

Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas

Joan Albert Barberà

Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic i Provincial. Universidad de Barcelona.

[ecocardiografía/ endotelio vascular/ enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ fisiopatología/ función respiratoria/ gammagrafía/ hemodinámica/ hipertensión pulmonar/ oxigenoterapia/ vasodilatadores](#)

La hipertensión arterial pulmonar es la principal complicación cardiovascular de las enfermedades respiratorias crónicas, y su desarrollo constituye uno de los indicadores más importantes de mal pronóstico de la enfermedad. Son características de la circulación pulmonar el bajo tono vascular y la respuesta vasoconstrictora frente a la hipoxia. En estas características tiene un papel esencial el endotelio pulmonar. Las alteraciones estructurales de las arterias pulmonares en la hipertensión arterial pulmonar afectan preferentemente a la capa íntima y pueden lesionar las células endoteliales. La disfunción del endotelio pulmonar se ha reconocido en las distintas formas de hipertensión arterial pulmonar. El empleo de fármacos vasodilatadores para el tratamiento de esta enfermedad se reserva para las formas primarias de hipertensión. Por el contrario, en la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades respiratorias crónicas el empleo de vasodilatadores sistémicos o pulmonares selectivos no está indicado porque pueden empeorar el intercambio gaseoso al inhibir la vasoconstricción hipóxica. El tratamiento más efectivo de la hipertensión arterial pulmonar asociada a enfermedades respiratorias que cursan con hipoxemia crónica es la oxigenoterapia continua domiciliaria.

PULMONARY HYPERTENSION IN CHRONIC RESPIRATORY DISORDERS

Pulmonary hypertension is the major cardiovascular complication of chronic respiratory disorders and its development is a sign of poor prognosis. Pulmonary circulation is characterized by its low vascular tone and the response to hypoxia by vasoconstriction. Pulmonary endothelium plays an important role in modulating these characteristics. Structural abnormalities of pulmonary arteries in pulmonary hypertension affect preferentially the intimal layer and may damage the endothelial cells. Endothelial dysfunction of pulmonary arteries has been recognized in the different forms of pulmonary hypertension. Vasodilators are recommended for the treatment of primary pulmonary hypertension. However, in pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disorders, both systemic and selective pulmonary vasodilators are not indicated since they may worsen gas exchange due to the inhibition of hypoxic vasoconstriction. The most effective treatment of pulmonary hypertension associated with chronic hypoxic lung diseases is long-term oxygen therapy.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 56-68)

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HTAP) viene definida como la elevación de la presión de la arteria pulmonar (PAP) media por encima de 20 mmHg en

condiciones de reposo. Clásicamente se reconoce que la HTAP puede tener un origen «poscapilar» o «precapilar». En determinadas circunstancias, la HTAP también puede aparecer de forma secundaria al incremento del flujo sanguíneo pulmonar. La HTAP de origen precapilar puede presentarse como proceso primario de la circulación pulmonar, como en la hipertensión pulmonar primaria, y también como proceso asociado a la mayoría de las enfermedades respiratorias crónicas que cursan con hipoxemia. De hecho, la HTAP es la principal complicación cardiovascular de las enfermedades respiratorias crónicas, y su desarrollo consti-

Correspondencia: Dr. J.A. Barberà.
Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria.
Hospital Clínic i Provincial.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
E-mail: jbarbera@medicina.ub.es

TABLA 1
Regulación de la hemodinámica pulmonar

Pasiva	
Presión alveolar	
Volumen pulmonar	
Presión intersticial	
Presión de la aurícula izquierda	
Activa	
Vasoconstricción pulmonar hipóxica	
Control neurógeno	
Estimulación simpática	
Estimulación parasimpática	
Control humoral	
Vasodilatación	
Óxido nítrico	
Prostaciclina	
Acetilcolina	
Bradicinina	
Prostaglandinas D ₂ y E	
Péptido intestinal vasoactivo	
Factor natriurético atrial	
Vasoconstricción	
Endotelina 1	
Angiotensina II	
Vasopresina	
Tromboxano A ₂	
Histamina	
Serotonina	
Prostaglandina F	
Leucotrienos	

tuye uno de los indicadores más importantes de un estadio avanzado de enfermedad.

El estudio de las alteraciones vasculares pulmonares asociadas a las enfermedades respiratorias ha tenido un importante desarrollo en los últimos años. A ello han contribuido un mejor conocimiento de la fisiopatología de la circulación pulmonar y de la etiopatogenia de las alteraciones estructurales de los vasos pulmonares, así como el reconocimiento del importante papel que tiene el endotelio en la regulación del tono vascular. Por otra parte, la posibilidad de administrar los fármacos vasodilatadores de forma que actúen selectivamente sobre el lecho vascular pulmonar ha supuesto una interesante aproximación al tratamiento de esta complicación.

En la presente revisión abordaremos algunos de los aspectos que se han desarrollado en los últimos años, sobre la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la HTAP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas.

FISIOPATOLOGÍA

La circulación pulmonar se diferencia de la sistémica en dos grandes aspectos. En primer lugar, el lecho vascular pulmonar se caracteriza por ofrecer una resis-

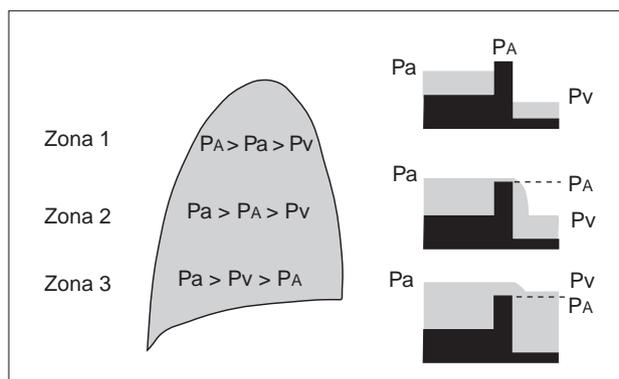


Fig. 1. Efecto de la interrelación entre la presión alveolar (PA), la presión arterial (Pa) y la presión venosa (Pv) sobre el flujo sanguíneo en las distintas zonas del pulmón, y su analogía con una cascada o presa fluvial (derecha). En la zona 1 no existe flujo debido a que la PA supera a la Pa. En la zona 2, la PA es inferior a la Pa pero superior a la Pv, por lo que la cantidad de flujo viene determinada por la diferencia entre Pa y PA. En la zona 3, la PA es inferior a la Pa y a la Pv, por lo que la cantidad de flujo depende exclusivamente de la diferencia de presión entre Pa y Pv, y es independiente de la PA.

tencia al flujo sanguíneo muy baja y tener una gran distensibilidad. En segundo lugar, las arterias pulmonares se contraen frente a la hipoxia, mientras que las sistémicas se dilatan.

Para que el intercambio gaseoso entre la sangre venosa mezclada y el aire inspirado sea óptimo es necesario que la presión hidrostática del lecho vascular pulmonar sea muy baja. De este modo, se evita la extravasación de líquido al espacio intersticial, a la vez que se permite el trabajo del ventrículo derecho (VD) a un mínimo coste energético. Las presiones medias de la circulación pulmonar equivalen, aproximadamente, al 20% de las registradas en la circulación sistémica. Esta presión tan reducida hace que, en consecuencia, la relación presión-flujo en la circulación pulmonar sea extraordinariamente sensible a las influencias mecánicas externas.

La hemodinámica pulmonar está regulada por mecanismos pasivos y activos (tabla 1). De entre los mecanismos pasivos merece destacarse el efecto que la presión alveolar ejerce sobre el flujo sanguíneo pulmonar. Los vasos pulmonares se comportan como un resistor de Starling, en el que el flujo sanguíneo de la unidad respiratoria depende de la interrelación entre las presiones alveolar, arterial y venosa. Esta interrelación de presiones ha sido comparada con una cascada o presa fluvial por Permutt et al (*waterfall effect*)¹ y constituye la base de la diferenciación de la distribución de la perfusión pulmonar en distintas zonas, realizada por West et al² (fig. 1). En la zona 1 no existe flujo porque la presión alveolar supera a la arterial. En la zona 2, en la que la presión alveolar es inferior a la arterial, pero superior a la venosa, la cantidad de flujo está determinada por la diferencia entre la presión arterial y la al-

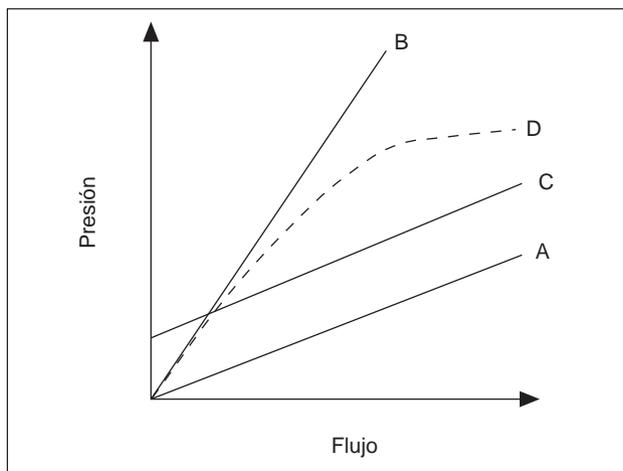


Fig. 2. Posibles relaciones presión-flujo en la circulación pulmonar. A: relación lineal con resistencia baja; B: relación lineal con resistencia elevada; C: relación lineal con colapso vascular (la recta no pasa por el origen), y D: relación curvilínea, compatible con fenómenos de distensión y reclutamiento vascular.

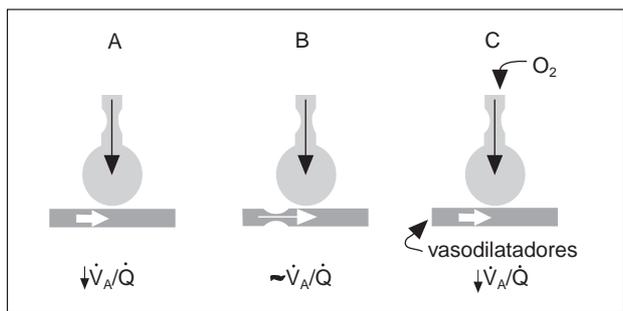


Fig. 3. Efecto de la vasoconstricción pulmonar hipóxica sobre las relaciones ventilación-perfusión (\dot{V}_A/\dot{Q}) pulmonares. Cuando existen unidades alveolar hipóxicas con cocientes \dot{V}_A/\dot{Q} reducidos por disminución de la ventilación (A), el fenómeno de vasoconstricción hipóxica permite restablecer el equilibrio \dot{V}_A/\dot{Q} (B). La administración de vasodilatadores o de oxígeno inhibe la vasoconstricción hipóxica y da lugar al deterioro de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} pulmonares (C).

veolar. En la zona 3, la presión alveolar es inferior a la arterial y a la venosa, por lo que la cantidad de flujo depende exclusivamente de la diferencia de presión entre el lado arterial y el venoso, y es independiente de la presión alveolar.

Estas distintas zonas se han descrito en individuos sanos en posición erecta. Debido a las bajas presiones de la circulación pulmonar y al efecto de la gravedad, el flujo sanguíneo pulmonar aumenta desde los vértices hasta las bases pulmonares. En las zonas 2 y 3, los fenómenos de *reclutamiento* y de distensión vascular son los principales mecanismos de regulación del flujo sanguíneo. En la posición de decúbito todo el pulmón está en zona 3. Sin embargo, si aumenta la presión alveolar, reaparecen las zonas 1 y 2. Estos aspectos tienen importancia durante la ventilación mecánica, es-

pecialmente en aquellas maniobras que dan lugar a un mayor aumento de la presión alveolar, como es durante la aplicación de presión espiratoria positiva final (PEEP).

Recientemente se ha comprobado que el flujo sanguíneo disminuye en la base del pulmón (*zona 4*)³, lo que no puede explicarse por la interrelación entre las presiones alveolar, arterial y venosa. Esta *zona 4* se ha atribuido a un incremento en la resistencia de los vasos extraalveolares por el aumento de la presión intersticial.

El hecho de que la hemodinámica pulmonar responda pasivamente a los cambios en la presiones intra y extravasculares ocasiona que la relación presión-flujo de la circulación pulmonar no sea lineal (fig. 2). Los vasos pulmonares son distensibles, por lo que el incremento de presión intravascular secundario al aumento de flujo da lugar a la distensión de los vasos funcionantes y a la apertura o *reclutamiento* de nuevos vasos. El resultado es la reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP). Así, en condiciones fisiológicas, la relación presión-flujo es curvilínea (fig. 2). Un ejemplo característico de este comportamiento es el que ocurre durante el ejercicio, situación en la que en el individuo sano se produce un descenso de la RVP. Por este motivo, la utilización de la RVP como parámetro indicativo de los cambios del tono vascular pulmonar ha sido criticada por algunos autores⁴. Por ello, se ha propuesto que la mejor forma de evaluar la respuesta de la circulación pulmonar ante una intervención farmacológica es mediante la construcción de curvas flujo-volumen; por ejemplo, efectuando mediciones en reposo y durante el ejercicio. Si ello no es posible, debería considerarse que un descenso de la RVP refleja un descenso del tono vascular pulmonar siempre y cuando se acompañe de un descenso de la PAP.

De entre los mecanismos activos que regulan la circulación pulmonar consideramos especialmente importante la *vasoconstricción pulmonar hipóxica* (VPH). En los vasos pulmonares una reducción en la presión alveolar de O₂ causa vasoconstricción. Este fenómeno, descrito por primera vez en 1946 por Von Euler y Liljestrand⁵, difiere de la respuesta de las arterias sistémicas, que se relajan frente al estímulo hipóxico. Se considera que la vasodilatación de las arterias sistémicas cuando existe un descenso de la presión parcial de O₂ en la sangre arterial (PaO₂) tiene por objeto restablecer el aporte de O₂ a los tejidos mediante un incremento de flujo. En cambio, en la circulación pulmonar, en la que el descenso de la PO₂ alveolar suele deberse a una reducción en la ventilación, la vasoconstricción hipóxica tiene por objeto reducir la perfusión de las unidades alveolares pobremente ventiladas, restableciendo el equilibrio ventilación-perfusión (\dot{V}_A/\dot{Q}) (fig. 3). Así, la VPH constituye un eficaz mecanismo de regulación de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} pulmona-

res, que permite compensar el efecto de las enfermedades pulmonares sobre la PaO₂. La VPH tiene lugar preferentemente en las arteriolas precapilares, aunque puede extenderse a ramas arteriales de mayor calibre y también a los capilares. La VPH no está regulada por un mecanismo neurógeno, ya que se ha observado en el pulmón aislado, exento de conexiones nerviosas⁶. Sin embargo, las bases bioquímicas del fenómeno de VPH no están claramente establecidas⁶. De todos modos, es bien conocido que distintos fármacos y agentes terapéuticos pueden inhibir la VPH y empeorar la oxigenación arterial (tabla 2), por lo que su empleo en pacientes con hipoxemia debe realizarse con extrema cautela.

ENFERMEDADES RESPIRATORIAS QUE PUEDEN CAUSAR HIPERTENSIÓN PULMONAR

En la tabla 3 se exponen las distintas enfermedades respiratorias que pueden cursar con HTAP e ilustra el gran número de procesos a los que puede asociarse esta complicación. Sin embargo, en la práctica clínica habitual esta lista queda reducida a unas pocas entidades que son las de mayor prevalencia.

Sin ninguna duda, la *enfermedad pulmonar obstructiva crónica* (EPOC) es la que con mayor frecuencia se asocia a HTAP, y se ha considerado que constituye la causa del 80-90% de las HTAP secundarias. Sin embargo, no deben ser pasadas por alto otras enfermedades como la cifoscoliosis, el síndrome de apneas del sueño, las fibrosis pulmonares y las neumoconiosis como posibles causas de HTAP. Por este motivo, en la valoración de pacientes con evidencia o sospecha de HTAP deberán incluirse exámenes dirigidos a confirmar o descartar estos procesos, sin olvidar que en algunos casos pueden presentarse de forma asociada (p. ej., EPOC y síndrome de apneas del sueño).

PATOLOGÍA DE LOS VASOS PULMONARES EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Las alteraciones anatomopatológicas de los vasos pulmonares en la HTAP guardan una estrecha relación con el proceso causante de ésta. Sin embargo, es interesante observar que existen alteraciones que son similares en todos ellos (tabla 4). La HTAP resulta en la mayoría de los casos de la reducción del calibre de la luz de las arterias musculares pulmonares, que en algunas ocasiones pueden llegar a ocluirse totalmente. El conjunto de estos cambios estructurales se ha denominado «remodelado vascular» (*vascular remodeling*) pulmonar⁷.

Tanto en enfermedades estrictamente vasculares pulmonares, como es el caso de la HTAP primaria⁸, como en la HTAP asociada a otras neumoopatías, especialmente en la EPOC⁹⁻¹¹, existe un importante engrosamiento

TABLA 2
Agentes o fármacos que pueden inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica

Oxígeno
Vasodilatadores
Sistémicos (prostaciclina, bloqueantes de los canales del calcio)
Selectivos pulmonares (NO inhalado, prostaciclina nebulizada)
Agonistas beta-adrenérgicos sistémicos
Salbutamol
Terbutalina
Isoprenalina
Teofilina

TABLA 3
Enfermedades respiratorias que pueden cursar con hipertensión pulmonar

Enfermedades vasculares
Hipertensión pulmonar primaria
Enfermedad tromboembólica pulmonar
Esclerodermia
Enfermedades que cursan con alteración ventilatoria obstructiva
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Bronquiectasias
Fibrosis quística
Asma bronquial crónico
Enfermedades que cursan con alteración ventilatoria restrictiva
Neumoopatías intersticiales
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumoconiosis
Sarcoidosis
Alveolitis alérgica extrínseca
Neumoopatías por drogas
Enfermedades del tejido conectivo
Enfermedades neuromusculares y de la caja torácica
Cifoscoliosis
Toracoplastia
Enfermedades neuromusculares
Enfermedades que cursan con alteración ventilatoria mixta
Bronquiectasias
Fibrosis quística
Lesiones residuales posttuberculosis
Enfermedades que cursan con hipoventilación alveolar
Síndrome de apneas durante el sueño (<i>sleep apnea syndrome</i>)
Hipoventilación alveolar de origen central
Síndrome de hipoventilación-obesidad (síndrome de Pickwick)

samiento de la capa íntima arterial, producido por la proliferación de tejido conectivo. Incluso en estudios efectuados por nuestro grupo, hemos podido comprobar que las alteraciones de la íntima arterial en la EPOC se producen en las fases precoces de la enfermedad y se correlacionan con el grado de inflamación

TABLA 4
Anatomía patológica de la hipertensión pulmonar

	Hipertensión pulmonar primaria	Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC
Capa íntima	Proliferación celular (miofibroblastos)	Fibrosis intimal
	Fibrosis laminar concéntrica	Desarrollo de haces musculares longitudinales
Capa muscular	Hipertrofia muscular	Hipertrofia muscular
	Muscularización de las arteriolas	Muscularización de las arteriolas
Luz vascular	Trombosis	Fenómenos trombóticos
Otros hallazgos	Dilataciones localizadas	
	Necrosis fibrinoide	
	Lesiones plexiformes	

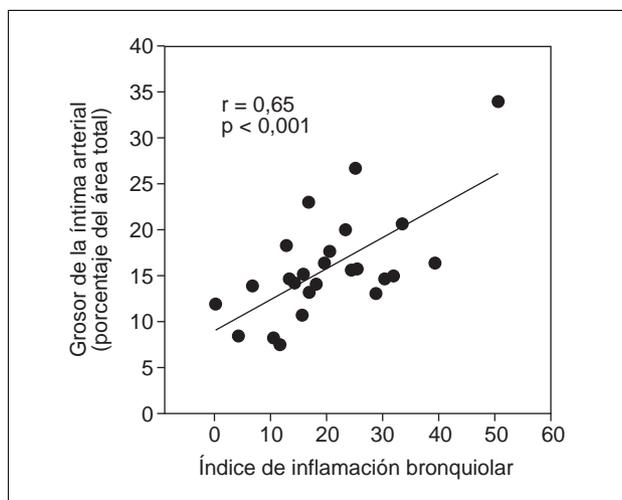


Fig. 4. Relación entre la intensidad de la inflamación bronquiolar y el aumento de grosor en la capa íntima de las arterias musculares pulmonares en pacientes con EPOC (adaptada de Barberà JA et al¹²).

bronquiolar¹² (fig. 4). También son comunes los fenómenos de hiperplasia fibromuscular, con hipertrofia de la capa media y muscularización de las arteriolas precapilares⁸⁻¹¹, y los fenómenos de trombosis intraluminal^{13,14}.

En la HTAP primaria la gravedad de las alteraciones morfológicas constituye uno de los principales indicadores de mal pronóstico de la enfermedad⁸. En la EPOC, también se ha observado que aquellos pacientes en los que las alteraciones morfológicas son más intensas son los que presentan un mayor grado de HTAP¹¹. De hecho, en la EPOC las alteraciones de la estructura vascular constituyen el principal determinante de la HTAP, en una medida mucho mayor que la vasoconstricción hipóxica^{14,15}. En estudios efectuados

por nuestro grupo hemos podido comprobar que en pacientes con EPOC moderada, el grado de reactividad vascular pulmonar frente al estímulo hipóxico guarda una relación inversa con el engrosamiento intimal¹² (fig. 5).

La constatación de que en la mayoría de los procesos que cursan con HTAP se producen alteraciones estructurales que afectan a la capa íntima^{9,10,12} y que la gravedad de éstas guarda relación con el grado de reactividad vascular^{8,12}, ha fomentado el interés en el endotelio vascular pulmonar en las enfermedades respiratorias^{16,17}.

FUNCIÓN ENDOTELIAL EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

En 1980, Furchgott y Zawadzki¹⁸ demostraron por primera vez el papel esencial del endotelio en la regulación del tono vascular. Sus estudios sirvieron para identificar la existencia de lo que denominaron factor relajante derivado del endotelio (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*). Posteriormente, en 1987, dos grupos independientes de investigadores dirigidos por Moncada¹⁹ y por Ignarro²⁰, identificaron el óxido nítrico (NO) como la molécula cuyas acciones y propiedades se correspondían con las del EDRF. En la actualidad, el NO endotelial se considera el principal agente vasodilatador de síntesis endógena.

El NO se sintetiza a partir del aminoácido L-arginina, mediante la acción de la enzima NO-sintasa (NOS), que en el endotelio vascular se expresa de forma constitutiva. El NO sintetizado en el endotelio da lugar a vasodilatación al activar la síntesis de 3,5-guanosina monofosfato cíclico (cGMP) en la fibra lisa muscular.

El NO endotelial desempeña un papel determinante en el bajo tono de la circulación pulmonar. La inhibición de la síntesis de NO con análogos de la L-arginina o de su acción sobre la enzima guanilatociclasa causa HTAP^{21,22}.

Como se ha comentado anteriormente, en las enfermedades respiratorias es habitual encontrar cambios estructurales que afectan a la capa íntima de las arterias pulmonares. Ello ha llevado a investigar la función endotelial en las arterias de pacientes con HTAP. En 1991, Dinh-Xuan et al²³ demostraron que en las arterias pulmonares de pacientes candidatos a trasplante pulmonar por EPOC en fase terminal, la respuesta frente a vasodilatadores endotelio-dependientes estaba alterada. Con ello se demostraba que en la EPOC avanzada existe disfunción del endotelio pulmonar. Asimismo, estudios efectuados por nuestro grupo también han puesto de manifiesto que la disfunción del endotelio pulmonar en la EPOC puede presentarse incluso en las fases más tempranas de la enfermedad, ya que hemos observado una menor relajación inducida por vasodilatadores endotelio-dependientes en arterias

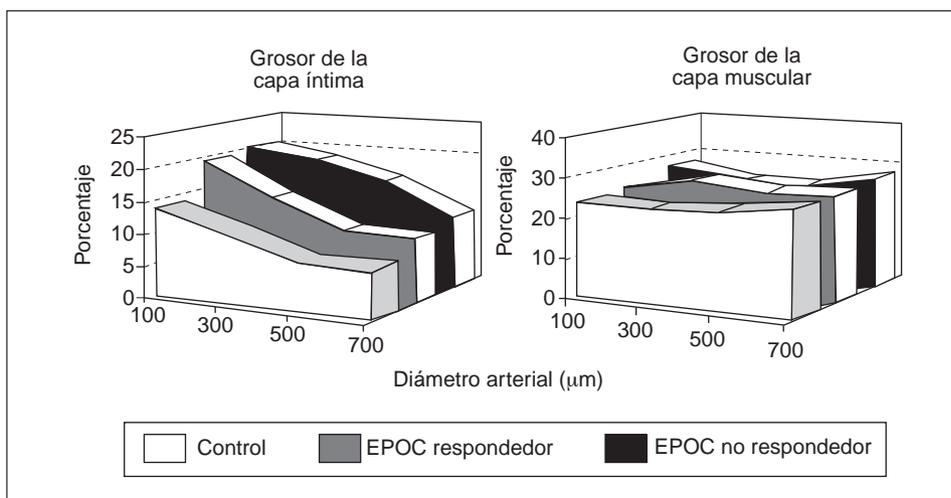


Fig. 5. Relación entre el diámetro arterial y el grosor de las capas íntima y muscular, en sujetos control, pacientes con EPOC y respuesta hipóxica conservada (respondedores), y pacientes con EPOC y respuesta hipóxica disminuida (no respondedores). Los pacientes con EPOC y respuesta hipóxica disminuida presentaban engrosamiento intimal en las arterias de pequeño calibre. Por el contrario, no se observaron diferencias en el grosor de la capa muscular entre los distintos grupos (adaptada de Barberà JA et al¹²).

pulmonares de pacientes con obstrucción al flujo aéreo moderada (FEV₁, 72 ± 3% del valor de referencia)²⁴ (fig. 6).

Además del NO, existen otros agentes de síntesis endotelial que pueden participar en el desarrollo de HTAP¹⁶. La prostaciclina (PGI₂), un derivado del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa, es un potente vasodilatador a la vez que inhibidor de la agregación plaquetaria. La acción vasodilatadora de la PGI₂ se ejerce a través del incremento de la síntesis de 3,5-adenosina monofosfato cíclico (cAMP) y es complementaria a la producida por el NO. Sin embargo, a pesar de que el endotelio responde a la vasoconstricción liberando PGI₂, no parece que la liberación continuada de PGI₂ por parte del endotelio pulmonar tenga un papel determinante del bajo tono de la circulación pulmonar²⁵. La endotelina 1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor sintetizado también por las células endoteliales. La producción de ET-1 está regulada transcripcionalmente, siendo la ET-1 un agente que no se almacena en la célula endotelial, sino que su liberación se produce inmediatamente después de su síntesis.

En condiciones fisiológicas, existe equilibrio entre la producción endotelial de agentes vasodilatadores (NO y PGI₂) y vasoconstrictores (ET-1) que permite mantener el bajo tono de la circulación pulmonar. Cuando existe disfunción endotelial este equilibrio se rompe y la síntesis de agentes vasodilatadores disminuye, lo que favorece la acción de los agentes vasoconstrictores. Recientemente, Giaid et al^{26,27} han demostrado que en las arterias pulmonares de pacientes con HTAP primaria y secundaria se produce un incremento en la expresión de ET y una reducción en la expresión de NO-sintasa endotelial (eNOS). Es interesante destacar que la expresión de eNOS estaba inversamente relacionada con la gravedad de las alteraciones anatomopatológicas de las arterias pulmonares²⁶. Este hallazgo permite esgrimir la hipótesis de

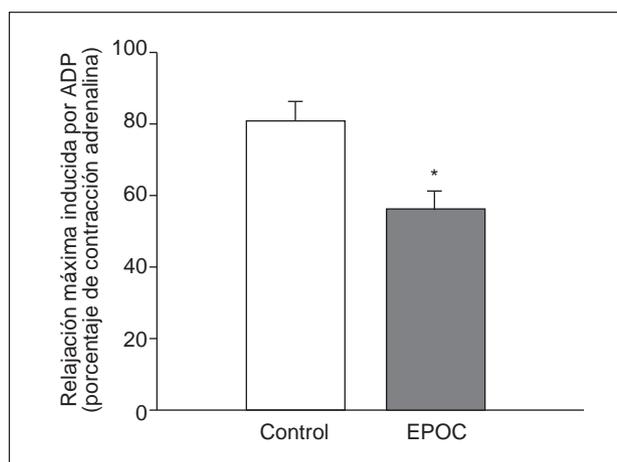


Fig. 6. Relajación máxima inducida por un vasodilatador endotelio-dependiente (ADP, adenosín difosfato) en segmentos de arteria pulmonar de sujetos control y pacientes con EPOC moderada. En los pacientes con EPOC la respuesta vasodilatadora fue menor, lo que indica disfunción endotelial en este grupo de pacientes; **p* < 0,05 (adaptada de Barberà JA et al²⁴).

que la interrelación entre el engrosamiento de la íntima arterial y la menor reactividad de los vasos pulmonares observada en estudios previos^{12,23} puede atribuirse al desequilibrio entre agentes vasodilatadores y vasoconstrictores secundario a la lesión estructural del endotelio. Esta lesión del endotelio pulmonar, tanto la que ocurre de forma primaria como la que se produce en el contexto de distintas enfermedades respiratorias, constituye un elemento clave en el desarrollo de HTAP.

ESTUDIO DEL PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR

La detección y el estudio de la HTAP son difíciles. Por desgracia, no existe un esfigmomanómetro que permita determinar de forma incruenta la presión arte-

rial pulmonar. El diagnóstico de certeza de la HTAP, su cuantificación y la valoración del grado de reversibilidad requieren la cateterización de la arteria pulmonar. Dada la invasividad de este procedimiento, su realización se reserva para aquellas situaciones en las que la HTAP comporta una mayor gravedad. Sin embargo, dado que la HTAP constituye una complicación importante en la evolución de distintas enfermedades respiratorias que puede requerir tratamiento específico, es importante tener un nivel de sospecha de la misma elevado, especialmente en aquellos procesos en los que con mayor frecuencia puede asociarse HTAP. Dado que la clínica de la HTAP es poco específica, y a menudo indistinguible del proceso de base, es preciso basar la sospecha de HTAP en los resultados de exploraciones no invasivas que, llegado el caso, nos permitirán distinguir a aquellos pacientes en los que sí será necesario practicar un estudio hemodinámico invasivo.

Estudio radiológico

El patrón radiológico más característico de la HTAP es el aumento de tamaño hilar con oligohemia en los campos pulmonares, signos que pueden acompañarse de los de hipertrofia o dilatación del VD. Sin embargo, la radiografía de tórax es una exploración poco sensible en la detección de HTAP, especialmente si ésta es de carácter moderado. Distintos estudios han intentado identificar signos radiológicos que permitan detectar HTAP cuando ésta todavía es de carácter moderado. El ensanchamiento del diámetro de la arteria pulmonar inferior derecha por encima de 16 mm y el aumento de la distancia entre los márgenes externos de los hilios por encima de 13 cm son los hallazgos radiológicos que más consistentemente se han relacionado con la HTAP^{28,29}. De todos modos, debe tenerse en cuenta que en la EPOC, la enfermedad que más frecuentemente causa HTAP, estos signos pueden ser difíciles de identificar.

La tomografía computarizada (TC) de tórax tampoco es un examen sensible en la detección de HTAP, aunque sí que permite determinar de forma más precisa el diámetro de la arteria pulmonar principal, cuyo límite superior se ha establecido en 2,9 cm³⁰. Valores superiores a esta cifra son altamente indicativos de HTAP. Cabe señalar que la TC de tórax, a pesar de tener un valor limitado en el estudio de la patología vascular pulmonar, sí que proporciona abundante información morfológica del parénquima pulmonar. Por este motivo, la TC de tórax es un examen recomendado en la evaluación de pacientes con neumopatías intersticiales y en aquellos en los que exista sospecha de enfisema pulmonar.

El estudio angiográfico pulmonar se reserva para aquellos casos en los que la HTAP sea de origen tromboembólico, especialmente en la trombosis crónica de

TABLA 5
Exploración funcional respiratoria en la hipertensión pulmonar

Exámenes convencionales
Espirometría forzada
Volúmenes pulmonares estáticos
Capacidad de difusión de monóxido de carbono
Gasometría arterial
Exámenes especiales
Test de esfuerzo integrado
Polisomnografía nocturna
Evaluación patología neuromuscular
Curvas flujo-volumen
Presiones respiratorias máximas
Espirometría en bipedestación y en decúbito
Presión transdiafragmática

la arteria pulmonar, en la que permite delimitar las posibilidades de abordaje quirúrgico.

Exploración funcional respiratoria

El estudio de la función pulmonar está indicado en todos los pacientes con sospecha o evidencia de HTAP, dado que las pruebas de función pulmonar son de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de las distintas enfermedades que pueden ocasionar HTAP (tabla 3).

Una primera evaluación de la función respiratoria del paciente con HTAP debe constar de las siguientes exploraciones: espirometría forzada, medición de volúmenes pulmonares estáticos, estudio de la capacidad de difusión de monóxido de carbono y gasometría arterial. En casos concretos el test de esfuerzo integrado, la polisomnografía nocturna o el estudio de la función muscular respiratoria también serán de gran utilidad para el diagnóstico de la neumopatía causante de la HTAP (tabla 5).

La *espirometría forzada* consiste en la realización de una maniobra espiratoria con el máximo esfuerzo y rapidez, desde la capacidad pulmonar total (TLC) hasta el volumen residual. Los principales parámetros que se determinan son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espirado en el primer segundo (FEV₁) y la relación entre ambos, o cociente FEV₁/FVC. La espirometría forzada permite distinguir las alteraciones de la capacidad ventilatoria de tipo obstructivo y de tipo restrictivo. La *alteración ventilatoria obstructiva* viene definida por la reducción del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC y es característica de las enfermedades de la vía aérea (tabla 3). La *alteración ventilatoria restrictiva* se caracteriza por la reducción de la FVC y la elevación del cociente FEV₁/FVC. Dado que en ocasiones la reducción de la FVC puede estar producida por la compresión dinámica de la vía aérea durante la realización de la maniobra espiratoria forzada, es ne-

cesario que la *alteración ventilatoria restrictiva* sea confirmada con la medición de los volúmenes pulmonares estáticos.

El estudio de los *volúmenes pulmonares estáticos* está dirigido a medir el gas que contiene el pulmón y puede realizarse mediante la dilución de un gas marcador, habitualmente helio, o mediante pletismografía corporal. La disminución de los volúmenes pulmonares estáticos, especialmente de la TLC, permite establecer definitivamente el diagnóstico de *alteración ventilatoria restrictiva*. Existen distintas enfermedades causantes de HTAP que cursan con una *alteración ventilatoria restrictiva* (tabla 3). A grandes rasgos, distinguimos entre aquellas en las que la restricción está producida por patología parenquimatosa pulmonar, como es el caso de las neumopatías intersticiales, y aquellas en las que la restricción está producida por patología extraparenquimatosa, de la caja torácica o neuromuscular (tabla 3).

Existen pacientes que asocian la alteración ventilatoria obstructiva y la restrictiva. Es lo que se denomina *alteración ventilatoria mixta*, trastorno funcional que se caracteriza por el descenso de la FVC, del FEV₁ y del cociente FEV₁/FVC. De entre los procesos respiratorios causantes de HTAP que pueden cursar con una alteración ventilatoria mixta son de destacar las bronquiectasias y las neumopatías por lesiones residuales posttuberculosis (tabla 3).

La medición de la *capacidad de difusión de monóxido de carbono* (DLCO) es un examen sensible aunque poco específico en el estudio de la HTAP. La DLCO puede estar disminuida por distintos factores, entre los que cabe destacar la reducción del volumen capilar pulmonar, la alteración de la interfase alveolo-capilar y la disminución del volumen pulmonar, entre otros. La reducción de la DLCO puede ser la única alteración de la función respiratoria en las enfermedades vasculares pulmonares (HTAP primaria o tromboembolismo pulmonar). De entre las enfermedades que cursan con una alteración ventilatoria restrictiva, la reducción de la DLCO permite distinguir las producidas por patología parenquimatosa (neumopatías intersticiales) de las producidas por patología extraparenquimatosa (deformidades de la caja torácica o patología neuromuscular).

Es de gran importancia que en la evaluación de pacientes con HTAP se practique una *gasometría arterial*. Ésta permite determinar la existencia de hipoxemia. En las enfermedades respiratorias que causan HTAP secundaria, ésta suele asociarse a hipoxemia de severa intensidad ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$). En este caso, la corrección de la hipoxemia con O₂ suplementario será el tratamiento más adecuado de la HTAP. Sin embargo, en algunas ocasiones la hipoxemia es de carácter moderado y, aparentemente, no justifica la HTAP. En estos casos debe considerarse la posibilidad de que el paciente presente episodios repetidos de hipoxemia o

de empeoramiento de la misma. Frecuentemente estos episodios se producen durante la realización de esfuerzos o durante el sueño, por lo que será necesario descartar estas alteraciones mediante exámenes específicos. La gasometría arterial también nos informa del valor de la PaCO₂, que puede estar aumentada en los pacientes con EPOC avanzada. El aumento de la PaCO₂ en un paciente que no presenta otras alteraciones funcionales debe hacer sospechar un cuadro de hipoventilación alveolar.

Estudios respiratorios especiales

El *test de esfuerzo integrado* permite el análisis de las respuestas pulmonar, cardíaca y metabólica del organismo durante el ejercicio. El test suele realizarse en un cicloergómetro o en un tapiz rodante, efectuándose incrementos progresivos de la carga (10-20 W) cada 1-2 min. Las variables que se miden habitualmente son: ventilación minuto, frecuencia respiratoria, consumo de O₂, producción de CO₂, frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de O₂ y gasometría arterial. En la valoración de la HTAP, el test de esfuerzo integrado permite cuantificar la tolerancia al ejercicio, determinar el principal factor limitante de dicha tolerancia y evaluar si existe un empeoramiento de la hipoxemia durante el ejercicio. En la evaluación de pacientes con sospecha de HTAP, el test de esfuerzo integrado está especialmente indicado en aquellos pacientes que pueden desarrollar hipoxemia durante el ejercicio, como ocurre en algunas neumopatías intersticiales (fibrosis pulmonar idiopática) y en algunos pacientes con EPOC. Dado que la pulsioximetría es poco sensible a cambios pequeños de la PaO₂ y no permite la valoración de la PaCO₂, es recomendable la colocación de un catéter arterial cuando se realiza el test de esfuerzo para poder analizar directamente la gasometría arterial, tanto en reposo como durante el esfuerzo. El test de esfuerzo integrado también permite una evaluación objetiva de la tolerancia al ejercicio, de gran utilidad en el seguimiento clínico del paciente y en la valoración de la respuesta al tratamiento.

En situaciones muy específicas puede realizarse un estudio hemodinámico pulmonar durante el esfuerzo, mediante la cateterización de la arteria pulmonar. Las indicaciones de dicho estudio son muy restringidas y están dirigidas a la detección precoz de HTAP en aquellos pacientes que sólo la desarrollan durante el esfuerzo.

El *estudio polisomnográfico nocturno* consiste en el registro de distintas variables neurológicas y respiratorias durante el sueño. El estudio permite evaluar la calidad del sueño y determinar si existen trastornos que modifiquen el ritmo normal del sueño. Está especialmente indicado en la detección del síndrome de apneas del sueño (*sleep apnea syndrome*), síndrome que consiste en la interrupción del flujo aéreo durante pe-

ríodos superiores a 10 s de forma repetida durante el sueño, y con más de 20 episodios a la hora. Las apneas pueden ser de tipo obstructivo, las más frecuentes, o centrales. Las apneas tienen consecuencias fisiopatológicas importantes en el sistema cardiorrespiratorio. Por un lado, pueden causar descensos significativos de la PaO₂, que pueden llegar a ser importantes y ocasionar el desarrollo de HTAP. Por otro lado, en el síndrome de apneas obstructivas se generan presiones intratorácicas muy negativas que afectan a la función de ambos ventrículos. No es infrecuente que algunos pacientes con EPOC presenten además un síndrome de apneas del sueño, lo que se denomina *síndrome overlap*, y que constituye un importante factor predisponente al desarrollo de HTAP. También es relativamente frecuente que pacientes con EPOC o con malformaciones de la caja torácica (cifoscoliosis) presenten episodios de agravamiento de la hipoxemia (desaturación) durante el sueño, especialmente en la fase de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*). Estos episodios no están ocasionados por apneas, sino que se deben a la hipoventilación que se produce en esta fase del sueño por la pérdida del tono muscular.

Por último, nos referiremos a los exámenes que permiten la evaluación de pacientes con enfermedades neuromusculares. En estos casos está indicado realizar las *curvas flujo-volumen*, el estudio de las *presiones respiratorias máximas* (presión inspiratoria máxima [PIM] y presión espiratoria máxima [PEM]) y el estudio espirométrico en bipedestación y en decúbito. La realización de estos exámenes, todos ellos sencillos y no invasivos, permite detectar la pérdida de fuerza de la musculatura ventilatoria debida a la paresia o a la parálisis diafragmática. En casos dudosos puede ser necesario medir la *presión transdiafragmática* para efectuar el diagnóstico. Para ello es necesaria la colocación de dos sondas, esofágica y gástrica, a fin de determinar la presión a ambos lados del diafragma.

Gammagrafía pulmonar

El estudio gammagráfico pulmonar es de gran utilidad en la valoración de pacientes con HTAP y su principal interés consiste en descartar la existencia de defectos de perfusión debidos a enfermedad tromboembólica. Es aconsejable efectuar en la misma exploración el estudio combinado de la distribución de la perfusión, con la inyección de microesferas de albúmina marcadas con ⁹⁹Tc, y de la distribución de la ventilación con ¹³³Xe. La existencia de múltiples defectos de perfusión es indicativa de enfermedad tromboembólica o de enfermedad venooclusiva pulmonar³¹. En la HTAP primaria la distribución de la perfusión es normal o bien existe una distribución irregular del trazador, pero sin déficit segmentarios claros. En la EPOC y otras enfermedades parenquimatosas pulmonares puede existir una distribución irregular de la per-

fusión con déficit localizados, pero que generalmente se acompañan de defectos en la distribución de la ventilación en la misma localización.

Examen ecocardiográfico

La ecocardiografía es de realización imprescindible en la valoración de los pacientes con HTAP, aunque puede ser dificultosa en los pacientes con EPOC e hiperinsuflación pulmonar debido a la interferencia que produce el aumento del espacio aéreo retrosternal.

La ecocardiografía bidimensional aporta información sobre la morfología y la dinámica de las paredes ventriculares, el aspecto y la cinética valvular, y el tamaño de las cavidades cardíacas. Con la aplicación de la técnica Doppler es posible, además, estimar la PAP.

La ecocardiografía bidimensional permite la detección de hipertrofia de la pared libre del VD, definida como un aumento de grosor superior a 6 mm³². Sin embargo, la detección de hipertrofia del VD puede estar limitada por la dificultad de diferenciar la pared del VD de las estructuras circundantes. En este sentido, merece señalarse que en la EPOC la correlación entre la medición ecográfica del grosor de la pared del VD y el peso del VD, medido en el estudio autopsico, ha sido escasa³³. El hallazgo de un diámetro telediastólico del VD aumentado refleja el debilitamiento de éste frente a la sobrecarga de presión. En los pacientes con EPOC este hallazgo se correlaciona con antecedentes de episodios de descompensación de la función ventricular derecha³⁴.

La estimación ecocardiográfica de la PAP es posible con la técnica de Doppler. La estimación se basa en la medida de la velocidad máxima del flujo de regurgitación en los pacientes que presentan insuficiencia tricuspídea (IT). Para efectuar la estimación es necesaria la localización del flujo de regurgitación de la IT, utilizando la modalidad de Doppler en color, y la medida de la velocidad máxima del flujo con Doppler continuo. A partir de la velocidad máxima del flujo, y aplicando la ley de Bernouilli, se calcula el gradiente auriculoventricular de presión. A éste se añade la presión de la aurícula derecha, a la que suele asignarse un valor fijo entre 6 y 12 mmHg, siendo el resultado estimado equivalente a la PAP sistólica. La estimación ecocardiográfica de la PAP sistólica ha demostrado tener una buena correlación con la medida en el estudio hemodinámico^{35,36}.

Estudio hemodinámico pulmonar

El estudio hemodinámico pulmonar permite el diagnóstico de certeza de HTAP, a la vez que posibilita la medición del gasto cardíaco, la detección de saltos oximétricos y la evaluación de la reversibilidad de la hipertensión con el tratamiento vasodilatador.

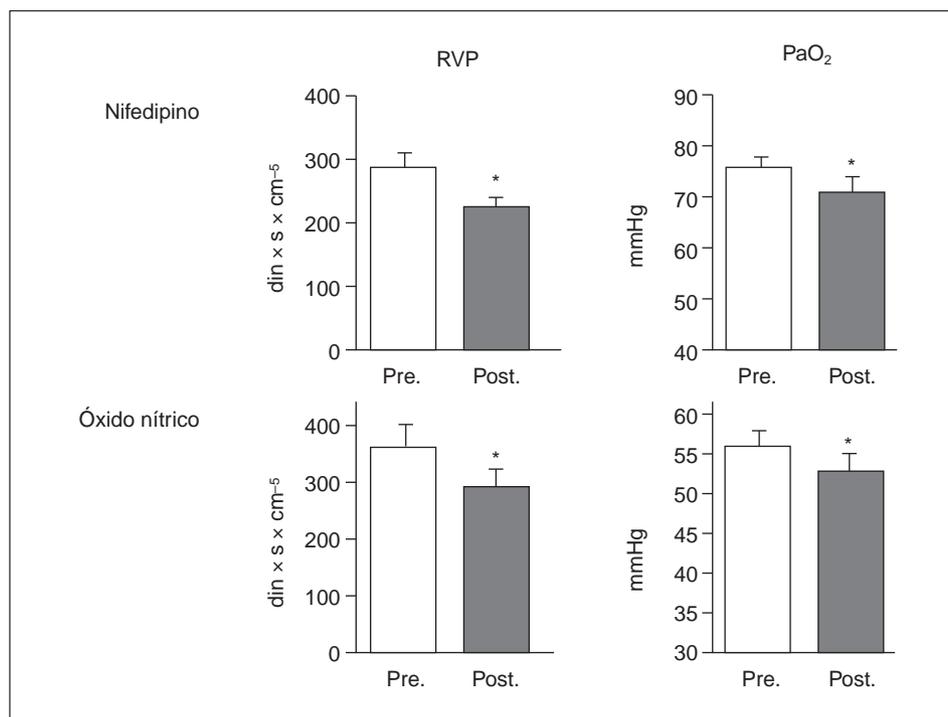


Fig. 7. Efecto de la administración de nifedipino y óxido nítrico (NO) sobre la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión parcial de oxígeno arterial (PaO₂) en pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar. La disminución del tono vascular pulmonar inducida por nifedipino (vasodilatador sistémico) y por NO (vasodilatador pulmonar selectivo) se acompañó de un descenso significativo de la PaO₂; *p < 0,05 (adaptada de Agustí AGN et al⁴² y Barberà JA et al⁴⁵).

El estudio hemodinámico pulmonar está indicado en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria en los que se incluirá además el *test de reactividad vascular pulmonar*, en el que se evalúa la respuesta a agentes vasodilatadores. Habitualmente se utiliza un vasodilatador de acción rápida (p. ej., PGI₂) y si éste ocasiona un descenso significativo de la RVP y de la PAP, se evalúa posteriormente la respuesta frente a vasodilatadores orales (habitualmente, bloqueantes de los canales del Ca⁺⁺) con el objeto de determinar la dosis a administrar de forma crónica^{37,38}. Recientemente, se ha incorporado la administración de NO inhalado como agente vasodilatador agudo³⁹. Comparado con la PGI₂, el NO inhalado tiene la ventaja de actuar selectivamente sobre la circulación pulmonar sin modificar la resistencia vascular sistémica⁴⁰. Nosotros usamos concentraciones de 10, 20 y 40 partes por millón (ppm), que son inhaladas durante períodos de 20 min. Hemos comprobado que los pacientes que responden frente al NO inhalado también lo hacen frente a la PGI₂.

En los pacientes con HTAP secundaria a neumopatías crónicas, las indicaciones del estudio hemodinámico pulmonar son mucho más restringidas. Las principales indicaciones incluyen los casos dudosos de HTAP tras el estudio con técnicas no invasivas, la evaluación de pacientes tributarios de tratamiento vasodilatador, las indicaciones no usuales de oxigenoterapia continua domiciliar y, por último, en la valoración prequirúrgica, especialmente en los candidatos a trasplante pulmonar o a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

TRATAMIENTO

Resulta evidente que el enfoque terapéutico de la HTAP viene determinado por el proceso causante de la misma. Un análisis detallado del tratamiento de las distintas entidades a las que puede asociarse HTAP se escapa del objetivo de esta revisión. Sin embargo, sí que consideramos de interés analizar la necesidad de efectuar un tratamiento específico de la HTAP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas, especialmente en la más frecuente de ellas, la EPOC.

Vasodilatadores

El empleo de fármacos vasodilatadores resulta eficaz en el tratamiento de la HTAP primaria, dado que mejora la función cardíaca, aumenta la supervivencia y mejora la calidad de vida⁴¹. Dado que en la EPOC la presencia de HTAP es un factor pronóstico desfavorable podría estar indicada y tener implicaciones pronósticas la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores. Sin embargo, los distintos estudios en los que se han administrado vasodilatadores a pacientes con EPOC han demostrado que la efectividad de estos agentes es escasa. El principal efecto adverso de los vasodilatadores en la EPOC es la inhibición de la VPH, lo que da lugar al deterioro de la oxigenación arterial⁴² (fig. 7). Por otra parte, en la EPOC la reducción del tono vascular en respuesta a la administración de fármacos vasodilatadores suele ser escasa, debido a que el principal componente de la HTAP es de carácter fijo, secundario a los cambios estructurales que se producen en los vasos pulmonares¹⁵.

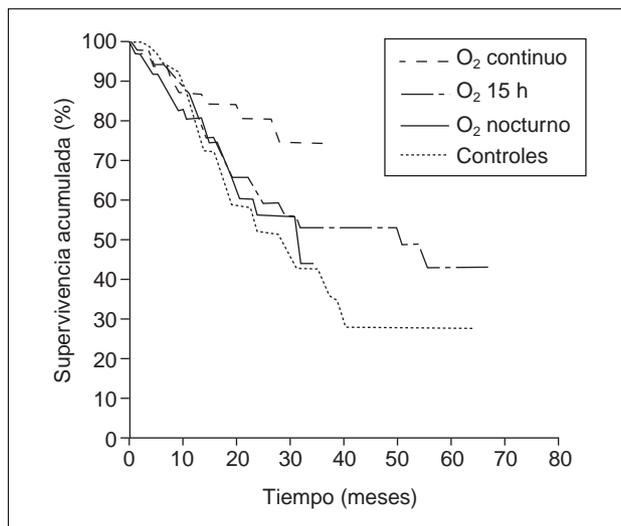


Fig. 8. Efecto de la oxigenoterapia continua domiciliaria en pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar. La supervivencia fue superior en los pacientes tratados con oxígeno y aumentaba en relación al número de horas diarias de tratamiento (adaptada del Medical Research Council Working Party⁴⁸ y del Nocturnal Oxygen Therapy Trial⁴⁹).

Como consecuencia de ello, el incremento del gasto cardíaco asociado a la reducción del tono vascular pulmonar también es escaso y no compensa la reducción en la oxigenación arterial, por lo que tampoco se consigue una mejoría en el aporte de oxígeno a los tejidos⁴². Por este motivo, no se considera justificado el empleo de vasodilatadores sistémicos con el objeto de tratar la HTAP en la EPOC⁴³.

Recientemente se ha introducido el NO inhalado como agente vasodilatador pulmonar selectivo. Pepke-Zaba et al⁴⁰ demostraron que la administración de NO inhalado a pacientes con HTAP primaria daba lugar a un descenso de la PAP similar al observado tras la administración de PGI₂, aunque a diferencia de este fármaco, durante la administración de NO inhalado no se modificó la presión arterial sistémica⁴⁰. En pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS)⁴⁴, la administración de NO inhalado no sólo disminuye la resistencia vascular pulmonar, sino que también puede mejorar la oxigenación arterial⁴⁴.

Sin embargo, en los pacientes con EPOC la acción del NO inhalado es distinta. En estudios efectuados por nuestro grupo hemos podido comprobar que en pacientes con EPOC e HTAP la administración de NO inhalado ejerce una acción vasodilatadora pulmonar selectiva, pero al igual que ocurre con los vasodilatadores sistémicos, el NO inhalado empeora la oxigenación arterial al inhibir la VPH⁴⁵ (fig. 7). Basándonos en estos resultados, consideramos que la administración de NO inhalado puede ser beneficiosa en situaciones en las que el mecanismo de hipoxemia es el *shunt* intrapulmonar, como en el ARDS, mientras que es perjudicial para el intercambio gaseoso en aquellos

TABLA 6

Indicaciones de oxigenoterapia continua domiciliaria

Paciente con EPOC, en fase estable y correctamente tratado, que tenga:

- PaO₂ inferior a 55 mmHg
- PaO₂ entre 55 y 60 mmHg, con evidencia de:
 - Hipertensión arterial pulmonar
 - Cor pulmonale*
 - Insuficiencia cardíaca congestiva
 - Arritmia cardíaca
 - Hematócrito superior a 55%

Paciente con enfermedad pulmonar crónica (no EPOC), que tenga:

- PaO₂ inferior a 60 mmHg

procesos en los que el mecanismo de hipoxemia es el desequilibrio en las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} pulmonar, como es el caso de la EPOC⁴⁵.

También se ha utilizado la vía inhalada para la administración local de PGI₂ en situaciones de hipertensión pulmonar⁴⁶. Los efectos producidos por la PGI₂ nebulizada son similares a los del NO, obteniéndose una acción vasodilatadora selectiva de la circulación pulmonar, sin que se modifique la resistencia vascular sistémica⁴⁶. Sin embargo, la administración de PGI₂ nebulizada a pacientes con una neumopatía de base también puede empeorar el intercambio gaseoso. Walmrath et al⁴⁷ demostraron que la administración de PGI₂ nebulizada a pacientes con fibrosis pulmonar idiopática y neumonía asociada podía ocasionar un empeoramiento de la oxigenación arterial. Por el contrario, en los pacientes en los que la neumonía no estaba asociada a una neumopatía subyacente, la PaO₂ mejoró⁴⁷. Este hallazgo refuerza la idea de que la administración de vasodilatadores es útil, en términos de intercambio gaseoso, en las situaciones de *shunt* intrapulmonar y perjudicial en las situaciones de desequilibrio \dot{V}_A/\dot{Q} pulmonar.

Oxigenoterapia

En los pacientes con EPOC, la hipoxia alveolar se considera el determinante principal del incremento de la PAP. Por lo tanto, la corrección de la hipoxia alveolar aparece como la intervención más lógica para reducir la HTAP. En la actualidad está bien demostrado que la administración de forma continuada de oxígeno a pacientes con EPOC aumenta su supervivencia. Estudios multicéntricos efectuados por el Medical Research Council (MRC) en el Reino Unido⁴⁸ y en los EE.UU. (NOTT, Nocturnal Oxygen Therapy Trial)⁴⁹, publicados a principios de la década de los ochenta, establecieron claramente que en los pacientes con EPOC e HTAP que recibieron oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) la supervivencia fue superior a la del grupo control (fig. 8). Asimismo, también está

comprobado que a mayor número de horas diarias de OCD mejor es la supervivencia de los pacientes (fig. 8). Por este motivo, es práctica habitual recomendar a los pacientes un mínimo de 16 h diarias de administración de O₂. Las indicaciones de OCD en los pacientes con EPOC se exponen en la tabla 6⁵⁰. En otras patologías las indicaciones no están tan claramente establecidas dado que no se ha podido demostrar de forma convincente su efecto sobre la supervivencia⁵¹. Sin embargo, existen indicios de que la administración de oxígeno en casos de hipoxemia nocturna o durante el esfuerzo y a pacientes con fibrosis pulmonar idiopática puede resultar beneficiosa⁵⁰.

De todos modos, debe tenerse en cuenta que la OCD tiene un efecto escaso sobre la hemodinámica pulmonar. En el estudio efectuado por el MRC⁴⁸, la PAP no se modificó en los pacientes que recibieron OCD, aunque aumentó en el grupo control (2,7 mmHg/año). En el estudio NOTT⁴⁹ se comprobó que a los 6 meses de tratamiento, la PAP descendió un promedio de 3 mmHg en los pacientes que recibieron OCD durante más de 18 h diarias, mientras que no se modificó en los que recibieron OCD durante sólo 12 h diarias. Otros estudios han puesto de manifiesto que la administración de OCD resulta en una mejoría moderada de la HTAP en la EPOC y que raramente ésta llega a revertir⁵². Sin embargo, sí que está demostrado que en los pacientes no tratados con OCD la HTAP empeora⁵³.

Por todo ello, la OCD es hoy por hoy el tratamiento más adecuado de la HTAP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas, a pesar de su escasa repercusión en la hemodinámica pulmonar. Mientras que las indicaciones de OCD están bien establecidas en pacientes con EPOC e hipoxemia grave (tabla 6), las otras indicaciones deben ser consideradas de forma individualizada.

BIBLIOGRAFÍA

- Permutt S, Bromberger-Barnea B, Bane HN. Alveolar pressure, pulmonary venous pressure, and the vascular waterfall. *Med Thorac* 1962; 19: 129-260.
- West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of blood flow in isolated lung: relation to vascular and alveolar pressures. *J Appl Physiol* 1964; 19: 713-724.
- Hughes JMB. Lung gas tensions and active regulation of ventilation/perfusion ratios in health and disease. *Br J Dis Chest* 1975; 69: 153-170.
- Naeije R. Pulmonary vascular function. En: Peacock AJ, editor. *Pulmonary circulation: a handbook for clinicians*. Londres: Chapman & Hall, 1996; 13-39.
- Von Euler US, Liljestrand G. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand* 1946; 12: 301-320.
- Rodman DM, Voelkel NF. Regulation of vascular tone. En: Crystal RG, West JB, Weibel ER, Barnes PJ, editores. *The lung: scientific foundations* (2.ª ed.). Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997; 1.473-1.492.
- Emery CJ. Vascular remodelling in the lung. *Eur Respir J* 1994; 7: 217-219.
- Palevsky HI, Schloo BL, Pietra GG, Weber KT, Janicki JS, Rubin E et al. Primary pulmonary hypertension: vascular structure, morphometry, and responsiveness to vasodilator agents. *Circulation* 1989; 80: 1.207-1.221.
- Wright JL, Lawson L, Paré PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM et al. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 702-707.
- Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Paré PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183-189.
- Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health Nocturnal Oxygen Therapy Trial. *Lung* 1992; 170: 109-124.
- Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramírez J, Wagner PD, Ros D et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423-429.
- Bignon J, Khoury F, Even P, André J, Brouet G. Morphometric study in chronic obstructive bronchopulmonary disease. Pathologic, clinical and physiologic correlations. *Am Rev Respir Dis* 1969; 99: 669-695.
- MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833-852 y 1.158-1.168.
- Harris P, Heath D. The pulmonary vasculature in emphysema. En: Harris P, Heath D, editores. *The human pulmonary circulation*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1986; 507-521.
- Higenbottam T. Pathophysiology of pulmonary hypertension. A role for endothelial dysfunction. *Chest* 1994; 105 (Supl): 7-12.
- Dinh-Xuan AT. Disorders of endothelium-dependent relaxation in pulmonary disease. *Circulation* 1993; 87: 81-87.
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376.
- Palmer RMJ, Ferridge AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE. Endothelium derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 9.265-9.269.
- Fineman JR, Heyman MA, Soifer SJ. Nw-nitro-L-arginine attenuates endothelium-dependent pulmonary vasodilatation in lambs. *Am J Physiol* 1991; 260: H1.299-H1.306.
- Hyman AL, Kadowitz PJ, Lipton HC. Methylene blue selectively inhibits pulmonary vasodilation responses in cat. *J Appl Physiol* 1989; 66: 1.513-1.517.
- Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.539-1.547.
- Barberà JA, Martín-Campos JM, Gómez FP, Peinado VI, Ramírez J, Gimferrer JM et al. Reduced nitric oxide-dependent relaxation in pulmonary arteries from patients with mild COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A89.
- Wiberg T, Vaage J, Bjertnaes L, Hauge A, Gautvik KM. Prostaglandin content in blood and lung tissue during alveolar hypoxia. *Acta Physiol Scand* 1978; 102: 181-190.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-221.
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.732-1.739.
- Mathay RA, Schwarz MI, Ellis JH, Steele PP, Siebert PE, Durran JR et al. Pulmonary artery hypertension in chronic obstructive

- tive pulmonary disease: chest radiographic assessment. *Invest Radiol* 1981; 16: 95-100.
29. Hicken P, Green ID, Bishop JM. Relationship between transpulmonary artery distance and pulmonary arterial pressure in patients with chronic bronchitis. *Thorax* 1968; 23: 446-450.
 30. Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984; 19: 16-22.
 31. Rich S, Pietra GG, Kieras K, Brundage BH. Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
 32. Matsukubo H, Matsuura T, Endo N, Asayama J, Watanabe T, Furukawa T et al. Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. *Circulation* 1977; 56: 278-284.
 33. Mitchell RS, Stanford RE, Silvers GW, Dart G. The right ventricle in chronic airway obstruction: a clinico-pathologic study. *Am Rev Respir Dis* 1976; 11: 147-154.
 34. Weitzenblum E, Zielinski J, Bishop JM. The diagnosis of «cor pulmonale» by noninvasive methods: a challenge for pulmonologists and cardiologists. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1983; 19: 423-426.
 35. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 359-365.
 36. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterisation study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 549-554.
 37. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66: 334-338.
 38. Rich S, Kaufmann E. High dose titration of calcium channel blocking agents for primary pulmonary hypertension: guidelines for short-term drug testing. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1.323-1.327.
 39. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, Bergeron A, Parent F, Azarian R et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 384-389.
 40. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991; 338: 1.173-1.174.
 41. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
 42. Agustí AGN, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97: 268-275.
 43. Weitzenblum E, Kessler R, Oswald M, Fraisse PH. Medical treatment of pulmonary hypertension in chronic lung disease. *Eur Respir J* 1994; 7: 148-152.
 44. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 399-405.
 45. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440.
 46. Walrath D, Schenider T, Pilch J, Grimminger F, Seeger W. Aerosolized prostacyclin reduces pulmonary artery pressure and improves gas exchange in the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Lancet* 1993; 342: 961-962.
 47. Walrath D, Schenider T, Pilch J, Schermuly R, Grimminger F, Seeger W. Effects of aerosolized prostacyclin in severe pneumonia. Impact of fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 724-730.
 48. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
 49. Nocturnal Oxygen Therapy Trial. Continuous or nocturnal oxygen therapy trial in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-398.
 50. Sánchez-Agudo L, Cornudella R, Estopá R, Molinos L, Servera E. Normativa para la indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol* 1989; 25: 306-313.
 51. Tarry SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333: 710-714.
 52. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-998.
 53. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-498.