que presentan los otros tipos de HAP (fig. 2). La existencia de un defecto con capacidad para descargar las cavidades derechas permite que la clínica de congestión venosa aparezca tardíamente, a la vez que se mantenga el gasto cardíaco sistémico hasta fases avanzadas; todo ello a expensas de un cortocircuito derecha-izquierda y, por tanto, de hipoxemia arterial y cianosis. Por otra parte, el VD del paciente con síndrome de Eisenmenger, especialmente cuando el defecto es posttricuspidé, suele mostrar un grado de hipertrofia importante, fruto de una sobrecarga de presión mantenida a lo largo de muchos años; no se ha producido la regresión posnatal de la hipertrofia ventricular derecha, por lo que se asemeja al VD del corazón fetal. Posiblemente, ésta sea una de las causas por las que soporten mejor la sobrecarga de presión⁸.

Los pacientes con un síndrome de Eisenmenger tienen mejor pronóstico que los que presentan los otros tipos de HAP. La existencia de un defecto con capacidad para descargar las cavidades derechas permite que la clínica de congestión venosa aparezca tardíamente, a la vez que se mantenga el gasto cardíaco sistémico hasta fases avanzadas; todo ello a expensas de un cortocircuito derecha-izquierda y, por tanto, de hipoxemia arterial y cianosis.

con la inversión del cortocircuito), disnea (inicialmente de esfuerzo), tos, astenia, dolor torácico, hemoptisis (secundaria a infarto pulmonar, rotura de una arteriola pulmonar, alteración de los factores de coagulación), síncope, etc., además de todas las posibles complicaciones relacionadas con la presencia de una cardiopatía congénita cianótica, como eritrocitosis, cefaleas, visión borrosa, parestesias, hiperuricemia, osteoartropatía hipertrófica, abs-

zo, con consumo máximo de oxígeno, de 335 pacientes adultos con una cardiopatía congénita. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger fueron los que mostraron el consumo máximo de oxígeno más bajo (expresión de una capacidad funcional muy limitada), inferior incluso a la de los pacientes con una cardiopatía congénita anatómicamente compleja.

En cuanto a la sintomatología propia de la insuficiencia cardíaca dere-

Oya et al⁹ revisaron la evolución de 106 pacientes con síndrome de Eisenmenger diagnosticados en edad adulta y observaron que la supervivencia 1, 5 y 10 años tras el diagnóstico, fue del 98, el 77 y el 58%, respectivamente; sin duda ésta es muy superior a la descrita en los pacientes con HAP idiopática del registro americano de hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática), llevado a cabo por los National Institutes of Health (NIH Re-

gister), en la década de los ochenta, y que fue del 68% al año, del 48% a los 3 años y del 34% a los 5 años, con una supervivencia media tras el diagnóstico de 2,8 años (intervalo de confianza del 95%, 1,9-3,7)¹⁰. En cualquier caso, es importante mencionar que este registro se llevó a cabo antes de la introducción de los nuevos fármacos para el tratamiento de la HAP (prostaciclina o análogos, inhibidores de la fosfodiesterasa-5, antagonistas de los receptores de la endotelina, etc.), por lo que, en la actualidad, las cifras seguramente serían distintas.

Daliento et al¹¹, en su estudio con 188 pacientes con esta afección, seguidos a lo largo de una mediana de 31 años, y con una edad media en el momento del último control de 33 ± 13 años, observaron que estaban vivos un 75% a los 30 años, un 70% a los 40 años y un 55% a los 50 años, y que los pacientes con anomalías cardíacas simples presentaban deterioro clínico más tarde y una mejor tasa de supervivencia actuarial, en comparación con los que presentaban una cardiopatía compleja. Datos algo mejores son los descritos recientemente por Diller et al¹², en el primer estudio de casos y controles, llevado a cabo en adultos con este tipo de afección, con una supervivencia a los 30, 40, 50 y 60 años de edad, del 98, el 94, el 74 y el 52%, respectivamente. En cualquier caso, también constataron el peor pronóstico de los pacientes con una cardiopatía compleja; el 50% de los pacientes con defectos simples estaban vivos a los 58 años de edad, mientras que el 50% de los que presentaban una anomalía compleja había fallecido a los 42 años. No obstante, es importante hacer énfasis en que los pacientes incluidos eran adultos (37 ± 12 años; intervalo, 14-72 años), por lo que no se contabilizaron los que fallecieron a edades inferiores¹².

La muerte suele relacionarse con la presencia de una insuficiencia cardíaca progresiva y bajo gasto, o presentarse de forma súbita, posiblemente como consecuencia de un fenómeno

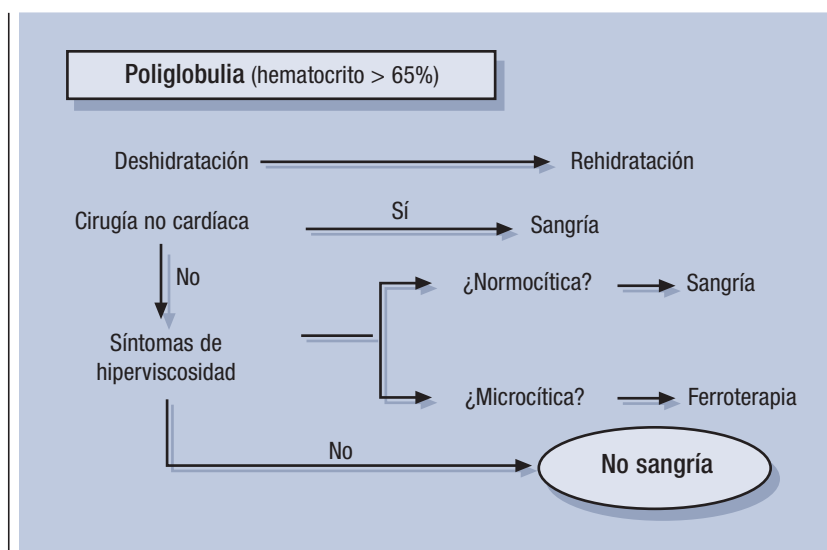


Figura 3. Poliglobulia. (Modificada de Vongpatanasin et al⁶.)

arrítmico. Otras causas pueden ser: hemoptisis, abscesos cerebrales, fenómenos tromboembólicos, complicaciones de una cirugía extracardiaca o de un embarazo y parto, etc.; sin embargo, en los estudios más recientes se observa que, aunque todos estos episodios persisten como causa de morbilidad, su impacto en la mortalidad global ha disminuido. En concordancia con todo ello, la mayoría de marcadores de mal pronóstico son expresión de una alteración del funcionamiento cardíaco, como pueden ser signos de congestión venosa, presión auricular derecha elevada, función ventricular derecha deprimida, o bien son signos premonitorios de una posible muerte súbita, como los antecedentes de palpitaciones, la detección de arritmias supraventriculares, la duración del QRS y/o el alargamiento del intervalo QTc¹². Otros marcadores, sin duda relacionados con los anteriores, son una hipoxemia grave (saturación arterial de oxígeno [SatO₂] < 85%), una clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) elevada, una menor edad en el momento de la presentación de los síntomas, la presencia de síncope y/o hemoptisis (no confirmados en algunos estudios), valores de creatinina elevados, hiperuricemia, hipoalbuminemia, hipopotase-

mia y la asociación con síndrome de Down^{9,11,13,14}.

Control y tratamiento

No se puede equiparar el tratamiento del paciente con una cardiopatía congénita y RVP elevadas con el del paciente con otros tipos de HAP, ya que la clínica y el pronóstico son totalmente diferentes. Es importante conocer la enfermedad, sus manifestaciones y sus posibles complicaciones, y evitar las situaciones de riesgo o los tratamientos erróneos que puedan repercutir en la evolución del paciente. En el estudio de Daliento et al¹¹, un 20% de muertes pudieron relacionarse con errores médicos evitables.

A lo largo de este apartado se describirá, en primer lugar, el tratamiento de algunas de las consecuencias y/o complicaciones propias de cualquier cardiopatía congénita cianótica, como el síndrome de Eisenmenger, y se señalarán algunas situaciones de riesgo de las que es necesario informar al paciente y/o actuar. Por problemas de espacio, no será posible comentarlas todas, por lo que nos centraremos en aquellas que consideremos que son objeto de errores de tratamiento con mayor frecuencia. Finalmente, se comentará la información que actualmente se dispone del tratamiento de

Avances en Hipertensión Pulmonar

este tipo específico de vasculopatía arterial pulmonar.

Alteraciones de la hemostasia

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger, como cualquier paciente con una cardiopatía congénita cianótica, puede presentar accidentes de tipo tanto hemorrágico como embólico.

Los fenómenos hemorrágicos espontáneos suelen ser poco importantes: gingivorragias, epistaxis, petequias, etc., pero ante traumatismos y/o intervenciones quirúrgicas pueden presentarse hemorragias importantes, que se relacionan con alteraciones de factores de la coagulación o de la función plaquetaria. En relación con los accidentes embólicos, es necesario recordar la posibilidad de embolias paradójicas y tener en cuenta los mecanismos y/o las situaciones que facilitan su presentación: inmovilización, deshidratación, anovulatorios con contenido estrogénico, etc. En lo que se refiere, concretamente, a los

son menos deformables y causan un mayor incremento de la viscosidad sanguínea. De los resultados de este estudio se puede concluir que *poliglobulia* no es sinónimo de “práctica de una sangría”, sino que, para su indicación (excepto ante una posible cirugía), se requiere que existan síntomas propios del síndrome de hiperviscosidad (cefaleas, parestesias, escotomas centelleantes, astenia, milagias, etc.) y ausencia de ferropenia (fig. 3).

Embarazo y contracepción

El embarazo está totalmente contraindicado en este tipo de pacientes, dado el alto índice de complicaciones, no sólo fetales sino también maternas, que comporta. Según la recopilación de datos publicados en la revisión que llevaron a cabo Vongpatanasin et al⁵ sobre el síndrome de Eisenmenger, la mortalidad materna relacionada con el embarazo se sitúa alrededor del 45%. La muerte suele producirse durante el

nos de los nuevos fármacos introducidos recientemente en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, parece que puedan haber sido beneficiosos.

Otro problema corresponde a los métodos anticonceptivos: los anovulatorios orales combinados (estrógenos y progesterona) podrían estar contraindicados, teniendo en cuenta que en distintas publicaciones se han relacionado con fenómenos tromboembólicos. Una opción puede ser la administración de inyecciones de progestina (acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona), los implantes subcutáneos de levonorgestrel, otra progestina sintética o las píldoras que contienen únicamente una progestina sintética, si bien pueden ocasionar retención de líquidos y favorecer la aparición de insuficiencia cardíaca, a la vez que alterar el ciclo menstrual, con un aumento de la frecuencia y la intensidad de los sangrados vaginales. El

No se puede equiparar el tratamiento del paciente con una cardiopatía congénita y RVP elevadas con el del paciente con otros tipos de HAP, ya que la clínica y el pronóstico son totalmente diferentes. Es importante conocer la enfermedad, sus manifestaciones y sus posibles complicaciones, y evitar las situaciones de riesgo o los tratamientos erróneos que puedan repercutir en la evolución del paciente.

ACV, éstos pueden ser de origen tromboembólico, pero también hemorrágico o bien ser expresión de la presencia de un absceso cerebral, pero existe una tendencia errónea a relacionarlos con la posible poliglobulia y la consiguiente hiperviscosidad sanguínea que pueden presentar estos pacientes. En contra de esta afirmación, es importante recordar el trabajo de Ammash et al¹⁵, donde se incluyó a 162 pacientes adultos con una cardiopatía congénita cianótica. Veintidós enfermos presentaron 29 ACV (13,6%), pero no se encontró ninguna relación entre el ACV y la poliglobulia, y en cambio sí se hallaron 4 factores de riesgo independientes: hipertensión arterial, fibrilación auricular, flebotomías previas y microcitosis. Los microcitos

parto o dentro de la primera semana del puerperio, como complicación de fenómenos trombembólicos (44%), hipovolemia (26%) o preeclampsia (18%), y no parece que el tipo de parto —vaginal o por cesárea— modifique este porcentaje. En consecuencia, ante un embarazo en una mujer con un síndrome de Eisenmenger existe la posibilidad de aborto terapéutico, pero si la paciente decide seguir adelante con la gestación, será necesario un control muy estricto, con la participación de diferentes especialistas (obstetras, cardiólogos, anestesiólogos, etc.); se han descrito algunos casos en los que el ingreso hospitalario temprano, el reposo, la anticoagulación, la oxigenoterapia y la administración de algu-

dispositivo intrauterino, especialmente el que presenta un sistema de liberación intrauterino de levonorgestrel, es altamente efectivo. El número de infecciones de la pelvis que se observó con los primeros dispositivos se ha reducido de manera muy importante con los actuales, con los que es realmente bajo; fundamentalmente, las infecciones se concentran en los días próximos a su implantación. Por ello, se recomienda que en las mujeres con riesgo de presentar una endocarditis bacteriana, su implantación, al igual que su extracción, se realice con tratamiento antibiótico (protocolo de profilaxis de endocarditis bacteriana).

Nuestro consejo, en cuanto a la anticoncepción, sobre todo en las pa-

cientes en las que un embarazo supone un riesgo elevado, es la ligadura tubárica por laparoscopia; si bien ésta tampoco está exenta de riesgo.

Cirugía extracardíaca

En primer lugar, se ha de recordar la importancia de realizar profilaxis de la endocarditis bacteriana en determinados tipos de anomalías congénitas y ante diversos tipos de intervención quirúrgica. Asimismo, es imprescindible un correcto balance de líquidos y evitar la deshidratación y la inmovilización prolongada; una reducción en el volumen plasmático podría facilitar los accidentes tromboembólicos.

Existe un riesgo de un mayor sangrado que puede estar relacionado con la frecuente alteración en los factores de coagulación y en la función plaquetaria que presentan estos pacientes, pero que se ha observado que aumenta ante valores de hematocrito gravemente elevados. Así, excepcionalmente, si el paciente debe ser intervenido quirúrgicamente, puede estar indicada la práctica de sangrías, cuando el hematocrito esté por encima del 65%, con independencia de la presencia de clínica compatible con el síndrome de hiperviscosidad (fig. 3).

Asimismo, es importante recordar que, para un correcto estudio de los parámetros de la coagulación, es necesario ajustar, de acuerdo con los valores de hematocrito, la cantidad de citrato que se debe añadir a la muestra sanguínea obtenida. En caso contrario, los resultados obtenidos pueden conducir a falsos diagnósticos.

Viajes en avión y a zonas de gran altitud

El avión suele ser bien tolerado por los pacientes con una cardiopatía congénita cianótica y, más que el vuelo en sí mismo, es importante valorar la situación de estrés físico y/o psíquico que el viaje puede representar. Debe recomendarse al paciente evitar ejercicio físico importante (cargar con las maletas, visitas en grupo, etc.), beber suficiente cantidad de agua, no tomar bebidas alcohólicas,

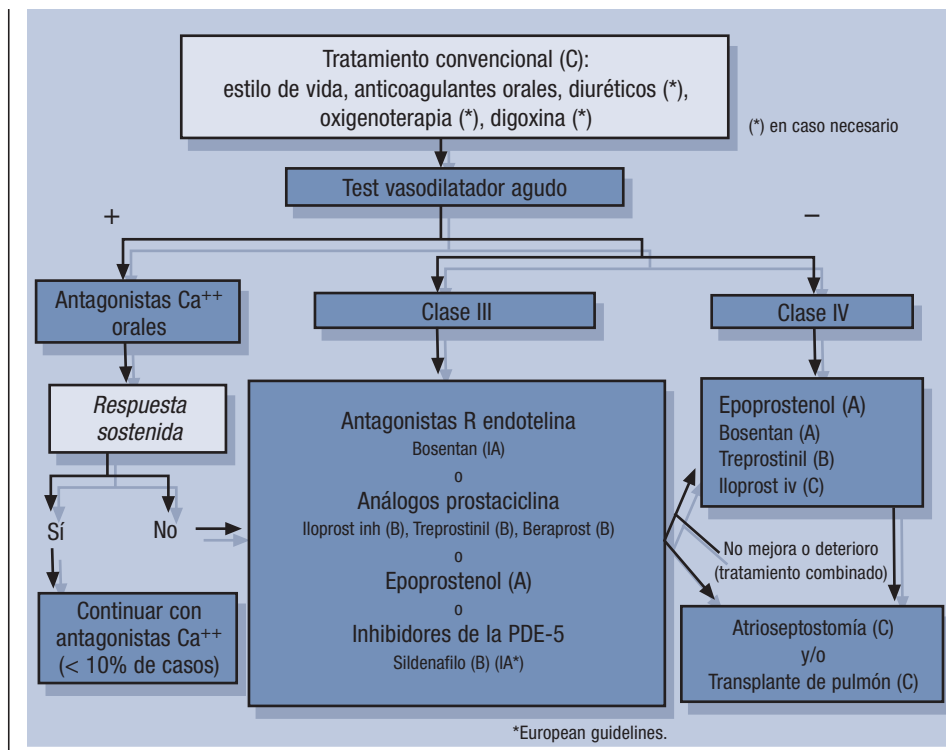


Figura 4. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. (Modificada de Galiè et al. J Am Coll Cardiol. 2004;43:S81-8.)

no permanecer sentado durante todo el vuelo, utilizar ropa holgada, etc.

En cuanto a los viajes a zonas situadas a más de 1.500 m sobre el nivel del mar, se recomienda evitarlos, sobre todo si esto representa la práctica de ejercicio físico. En cualquier caso, si es necesario, el ascenso debe realizarse gradualmente, con tiempo para la aclimatación y limitando la actividad física.

Ejercicio físico y deporte

El ejercicio físico produce una vasodilatación periférica, por lo que, al disminuir las resistencias sistémicas, puede aumentar el cortocircuito derecha-izquierda y, lógicamente, la hipoxemia; esto suele conducir a una sensación de cansancio y al abandono del ejercicio, lo que evita que el paciente se coloque en situación de riesgo. No obstante, nuestro consejo ha de ir dirigido a contraindicar el deporte, especialmente de tipo competitivo, lo que no quiere decir que el paciente no pueda realizar una actividad física adecuada a su situación hemodinámica.

Tratamiento dirigido hacia la vasculopatía arterial pulmonar

Tomando como punto de referencia el algoritmo de tratamiento de la HAP propuesto en el 3.º Congreso Mundial que sobre esta enfermedad tuvo lugar en Venecia en 2003 (fig. 4), se comentarán los puntos divergentes o, al menos, aquéllos sobre los que todavía existen dudas en cuanto a su aplicación a los pacientes con una vasculopatía arterial pulmonar asociada a una cardiopatía congénita con cortocircuito, y la información existente (todavía bastante escasa) sobre el tratamiento con los nuevos fármacos recientemente introducidos en el arsenal terapéutico de la HAP, aplicados a este tipo de pacientes.

Un primer tema de debate es la administración de anticoagulantes orales. La indicación del tratamiento con estos fármacos en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar se basa fundamentalmente en 2 trabajos previos, que si bien son ensayos no aleatorizados y/o retrospectivos, demostraron un aumento de la supervivencia de los pacientes tratados; no obstante,

Avances en Hipertensión Pulmonar

un apartado especial lo forman los enfermos con síndrome de Eisenmenger, en los que, si bien se ha demostrado la existencia de trombos¹⁶, no sólo en las arterias pulmonares proximales sino incluso en las ramas distales del árbol vascular pulmonar, también se conoce su tendencia al sangrado, una de las causas de morbilidad e incluso de mortalidad de estos pacientes. Así, en la actualidad, no existe un consenso en cuanto al tratamiento con anticoagulantes orales en el síndrome de Eisenmenger; en todo caso sólo se deben indicar a pacientes sin antecedentes de sangrado y con un objetivo de INR entre 1,5 y 2,5.

Otro asunto de debate es la oxigenoterapia. Su indicación está aceptada en pacientes con HAP y $\text{SatO}_2 < 90\%$, pero es dudosa en pacientes con síndrome de Eisenmenger en los que la hipoxemia está básicamente en relación con la presencia de un cortocircuito venoarterial. En

turna pueda cambiar la historia natural de estos pacientes. Sin embargo, como los mismos autores indican, quedan preguntas por responder. No se sabe cuál hubiera sido el resultado si la administración de O_2 hubiera abarcado un mayor número de horas diarias, o si se hubiera incluido a pacientes en una fase más temprana de la enfermedad. Asimismo, cabe indicar que este trabajo se realizó en una zona de México, a 2.240 m sobre el nivel del mar, por lo que tampoco se dispone de datos de cuál hubiera sido la respuesta en pacientes residentes a nivel del mar o, al menos, en una zona de menor altitud.

En relación con los antagonistas del calcio, no se dispone de datos que apoyen que su administración sea beneficiosa en pacientes adolescentes y/o adultos con síndrome de Eisenmenger (existe algún estudio que apoya su administración en niños de menos de 9 años). En cambio, dado que

de cardiopatías, operados y no operados, etc.), y además, en muchas ocasiones, formando parte del *pool* global de pacientes con HAP de distintas etiologías. Por ello, únicamente se hace referencia a 2 tipos de fármacos de los que se tienen más datos: las prostaglandinas por vía intravenosa y el bosentan, un antagonista de los receptores de la endotelina.

En relación con las prostaglandinas, se dispone del trabajo de Rosenzweig et al¹⁹, en el que se incluyó a 20 pacientes diagnosticados de síndrome de Eisenmenger, y se observó que el tratamiento a largo plazo con prostaciclina por vía intravenosa conducía a una mejoría de la clase funcional de la NYHA y de los parámetros hemodinámicos. No obstante, es importante citar que, de los 20 pacientes incluidos, 16 tenían un $\text{QP/Qs} \geq 1$, por lo que el cortocircuito todavía no se había invertido; 11 se habían corregido (si bien 3 tenían un

Es necesario hacer énfasis en que el paciente con un síndrome de Eisenmenger puede tener una mayor supervivencia con unos cuidados médicos adecuados que con un trasplante, especialmente teniendo en cuenta la dificultad de escoger el momento adecuado para realizarlo.

1999, Sandoval et al¹⁷ publicaron un trabajo llevado a cabo en 28 pacientes con síndrome de Eisenmenger, en que se mostró la disminución de los valores de O_2 arterial cuando estos pacientes pasaban de la posición de sedestación a decúbito, y cómo este descenso se podía corregir con la administración de O_2 por vía nasal. Esto hizo pensar en que la oxigenoterapia nocturna podía cambiar la evolución de estos pacientes; no obstante, estos mismos autores, tras la administración nocturna de O_2 , durante 2 años, a 23 pacientes adultos diagnosticados de síndrome de Eisenmenger, no detectaron cambios en la supervivencia¹⁸. Así, no existe evidencia científica en la población adulta (puede que no ocurra lo mismo en los niños, dado que existe algún trabajo en que se ha demostrado que hay beneficio) de que la oxigenoterapia noc-

pueden disminuir las resistencias sistémicas por debajo de las pulmonares, su administración es peligrosa: pueden aumentar el cortocircuito derecha-izquierda, con el consiguiente incremento de la hipoxemia.

En cuanto a los nuevos fármacos de que se dispone desde hace pocos años para el tratamiento de la HAP, como los análogos de las prostaciclina (epoprostenol, iloprost, teprostnil, beraprost), los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (sildenafil), los antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentan, sitaxsentán), etc., existen pocos trabajos que permitan aconsejar, con base científica, su administración de forma indiscriminada. La mayoría de las publicaciones incluyen a un número muy limitado de pacientes, en situación heterogénea (distintos tipos

cortocircuito residual), y en uno la comunicación interventricular se había cerrado espontáneamente. Así, es difícil poder extraer conclusiones definitivas, especialmente porque no pueden incluirse en un mismo saco: pacientes con defectos abiertos y otros en los que se ha cerrado el cortocircuito, ya sea quirúrgicamente, por cateterismo intervencionista o espontáneamente, puesto que en estos últimos su situación hemodinámica se asemeja a la de los pacientes con HAP. Más convincente es el estudio de Fernández et al²⁰, en el que a 8 pacientes, de un total de 67 con síndrome de Eisenmenger, en los que se observó un progresivo deterioro clínico, con un QP/QS de 0,55 (0,45-1) y unas resistencias vasculares pulmonares de 41 U Wood/m² (12-74), se les administró epoprostenol durante 3 me-

ses y se observó una mejoría de la clase funcional de la NYHA, en el test de la marcha de 6 min y en la SatO₂ transcutánea, a la vez que una disminución de las cifras de hematocrito y de las resistencias vasculares pulmonares. Sin duda, el principal problema del epoprostenol es su vía de administración y las posibles complicaciones que se derivan de ésta. Dado que su vida media en plasma es muy corta (< 6 min), debe administrarse en infusión intravenosa continua, y en el paciente ambulatorio se utiliza un catéter central tipo Hickman o un dispositivo *Port-a-cath*, conectado a una bomba de infusión portable. Esto condiciona la posibilidad de trombosis del catéter, desplazamiento del catéter, infección del catéter (0,22-0,68 por paciente/año), siendo además importante evitar la suspensión brusca de la infusión, ya que esto puede tener consecuencias graves: síncope, insuficiencia cardíaca, bajo gasto cardíaco, etc. (rebote agudo de la HAP).

En referencia al bosentan, se han publicado varios estudios llevados a cabo en pacientes con esta enfermedad, en los que, si bien el número de pacientes incluidos no es elevado, todos ellos muestran resultados esperanzadores; no obstante, solamente se citará, por ser un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo, el BREATHE-5²¹. En este estudio se incluyó a 54 pacientes con síndrome de Eisenmenger y con una clase funcional III de la NYHA: 17 fueron tratados con placebo y 34 con bosentan durante 16 semanas. Se observó una mejoría en el test de la marcha de 6 min y en la clase funcional, a la vez que una reducción de las resistencias vasculares pulmonares, y lo que es más importante y que concuerda con estudios previos, no se observó una disminución en la SatO₂, dato clave y uno de los interrogantes más importantes ante la administración de fármacos con capacidad vasodilatadora y, en consecuencia, hipotensora sistémica.

Finalmente, se dispone del trasplante de corazón-pulmón o de pulmón con corrección de la cardiopatía, pero con resultados todavía poco esperanzadores.

Según los datos publicados en el año 2005 por la Sociedad Internacional de Trasplante de Corazón y Pulmón (ISHLT), a partir de los datos recopilados desde el año 1982 a 2003, a los 2,9 años del trasplante de corazón-pulmón, sólo vive el 50% de los pacientes; esto induce a ser extraordinariamente conservadores y sólo remitir para un posible trasplante los casos con marcadores de mal pronóstico a corto plazo. Es necesario hacer énfasis en que el paciente con un síndrome de Eisenmenger puede tener una mayor supervivencia con unos cuidados médicos adecuados que con un trasplante, especialmente teniendo en cuenta la dificultad de escoger el momento adecuado para realizarlo.

Bibliografía

1. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. *BMJ*. 1958;46:755-62.
2. Celermajer DS, Cullen S, Deanfield JE. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in children with congenital heart disease and abnormal pulmonary hemodynamics. *Circulation*. 1993; 87:440-6.
3. Yoshibayashi M, Nishioka K, Nakao K, Saito Y, Matsumura M, Ueda T, et al. Plasma endothelin concentrations in patients with pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Evidence for increased production of endothelin in pulmonary circulation. *Circulation*. 1991;84:2280-5.
4. Bouzas B, Gatzoulis M. Hipertensión arterial pulmonar en adultos con cardiopatía congénita. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:465-9.
5. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med*. 1998;128:745-55.
6. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Lang-leten D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:55-12.
7. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005;112:828-35.
8. Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 2002; 89:34-8.
9. Oya H, Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, Sakamaki F, Kyotani S, et al. Poor prognosis

and related factors in adults with Eisenmenger syndrome. *Am Heart J*. 2002;143: 739-44.

10. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension: A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23.

11. Daliento L, Somerville P, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J*. 1998; 19:1845-55.

12. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J*. 2006;27:1737-42.

13. Saha A, Balakrishnan KG, Jaiswal PK, Venkitachalam CG, Tharakan J, Titus T, et al. Prognosis for patients with Eisenmenger syndrome of various aetiology. *Int J Cardiol*. 1994;45:199-207.

14. Cantor WJ, Harrison DA, Moussadji JS, Connelly MS, Webb GD, Liu P, et al. Determinants of survival and length of survival in adults with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol*. 1999;84:677-81.

15. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:768-72.

16. Silversides CK, Granton JT, Konen E, Hart MA, Webb GD, Therrien J. Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1982-7.

17. Sandoval J, Alvarado P, Martínez-Guerra ML, Gómez A, Palomar A, Meza S, et al. Effect of body position changes on pulmonary gas exchange in Eisenmenger's syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1070-3.

18. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martínez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1682-7.

19. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation*. 1999;99:1858-65.

20. Fernandez SM, Newburger JW, Lang P, Pearson DD, Feinstein JA, Gauvreau K, et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology. *Am J Cardiol*. 2003;91:632-5.

21. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, et al. BREATHE-5. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006;114:48-54.

Avances en Hipertensión Pulmonar

Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia

MIKEL ORIBE IBÁÑEZ Y AITOR BALLAZ QUINCOCES

Servicio de Neumología. Hospital de Galdakao. Vizcaya. España.

La hipertensión pulmonar (HP) se define, en términos hemodinámicos, como un trastorno funcional que consiste en un incremento de la presión en la arteria pulmonar, que puede presentarse clínicamente como enfermedad aislada, hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática (HAPI) o complicación asociada a otras enfermedades.

En la última reunión de expertos, celebrada en Venecia en el año 2003 y auspiciada por la Organización Mundial de la Salud, se estableció una nueva clasificación de este trastorno, que consta de 5 categorías¹.

Una de ellas es la conocida como *hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia* (tabla 1) que, como su propio nombre indica, se trata de una HP que puede cursar con distintas enfermedades respiratorias, habitualmente en las fases más avanzadas, y puede tener importantes implicaciones pronósticas cuando se da tal asociación.

La frecuencia con que se produce, su mecanismo patogénico, su presencia en cuanto a una mayor morbimortalidad de estas enfermedades, así como si el tratamiento específico de la HP modifica esta evolución, son cuestiones que se debaten en la actualidad y que a continuación se abordan en esta revisión.

Prevalencia

La prevalencia de la HP en estas enfermedades no es conocida, dado que los estudios existentes en la actualidad presentan muchas limitaciones (son retrospectivos, hay sesgos poblacionales, falta homogeneidad, etc.). Se estima que se presenta en un 50% de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en grado leve-moderado, salvo en un subgrupo de pacientes, aproximadamente el 5%, que presentan una HP de grado grave².

La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es la enfermedad más frecuente de las enfermedades pulmonares intersticiales (EPI). Se estima que la HP se desarrolla en un tercio de los pacientes, en grado leve, al contrario de las HP encontradas en las sarcoidosis y las histiocitosis³⁻⁵.

Con respecto a la HP encontrada en los trastornos respiratorios del sueño (IRS), se estima que su prevalencia es baja y que, cuando se asocia a éstos, es de grado leve⁶.

Patogenia

En los últimos años, se ha avanzado mucho en el estudio de los cambios celulares y moleculares implicados en el desarrollo de la HP, lo que ha permitido hipotetizar una vía patogénica común para las distintas enfermedades que pueden cursar con hipertensión.

Generalmente, se desarrolla en individuos genéticamente susceptibles que, tras verse afectados por determinados estímulos (inflamatorios, tóxicos, obstructivos, alteraciones del sistema fibrinolítico, estrés friccional, hipoxia, tabaco), desarrollan una lesión en el endotelio vascular, y se produce la denominada *disfunción endotelial*. Este fenómeno se asocia con un incremento en la síntesis de factores vasoconstrictores y proliferativos vasculares (endotelina, tromboxano), junto con la inhibición de factores con acción vasodilatadora y antiproliferativa celular (prostaciclina, óxido nítrico).

Esta lesión produce alteraciones estructurales en la pared vascular, conocidas como *remodelado vascular* (hipertrofia de la capa muscular de las arterias pequeñas, muscularización de las arteriolas, fibrosis de la íntima), que serán las causantes de la hipertensión pulmonar⁷ (fig. 1).

A diferencia de la HAPI, no se dispone de estudios genéticos específicos para la HP asociada a enfermedades respiratorias, pero parece razonable suponer la existencia de una base genética para el desarrollo de esta enfermedad que, por ejemplo, podría explicar que la población de pacientes con EPOC mencionados anteriormente (< 5%) desarrolle una hipertensión de grado grave, a pesar de no presentar un deterioro funcional importante.

Desde hace años se conoce el fenómeno de la vasoconstricción hipóxica, que se da ante una situación de hipoxia alveolar, con lo que se desarrolla una vasoconstricción de las arteriolas precapilares, ante la disminución de la oxigenación alveolar, lo que da lugar a una elevación de las resistencias vasculares del pulmón y a una elevación de la presión arterial pulmonar media (PAPm). La hipoxia alveolar crónica se considera uno de los principales mecanismos implicados en el desarrollo de la HP en estas enfermedades (EPOC, EPI, IRS), que produce el remodelado del lecho vascular. Sin embargo, algunos estudios mantienen la hipótesis de la existencia de otros factores, como el tabaco en la EPOC⁸ y anatómicos en la EPI (pérdida

del lecho capilar, compresión de las arteriolas capilares por el proceso fibrótico), que pueden producir, per se, una lesión endotelial, sobre la que se podrían asociar otros factores (hipoxémicos, inflamatorios, etc.), que perpetuarían y amplificarían los cambios morfológicos y funcionales de las arterias pulmonares.

Implicación-asociación de la hipertensión pulmonar

En la valoración de un paciente con enfermedad respiratoria, es una cuestión fundamental conocer si, en la evolución de su enfermedad, la incidencia de la HP supone un incremento de la morbimortalidad, ya que esto nos obligaría a abordar la evaluación y el tratamiento de la enfermedad de manera diferente.

En la EPOC, en algunos estudios se ha observado que, una vez producida la HP y si ésta es de grado moderado-grave (PAPm > 35 mmHg), la morbilidad aumenta, y la tolerancia al ejercicio y la expectativa de vida disminuyen⁹. Lenchte et al han observado que los pacientes con EPI con una HP moderada-grave tienen menos capacidad de esfuerzo que los que cursan con HP leves (PAPm < 35 mmHg).

Otros autores han publicado que la presencia de una HP grave es un factor independiente de mortalidad, y con un riesgo de muerte mayor^{3,5,10}. Sin embargo, no existen estudios que muestren un aumento en la morbimortalidad cuando la hipertensión se asocia a enfermedades respiratorias secundarias a trastornos del sueño (síndrome de apneas-hipopneas del sueño [SAHS]-desaturación nocturna); de ahí que las American College of Chest Physicians Guidelines no recomienden estudiar sistemáticamente a los pacientes con SAHS.

Diagnóstico y evaluación

Según la documentación referida en el apartado anterior, podría estar justificado estudiar a los pacientes con una EPOC evolucionada y/o con EPI, con el fin de detectar la presencia de una HP de grado moderado-grave, tienien-

TABLA 1. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar. Venecia 2003

<p>1. Hipertensión arterial pulmonar (HAP)</p> <p>1.1. Idiopática (HAPI)</p> <p>1.2. Familiar (HAPF)</p> <p>1.3. Asociada a (HAPA)</p> <p>1.3.1. Enfermedad del tejido conectivo</p> <p>1.3.2. Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos</p> <p>1.3.3. Hipertensión portal</p> <p>1.3.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)</p> <p>1.3.5. Fármacos y toxinas</p> <p>1.3.6. Otros (enfermedades del tiroides, enfermedad de depósito de glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, enfermedad mieloproliferativa, esplenectomía)</p> <p>1.4. Asociada a afección venosa o capilar significativa</p> <p>1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)</p> <p>1.4.2. Hemangiomas capilar pulmonar (HCP)</p>
<p>2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades del corazón izquierdo</p> <p>2.1. Enfermedad de la aurícula o el ventrículo izquierdos</p> <p>2.2. Enfermedad de las válvulas del corazón izquierdo</p>
<p>3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias pulmonares y/o hipoxia</p> <p>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</p> <p>3.2. Enfermedad del intersticio pulmonar</p> <p>3.3. Apnea del sueño</p> <p>3.4. Enfermedad de hipoventilación alveolar</p> <p>3.5. Exposición crónica a altitudes elevadas</p> <p>3.6. Anormalidades del desarrollo</p>
<p>4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica y/o embólica crónica</p> <p>4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales</p> <p>4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales</p> <p>4.3. Embolia pulmonar no tromboembólica (tumor, parásitos, material extraño)</p>
<p>5. Miscelánea</p> <p>Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosa)</p>

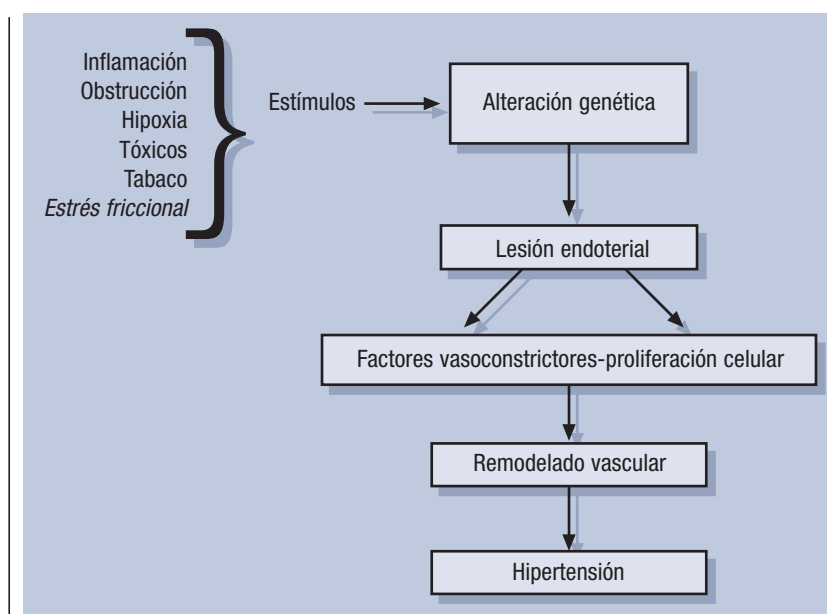


Figura 1. Alteraciones estructurales en la pared vascular, conocidas como remodelado vascular causantes de la hipertensión pulmonar.

Avances en Hipertensión Pulmonar

TABLA 2. Indicadores sospecha HP

EPOC	Hipoxemia grave + Deterioro funcional moderado
EPI	DLCO ↓ a 40% + Insuficiencia respiratoria y/o Tolerancia al esfuerzo ↓

do en cuenta que la mayoría de ellos cursan con una HP de grado leve y que la clínica, al ser indistinguible de la propia evolución de su enfermedad de base, es de poca ayuda. Para ello, se están investigando unos indicadores que establezcan un perfil del "paciente-sospecha".

una insuficiencia respiratoria y a una tolerancia al esfuerzo escasa³ (tabla 2).

Una vez establecida la sospecha, se debería realizar una ecocardiografía transtorácica (ETT), lo que permitiría detectar la elevación de la PAP, además de valorar la función ventricular derecha y obtener información adicional sobre otras causas de HP de origen poscapilar (enfermedad valvular, miocardiopatía, etc.)⁹. Posteriormente, se debería confirmar la existencia de hipertensión pulmonar mediante la realización de un cateterismo derecho. Previamente, se deberán excluir otras afecciones mediante la determinación de parámetros analíticos básicos (bioquímica y hematología sistemáticas, función tiroidea), estudio de trombofi-

TABLA 3. Cateterismo derecho

- Confirmar HP/PAPm > 25 mmHg
- Descartar HP venosa/PCD < 15 mmHg
- Valorar el estado hemodinámico (PAD, Gc, SatO₂AP, RVP)
- Realizar un test vasodilatador

GC: gasto cardíaco; HP: hipertensión pulmonar; PAD: presión auricular derecha; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCP: presión capilar pulmonar; RVP: resistencias vasculares pulmonares; SatO₂AP: saturación de la arteria pulmonar.

la realización de una gammagrafía de ventilación-perfusión y/o una tomografía computarizada (TC) o angio-TC multicorte (enfermedad tromboembólica crónica), junto con una TC de alta resolución (enfermedad venooclusiva pulmonar, hemangiomas capilar pulmonar)¹¹ (fig. 2).

La hipertensión pulmonar (HP) se define, en términos hemodinámicos, como un trastorno funcional que consiste en un incremento de la presión en la arteria pulmonar, que puede presentarse clínicamente como enfermedad aislada, hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática (HAPI) o complicación asociada a otras enfermedades.

En los pacientes con EPOC, estos parámetros podrían ser la detección de una hipoxemia grave junto con un deterioro funcional moderado², y en los pacientes con EPI, una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCA) disminuido (< 45%), asociado a

lia (determinación de anticuerpos antifosfolípidicos), estudio de inmunidad (anticuerpos antinucleares [ANA], anticuerpos anticentrómero y anti-SCL70) y estudio serológico (virus hepatotropos B y C, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]), así como

El estudio hemodinámico mediante cateterismo cardíaco derecho es una exploración que se considera el patrón oro, ya que permite: a) confirmar la existencia de HAP, definida por una PAPm > 25 mmHg y una presión capilar pulmonar (PCP) < 15 mmHg; b) valorar la gravedad de la alteración hemodinámica, mediante la obtención de otros parámetros (presión auricular derecha, saturación de oxígeno de la arteria pulmonar y el gasto cardíaco), y c) realizar el test vasodilatador agudo, que permitirá medir la respuesta hemodinámica a fármacos vasodilatadores de corta acción (prostaciclina, adenosina por vía intravenosa, óxido nítrico por vía inhalada) (tabla 3). Esta prueba se debe realizar a todos los pacientes con HP, aunque la mayor incidencia de respondedores se ha encontrado en pacientes con HAPI y HP asociada a la toma de anorexígenos, identificando a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento

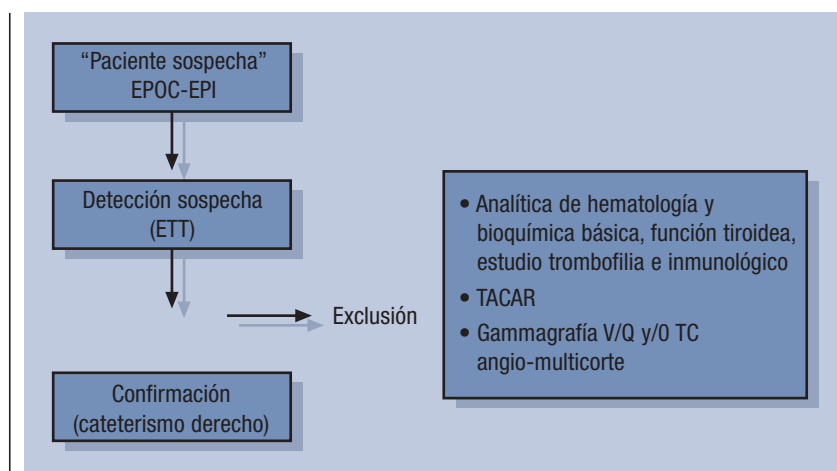


Figura 2. Algoritmo diagnóstico. EPI: enfermedades pulmonares intersticiales; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ETT: ecocardiografía transtorácica; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución; TC: tomografía computarizada.

crónico con bloqueadores de los canales del calcio, en los que se ha demostrado un mejor pronóstico. Se considera que un paciente es respondedor (positivo) si su PAPm disminuye > 10 mmHg respecto a la basal y alcanza un valor absoluto de < 40 mmHg, manteniendo inalterado y/o aumentado el gasto cardíaco^{12,13}. Si bien es cierto que la utilidad del test vasodilatador y el tratamiento a largo plazo con antagonistas del calcio se cuestiona en el tratamiento de la HAP asociada a enfermedades respiratorias, no existen trabajos que aporten la evidencia necesaria, al contrario de lo que ocurre con las HAPI.

Tratamiento

No existen estudios en que se utilice el tratamiento convencional de la HP para estas enfermedades, salvo la administración de O₂ de forma continuada en los pacientes con EPOC¹⁴. Estos estudios observan una inversión en la tendencia de la progresión de la hipertensión y una mejora de la supervivencia, por lo que parece razonable utilizar la oxigenoterapia continua en pacientes con EPI con insuficiencia respiratoria crónica, ya que en estas afecciones, al igual que en la EPOC, se podría conseguir una cierta mejora de la hemodinámica pulmonar.

Los diuréticos, los digitálicos y los anticoagulantes orales se administran para intentar paliar los efectos perjudiciales de la HP en las cavidades derechas y en el ámbito sistémico, en teoría similares a los encontrados en otros tipos de enfermedades asociadas a HP. Estos fármacos actúan disminuyendo el volumen del ventrículo derecho y aumentando la capacidad contráctil del miocardio y buscan una mejora de la función ventricular derecha¹⁵. Los anticoagulantes orales podrían tener un efecto beneficioso, al igual que en las HAPI, aunque estas evidencias están basadas en estudios retrospectivos.

En la última década, se han aprobado 3 tipos de fármacos vasodilatadores para el tratamiento de la HAP¹⁶: los *prostanoides* (epoprostenol por vía in-

travenosa, treprostinil por vía subcutánea e iloprost por vía inhalada); los *antagonistas de los receptores de la endotelina* (bosentan por vía oral), y los *inhibidores de las 5-fosfodiesterasas* (sildenafil por vía oral).

Estos fármacos muestran una eficacia similar en el test de marcha de los 6 min (mejora demostrada a corto plazo, 6-12 semanas), aunque no logran una clara mejoría en la clase funcional y los parámetros hemodinámicos, y sólo en uno de ellos se ha demostrado un aumento de la supervivencia a largo plazo¹⁷.

Los diferentes tratamientos se han evaluado, principalmente, en los pacientes con HAPI y con HP asociadas a esclerodermia y toma de anorexígenos¹¹, por lo que se debe ser precavido a la hora de extrapolar estas recomendaciones a otros tipos de HP.

En la actualidad, escasos trabajos evalúan estos efectos beneficiosos en pacientes con HAP asociada a enfermedades respiratorias y a hipoxemia; teóricamente, si la HAP asociada a estas enfermedades tiene un similar mecanismo patogénico en su desarrollo, se puede pensar que estos pacientes con HP de grado moderado-grave se podrían beneficiar de la administración de estos fármacos, aunque se deberían diseñar futuros trabajos para ello.

Bibliografía

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl S:55-12.
2. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
3. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2006;129:746-52.
4. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F, Le Gall C, et al. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:216-23.

5. Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest*. 2002;122:233-8.

6. Atwood CW Jr, McCrory D, García JG, Abman SH, Ahearn GS; American College of Chest Physicians. Pulmonary artery hypertension and sleep-disordered breathing: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 1 Suppl:S72-7.

7. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation*. 2000;102:2781-91.

8. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:892-905.

9. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.

10. Nadrous HF, Pelliikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2005;128:2393-9.

11. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartevelle P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:2243-78.

12. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory DC, Fortin T, et al; American College of Chest Physicians. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 1 Suppl:S78-92.

13. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, et al; American College of Chest Physicians. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126 1 Suppl:S35-62.

14. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous of nocturnal oxygen therapy in hypoxemia chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.

15. Naeije R, Vachieng F. Medical treatment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2004;22:517-27.

16. Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest*. 2006;130:1198-202.

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. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334:296-302.

Avances en Hipertensión Pulmonar

GALERÍA DE IMÁGENES

Test agudo vasodilatador con óxido nítrico en un paciente respondedor

G. PÉREZ PEÑATE

Servicio de Neumología. Hospital Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. España.

El cateterismo cardíaco derecho sigue siendo una prueba necesaria para asegurar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, descartar su origen cardíaco izquierdo, excluir la existencia de shunt intracardíaco izquierdo-derecho y valorar la vasorreactividad pulmonar con fármacos vasodilatadores de vida media corta. Entre estos fármacos se encuentran los que se administran por vía intravenosa, como el epoprostenol y la adenosina, que requieren dosis progresivamente ascendentes hasta llegar a una dosis máxima, lograr el objetivo

vascular pulmonar, su vida media muy corta y la escasa afectación que produce en las relaciones V/Q pulmonares. El objetivo final del test agudo de vasodilatación pulmonar es determinar si un paciente es un buen candidato o no para el tratamiento crónico con antagonistas del calcio. Dado que los pacientes en quienes se obtiene una mejora clínica clara en los síntomas y la supervivencia con este tipo de medicación son muy pocos, se entiende que los criterios para considerar un test como positivo sean cada vez más restrictivos. En la actualidad,

los pacientes con hipertensión pulmonar arterial podrían iniciar un tratamiento con antagonistas del calcio.

Para llevar a cabo un test agudo de vasodilatación con NO, el paciente debe inhalar, durante por lo menos 10 minutos, una concentración de este gas entre 10 y 80 partes por millón (ppm). Para conseguir esta concentración, se necesitan un cilindro con 800 ppm de NO en N₂ (Carbuos Metálicos, S.A., Barcelona, España) (1), aire comprimido y oxígeno suplementario. Con los primeros 2 gases se llena una bolsa de Douglas (2) hasta conseguir

El cateterismo cardíaco derecho sigue siendo una prueba necesaria para asegurar el diagnóstico de hipertensión pulmonar, descartar su origen cardíaco izquierdo, excluir la existencia de shunt intracardíaco izquierdo-derecho y valorar la vasorreactividad pulmonar con fármacos vasodilatadores de vida media corta.

hemodinámico o hasta que aparezcan efectos secundarios, y los que se utilizan por vía inhalada, como el iloprost y el óxido nítrico (NO) inhalado (NOi). Este último grupo no requiere titulación de dosis y, en concreto, el NOi tiene la ventaja de su selectividad

un test agudo de vasodilatación pulmonar se define como positivo cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) desciende al menos 10 mmHg y llega hasta los 40 mmHg, y el gasto cardíaco no desciende. Con estos criterios, menos de un 10% de

una concentración de NO de 10-80 ppm (40 ppm es la concentración que en la actualidad empleamos en nuestro laboratorio). A esta mezcla se le añade oxígeno, con el objeto de mantener una FiO₂ del 21% o, en el caso de que el paciente requiera oxígeno,



Figura 1. Test agudo de vasodilatación con óxido nítrico en paciente respondedor.

conseguir la concentración previa de este gas. El NO es respirado a través de una máscara nasobucal conectada a una válvula de un solo paso (Hans-Rudolph, Kansas City, Estados Unidos) (3). Durante el procedimiento, se deben recoger, de forma específica, además de los parámetros hemodinámicos, la concentración inspiratoria de NO y NO₂ (Printer Nox, Micro Medical, Rochester, Reino Unido) (4) y la fracción de oxígeno inspirada (MaxO₂ Oxygen Analyser OM25-A, Cerematec, Pau, Francia) (5). Esta monitorización se lleva a cabo con el objeto de asegurar la concentración inhalada de NO y O₂, y detectar precozmente una elevación excesiva del valor de NO₂ (por encima de 3 ppm), debido a su potencial toxicidad. De forma continuada, durante el test se determina la concentración ambiental de NO/NO₂ y, al final de éste, la metahemoglobina

En la actualidad, un test agudo de vasodilatación pulmonar se define como positivo cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) desciende al menos 10 mmHg y llega hasta los 40 mmHg, y el gasto cardíaco no desciende.

en sangre arterial. Habitualmente, con las concentraciones bajas de NO que manejamos no solemos detectar contaminación ambiental alguna, tanto de este gas como de NO₂, y los valores de metahemoglobina se sitúan siempre por debajo del 1%.

El caso clínico que presentamos en la figura 1 es el de una paciente de 25 años, con una PAPm de 48 mmHg y un gasto cardíaco de 4,1 lat/min, a la que se llevó

a cabo un test de vasodilatación, con 40 ppm de NOi. En este test, la PAPm disminuyó hasta la cifra de 36 mmHg y el gasto cardíaco se incrementó hasta 4,8 lat/min. Tras considerar el estudio como positivo, se inició tratamiento con antagonistas del calcio (amlodipino, 40 mg/24 h), con lo que se obtuvo una buena respuesta clínica y ecocardiográfica en la reevaluación al mes, a los 3-6 meses y al año.