

Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 5 FEBRERO 2005

La hipertensión pulmonar
aguda en la embolia de
pulmón

J.L. Lobo Beristain

Lupus eritematoso
sistémico e hipertensión
pulmonar

M.V. Egurbide

Caso clínico: síncope
en una mujer joven con
hipertensión pulmonar

*C. Pindado Rodríguez
y M.A. Gómez Sánchez*

DOYMA

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

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

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

La hipertensión pulmonar aguda en la embolia de pulmón

J.L. LOBO BERISTAIN

Sección de Neumología. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz. España.

Cuando un trombo emboliza en la circulación pulmonar, parte de la vasculatura resulta obstruida. Aunque la profusa ramificación de las arterias pulmonares genera un lecho vascular con una sección global enorme, es obvio que la amputación progresiva de algunas partes de este lecho puede llevar a una situación de deterioro circulatorio significativo. En el caso del tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo, se habla de hipertensión pulmonar (HTP) cuando la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs) supera los 30 mmHg.

¿Cómo se desarrolla la hipertensión en el TEP agudo?

Las repercusiones hemodinámicas del embolismo resultan más fáciles de entender si se recurre al modelo físico de la Ley de Pouseuille, que asimila el sistema circulatorio a un conducto cilíndrico abierto en el que el gasto cardíaco, el gradiente de presiones y el radio de la sección son interdependientes (fig. 1).

Si hacemos abstracción de la presión poscapilar, y relocalamos los términos, obtendremos la fórmula elemental de la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) según la fórmula siguiente:

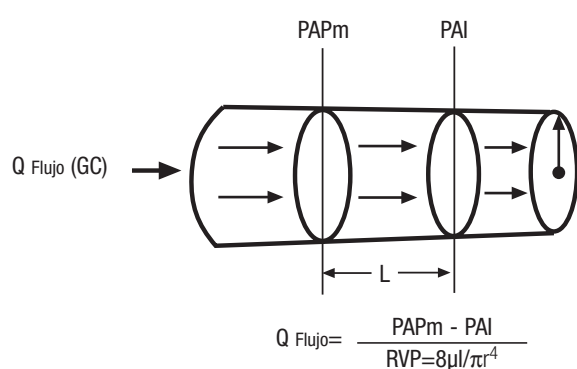
$$\text{PAPm} = \text{flujo} \times \text{resistencia}$$

Es decir, que mientras se mantenga el flujo (gasto cardíaco), la presión será proporcional a la resistencia, o sea, a la sección del lecho no obstruido.

La consecuencia lógica de ello es que la aparición de HTP estará estrechamente relacionada con la gravedad de la amputación anatómica, como se ha demostrado recientemente con la angiografía computarizada¹.

En efecto, esta técnica ha permitido desarrollar un sofisticado índice de valoración de la obstrucción embólica muy superior a la gammagrafía (insensible a las obstrucciones proximales incompletas que no anulan el flujo), e incluso al índice de Miller, que no cuantificaba el grado de obstrucción de cada arteria embolizada. Los resultados contradictorios en la relación obstrucción/PAP que se habían obtenido en los estudios realizados con las técnicas clásicas se han superado, al parecer definitivamente, con la tomografía computarizada (TC).

Avances en Hipertensión Pulmonar



PAPm: presión media de la arteria pulmonar; **PAI:** presión en la aurícula izquierda; **Q:** gasto cardíaco; **RVP:** resistencias vasculares pulmonares, altamente dependientes del radio del tubo.

Figura 1. Ley de Poiseuille. Representación esquemática de la relación entre el flujo, la sección y las resistencias.

A pesar de este "paralelismo", la repercusión hemodinámica del TEP es significativamente superior a la matemáticamente esperable a tenor del grado de obstrucción vascular. La presión pulmonar no aumenta hasta que se obstruye el 60-70% de la vasculatura si se produce con material no hemático, pero basta el 25-30% cuando la obstrucción es de origen tromboembólico². Por ello, se ha admitido clásicamente la presencia de un componente de vasoconstricción neurógena o humoral, que explicara la desproporcionada elevación de resistencias vasculares pulmonares (RVP) que habitualmente se observa en los casos de TEP.

En situación de reposo el tono vascular de la circulación pulmonar está cercano al estado de máxima vasodilatación, y aunque resulta difícil conceptualmente asegurar si ello se debe a una dilatación activa o a la ausencia de vasoconstricción, hay razones para pensar que la vasculatura pulmonar resulta dilatada activamente por el oxígeno, más que contraída por la hipoxia³.

El tono vascular depende críticamente de la concentración citoplasmática de calcio, cuyo nivel aumenta por la acción del tromboxano A₂, la noradrenalina (receptor α₁), la endotelina (receptor ET_A) y la angiotensina II (receptor A₁).

La eliminación del calcio citoplasmático se produce gracias a la bomba de calcio activada (a través del AMPc o el GMPc), por los prostanoides, los β₂

agonistas, la dopamina, el óxido nítrico (NO) y el péptido natriurético. A su vez, la propia génesis de ambos mensajeros depende de la adenil y guanil ciclasa, cuya actividad se incrementa por la acción del NO, las catecolaminas y la prostaciclina, y se elimina a través de la acción de las fosfodiesterasas (PDE 3, 4 y 5) intracelulares³.

Cada vez parece más evidente que tras los episodios embólicos se produce una profunda alteración de la homeostasis local, probablemente desencadenada por la liberación de sustancias vasoactivas desde las plaquetas que se agregan al material trombótico enclavado y que, a su vez, alteran el funcionalismo endotelial circundante, produciendo la liberación de sustancias vasoconstrictoras. El balance agregatorio y vasoactivo tras el TEP depende, en realidad, del estado del endotelio, pues cuando está intacto muestra actividad anticoagulante y vasodilatadora, pero cuando resulta lesionado ejerce efectos vasoconstrictores y procoagulantes. Algunos eventos presentes durante el TEP que pueden provocar este efecto lesivo son la hipoxia, la isquemia y, sobre todo, el estrés friccional secundario a una elevación de la presión endoluminal.

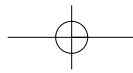
Esta vasoconstricción explicaría, por ejemplo, que las resistencias vasculares pulmonares permanezcan elevadas durante un tiempo tras la desaparición angiográfica de las obstrucciones embólicas con fibrinolíticos⁴, así como la es-

pectacular respuesta al tratamiento vasodilatador que se ha descrito en situaciones hemodinámicas desesperadas⁵.

Por tanto, las RVP aumentan tanto por obstrucción anatómica como por constricción neurogénica y humoral, tanto por motivos físicos como químicos. Mientras el aumento progresivo de resistencias es asumible por el ventrículo derecho (VD) la presión en el sistema va aumentando paralelamente al incremento de éstas, pero pronto se alcanza el límite de la adaptabilidad de dicho ventrículo y, aunque las RVP superen las 500 dynas, no se suelen observar presiones superiores a 40 mmHg de PAPm, ni 60-70 mmHg de PAPS. El VD es una estructura anatómica débil que no dispone de una reserva significativa para aumentar su capacidad. Esta limitada capacidad contráctil, además, depende críticamente de una adecuada perfusión coronaria. Experimentalmente (en perros) se ha demostrado que aunque la obstrucción progresiva de la arteria pulmonar, al alcanzar una presión sistólica de 60 mmHg, produce una reducción del gasto cardíaco y una dilatación ventricular derecha, ésta aparece antes al comprometer la circulación coronaria derecha, y revierte con su normalización.

En individuos sin enfermedad cardiopulmonar previa basta, como se ha dicho antes, una obstrucción del 25% del lecho para comenzar a detectar elevaciones de la presión pulmonar, mientras que obstrucciones del 50% llevan habitualmente a situaciones críticas. Sin embargo, en los pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa se sabe que la elevación de PAPm es aún más desproporcionada al grado de obstrucción angiográfica, fundamentalmente por el elevado valor de la RVP previa, pero también, en parte, por la presencia de una hipertrofia ventricular derecha condicionada por la enfermedad de base.

Llegados al límite del aumento de contractilidad, comienzan a aparecer los signos de insuficiencia ventricular derecha, progresivos en intensidad y, en principio, sólo apreciables mediante ecografía o estudios invasivos (tabla 1).



Estos signos se acompañarán, lógicamente, de datos de HTP, como el aumento del gradiente tricuspídeo o las alteraciones del patrón de flujo pulmonar.

La insuficiencia tricuspídea es frecuente en individuos normales y se puede medir sin dificultad mediante una eco-Doppler continua. El gradiente de presión entre el lugar inicial y final de un flujo (ventrículo y aurícula derechos en nuestro caso) puede calcularse mediante la fórmula simplificada de Bernouilli:

$$P = 4v^2$$

Donde v representa la velocidad máxima de flujo, que debe ser inferior a 2,5 m/s. Si a este gradiente le sumamos la presión de la aurícula derecha, que suele ser 10-14 mmHg, obtendremos fácilmente una estimación de la PAPs, que ha demostrado en repetidos estudios tener una buena correlación con las determinaciones invasivas.

La claudicación ventricular suele ser progresiva, aun en ausencia de recidiva embólica pues, además de la reducción del gasto por alteración de la función sistólica, la dilatación del VD supone una interferencia de la función diastólica ventricular izquierda, que precipita la reducción de la presión en la raíz aórtica y, con ello, en el sistema coronario, con lo que se cierra el círculo vicioso de la contractilidad y el deterioro hemodinámico.

¿Cómo de frecuente es la hipertensión pulmonar aguda en el TEP?

La mayoría de los pacientes con TEP suele requerir atención médica antes de que la esperable repetición de eventos provoque una alteración hemodinámica significativa. No hay series prospectivas suficientemente amplias y bien diseñadas que den consistencia a esta idea, pero la HTP grave —o la alteración hemodinámica significativa, que es conceptualmente lo mismo— suele describirse hasta en el 40-50% de los casos⁴.

Diversos marcadores permiten sospechar su presencia en un paciente concreto. La obstrucción significativa de las ar-

terias centrales, la amputación global superior al 49%¹ del lecho arterial, la presencia de datos en el electrocardiograma (ECG) o bioquímicos de dilatación aguda (bloqueo de rama derecha o QR en V_1), la isquemia ventricular derecha (troponina-T) o la presencia de una alteración hemodinámica (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica > 1) se acompañan de HTP en el 60-75% de los casos.

¿Qué trascendencia tiene su detección?

La gravedad del tromboembolismo pulmonar depende fundamentalmente de la repercusión hemodinámica que provoque, ya sea por la extensión de la obstrucción, la reacción vasospástica asociada o la presencia de una enfermedad cardiopulmonar previa. La mortalidad por TEP, que globalmente es del 7-8%, se dobla prácticamente cuando se acompaña de hipertensión pulmonar, y al menos se triplica cuando se ha producido un shock.

Pero la detección de HTP aguda en el TEP no sólo tiene trascendencia pronóstica a corto plazo; su aparición obliga a plantearse la posibilidad de su cronificación, de que se establezca lo que se conoce como “hipertensión pulmonar crónica postembólica” (HPCPE), entidad cuya gravedad y tendencia a la progresión aconsejan su detección precoz.

La evolución natural de la hipertensión pulmonar aguda en el TEP es habitualmente benigna, al menos tras la instauración de tratamiento anticoagulante. En el único estudio prospectivo publicado hasta ahora⁶, los autores encontraron que, en los pacientes con TEP agudo y presión arterial pulmonar elevada, la hipertensión se va reduciendo con el tiempo de una manera exponencial, con una primera fase acelerada que en el transcurso de 6 semanas restaura la normalidad hemodinámica en más del 90% de los casos, para continuar con otra fase de meseta que reduce ya escasamente la presión durante el año siguiente.

Sin embargo, no todos los casos en la serie de estos autores se comportaban de manera similar, pues algunos mantenían o incluso aumentaban su hipertensión

durante las primeras semanas sin padecer episodios de reembolismo. El perfil evolutivo, a pesar de ello, no era significativamente diferente entre los pacientes que terminaban normalizando la presión y los que desarrollaban HPCPE. Los únicos factores que parecían asociarse con la probabilidad de cronificar la HTP eran los valores de ésta en el momento del diagnóstico (> 50 mmHg) y una edad > 75 años. Llamativamente, el tratamiento fibrinolítico no suponía una reducción del riesgo de cronificación, lo que parece desviar la responsabilidad del fenómeno más a factores endoteliales, probablemente preexistentes, que a la propia persistencia del material trombótico y la elevación de la presión.

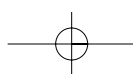
Pero, ¿qué frecuencia tiene la cronificación de la hipertensión?

Aunque hasta hace bien poco se consideraba que su incidencia era inferior al 1%, la reciente publicación⁷ de un amplio estudio prospectivo obliga a aceptar que, con toda probabilidad, su incidencia real es muy superior, del orden del 4%, como ya lo habían sugerido otros autores.

En el seguimiento prospectivo de una amplia serie de pacientes con TEP, en quienes se realizó un estudio sistemático de la disnea residual, los autores encon-

TABLA 1. Signos ecocardiográficos de disfunción ventricular derecha

- Dilatación cavitaria con un diámetro en apical 4c en la válvula tricuspídea de más de 30 mm, que mantiene el grosor de la pared (< 6-7 mm), a diferencia de los aumentos crónicos de resistencias que habrán provocado una hipertrofia de ésta habitualmente por encima de 10 mm
- Alteraciones de la relación del diámetro telediastólico de ambos ventrículos (la limitación de espacio en el interior del pericardio impone una reducción del tamaño ventricular izquierdo si se produce dilatación del derecho). Se han descrito varios índices con diferente sensibilidad/especificidad, pero un valor > 0,6 sugiere ya una dilatación ligera, y > 1 grave
- Disminución de la contractilidad ventricular derecha medida por el área ventricular telediastólica-telesistólica
- Alteraciones segmentarias de la contractilidad y movimiento septal paradójico



Avances en Hipertensión Pulmonar

traron hasta un 4% de casos con HPCPE, a pesar de limitarse a los pacientes sintomáticos y sin antecedente de TEP previo o comorbilidad cardiorrespiratoria. Estos investigadores no encontraron ninguna correlación con el grado de anticoagulación, pero sí con una menor edad y con la gravedad del episodio inicial.

¿Cuál es el motivo, o en qué pacientes se cronifica la hipertensión?

Aunque resulta llamativo el hecho de que hasta el 20% de los casos sean portadores de anticuerpos anticardiolipina o anticoagulante lúpico, e incluso con mayor frecuencia se describan valores patológicamente elevados de factor VIII (anomalía asociada con un tromboembolismo recurrente), no se han encontrado anomalías en la fibrinólisis, ni siquiera cuando se ha investigado la expresión de las proteínas fibrinolíticas o su respuesta a la estimulación con trombina en cultivos de las propias células endoteliales pulmonares.

Sin embargo, se han descrito diferencias en los patrones de expresión genética local en los fenómenos trombóticos característicos de la enfermedad, que serían diferentes de los del TEP agudo. En este sentido, resulta curioso el hallazgo recientemente descrito⁸ de la normalización de los valores de tromboomodulina tras la realización de una tromboendarterectomía en los pacientes con HPCPE, lo que sugeriría la presencia en éstos (a diferencia de los pacientes con TEP agudo) de una disfunción anticoagulante/fibrinolítica endotelial.

La impresión más extendida es la de que en algunos individuos, por razones todavía desconocidas, la presión endoluminal elevada que provoca un episodio de TEP grave causaría un estrés friccional insostenible por el endotelio de la circulación respetada, lo que desencadenaría en él alguna alteración del equilibrio habitual de moléculas vasoactivas que provocaría vasospasmo, agregación plaquetaria y, a medio plazo, remodelación vascular y el desarrollo progresivo de una arteriopatía difusa, histológicamente indistinguible de la que desarrollan algunos individuos expuestos a diversos tóxicos,

al virus de la inmunodeficiencia humana o cardiopatías congénitas con *shunt* izquierda-derecha.

El hecho de que alguno de los marcadores de esa disfunción endotelial, como la menor expresión de tromboomodulina, se recuperen tras la tromboendarterectomía refuerza la sospecha de la responsabilidad etiológica de la presión endoluminal y el estrés friccional.

¿Qué posibilidades de manejo terapéutico hay para la hipertensión pulmonar aguda?

Cuando la hipertensión es leve o moderada no parece haber motivos para ningún tipo de intervención terapéutica adicional a la habitual anticoagulación, pues el pronóstico es similar al de los pacientes con PAP normal.

La situación es distinta cuando la elevación de la presión es grave (PAPs > 50-60 mmHg) o se acompaña de signos de sufrimiento ventricular, incluso sin inestabilidad hemodinámica. Estos pacientes tienen un pronóstico claramente peor, pues la probabilidad de desarrollar shock o fallecer a corto plazo aumenta⁴, aun en ausencia de reembolismo. La idea de acelerar farmacológicamente la lisis de los émbolos es tentadora, pero el tratamiento fibrinolítico no ha demostrado en estos pacientes una mejoría del pronóstico a medio plazo, y el riesgo de complicaciones hemorrágicas es significativo.

En los pacientes con disfunción ventricular grave y reducción del gasto cardíaco suficiente como para provocar hipotensión sistémica, el pronóstico a corto plazo es tan comprometido que es necesario utilizar todo el arsenal terapéutico disponible, aun a riesgo de que se produzca una hemorragia.

El abordaje debe ser múltiple y, además de la administración de catecolaminas —como la noradrenalina, que combina un efecto inotrópico positivo con su capacidad vasoconstrictora sistémica, que contribuirá a elevar la presión de perfusión coronaria—, debe intentarse reducir directamente las RVP, que son el verdadero origen del problema.

Hasta ahora, este enfoque terapéutico se ha limitado prácticamente a la eliminación farmacológica o física (trombólisis mecánica o embolectomía quirúrgica) de las obstrucciones embólicas, a la eliminación del material trombótico endoluminal; pero como se ha explicado anteriormente, una parte importante de las RVP son de origen espástico, y vehiculadas probablemente a través de la endotelina-1⁹ y el tromboxano-A¹⁰. La manipulación farmacológica de este desequilibrio vasoactivo supone un desafío que puede revolucionar a medio plazo el manejo de estos pacientes.

El uso de vasodilatadores intravenosos resulta limitado por la hipotensión sistémica, y cuando ésta es grave la única alternativa posible es la utilización de vasodilatadores pulmonares selectivos. Tanto el NO como la prostaciclina inhalada¹¹ actúan como tales vasodilatadores selectivos⁴; además, mejoran los coeficientes V/Q al dilatar únicamente las arteriolas adyacentes a los alvéolos ventilados, y aportan efectos antiagregantes plaquetarios. La experiencia es mayor con el NO⁵. Se ha comunicado su utilización con buenos resultados en varios casos, pero en ausencia de ensayos clínicos debería usarse con las precauciones habituales en todo tipo de tratamiento prometedor pero experimental.

En cuanto a la hipotética utilización de este tipo de tratamientos en los casos de hipertensión pulmonar persistente, sabemos, por los resultados del estudio antes comentado⁶, que es posible distinguir ya a las 6 semanas del episodio agudo los pacientes que tienen una alta probabilidad de desarrollar HPCPE. En ese momento evolutivo permanecen asintomáticos⁷, pero parece iniciarse la fase de meseta en la que es poco esperable una remisión espontánea de la presión, probablemente por haberse establecido ya la alteración endotelial que llevará al remodelado y a la irreversibilidad. La idea de utilizar en estos casos lo más precozmente posible antagonistas del tromboxano A₂ plaquetario (aspirina)¹⁰, o inhibidores de la endotelina o de la fosfodiesterasa¹², resulta tentadora y abierta a

la especulación, pero con toda probabilidad en los próximos años tendremos noticias de estudios rigurosos en tal sentido.

Bibliografía

1. Mastora I, Remy-Jardin M, Masson P, et al. Severity of acute pulmonary embolism. Evaluation of a new spiral CT angiographic score in correlation with echocardiographic data. *Eur Radiol.* 2003;13:29-35.
2. Stratmann G, Gregory GA. Neurogenic and humoral vasoconstriction in acute pulmonary thromboembolism. *Anesth Analg.* 2003;97:341-54.
3. Olschewski H, Seeger W. Pulmonary hypertension. Pathophysiology, diagnosis, treatment, and development of a pulmonary-selective therapy. Bremen: UNI-MED Verlag AG, International Medical Publishers; 2002.
4. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest.* 2002;121:877-905.
5. Schenk P, Mittermayer C, Ratheiser K. Inhaled nitric oxide in a patient with severe pulmonary embolism. *Ann Emerg Med.* 1999;33:710-4.
6. Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, Juhlin-Dannfelt A, Jorfeldt L. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis. *Circulation.* 1999;99:1325-30.
7. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchioni A, Davidson BL, Tiozzo F. Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004;350:2257-64.
8. Sakamaki F, Kyotani S, Nagaya N, Sato N, Oya H, Nakanishi N. Increase in thrombomodulin concentrations after pulmonary thromboendarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 2003;124:1305-11.
9. Sofia M, Faraone S, Alifano M, Micco A, Albisinni R, Maniscalco M, et al. Endothelin abnormalities in patients with pulmonary embolism. *Chest.* 1997;111:544-9.
10. Poullis M. Aspirin for the treatment of pulmonary embolism: vasoconstriction versus physical obstruction. *Am Heart J.* 2000;140:22E.
11. Webb S, Stott S, Van Heerden P. The use of inhaled aerosolised prostacyclin in the treatment of pulmonary hypertension secondary to pulmonary embolism. *Intensive Care Med.* 1996;22:353-5.
12. Lewis GD, Bloch KD, Semigran MJ. Pulmonary thromboembolism superimposed on a congenital ventricular septal defect in a 50-year-old man inhaled nitric oxide and sildenafil to the rescue. *Cardiol Rev.* 2004;12:188-90.

Lupus eritematoso sistémico e hipertensión pulmonar

M.V. EGURBIDE

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces. Bilbao. Vizcaya. España

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica de causa desconocida y patogenia incierta, caracterizada por una gran variabilidad en su expresión clínica debido a su capacidad de afectar a cualquier órgano o sistema del organismo.

La afección del aparato respiratorio es una circunstancia frecuente en el LES, y todos sus componentes pueden verse alterados en el curso de la enfermedad (tabla 1). Sin embargo, como en otros aspectos de la enfermedad lúpica, aún no se dispone de una explicación que justifique las diferentes formas de presentación en distintos pacientes con idéntica enfermedad de base, y no se ha encontrado una clara relación directa entre los perfiles inmunológicos y las manifestaciones clínicas¹. La patogenia de las lesiones pulmonares es desconocida, aunque se considera que están relacionadas con los mismos mecanismos de la enfermedad extrapulmonar, y ninguna de las lesiones histopatológicas descritas es específica del LES. Además, los anticuerpos antifosfolípido (AAF) y la endotelina pueden tener un papel relevante en la patogenia de las lesiones vasculares oclusivas y trombóticas, sin sustrato inflamatorio, que se objetivan en los pulmones de algunos pacientes con LES e hipertensión pulmonar (HTP).

La HTP está reconocida como una de las complicaciones más graves de las enfermedades autoinmunes sistémicas. En la última década se han realizado esfuerzos importantes para determinar su prevalencia, así como para

identificar los diferentes parámetros clínicos, analíticos o perfiles inmunológicos que permitan predecir el desarrollo de HTP. La reciente clasificación de la hipertensión pulmonar² incluye en el grupo I de hipertensión arterial pulmonar (HTAP) a las enfermedades del tejido conjuntivo entre las causas asociadas a ella, con un curso clínico análogo al de la hipertensión pulmonar idiopática, siendo la esclerosis sistémica en su forma limitada la conectivopatía que presenta con mayor frecuencia HTP, como ya ha sido señalado por J.A. Barberá en un número anterior de esta Revista.

En el caso del LES pueden ocurrir diferentes circunstancias (neumonitis lúpica crónica, tromboembolismo pulmonar, vasculitis pulmonar) que produzcan secundariamente una elevación de la presión arterial pulmonar. Sin embargo, al igual que ocurre en otras conectivopatías, en ocasiones aparece HTP sin causa aparente y se comporta desde el punto de vista clínico, hemodinámico y pronóstico como la HTAP idiopática.

Prevalencia de la HTP en el lupus eritematoso sistémico

Se desconoce la frecuencia exacta con que la HTP aparece en el LES. Se estima en el 5-10% de los pacientes, aunque los resultados de los estudios realizados son muy variables (desde < 1% en el estudio de Quismorio hasta un 43% en el realizado por Winslow), como ha sido reflejado en los diferentes trabajos y revisiones publicadas³⁻⁶ y donde se incluyen las referencias de los originales citados

Avances en Hipertensión Pulmonar

(tabla 2). Es difícil comparar estos resultados por la diferente metodología empleada en ellos. La mayor parte de los estudios de prevalencia se realizan a partir de la detección de síntomas clínicos, por lo que es posible que la verdadera prevalencia esté subestimada. Por otro lado, los datos disponibles proceden en su mayoría de estudios ecocardiográficos que, si bien se acepta que tienen en general una buena relación con el estudio realizado mediante cateterismo cardíaco derecho, no disponen de este patrón de referencia considerado imprescindible para hacer correctamente el diagnóstico de HTAP⁷. Además, algunos de los trabajos publicados incluyen casos con cifras en el límite de la normalidad, y no especifican si se incluyen pacientes con enfermedades subyacentes responsables de la HTP. En conclusión, no disponemos en la actualidad de estudios metodológicamente homogéneos que nos permitan conocer la verdadera prevalencia de la HTP en el LES.

Mecanismos etiopatogénicos

La patogenia es desconocida, y tampoco se sabe si los diferentes subgrupos de HTAP tienen mecanismos patogénicos comunes. Sin embargo, hay determinadas circunstancias que establecen una relación con fenómenos autoinmunes;

TABLA 1. Afección primaria del aparato respiratorio en el lupus eritematoso sistémico

Enfermedad pleural
Pleuritis con/sin derrame
Neumotórax
Enfermedad parenquimatosa pulmonar
Neumonitis lúpica aguda
Hemorragia alveolar
Enfermedad intersticial difusa crónica
Obstrucción de la vía aérea
Enfermedad vascular
Hipertensión pulmonar
Tromboembolismo pulmonar
Hipoxemia aguda reversible
Enfermedad muscular respiratoria
Enfermedad de la vía aérea superior

por ejemplo, el hecho de que hasta el 40% de las HTAP idiopáticas tienen anticuerpos antinucleares (ANA) positivos⁸, o la presencia de fenómeno de Raynaud en pacientes con HTP sin evidencia de otras enfermedades subyacentes⁹. En el caso del LES se han identificado diferentes autoanticuerpos cuya presencia se relaciona con el desarrollo de HTP: anticuerpos anti-U1RNP¹⁰ o anticélula endotelial¹¹, así como los valores elevados de interleucina-6¹² y de endotelina-1¹³. La presencia de AAF tiene una relación directa con el desarrollo de trombosis;

sin embargo, no se ha demostrado la relación entre su presencia y la de HTAP^{5,6,14}. También se ha descrito en pacientes con LES que la presencia de anticuerpos antitopoisomerasa I -Scl-70 incrementa el riesgo de HTP¹⁵.

La influencia de los diferentes anticuerpos en el inicio y la progresión de la HTP sigue siendo desconocida. En la actualidad, se cree que la HTP aparece en individuos susceptibles genéticamente en los que determinados estímulos inflamatorios, tóxicos, de estrés friccional y/o de isquemia lesionan el endotelio vascular, lo que produce una disfunción de éste con un desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores. El resultado de ello es la presencia de alteraciones estructurales de la pared vascular (remodelado vascular), que serán las responsables de la elevación de la resistencia vascular pulmonar arteriolar, la HTAP. Esta alteración de la microcirculación pulmonar puede representar un patrón de respuesta inespecífico frente a diferentes mecanismos de agresión, con expresión clínica similar en todos ellos. La histología de las lesiones de la hipertensión pulmonar asociada a LES es indistinguible de la forma idiopática, con grados variables de hiperplasia e hipertrofia muscular, fibrosis de la capa íntima, conservación de la

TABLA 2. Estudios de prevalencia de hipertensión pulmonar en el lupus eritematoso sistémico

Autor, año	Tipo de estudio	Número de pacientes	Hipertensión pulmonar estimada	Método diagnóstico	Síntomas de hipertensión pulmonar
Pérez, 1981	Retrospectivo, descripción de casos	43	9%	Cateterismo	Sí
Quismorio, 1984	Retrospectivo, cohorte 10 años, descripción de casos	400	< 1%	Cateterismo	Sí
Badui, 1985	Prospectivo	100	9%	Ecocardiograma Doppler	No
Simonson, 1989	Transversal	36	14%	Ecocardiograma Doppler	No
Asherson, 1990	Prospectivo, cohorte 5 años	500	5%	Ecocardiograma Doppler	Sí
Winslow, 1995	Transversal	28	43%	Ecocardiograma Doppler	No
Ling-Te, 2000	Retrospectivo	786	5,8% 2,7% HTAP	Ecocardiograma Doppler	Sí
Tanaka, 2002	Retrospectivo	194	6,2%	Ecocardiograma Doppler	Sí
Johnson, 2004	Transversal	129	14%	Ecocardiograma Doppler	No

HTAP: hipertensión arterial pulmonar.

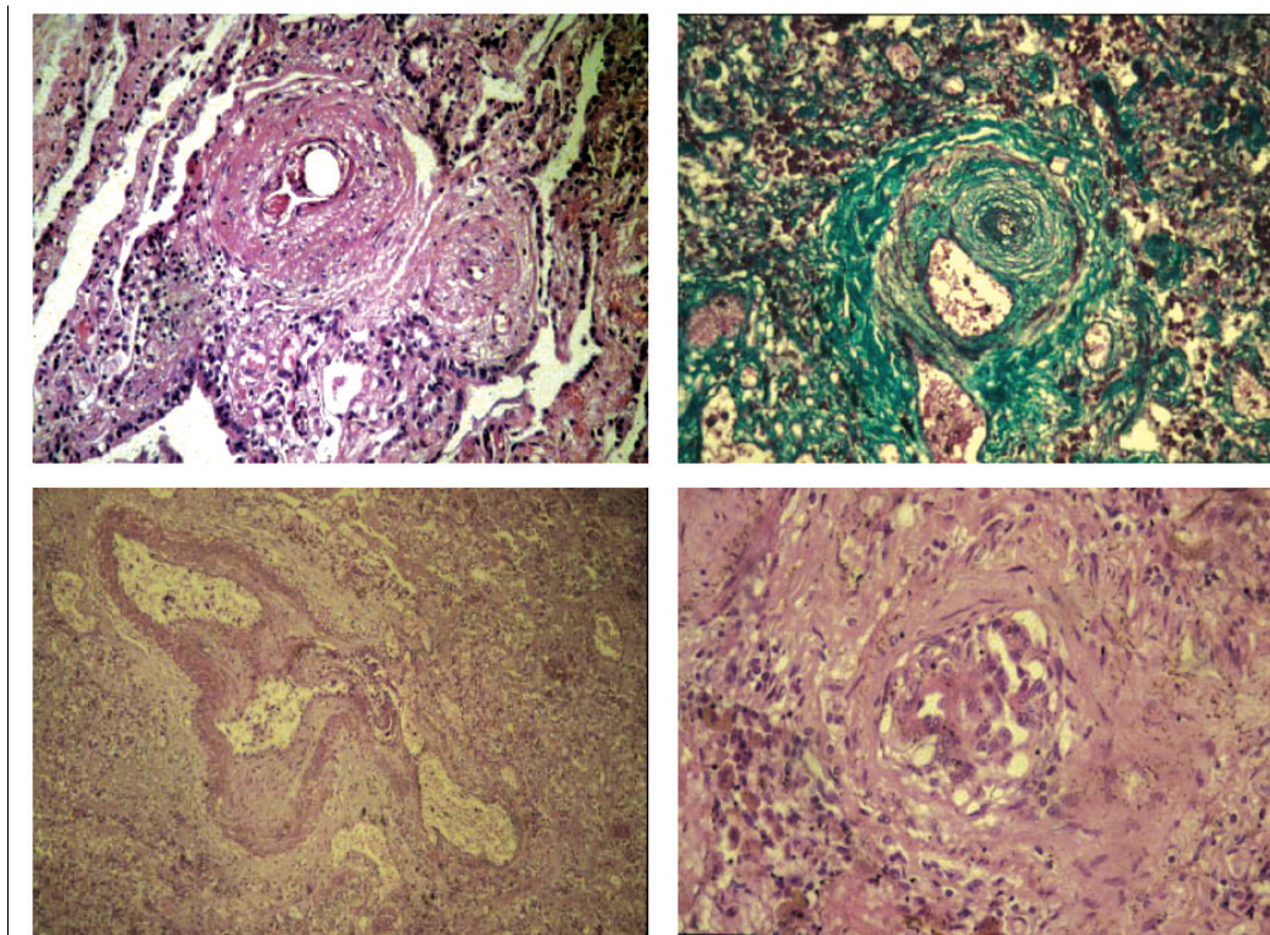


Figura 1. Imágenes de necropsia de paciente fallecida con lupus eritematoso sistémico (LES) e hipertensión arterial pulmonar (HTAP).

adventicia y desarrollo de lesiones plexiformes en fases posteriores. Generalmente, en un mismo paciente coexisten lesiones histológicas en diferentes estadios evolutivos (fig. 1).

Por desgracia, cuando la enfermedad se manifiesta clínicamente suele estar ya en una fase avanzada, con cambios irreversibles en la vasculatura pulmonar. De hecho, la mortalidad de los pacientes con LES es del 25-50% a los 2 años del diagnóstico de la HTP^{3,14,16}.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas asociadas con la HTP son muy variables, e inicialmente puede cursar sin síntomas y constituir un hallazgo ecocardiográfico. La disnea de esfuerzo suele ser el síntoma inicial, y posteriormente pueden aparecer síncope, angina y clínica derivada del fallo cardíaco derecho, de manera similar a las formas idiopáticas. Desgraciadamente,

no hay síntomas precoces de la enfermedad, y cuando éstos aparecen se trata ya de formas avanzadas con lesiones difícilmente reversibles. Por tanto, es fundamental mantener un alto grado de sospecha para realizar un diagnóstico correcto y un tratamiento adecuado. Simultáneamente, hay que considerar el grado de actividad de la enfermedad lúpica, ya que la presencia de ésta puede elevar la presión pulmonar transitoriamente, pero sin una clara relación directa con la presencia de HTAP^{6,13}, así como producir síntomas similares derivados de otras formas de afección respiratoria o cardíaca.

Diagnóstico

La ecocardiografía es el procedimiento diagnóstico más útil como método de cribado y/o para confirmar la sospecha de HTP. La exploración funcional respiratoria es también de gran utilidad para el diagnóstico precoz. En concreto, la

presencia de una prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) descendida con volúmenes pulmonares conservados sugiere la presencia de HTP^{3,17}. La radiografía de tórax y el electrocardiograma son poco sensibles para identificar nuevos casos. No se recomienda realizar ecocardiograma de esfuerzo, ya que su interpretación es difícil, tanto desde el punto de vista diagnóstico como pronóstico del desarrollo y la evolución de HTP.

Confirmada la sospecha diagnóstica de HTP, debe completarse el estudio diagnóstico recomendado por los consensos internacionales¹⁸ que permita descartar causas subyacentes responsables de la HTP, siendo discutible la necesidad de realizar un test de vasodilatación por la escasa utilidad práctica aportada en las conectivopatías, así como la disponibilidad actual de nuevos fármacos de administración oral no

Avances en Hipertensión Pulmonar

testados en las pruebas de vasodilatación aguda^{17,18}.

Considerados los pacientes con LES como grupo de riesgo para el desarrollo de HTP, se debe mantener un grado elevado de sospecha de la enfermedad. Sin embargo, el efecto del tratamiento en los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos no está aún correctamente valorado y no hay consenso al respecto. Esta circunstancia introduce un interrogante sobre la actitud que debe mantenerse al respecto. La recomendación actual para la detección precoz de HTP en los pacientes diagnosticados de LES es realizar una DLCO y un ecocardiograma: si la difusión está alterada y el ecocardiograma es normal, se deben repetir al cabo de 6 meses, y en caso de estar ambos alterados se debe ampliar el estudio diagnóstico para una correcta filiación. En caso de que tanto la prueba de difusión como el ecocardiograma sean normales, se aconseja repetirlos al cabo de 1-3 años^{3,4}.

Tratamiento

Las recomendaciones de tratamiento son las indicadas para el manejo de las formas idiopáticas¹⁹, aplicado a la situación particular de cada paciente y asociado al tratamiento necesario para el control de la actividad de la enfermedad lúpica.

El tratamiento del componente inflamatorio con esteroides e inmunosupresores es obvio en presencia de actividad lúpica, pero no hay acuerdo en su indicación en ausencia de ésta, ya que los estudios disponibles son heterogéneos⁴. Hay evidencia de la eficacia terapéutica de distintos prostanoides (epoprostenol, treprostinil e iloprost), así como de los inhibidores de receptores de la endotelina-1 (bosentan), utilizados con igual indicación y dosificación a la empleada en las formas idiopáticas, si bien hay que tener en cuenta el número escaso de pacientes con LES incluidos en los estudios publicados, así como el corto seguimiento realizado de ellos. La respuesta al tratamiento con sildenafil y otros fármacos en fase todavía experimental necesita ser evaluada. El trasplante pulmonar sigue manteniendo sus indicaciones, y se han

comunicado buenos resultados tras su empleo en pacientes con LES^{3,4}.

Por tanto, en la actualidad hay diferentes estudios que confirman el beneficio de los fármacos disponibles, aunque en conjunto con un pronóstico peor que en las formas idiopáticas de HTP. El reto es definir la actitud terapéutica en las fases iniciales de la enfermedad hipertensiva pulmonar que permita modificar el ominoso pronóstico actual.

Conclusiones

- La prevalencia de HTP en el LES es desconocida.
- Descartadas las formas secundarias, la HTAP en el LES se comporta de forma similar a la idiopática.
- La presencia de anticuerpos anti-U1RNP y anticélula endotelial se relaciona con la presencia de HTP.
- No hay una relación definida de la HTAP con los AAF.
- Se debe hacer detección precoz mediante ecocardiograma Doppler y pruebas de difusión pulmonar.
- Carecemos de datos sobre la evolución, el pronóstico y el tratamiento de las formas leves subclínicas.

Bibliografía

1. Aguirre C, Egurbide MV, Ruiz-Iratorza G. Afectación del aparato respiratorio. En: Font J, Khamashta M, Vilardell M, editores. *Lupus eritematoso sistémico*. 2.ª ed. Barcelona: mra ediciones; 2002. p. 203-21.
2. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:55-125.
3. Magliano M, Isenberg DA, Hillson J. Pulmonary hypertension in autoimmune rheumatic diseases. Where are we now? *Arthritis Rheum*. 2002;46:1997-2009.
4. Hoepfer MM. Pulmonary hypertension in collagen vascular disease. *Eur Respir J*. 2002;19:571-6.
5. Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol*. 2002;29:282-7.
6. Johnson SR, Gladman DD, Urowitz MB, Ibanez D, Granton JT. Pulmonary hypertension in systemic lupus. *Lupus*. 2004;13:506-9.

7. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice Guidelines. *Chest*. 2004;126:45-65.

8. Rich S, Kieras K, Hart K, Groves BM, Stobo JB, Brundage BH. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1307-11.

9. 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.

10. Nishimaki T, Aotsuka S, Kondo H, Yamamoto K, Takasaki Y, Sumiya M, et al. Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *J Rheumatol*. 1999;26:2357-62.

11. Yoshio T, Masuyama JI, Sumiya M, Minota S, Kano S. Antiendothelial cell antibodies and their relation to pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1994;21:2058-63.

12. Yoshio T, Masuyama JI, Kohda N, Hirata D, Sato H, Iwamoto M, et al. Association of interleukin 6 release from endothelial cells and pulmonary hypertension in SLE. *J Rheumatol*. 1997;24:489-95.

13. Shen JY, Chen SL, Wu YX, Tao RQ, Gu YY, Bao CD, et al. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 1999;18:147-51.

14. Li EK, Tam LS. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: clinical association and survival in 18 patients. *J Rheumatol*. 1999;26:1923-9.

15. Elicha Gussin HA, Ignat GP, Varga J, Teodorescu M. Anti-topoisomerasa I (Anti-Scl-70) antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2001;44:376-83.

16. Kim WWU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho SC, Kim HY. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: a single centre retrospective study. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17:539-45.

17. Fagan KA, Badesch DB, Collier DH. Scleroderma-associated pulmonary hypertension: who's at risk and why. *Advances in Pulmonary Hypertension*. 2002;1:5-9.

18. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:405-75.

19. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:815-85.

Caso clínico: síncope en una mujer joven con hipertensión pulmonar

C. PINDADO RODRÍGUEZ Y M.A. GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Durante los últimos años se han producido importantes mejoras en el tratamiento de la hipertensión pulmonar (HTP). Dentro de los principales fármacos que han demostrado su utilidad en esta enfermedad se encuentran los vasodilatadores, principalmente los antagonistas del calcio, los prostanoideos, los antagonistas de endotelina y el óxido nítrico. Los primeros se usan fundamentalmente en la hipertensión pulmonar idiopática tras haber demostrado una respuesta favorable en el test agudo, y en este contexto son los vasodilatadores más eficaces administrados por vía oral¹. Los pacientes no respondedores deberán prescindir de este tratamiento, dado su efecto potencialmente deletéreo, aunque obtienen beneficio de tratamientos a largo plazo con otros fármacos, gracias a sus efectos antiproliferativos y antiagregantes². Menos claro está el valor de los antagonistas del calcio en la hipertensión pulmonar asociada con otras enfermedades, que varía según su naturaleza. A continuación, se presenta un caso típico de evolución favorable a largo plazo con amlodipino en una HTP idiopática.

CASO CLÍNICO

Paciente de 38 años de edad, fumadora de 10 cigarrillos/día hasta 4 meses antes de ser trasladada a nuestro centro. Refirió haber consumido anticonceptivos orales hace 15 años durante el

período de 1 año. Hace 10 años tuvo un embarazo a término y un parto sin complicaciones. Negaba el consumo previo de anorexígenos y no refería ingesta de aceite tóxico. Su cuadro clínico comenzó 5 años antes, con una historia de disnea progresiva que llegaba a ser de moderados-mínimos esfuerzos; en los últimos 3 años eran frecuentes los episodios sincopales y presincopales relacionados con el esfuerzo. A finales de 1997 ingresó con esta clínica y signos de insuficiencia cardíaca derecha, y fue diagnosticada de hipertensión pulmonar. Se inició tratamiento con furosemida, espirolactona y anticoagulantes orales. Tras su estabilización inicial fue remitida a la Unidad de Hipertensión Pulmonar del Hospital 12 de Octubre para completar el estudio. Se encontraba en clase funcional III (NYHA), sin ortopnea ni edemas. En la exploración física realizada se mostraba eupneica, con una presión arterial de 90/60 mmHg, y presentaba un ligero aumento de la presión venosa yugular. La auscultación cardíaca era rítmica con soplo sistólico pulmonar eyectivo, refuerzo del componente pulmonar del segundo tono y soplo de regurgitación tricúspide grado IV/VI. También era audible un soplo en el foco pulmonar sistólico y diastólico. La auscultación pulmonar era normal. En la exploración abdominal se palpaba una leve hepatomegalia.

Entre las exploraciones complementarias realizadas, el electrocardiograma demostraba un ritmo sinusal a 80 lat/min, con crecimiento auricular y ventricular derechos. Los estudios analíticos, incluido el panel autoinmune y la valoración de las hormonas tiroideas, fueron normales. En la radiografía torácica practicada se observaba una prominencia del tronco de la arteria pulmonar, con una vascularización pulmonar normal. Las pruebas funcionales respiratorias fueron normales. Presentaba una leve hipoxemia en la gasometría arterial basal. La paciente realizó un test de marcha de 6 min, en el que alcanzó 256 m, con una saturación de oxígeno estable. En la ecocardiografía transtorácica se visualizó un ventrículo derecho dilatado e hipertrofico con rectificación del septo interventricular, insuficiencia tricuspídea grave, dilatación de la aurícula derecha y de venas suprahepáticas. La ventriculografía isotópica demostró una fracción de eyección del ventrículo derecho del 34%. Una ecografía abdominal descartaba la presencia de hepatopatía crónica e hipertensión portal. La gammagrafía pulmonar detectó un defecto mínimo no segmentario de perfusión sin correspondencia ventilatoria. La arteriografía pulmonar descartó la presencia de trombos.

Se realizó un cateterismo basal tras la infusión de epoprostenol intravenoso en dosis crecientes, hasta llegar a 8 µg/kg/min, donde tuvo que ser suspendida su administración por la presencia de cefalea y rubefacción facial. A pesar de que había datos de mal pronóstico en el cateterismo basal, la respuesta al test fue favorable, con un descenso significativo en la presión arterial pulmonar media (PAPM) y un incremento del gasto cardíaco y de la saturación de oxígeno en la arteria pulmonar (tabla 1). Se inició tratamiento con amlodipino comenzando a dosis bajas y comprobando la buena tolerancia al fármaco. En los seguimientos posteriores las dosis pudieron aumentarse hasta 10 mg cada 12 h. Esta pauta ha mantenido a la paciente estable en clase funcional I-II (NYHA) hasta el momento

Avances en Hipertensión Pulmonar

TABLA 1. Evolución hemodinámica

	PAPM	GC	PCP	SatO ₂ AP	SatO ₂ Ao
Estudio basal	68	1,7	15	53	96
Epoprostenol, 8 µg/kg/min	55	3,3	14	72	94
Control a los 3 años	28	3,7	7	70	96

PAPM: presión media en la arteria pulmonar (mmHg); GC: gasto cardíaco (lat/min); PCP: presión capilar pulmonar media (mmHg); SatO₂ AP: saturación de oxígeno en la arteria pulmonar (%); SatO₂ Ao: saturación de oxígeno en la aorta (%).

actual, 6 años después de la realización del test agudo. Asimismo, se ha mantenido anticoagulada y ha precisado dosis bajas de diuréticos para tratar los edemas. En el cateterismo de control a los 3 años, la PAPM se encontraba tan sólo ligeramente aumentada. En el test de 6 min, la paciente recorría caminando 537 m, y mantenía una saturación capilar estable del 98% (tabla 2). En el último control ecográfico, el tamaño de las cavidades derechas había remitido hasta el límite superior de la normalidad y la presión sistólica pulmonar era de 39 mmHg.

Discusión

Esta enfermedad, cuya incidencia es de 1-2 casos por millón de habitantes en la población general, afecta más a las mujeres que a los varones (1,7:1) y hay una asociación familiar en un 6% de los casos¹. Requiere un elevado índice de sospecha para su detección, y el diagnóstico definitivo se establece mediante un cateterismo derecho. En la actualidad adoptamos una definición hemodinámica de hipertensión arterial pulmonar que ha sido extensamente empleada en ensayos clínicos: una presión arterial pulmonar media \geq 25 mmHg con una presión de enclavamiento pulmonar media \leq 15 mmHg, ambas determinadas en reposo³. Cuando hay sospecha clínica, es necesario realizar

un cateterismo derecho para confirmar el diagnóstico, obtener un diagnóstico específico, determinar la gravedad de la enfermedad y establecer la pauta terapéutica.

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar comienza con la búsqueda de la etiología subyacente y de los factores determinantes, pues hacia ellos se dirige el tratamiento inicial, como puede ser el caso de la administración de oxigenoterapia para tratar la hipoxemia o la anticoagulación y la valoración de una tromboendarterectomía en el caso de un tromboembolismo crónico de repetición. La identificación de una enfermedad causal o un proceso asociado con la hipertensión arterial pulmonar condiciona el planteamiento terapéutico. En el caso presentado la etiología de la HTP fue clasificada de idiopática. En la valoración de estos pacientes tiene un papel importante el test agudo vasodilatador, cuyo objetivo fundamental es delimitar el subgrupo de pacientes que pueden ser tratados con antagonistas del calcio de forma oral, aunque también aporta información pronóstica. Menos del 20% de los pacientes presenta una respuesta favorable en el test agudo y un 6% continúa manteniendo una respuesta eficaz en el tratamiento crónico. Este último grupo presenta una tasa de supervivencia elevada a los 5 años (hasta del 95% en algunas series)⁴.

TABLA 2. Evolución de la clase funcional y de la capacidad de esfuerzo

	NYHA	Distancia recorrida (m)
Basal	III-IV	256
Al año	II	515
A los 3 años	I-II	537

Hay una falta de homogeneidad a la hora de definir un paciente "respondedor" en los diferentes estudios publicados. Se han usado múltiples definiciones, que incluyen diferentes grados de reducción obtenidos en la PAPM, las resistencias vasculares pulmonares o en ambas, y se han usado para ello diferentes agentes vasodilatadores. Aunque inicialmente se utilizaron el isoproterenol y la hidralazina para valorar la reactividad del lecho vascular, a comienzos de los años noventa se extendió el uso de los antagonistas del calcio por vía oral. Sin embargo, el test realizado con estos fármacos orales puede producir un importante deterioro en los pacientes no respondedores, lo que unido a su prolongada vida media dio lugar a que comenzaran a aparecer informes de resultados fatales⁵. Esto condujo al uso de vasodilatadores de acción corta, como la adenosina, el poprostenol, el iloprost y el óxido nítrico. El iloprost por vía inhalada produce una vasodilatación selectiva sobre el lecho pulmonar y ha demostrado ser equivalente al poprostenol intravenoso y al óxido nítrico inhalado a la hora de predecir una respuesta a los antagonistas del calcio orales. No obstante, en el momento actual la evidencia favorece a los 2 últimos como agentes preferidos en el test de vasorreactividad. La última definición de consenso de respuesta favorable al test vasodilatador, adoptada en el III Simposium Mundial de HTP celebrado en Venecia en junio de 2003, implica un descenso en la PAPM de, al menos, 10 mmHg, que queda por debajo de 40 mmHg con un gasto cardíaco mantenido o aumentado⁶. En el presente caso, y en varios más de nuestra serie, la PAPM no desciende por debajo de 40 mmHg y, sin embargo, se han demostrado beneficios tras el tratamiento mantenido con amlodipino en seguimientos largos de hasta 9 años⁷.

En todos los pacientes que presentan una respuesta favorable al test, sobre todo en los que tienen datos hemodinámicos de disfunción ventricular derecha, la escalada de dosis de los antagonistas del calcio debe realizarse

de forma muy lenta y cuidadosa para no desencadenar insuficiencia cardíaca. En muchas ocasiones se requieren dosis bajas de diuréticos para el control de los edemas creados por el vasodilatador. El seguimiento cercano permite determinar la seguridad y la eficacia de la terapia. Amlodipino, nifedipino y diltiazem son los fármacos empleados. Los 2 últimos han sido utilizados más ampliamente a largo plazo, cuya elección se ha basado a menudo en la frecuencia cardíaca (la bradicardia relativa favorece el uso de nifedipino y la taquicardia de diltiazem). Amlodipino, más novedoso, tiene la ventaja de ser relativamente bien tolerado⁸. Las dosis requeridas suelen ser más altas que las empleadas para la hipertensión arterial o la enfermedad coronaria, aunque los requerimientos y la tolerancia varían notablemente según el tipo de pacientes. El verapamilo no está indicado debido a su notable efecto inotrópico negativo. Los efectos sistémicos del tratamiento a largo plazo incluyen edemas, hipotensión e hipoxemia. Esta última afección puede producirse por un aumento de la perfusión en zonas poco ventiladas, lo que empeora la relación ventilación/perfusión, por un deterioro del gasto cardíaco inducido por el tratamiento o puede ser secundaria a un *shunt* a través de un foramen oval permeable cuando se produce una vasodilatación sistémica⁹.

La bibliografía sugiere que la población pediátrica presenta mayores tasas de respuesta, y la tasa de respondedores en el grupo de conectivopatías o en los casos asociados al síndrome del aceite tóxico es baja. Nos sería de gran utilidad conocer las etiologías y los grupos de pacientes que no obtienen un beneficio apreciable con la realización del test agudo.

Los pacientes inestables o con una insuficiencia cardíaca derecha grave no deben tratarse con antagonistas del calcio y no necesitan la realización del test vasodilatador¹⁰. Los pacientes en clase funcional III que no son candidatos a la terapia con antagonistas del calcio, o en los casos donde ésta ha fallado, serán

candidatos para el tratamiento a largo plazo con antagonistas de los receptores de endotelina, epoprostenol intravenoso, teprostenil subcutáneo, iloprost inhalado, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 o diferentes combinaciones de estos fármacos. No están claramente establecidas las implicaciones pronósticas de la respuesta vasodilatadora en pacientes con otros tratamientos diferentes de los antagonistas del calcio¹¹.

Bibliografía

1. Wanstall JC, Jeffery TK. Recognition and management of pulmonary hypertension. *Drugs*. 1998;56:989-1007.
2. Escribano P. Tratamiento medico convencional, calcioantagonistas y prostaciclina intravenosa. Documento de Consenso: hipertensión arterial pulmonar. Madrid: Meditex; 2002. p. 57-68.
3. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:75-105.
4. Rich S, Kauffman E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:76-81.
5. Partanen J, Nieminen MS, Luomanmaki K. Death in a patient with primary pulmonary hypertension after 20 mg of nifedipine. *N Engl J Med*. 1993;329:812-3.
6. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:45-65.
7. Hernández P, Gómez-Sánchez MA, Lázaro M, Tello R, Escribano P, Hernández F, et al. Hipertensión pulmonar primaria: tratamiento a largo plazo con amlodipino [abstract]. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54 Supl 2:118.
8. Woodmansey PA, O'Toole L, Channer KS, et al. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension. *Heart*. 1996;75:171-3.
9. Sáenz de la Calzada C, Sánchez V, Velásquez MT, et al. Guías de la práctica clínica de la Sociedad de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:194-210.
10. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:355-62S.
11. McLaughlin VV, Presberg KW, Doyle RL, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:785-92S.

EN EL PRÓXIMO NÚMERO

¿Utilizamos poco los tratamientos combinados en la hipertensión arterial pulmonar?

Dr. G. Simonneau

Efectos biológicos de la prostaciclina y sus análogos en el vaso pulmonar

Dr. J. Tamargo

Caso clínico: enfermedad venooclusiva

Dra. C. Fernández Golfín