

INTRODUCCIÓN	3
DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR <i>A. Baloira Villar</i>	5
PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR <i>A. Baloira Villar</i>	17
DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR <i>A. Baloira Villar</i>	25
EL CATETERISMO CARDÍACO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR <i>Marcelo Sanmartín Fernández</i>	37
TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR <i>I. Otero González, M. Blanco Aparicio, H. Vereza Hernando</i>	46

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar es una patología que durante años ha estado restringida a un número muy limitado de centros, en general con capacidad de trasplante, debido a lo engorroso de su tratamiento que con gran frecuencia suponía un injerto pulmonar. Desde hace muy pocos años se han desarrollado nuevos tratamientos, ya sea aprovechando la única sustancia con eficacia demostrada, el epoprostenol, pero mejorándola, o bien gracias a la incorporación de fármacos con mecanismos de acción totalmente diferentes, como bosentán, con mucha mayor comodidad de administración que además permite su asociación para obtener sinergias. Si primero se demostró la eficacia en cuanto a calidad de vida del uso de estas sustancias, ya están apareciendo los primeros trabajos que demuestran mejoría de la supervivencia. Si bien es cierto que la hipertensión arterial pulmonar es poco frecuente, las formas asociadas tienen una prevalencia mucho mayor, lo que incidirá en mayores posibilidades terapéuticas. Es posible que algunos de los fármacos que utilizamos, debido a su efecto antimicótico, puedan tener aplicaciones en otras patologías también devastadoras como la fibrosis pulmonar idiopática o asociada.

La Sociedade Galega de Patoloxía Respiratoria siempre se ha distinguido por su afán en dar a conocer lo más relevante de las enfermedades que afectan al aparato respiratorio. Siguiendo con ese mismo espíritu se ha realizado este documento, que esperamos sea el primero de otros muchos. Hemos tratado de hacerlo breve, sin dar concesiones a la información no relevante, con una lectura fácil y con el objetivo de aportar soluciones a los problemas que puede plantear un paciente con sospecha de padecer hipertensión pulmonar. Se ha procurado en todo momento basar las recomendaciones en la mejor y más actual evidencia disponible, aún sabiendo que el tema no permite en muchos casos más que aproximaciones. Hemos decidido incluir un pequeño capítulo de patogenia dado que posiblemente algunas actuaciones tanto diagnósticas como terapéuticas cambiarán en los próximos años en función de los últimos datos que se están aportando. Debo de agradecer expresamente a la Dra. Isabel Otero y al Dr. Marcelo Sanmartín el gran trabajo que han realizado así como la actitud tan favorable que han tenido para la confección de este documento. También debo agradecer a laboratorios Actelion su disposición para la financiación del mismo. Por último, no puedo terminar sin dar las gracias a Pilar Massa por su colaboración siempre pronta y eficaz.

A. Baloira Villar

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

A. Balóira Villar.

Complejo Hospitalario de Pontevedra.

La Hipertensión Pulmonar (HTP) se define como una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg tras ejercicio. También puede definirse como una presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPs) mayor de 35 mmHg. No debe olvidarse que hasta un 6% de individuos sanos mayores de 50 años y un 5% de los que tienen un índice de masa corporal mayor de 30 presentan estas cifras¹.

La HTP fue clasificada inicialmente como primaria o secundaria en función de la ausencia o presencia de causas identificables de la enfermedad. En 1998 en la ciudad francesa de Evian se propuso una clasificación clínica englobando grupos en base a similitudes fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. En el año 2003 se organizó una nueva reunión de expertos en Venecia con el fin de comprobar la utilidad de la clasificación de Evian, surgiendo algunos cambios. Esta última clasificación es la que vamos a seguir en este documento.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HTAP)

Incluye cinco categorías: idiopática, familiar, asociada a otras enfermedades, asociada con afectación venosa o capilar e HTP

persistente del recién nacido. Como se ve, se incluyen dos grupos, uno sin causa identificable y otro en relación con enfermedades o situaciones perfectamente identificadas pero que producen lesiones en las arteriolas musculares pulmonares. Sigue habiendo muchas lagunas en el conocimiento de la patogenia del remodelado vascular, pero todas estas enfermedades tienen una presentación clínica, características morfológicas y respuesta al tratamiento muy parecida.

HTAP idiopática (HTPAI).

Equivalente al antiguo término de HTP primaria. Es un calificativo que supone que existe otro tipo de HTP secundaria, algo que sucedía en la clasificación de Evian, pero que englobaba enfermedades muy dispares con pronóstico también muy distinto. Por ello, se ha consensuado el abandono del término primario. Se define como la aparición esporádica (no familiar) de una presión arterial pulmonar elevada en los términos señalados al inicio sin asociación con ninguna causa identificable. Suele presentarse en la cuarta década de la vida, aunque, debido a lo sutil de sus síntomas inicialmente, con frecuencia el diagnóstico suele retrasarse.

HTAP familiar.

Una cifra que equivale a algo menos del 10% de las HTAP esporádicas tienen una predisposición familiar. El gen responsable ha sido localizado en el cromosoma 2, locus 2q33, dando lugar a una malfunción del receptor tipo II de la proteína morfogenética del hueso (BMP2). La familia de proteínas morfogenéticas del hueso está relacionado con la familia del Factor Transformante de Crecimiento β (TGF β). La vía del BMP2 induce apoptosis en varios tipos celulares, por lo que se postula que mutaciones en este gen pueden favorecer la

proliferación de células endoteliales ante ciertos estímulos. En EEUU se han identificado algo más de 100 familias con esta enfermedad. Tiene una forma de transmisión autonómica dominante con baja penetrancia y anticipación genética^{2,3}.

HTAP asociada.

Existen varios grupos patológicos en los que puede aparecer HTP:

- E. del tejido conectivo.- Puede aparecer HTP en varias enfermedades del t. conectivo, con frecuencia asociadas a otras manifestaciones clínicas, lo que facilita el diagnóstico. A menudo existe también patología intersticial pulmonar y en ocasiones restricción de la caja torácica. Las enfermedades en las que más habitualmente aparece HTP son: Esclerodermia, tanto difusa como limitada, Lupus Eritematoso Sistémico, Enfermedad Mixta del T. Conectivo, Artritis Reumatoide y Dermato-Polimiosistis. La esclerodermia puede tener asociada HTP hasta en el 60% de los casos, sobre todo si existe síndrome de CREST. La a. reumatoide la presenta hasta en el 21% y en el lupus puede aparecer hasta en un 14%.
- Cardiopatías congénitas.- En este grupo la HTP aparece ligada a una anomalía intracardíaca, estando la progresión de la enfermedad en relación con la naturaleza de la cardiopatía. Es probable que una minoría de pacientes con evolución más rápida tenga una predisposición genética, en la cual el hiperflujo pulmonar actúa como coadyuvante. En muchos casos la cirugía precoz soluciona el problema. La comunicación interventricular, defecto septal aurículo-ventricular, ductus arterioso persistente y la trasposición de los grandes

vasos son las malformaciones que más a menudo dan lugar a HTP.

- Hipertensión portal.- La prevalencia de HTP entre los pacientes que padecen hipertensión portal es muy baja. Dos estudios prospectivos que incluyeron cateterismo pulmonar encontraron unas cifras en torno al 2%, aunque cifras de presión pulmonar elevadas aparecen en torno al 1% ^{4,5}. No está totalmente aclarada la patogenia de este tipo de HTP, no habiendo aparecido mutaciones en los genes relacionados con el TGF β (BMPR2 y ALK-1).

Existe aumento de citocinas proinflamatorias y un aumento de la actividad fagocítica por parte de los macrófagos alveolares que están adheridos al endotelio de los vasos pulmonares. Ello es debido al fallo en la función fagocítica de las células de Kupffer que permite la llegada de bacterias o endotoxinas a la circulación pulmonar.

Se ha postulado que la endostatina, un inhibidor de la angiogénesis cuyo precursor, el colágeno XVIII es de síntesis hepática, al estar disminuído favorecería la proliferación endotelial.

- Infección VIH.- Aproximadamente, el VIH conlleva un riesgo de HTP unas 500 veces superior al de la población general, o lo que es lo mismo, una incidencia en torno al 0,5%. En los pacientes tratados con terapia de alta eficacia, esta cifra puede llegar a ser del 2% ⁶.

Dado que entre los no consumidores de cocaína apenas se detecta HTP, su uso se considera un importante factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

No se han encontrado mutaciones típicas de las formas familiares de HTP.

- **Fármacos o tóxicos.**- Existen sustancias cuya relación causal con HTP ha sido probada: aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina y aceite tóxico. En otras, la relación se considera altamente probable: anfetaminas, L-triptófano. Como posibles, la nueva clasificación incluye meta-anfetaminas, cocaína y algunos quimioterápicos. Por último, se consideran improbables los antidepresivos, anticonceptivos, estrógenos y el tabaquismo.
- **Miscelánea.**- Algunas situaciones concretas podrían tener mayor incidencia de HTP: hipertiroidismo, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía, e. de Gaucher y glucogenosis.

HTP asociada con afectación venosa o capilar.

En este grupo se incluyen dos entidades: enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP).

- **EVOP.**- Es una enfermedad rara, pero posiblemente infra-diagnosticada debido a la necesidad de biopsia confirmatoria. Cálculos estimativos dan una cifra de algo menos del 10% de todos los casos de HTAP. El dato más característico es la lesión histológica que asienta inicialmente en las vénulas post-capilares. Aunque es posible que haya un cierto componente genético, probablemente una agresión externa sea la causante de la respuesta vascular. Se han descrito posibles asociaciones con virus, así como la presencia de inmunocomplejos circulantes o incluso agentes quimioterápicos, pero el grado de evidencia en todos los casos es bajo.

- HCP.- Todavía más rara que la anterior, esta enfermedad se caracteriza por la proliferación de estructuras similares a capilares que infiltran las paredes de pequeñas vénulas y arterias e incluso las paredes alveolares. Se han descrito menos de 50 casos. Aunque es de aparición esporádica, se ha descrito en tres hermanos univitelinos.
Se han detectado en algún caso mutaciones en el gen BMPR2 y ALK1.
- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.- Aunque inicialmente se consideró un término para describir recién nacidos sin alteraciones radiológicas pulmonares pero que mantenían hipoxemia severa debido a marcada elevación de las resistencias vasculares pulmonares, hoy en día se define como un síndrome asociado con diferentes situaciones como la aspiración de meconio, sepsis, neumonía, hernia diafragmática, alteraciones cardiovasculares y algunas otras. La falta de respuesta a oxigenoterapia puede ayudar a distinguir este síndrome de otras enfermedades pulmonares.

HTP ASOCIADA A CARDIOPATÍA IZQUIERDA

Existen dos grupos:
enfermedad auricular o ventricular izquierda o bien alteración valvular, siendo la insuficiencia mitral la más habitual.

La corrección quirúrgica puede mejorar notablemente la HTP.

HTP ASOCIADA CON ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXEMIA

Aquí se incluyen todas las patologías del aparato respiratorio que pueden cursar con hipoxemia: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades intersticiales, síndromes de hipoventilación alveolar, alteraciones respiratorias del sueño, y la exposición crónica a gran altitud. En general, sobre todo en EPOC, el incremento en las cifras de presión arterial pulmonar es lento y raramente se alcanzan cifras muy elevadas. Alteraciones en la síntesis del NO producidas por el humo del tabaco pueden estar en la génesis de la disfunción endotelial que presentan algunos de estos pacientes.

HTP DEBIDA A ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA

En la clasificación se diferencia el lugar de asiento del trombo (proximal o distal) por sus implicaciones terapéuticas. Posiblemente el calificativo “crónico” no es el más adecuado y debería sustituirse por recurrente. La experiencia parece indicar que la no resolución de un único episodio puede llegar a originar HTP. Para el diagnóstico es fundamental un alto índice de sospecha y una cuidadosa historia clínica, incluyendo los posibles factores de riesgo para enfermedad tromboembólica. Hasta un 25% de pacientes son portadores de algún tipo de trombofilia.

El desarrollo de HTP suele aparecer en los dos primeros años tras el evento agudo, afectando aproximadamente a un 3% de los casos.

MISCELÁNEA

Aquí se incluyen algunas enfermedades en general raras que ocasionalmente se asocian a HTP: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans, linfangiomatosis o compresión vascular por tumores o adenopatías.

¿DEBERÍA HACERSE UNA CLASIFICACIÓN GENÉTICA?

Como ya se ha comentado anteriormente, en torno a un 50% de los pacientes con hipertensión pulmonar familiar presentan mutaciones en el gen localizado en el cromosoma 2q33 que codifica el receptor tipo II de la proteína morfogenética del hueso (BMPR2). En individuos con hipertensión pulmonar esporádica se ha detectado hasta en un 26% de casos en alguna serie⁷, existiendo alguna evidencia de otro locus para este receptor (2q31) sobre todo en individuos con una respuesta vascular pulmonar anómala durante el ejercicio. Aunque existen casos aislados publicados de mutaciones en el gen BMPR2 en HTP en relación con supresores del apetito y enfermedad veno-oclusiva pulmonar pero no se ha encontrado por ejemplo en el caso de esclerodermia o HTP en relación con el VIH. El hecho de ser portador de estas mutaciones parece implicar un riesgo de sólo un 20 % para desarrollar HTP. Como ya se ha comentado anteriormente, en una rara enfermedad de transmisión autonómica dominante, la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, que puede asociarse a HTP, se han comunicado varios casos en 6 familias en los que está presente algún tipo de mutación en el gen ALK-1, un receptor de la familia del TGF- β .

En resumen, aunque existe una importante relación de casos concretos de HTP con mutaciones genéticas, todavía no se puede avalar desde nuestro punto de vista una clasificación genética.

BIBLIOGRAFÍA

- 1. Mc Quillan BM et al : Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. Circulation 2001; 104: 2797-802*
- 2. Newman JH et al: Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred. N Engl J Med 2001; 345: 319-24*
- 3. Deng Z et al: Fine mapping of PPH, 1 a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1055-9*
- 4. Naeije R et al: Pulmonary hemodynamics in liver cirrosis. Semin Respir Med 1985; 7:164-70*
- 5. Hadengue A et al: Pulmonary hipertensión complicating portal hipertensión: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. Gastroenterology 1991; 100: 520-8*
- 6. Pugliese A et al: Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. J Infect 2000; 40: 282-4*
- 7. Thomson JR et al: Sporadic primary pulmonary hipertensión is associated with germline mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor member of the TGF- β family. J Med Gent 2000; 37: 741-5*

TABLA 1

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

(VENEZIA 2003)

1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

1.1.- Idiopática

1.2.- Familiar

1.3.- Asociada con:

1.3.1.- Enfermedad colágeno-vascular

1.3.2.- Cortocircuitos cardíacos congénitos

1.3.3.- Hipertensión portal

1.3.4.- Infección VIH

1.3.5.- Fármacos y tóxicos

1.3.6.- Otros (enfermedades tiroideas, glucogenosis, e. de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía)

1.4.- Asociada con afectación venosa o capilar

1.4.1.- Enfermedad venooclusiva pulmonar

1.4.2.- Hemangiomatosis capilar pulmonar

1.5.- Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2.- HIPERTENSIÓN PULMONAR CON FALLO CARDÍACO IZQUIERDO

2.1.- Enfermedad cardíaca auricular o ventricular izquierda

2.2.- Enfermedad valvular izquierda

3.- HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA A ENFERMEDADES PULMONARES Y/O HIPOXEMIA

- 3.1.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2.- Enfermedad pulmonar intersticial
- 3.3.- Alteraciones respiratorias del sueño
- 3.4.- Hipoventilación alveolar
- 3.5.- Exposición crónica a gran altura
- 3.6.- Alteraciones del desarrollo

4.- HIPERTENSIÓN PULMONAR DEBIDA A ENFERMEDAD TROMBÓTICA O EMBÓLICA CRÓNICA

- 4.1.- Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares proximales
- 4.2.- Obstrucción tromboembólica de arterias pulmonares distales
- 4.3.-Embolismo pulmonar no trombótico (tumores, parásitos, cuerpos extraños)

5.- MISCELÁNEA

Sarcoidosis, Histiocitosis X, Linfangiomatosis, compresión vascular pulmonar (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosa)

PATOGENIA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

A. Baloira Villar.

Complejo Hospitalario de Pontevedra.

La HTAP es una enfermedad en la que se produce una disminución de la luz de las arterias pulmonares de pequeño calibre con incremento progresivo de las resistencias vasculares y al final fracaso del ventrículo derecho. Aunque todavía no se han desentrañado en profundidad todos los mecanismos implicados, si se ha producido un importante avance en los últimos años en el conocimiento de la patogenia y mediadores implicados.

En el desarrollo de la HTAP existen tres mecanismos implicados: vasoconstricción - trombosis, inflamación - proliferación, remodelado - fibrosis. Aunque la vasoconstricción tiene un cierto papel, cada vez es más evidente que esta enfermedad es fundamentalmente proliferativa.

VASOCONSTRICCIÓN

Es un fenómeno precoz debido tanto a alteración de los canales de K⁺ como fundamentalmente a disfunción endotelial. Esta última da lugar a disminución de sustancias vasodilatadoras (prostaciclina, óxido nítrico) e incremento de otras vasoconstrictoras (endotelina).

De todos modos, probablemente no se puede separar vasoconstricción de proliferación, dado que la mayor parte de las

sustancias vasoconstrictoras son también inductoras de proliferación.

No cabe duda hoy en día que la vasoconstricción pulmonar hipóxica es debida a la inhibición de algunos de los canales del K^+ . Existen tres tipos de canales (voltaje-dependientes, activados por calcio y sensibles al ATP), pero sólo los voltaje-dependientes (K_v) parecen tener importancia en la respuesta vasoconstrictora de las arterias pulmonares. Se ha comprobado que la síntesis de uno de ellos ($K_v1.5$) está disminuida en pacientes con HTAPI¹.

La hipoxia desencadena vasoconstricción pulmonar tras inhibición de alguno de estos canales. Cómo es esta inhibición no está todavía claro, pero podría producirse de varias maneras, posiblemente un cambio en la estructura tridimensional molecular, un incremento en las parejas redox del citoplasma (NADH-NAD, NADPH-NADP), aumento del calcio citoplasmático.

PROSTACICLINA

Es un potente vasodilatador producido en las células endoteliales que actúa a través de la activación de AMP-c. Disminuye la agregación plaquetaria y la proliferación de células musculares lisas vasculares.

Los pacientes con HTPAI tienen disminución de la síntesis de prostaciclina debido a una reducida expresión de la prostaciclín-sintasa².

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico (NO) es producido en el pulmón por las células endoteliales y el epitelio. Su misión es regular una perfusión adecuada en función de la ventilación a nivel local. La síntesis es merced a una enzima, la NO-sintasa, que se expresa constitutivamente en el endotelio pulmonar.

Existe una forma inducible por estados inflamatorios. Como segundo mensajero, al igual que otros vasodilatadores endógenos, utiliza un nucleótido cíclico, en este caso el GMP-c. En los pacientes con HTPAI se ha demostrado una disminución de la actividad de la NO-sintasa³.

ENDOTELINA-1

Las endotelinas son una familia de péptidos de 21 aminoácidos con un papel clave en el control del tono vascular. La endotelina-1 (ET-1) fue la primera identificada. Aunque se sintetizan en muchas células, el endotelio vascular es la principal fuente de ET-1, encontrándose el gen de esta sustancia en el cromosoma 6p. No se acumula en gránulos secretorios, por lo que las células endoteliales pueden rápidamente aumentar o inhibir la secreción de esta sustancia en función de las necesidades.

Existen dos tipos de receptores: A (ETA) y B (ETB). Se expresan en las células musculares lisas vasculares. Cuando se activa el ETA se produce vasoconstricción a través de la secreción de calcio desde los depósitos intracelulares. Esta vasoconstricción persiste incluso tras haber desaparecido la ET-1,

probablemente por mantenerse concentraciones elevadas de calcio dentro del citoplasma. Además del efecto vasoconstrictor, ET-1 es un potente mitógeno, induciendo proliferación entre otras de células musculares lisas vasculares. Esta acción es mediada por los dos tipos de receptores 4.

El ETB se expresa sobre todo en el endotelio y da lugar respuestas vasodilatadoras a través de la producción de NO y prostaciclina. También tiene un cierto papel en el aclaramiento de ET-1 circulante. Es posible que en algunas circunstancias este receptor tenga además un papel vasoconstrictor, que muy probablemente es más notable en el caso de HTP que en individuos normales.

Los pacientes con HTPAI tienen concentraciones séricas elevadas de ET-1 así como aumento de la expresión de sus receptores⁵. Existe una correlación entre el grado de PAP y la intensidad de la tinción para ET-1 de las arterias musculares pulmonares en pacientes con HTPAI. En otros tipos de HP, como la tromboembólica crónica, asociada a hipoxia o en cardiopatías congénitas también se ha observado aumento de la actividad de ET-1⁶.

SUPERFAMILIA DEL TGF- β

Esta superfamilia está compuesta por diversos mediadores, incluyendo las isoformas del TGF- β , activinas como ALK-1, las proteínas morfogenéticas del hueso (BMP) y factores de crecimiento y diferenciación. Participan en múltiples procesos biológicos. Existen muchos niveles de regulación de su señal, lo que permite acciones muy diferentes en función de la diana.

Las células musculares arteriales y endoteliales pulmonares expresan una amplia variedad de receptores para esta superfamilia.

Existen datos claros del papel fundamental que desempeñan las BMPs en el desarrollo vascular, aunque es difícil discernir si se trata de una señal que promueve o inhibe la proliferación celular, dado que depende intensamente del ambiente biológico. En células musculares de arterias pulmonares de individuos con HTPAI TGF- β 1 da lugar a proliferación mientras que en el caso de individuos normales tiene un efecto inhibitorio. También estimula los fibroblastos para producir elastina, sustancia que está expresada en mayor medida en pacientes con HTP. Por último, induce la secreción de ET-1. Recientemente se ha postulado que la pérdida de señal de TGF- β en la zona central de las lesiones plexiformes podría contribuir al crecimiento desordenado de las células endoteliales⁷.

CÉLULAS INFLAMATORIAS

Aunque la HTPAI es una enfermedad fundamentalmente proliferativa, existen evidencias de algunos mecanismos inflamatorios en su patogenia.

Algunos pacientes tienen autoanticuerpos circulantes y en la HTP asociada a lupus se han observado mejorías tras tratamiento inmunosupresor. Se ha podido comprobar que en algunos casos existen concentraciones elevadas de citoquinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6 así como cierto grado de infiltración de las lesiones plexiformes por macrófagos y linfocitos.

REMODELADO VASCULAR

Como resultado de todos los mediadores y mecanismos expuesto a previamente y por supuesto muchos más que no están bien definidos se produce el remodelado vascular. Se siguen tres pasos: hipertrofia de la capa muscular y “muscularización” de las arterias pulmonares distales, formación de una “neoíntima” y aparición de lesiones plexiformes.

Las células musculares lisas de las arterias pulmonares apenas tienen capacidad de división en el adulto sano. En el individuo con HTP se produce un notable incremento de los factores estimulantes de la proliferación muscular (factores de crecimiento similares a insulina, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento epidérmico, ET-1, etc.). La muscularización de arterias distales se debe probablemente a diferenciación de pericitos y otras células intermedias presentes en esas arterias. Se ha observado en HTP inducida por hiperoxia el reclutamiento de fibroblastos del intersticio pulmonar que dan lugar a microvasos muscularizados.

El endotelio es la parte más expuesta a los cambios hemodinámicos. Tiene una gran capacidad de respuesta al daño ya sea físico por cambios de tensión, o inflamatorio o químico. Puede alterar el tono muscular y producir factores de crecimiento y continuamente previene la formación de trombos. Por tanto, su papel como parte inicial en la respuesta que da lugar a HP es muy importante. En los casos severos siempre se observa la presencia de una lámina de células entre el endotelio y la elástica interna, que es lo que se denomina neoíntima.

El tipo de células que la forman son miofibroblastos, estando su

origen aún por dilucidar (células endoteliales, células musculares lisas...). En las fases finales de la enfermedad aparece una proliferación desordenada de células endoteliales que da lugar a las lesiones plexiformes (hasta en el 80% de casos con HTPAI). Suelen verse en arterias menores de 100 μm de diámetro. Además de las células, en estas lesiones se observa un estroma de proteínas de la matriz extravascular y miofibroblastos. Recientemente se ha comprobado que las células presentes en estas lesiones expresan marcadores de angiogénesis y como el factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF) y sus receptores⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yuan JX et al: *Attenuated K⁺ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998; 351: 726-7*
2. Tuder RM et al: *Prostacyclin synthase expression is decreased in the lungs from patients with severe pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 1925-32*
3. Giaid A et al: *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995; 333: 214-21*
4. Davie N et al: *ETA and ETB receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 398-405*
5. Baner Met al: *Selective upregulation of endothelin B receptor gene expression in severe pulmonary hypertension. Circulation 2002; 105: 1034-6*

6. Kim H et al: *Endothelin mediates pulmonary vascular remodelling in a canine model of chronic embolic pulmonary hypertension. Eur Respir J 2000; 15: 640-8*
7. Richter A et al: *Impaired transforming growth factor- β signaling in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1340-8*
8. Tuder RM et al: *Expression of angiogenesis-related molecules in plexiform lesions in severe pulmonary hypertension: evidence for a process of disordered angiogenesis. J Pathol 2001; 195: 367-74*

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

A. Baloira Villar.

Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Como en cualquier otra enfermedad de tan mal pronóstico, el proceso diagnóstico de la HTP debe seguir unos pasos lógicos:

- a.- Detectar los posibles individuos en riesgo de padecerla
- b.- Hacer el diagnóstico definitivo de la enfermedad
- c.- Descartar causas que se asocien con la enfermedad
- d.- Cuantificar el grado de afectación de los individuos diagnosticados
- e.- Instaurar un tratamiento y evaluar su eficacia

DETECCIÓN DE POSIBLES CASOS DE RIESGO

Pueden hacerse dos tipos de aproximaciones: estudio de mutaciones genéticas asociadas a HTP en familiares de individuos con HTPF y ecocardiografía en posibles sujetos en riesgo de padecer la enfermedad.

Estudios genéticos

Como ya se ha comentado anteriormente, hasta un 50% de pacientes con HTPF tienen mutaciones en el gen BMPR2. Sin embargo, dado que tiene penetrancia incompleta, la mayor parte de los individuos con esta mutación no desarrollarán HTP. Los hijos de pacientes con HTPF tienen un riesgo del 50% de heredar el gen, lo que con una penetrancia aproximada del 20% da un riesgo en torno al 10% de desarrollar la enfermedad. Por tanto, debe valorarse con la familia los beneficios y limitaciones de realizar este test, que muy pocos laboratorios están capacitados para hacer con garantías. Si no se detectan mutaciones, el riesgo es similar al de la población general.

Ecocardiografía en sujetos de riesgo asintomáticos

Hay pocos estudios al respecto. Se podría plantear el realizar ecocardiogramas sólo en reposo o también en esfuerzo, dado que un incremento exagerado durante este último podría significar una fase precoz de la enfermedad, aunque también podría tratarse de una alteración estructural estable sin más. Los candidatos a realizar ecocardiogramas periódicos serían: presencia de una mutación genética en BMPR2; familiares en primer grado de pacientes con HTAPI ; hipertensión portal en protocolo de trasplante hepático; cardiopatías congénitas con cortocircuitos izquierda-derecha. En otras enfermedades como VIH, conectivopatías o EPOC si no presentan síntomas sugerentes de HP no se justifica la realización de ecocardiograma debido a no haber constancia de que un tratamiento en esta fase tenga ningún impacto en el curso clínico.

DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Tal como se comentó al inicio de este documento, el

diagnóstico de HTP pasa por demostrar unas cifras de PAP sistólica en reposo > 35 mmHg o una PAP media > 25 mmHg, o bien una PAP media tras esfuerzo > 30 mmHg. En general, la primera medición suele realizarse mediante ecocardiografía, tanto dirigida como de forma casual por otra indicación. No debe olvidarse que hasta un 6% de individuos asintomáticos mayores de 50 años tienen una PAP sistólica > 40 mmHg. No está claro que actitud tomar ante el descubrimiento casual de HTP por ecocardiografía en un individuo asintomático. Si las cifras son significativas (> 50 mmHg) probablemente lo indicado es realizar un cateterismo derecho para confirmarlas.

CLÍNICA

El síntoma típico es la disnea ante esfuerzos, inicialmente grandes y progresivamente de menor cuantía. En la mayor parte de los casos no se asocia a otros síntomas de enfermedad cardiopulmonar, lo que da lugar a un retraso diagnóstico a veces notable.

La disnea de esfuerzo se debe probablemente a la incapacidad de la circulación pulmonar de adaptarse a las demandas del ejercicio. No existe la misma intensidad de disnea en todos los tipos de HTP. Por ejemplo, en la HTP relacionada con la toma de anorexígenos suele ser menor que en la HTAPI. La duración de la dificultad respiratoria se correlaciona inversamente con la esperanza de vida (Tabla 2).

Otro síntoma frecuente es el dolor torácico, debido a isquemia relativa del ventrículo derecho. En grados avanzados se produce hipoperfusión coronaria, debido a disminución del gasto cardíaco y por tanto de la presión dentro de la aorta.

El tercer síntoma típico es el síncope, en general con ejercicio,

debido a la disminución del volumen por latido producida por desviación del tabique hacia el lado izquierdo y por tanto caída del flujo sanguíneo sistémico

TABLA 2

**CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA OMS
EN PACIENTES CON HTP**

(EVIAN, 1998)

CLASE

- I No limitación para su vida habitual. La actividad diaria no causa disnea, mareo, dolor torácico o síncope.
- II Limitación leve de la actividad habitual. No síntomas en reposo pero la actividad normal causa disnea, dolor torácico, mareo o síncope.
- III Limitación marcada de la actividad física. No disnea en reposo, pero actividad mínima, inferior a la habitual, causa disnea, dolor torácico, mareo o síncope.
- IV Imposibilidad para realizar ninguna actividad física. Datos de fallo cardíaco derecho. Disnea ya en reposo, incrementándose con cualquier tipo de actividad.

SIGNOS FÍSICOS

No hay signos físicos específicos de esta enfermedad. Puede aparecer cianosis si existe un cortocircuito derecha-izquierda o disminución marcada de la saturación de la sangre venosa por bajo gasto cardíaco. Es frecuente en casos severos la elevación

de la presión venosa yugular y la aparición de ondas “v” por regurgitación tricuspídea, o de ondas “a” por mala distensibilidad del ventrículo derecho. Existen diversos ruidos cardíacos patológicos que pueden auscultarse en pacientes con HTP y que aparecen en función de la severidad de la enfermedad: soplo mesosistólico por un flujo turbulento a través de la válvula pulmonar, un ritmo de galope por 4º ruido ventricular derecho, clic de eyección sistólica por cierre precoz de la válvula pulmonar y en casos avanzados un soplo diastólico de regurgitación pulmonar o un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea. Cuando la enfermedad progresa se observa hepatomegalia, ascitis y edema periférico, indicativo de fallo cardíaco derecho. Otros hallazgos que pueden aparecer son las acropaquias, que en general se asocian a cortocircuitos cardíacos o enfermedad veno-oclusiva. En HTP asociada a otras entidades aparecerán los datos típicos de éstas: engrosamiento cutáneo o Raynaud en esclerodermia, artritis en enfermedades del tejido conectivo, etc.

ECG

Debe realizarse siempre. Puede sugerir o demostrar hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación de la aurícula derecha. En más del 75% de los pacientes el eje está desviado a la derecha. Sin embargo, la sensibilidad ($\pm 55\%$) y la especificidad ($\pm 70\%$) no son suficientes como para considerar al ECG una buena prueba de despistaje de la enfermedad¹.

RX DE TÓRAX

Un aumento del diámetro de las ramas centrales de las arterias pulmonares y del ventrículo derecho sugiere HTP. Dado que a menudo en fases iniciales estos cambios son poco llamativos, la radiografía de tórax debe analizarse con cuidado, ya que puede

ser el primer dato que oriente el diagnóstico a esta enfermedad.

TC TORÁCICO

Desde que hace 10 años se introdujo el TC helicoidal, su papel en el diagnóstico de HTP ha pasado al primer plano.

Recientemente disponemos de aparatos muy rápidos, multi-corte, con una gran definición de imagen que pueden hacer reconstrucciones tridimensionales del árbol vascular pulmonar. Es muy importante para descartar HTP tromboembólica crónica e indicar la posibilidad de tratamiento quirúrgico si los trombos asientan en ramas principales o lobares. También permite ver el parénquima pulmonar, que si presenta enfermedad intersticial orientará el diagnóstico a enfermedad del tejido conectivo, neumonía intersticial, etc. En la enfermedad veno-oclusiva se observa un engrosamiento septal interlobular que recuerda un poco el fallo cardíaco izquierdo. En HTAPI se aprecia frecuentemente perfusión en mosaico, con áreas de mayor atenuación debido a vasoconstricción.

RMN

En general su uso no está indicado de rutina. La principal ventaja respecto al TC es la capacidad de estudiar la función ventricular y el flujo sanguíneo. Permite medir con gran precisión la masa muscular cardíaca. En este aspecto es una competidora clara de la ecocardiografía. La menor disponibilidad y su coste hacen que se esté introduciendo muy lentamente en el manejo de HTP.

ECOCARDIOGRAFÍA

Es posiblemente el método de diagnóstico y seguimiento más importante. Es barato, rápido y muy fiable en manos expertas. Puede realizarse tanto en reposo como en esfuerzo. Permite

medir tanto los volúmenes pulmonares, como el flujo mediante el Doppler y la masa muscular sobre todo del ventrículo izquierdo. La medición de la presión arterial pulmonar (PAP) es siempre una aproximación y debe ser valorada en función del contexto clínico. Para el cálculo de la PAP se utiliza la fórmula de Bernouilli, que cuantifica el gradiente de presión (GP) a través de un orificio (habitualmente la válvula tricúspide) en función de la velocidad del fluido (V), en este caso la sangre: $GP = 4V^2$. Obviamente es necesario que exista insuficiencia tricuspídea, pero incluso con grados muy bajos de ella se puede hacer una medición muy aproximada². Debe hacerse una estimación de la presión auricular derecha que se sumará al valor obtenido. Existen múltiples estudios que han comprobado la correlación excelente de esta medición con la obtenida por cateterismo ($r = 0,89-0,97$), aunque existe una importante desviación estándar (hasta 8 mmHg) lo que indica que para un individuo aislado el grado de certeza es bastante inferior. La variabilidad intra e interobservador es realmente baja ($0,2\pm 3,4$ mmHg y $1,8\pm 4,9$ mmHg respectivamente)². En un estudio realizado en pacientes con EPOC, donde la hiperinsuflación supone un importante problema técnico, el jet tricuspídeo pudo ser medido en el 77% de los casos³.

La ecocardiografía también permite diagnosticar y medir defectos intracardíacos mejorando su sensibilidad con la utilización de contraste.

Para el seguimiento de los pacientes tratados es el método de elección, dado que, salvo en circunstancias especiales, no se debe someter al paciente al riesgo y costo de un nuevo estudio hemodinámico.

GAMMAGRAFÍA PULMONAR DE VENTILACIÓN/PERFUSIÓN

Debería realizarse entonces los pacientes, dado que sigue siendo el mejor método para valorar defectos de perfusión que podrían ser secundarios a enfermedad tromboembólica crónica y en algunos casos susceptibles de cirugía.

Los pacientes con HTPAI no suelen presentar alteraciones. Se ha publicado una sensibilidad del 90-100% y especificidad del 94-100% para diferenciar entre HTAPI y HP tromboembólica⁴. No existe buena correlación entre gammagrafía V/P y severidad de la HTP.

ESTUDIOS HEMATOLÓGICOS

En todos los pacientes deberá hacerse un estudio hematológico de rutina, una batería de anticuerpos antinucleares para descartar enfermedades del tejido conectivo, anticuerpos anti-fosfolípido, serología para VIH, función hepática y estudio completo de coagulación.

VALORACIÓN DE LA CAPACIDAD DE ESFUERZO

Es una parte fundamental en el proceso diagnóstico de la HTP y en la evaluación de la eficacia del tratamiento y evolución de la enfermedad. Los objetivos del test de esfuerzo estarán en función del tipo de estudio utilizado: máxima capacidad de esfuerzo, grado de esfuerzo que permite una vida confortable, correlaciones entre circulación y ventilación, variaciones de la PAP con el esfuerzo, descartar la presencia de isquemia coronaria, establecer un pronóstico, etc

La prueba más ampliamente utilizada por su sencillez es el test de 6 minutos de marcha (6MM). Otras opciones son el test de ejercicio cardiopulmonar con cinta rodante o cicloergómetro y la ecocardiografía de esfuerzo. El test 6MM tiene correlación inversa con el grado funcional, directa con el consumo pico de

oxígeno y de forma más débil con las resistencias vasculares pulmonares y el gasto cardíaco. No presenta correlación significativa con la PAPm. Es un buen predictor de la supervivencia habiéndose comprobado que una desaturación > del 10% al final del test supone un incremento del riesgo de mortalidad de 2,9 veces⁵. Esta prueba se ha tomado como base para ver la eficacia de los diversos tratamientos. Debe realizarse de forma periódica (cada 3 - 6 meses) para tener una orientación pronóstica y hacer cambios terapéuticos.

El eco Doppler de esfuerzo permite evaluar la respuesta del corazón derecho al esfuerzo e incluso el diagnóstico precoz en pacientes sin insuficiencia tricuspídea en reposo. No están bien establecidos los valores para considerar una respuesta como anormal.

ESTUDIO HEMODINÁMICO

Es la prueba fundamental para conocer con exactitud el valor de las resistencias pulmonares. Se tratará en profundidad en el siguiente capítulo.

BIBLIOGRAFÍA

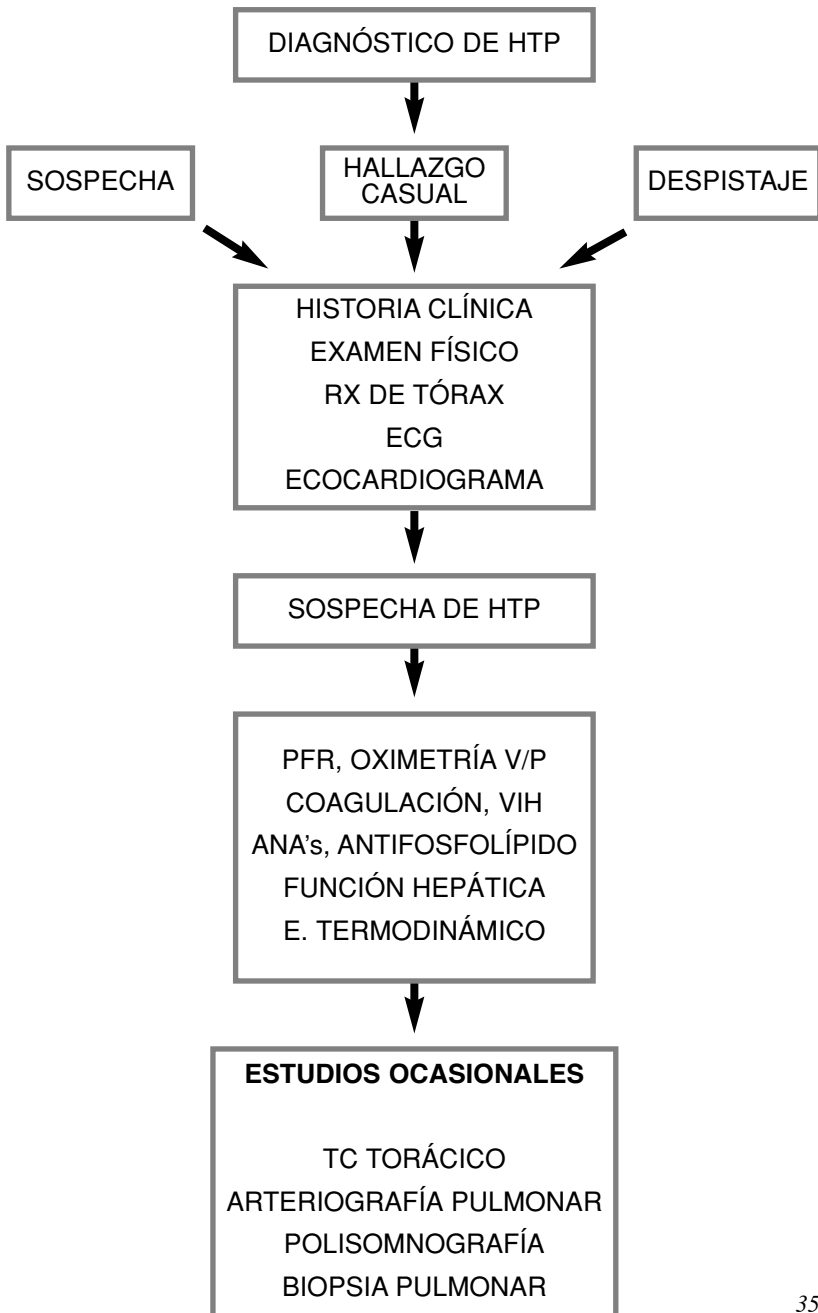
- 1. Ahearn GS et al: Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. Chest 2002; 122: 524-7*
- 2. Yock PG et al: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid*

regurgitation. *Circulation* 1984; 70: 657-62

3. Higham MA et al: Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 350-5

4. Worsley DF et al: Ventilation-perfusion lung scanning in the evaluation of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 1994; 35: 793-6

5. Paciocco G et al: Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001; 17: 647-52



EL CATETERISMO CARDÍACO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Marcelo Sanmartín Fernández.

Unidad de Cardiología Intervencionista. Medtec.

Hospital Meixoeiro. Vigo.

El cateterismo cardíaco tiene un papel esencial en el diagnóstico y en la toma de decisiones de los pacientes con hipertensión pulmonar. Por ejemplo, para que el diagnóstico de hipertensión pulmonar idiopática se confirme, es necesario conocer las presiones de llenado izquierdas, como la presión telediastólica del ventrículo izquierdo o presión de enclavamiento pulmonar. Además, la evaluación de la respuesta a vasodilatadores (prueba vasodilatadora) solo se puede realizar de manera fidedigna con la toma directa de las presiones en árbol pulmonar y es clave para determinar el tratamiento farmacológico.

Para que se consiga el máximo rendimiento del cateterismo cardíaco, los pacientes remitidos al laboratorio de hemodinámica deben contar con el resultado de pruebas complementarias no invasivas que permitan obtener el diagnóstico etiológico de la hipertensión pulmonar. Estos datos permitirán dirigir el protocolo de estudio y minimizar el tiempo y riesgos de la exploración. Por ejemplo, hoy en día, rara vez se necesita una angiografía pulmonar invasiva cuando se cuenta con un estudio de ventilación/perfusión negativo o bien una angio-

grafía por tomografía computarizada. La mayor parte de las cardiopatías congénitas se pueden descartar con la ecocardiografía o resonancia magnética, aunque el cateterismo derecho puede ser importante en determinados casos para orientar el tratamiento farmacológico.

En la Tabla 1 se encuentra un resumen de las posibilidades diagnósticas del estudio hemodinámico y angiografía invasiva en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

TABLA 1

**POSIBILIDADES DIAGNÓSTICAS DEL
CATETERISMO CARDÍACO EN PACIENTES CON
HIPERTENSIÓN PULMONAR.**

Adaptado de Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine,

6th

Condición	Prueba	Hallazgo
Cardiopatía Congénita	Oximetrías Angiografías	Cortocircuitos Definición anatómica
Estenosis AP periférica	Presiones Angiografía pulmonar	Gradientes Definición anatómica
Oclusión proximal por trombo o tumor	Angiografía	Defecto intravascular, etc.
Estenosis mitral Cor triatriatum Anillo supravalvular	Presión enclavamiento + Presión VI (simultáneas)	Gradiente > 3 mm Hg en reposo
Insuficiencia mitral	Presión enclavamiento Ventriculografía izda.	PTDVI elevada Onda V prominente Regurgitación mitral
Disfunción VI Miocardiopatías	Presiones izquierdas y derechas	PTDVI > 15 mm Hg Respuesta a fluidos

AP = arteria pulmonar; VI = ventrículo izquierdo

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LA SALA DE HEMODINÁMICA. SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR IDIOPÁTICA.

A continuación se describen los pasos recomendados para el cateterismo de rutina en pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar idiopática.

1. Acceso venoso en el antebrazo (cánula venosa 20 G).
2. Premedicación: midazolam 1-2 mg/IV al entrar en sala (opcional). Oxígeno por gafas o mascarilla si la saturación de O₂ por pulsioximetría es inferior a 90%.
3. Acceso arterial y venoso en todos los casos.
4. Administración de 70 UI/kg de heparina por vía intravenosa.
5. Angiografía coronaria en pacientes > 40 años o con al menos uno de los demás factores de riesgo (hipertensión sistémica, diabetes, dislipemia, tabaquismo, historia familiar).
6. Ventriculografía izquierda y análisis de las presiones de ventrículo izquierdo. La presión telediastólica de ventrículo izquierdo debe ser normal o ligeramente alta en la hipertensión pulmonar idiopática (≤ 16 mm Hg).
En algunos casos puede haber una discreta elevación de las presiones de llenado izquierdas debido a la dilatación de ventrículo derecho y la “interrelación” entre los dos ventrículos.

7. Cateterización de la arteria pulmonar con catéter de Swan-Ganz. Antes de situar el catéter en arteria pulmonar se extraen muestras sanguíneas de vena cava superior, aurícula derecha y vena cava inferior para determinación de la saturación de O₂. Se extrae muestra para oximetría también de la arteria pulmonar. De esta forma se puede establecer la presencia de algún corto-circuito en aurículas o ventrículos que haya pasado inadvertido en el ecocardiograma. Con estas oximetrías y la saturación arterial medida por pulsioximetría o con la obtención de muestras del ventrículo izquierdo se puede determinar el QP/QS.

8. Registro simultáneo de las presiones de enclavamiento pulmonar y de ventrículo izquierdo. La presencia de un gradiente medio superior a 3 mm Hg es diagnóstica de estenosis mitral o hace sospechar enfermedad venooclusiva.

9. Estimación del gasto cardíaco por termodilución. Cálculo de las resistencias pulmonares.

10. El análisis de la presión en arteria pulmonar determina la orientación terapéutica. La presión arterial media superior a 25 mm Hg es diagnóstica de hipertensión pulmonar. Algunos pacientes sintomáticos tienen niveles limítrofes de presión arterial pulmonar en reposo, pero con importante respuesta hipertensiva al ejercicio. Por este motivo ha de realizarse ejercicio físico (flexión y extensión de los brazos con un peso de unos 3 kg durante uno o dos minutos) y/o estrés mental (operaciones matemáticas o contar números pares/impares de forma inversa) para descartar la hipertensión pulmonar inducida por ejercicio. Los pacientes sintomáticos con presión pulmonar media superior a 35 mm Hg pueden beneficiarse de tratamiento vasodila-

tador oral. En estos casos debe hacerse prueba de vasoreactividad, descrita más adelante.

11. El registro de la presión auricular derecha se puede hacer sin retirar el catéter de Swan-Ganz mediante análisis de la luz proximal del catéter.

12. La arteriografía pulmonar selectiva solo se realizará en caso de un test de ventilación/perfusión sugestivo de enfermedad tromboembólica o con resultado dudoso. De todos modos es preferible contar con una angiografía por tomografía computarizada (angioTAC) antes de realizar el cateterismo.

La angiografía se realiza con inyección de 40 cc de contraste iodado no iónico a 20 cc/seg en cada arteria pulmonar, esperando algunos segundos para examinar también la levofase (relleno de la aurícula izquierda).

PRUEBA DE VASOREACTIVIDAD PULMONAR

El análisis de la respuesta en las presiones pulmonares a los agentes vasodilatadores selectivos, como la prostaciclina, óxido nítrico o la adenosina, es fundamental para la orientación terapéutica y tiene una gran importancia en determinar el pronóstico. No se deben administrar vasodilatadores como calcioantagonistas sin antes realizar una prueba de vasoreactividad pulmonar, porque algunos pacientes sufren un deterioro hemodinámico grave con estos fármacos.

En la última reunión de expertos en hipertensión pulmonar en Venecia, 2003, se definió el paciente *respondedor* como el que presenta una reducción de 20% o más en la presión arterial pulmonar media tras la administración de un fármaco vaso-

dilatador pulmonar. Esta respuesta puede o no estar asociada a un incremento del gasto cardíaco. Es importante reseñar que un incremento del gasto cardíaco sin una disminución de la presión arterial pulmonar (reducción solo de la resistencia arteriolar pulmonar) no es suficiente para categorizar al paciente como “respondedor”.

La importancia de la respuesta al vasodilatador radica en la elección del tratamiento farmacológico. Los pacientes que tienen buena respuesta a estos vasodilatadores mejoran con frecuencia tras la administración de calcioantagonistas por vía oral y tienen buen pronóstico. Los no respondedores no deben recibir calcioantagonistas y tienen peor pronóstico.

Los fármacos utilizados para la prueba de vasoreactividad son el epoprostenol, la adenosina y el óxido nítrico. El epoprostenol es el que se utiliza de rutina en nuestro laboratorio, aunque probablemente el fármaco ideal, por el corto tiempo de administración y la escasez de efectos secundarios, es el óxido nítrico. Sin embargo, la administración de óxido nítrico es compleja por la necesidad de dispositivos especiales para la medición de la concentración del óxido nítrico y del dióxido de nitrógeno en el aire exhalado, no disponibles en la mayoría de los centros.

EPOPROSTENOL (FLOLAN®)

- Forma de administración: intravenosa, por vía periférica o a través del introductor venoso.
- Vida media: 6 minutos
- Efectos adversos: náuseas, vómitos, cefalea, hipotensión,

enrojecimiento facial, dolor torácico, ansiedad, bradicardia, disnea, dolor abdominal, mialgias, taquicardia.

- **Preparación del fármaco**

- o Se presenta en viales con 500 μg de Flolan y 1 vial con el diluyente (50 mL)
- o Tomar 10 ml de la solución tampón que viene en la caja (frasco de 50 mL) e inyectarlos dentro del vial con el fármaco liofilizado. Agitar suavemente.
- o Rellenar la jeringa con la solución resultante y volver a inyectarla con el resto de la solución tampón.
- o Queda disponible una solución con 10 μg por mL de Flolan

- **Preparación de la bomba**

- o Tomar 10 mL de la solución de Flolan y añadir a una bolsa con 90 mL de salino 0,9% (concentración resultante = 1000 ng/mL)
- o Velocidad de infusión en ml/hora según la tabla 2.
- o Aumentar progresivamente la velocidad de infusión (2 ng/kg/min cada 10 minutos) con monitorización continua de la presión en arteria pulmonar y de la presión arterial sistémica.
- o Interrumpir la infusión en caso de descenso de la presión arterial sistémica (< 95 mm Hg de la presión arterial sistólica) o si se consigue vasodilatación pulmonar significativa (< 20% de disminución de la presión arterial

pulmonar media)

TABLA 2

VELOCIDAD DE INFUSIÓN EN ML/HORA DEL

Ng/kg/min	40 kg	45 kg	50 kg	55 kg	60 kg	65 kg	70 kg	75 kg	80 kg	85 kg	90 kg
2 (inicio)	4,8	5,4	6	6,6	7,2	7,8	8,4	9	9,6	10,2	10,8
4	9,6	10,8	12	13,2	14,4	15,6	16,8	18	19,2	20,4	21,6
6	14,4	16,2	18	19,8	21,6	23,4	25,2	27	28,8	30,6	32,4
8	19,2	21,6	24	26,4	28,8	31,2	33,6	36	38,4	40,8	43,2
10	24	27	30	33	36	39	42	45	48	51	54
12	28,8	32,4	36	39,6	43,2	46,8	50,4	54	57,6	61,2	64,8

ADENOSINA (ADENOCOR ®)

La adenosina administrada en la arteria pulmonar es una buena alternativa a la prostaciclina por la vida media corta (segundos), lo que permite un test de vasoreactividad más rápido y cómodo. La dosis es de 50 a 400 ng/kg/min y se hacen aumentos de la velocidad de infusión cada 2 minutos. Los efectos adversos más frecuentes son la disnea, el dolor torácico y la bradicardia.

ÓXIDO NÍTRICO

El óxido nítrico se administra por inhalación (mascarilla ajustada o tubo endotraqueal) a una dosis de 80 partes por millón. La gran ventaja de este fármaco es que el test puede realizarse en 5 minutos y prácticamente sin efectos secundarios. Se necesita un dispositivo que mide la concentración inhalada del fármaco.

RESUMEN

El estudio hemodinámico tiene un papel clave en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar idiopática, particularmente por permitir descartar la hipertensión pulmonar secundaria a elevación de presiones izquierdas y por ayudar en la selección del tratamiento farmacológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Pulmonary Hypertension, in: Braunwald: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 6th ed., Copyright © 2001 W. B. Saunders Company.*
2. *Rich S, Kaufmann 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*
3. *Packer M, Medine N, Yushak M: Adverse hemodynamic and clinical effects of calcium channel blockade in pulmonary hypertension secondary to obliterative pulmonary vascular disease. J Am Coll Cardiol 1984; 4:890.*
4. *Chest 1995;107:54-7.*

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

*I. Otero González, M. Blanco Aparicio, H. Vereza Hernando.
Servicio de Neumología. Hospital Juan Canalejo, A Coruña.*

INTRODUCCIÓN

La HP constituye un grupo heterogéneo de procesos, caracterizados todos ellos por un aumento de la presión media en la arteria pulmonar y un incremento de las resistencias vasculares pulmonares. El manejo de la HP va a venir determinado por tres aspectos:

- 1 Etiología del proceso
- 2 Clase funcional (NYHA)
- 3 Respuesta al test vasodilatador agudo, realizado durante el cateterismo diagnóstico¹.

A lo largo de los últimos años, hemos podido comprobar cómo ha ido cambiando el manejo de la HP, provocado por la introducción de nuevos y más potentes fármacos y de más fácil administración, lo que ha conducido a simplificar el tratamiento, tanto para el médico como para el paciente.

Esta simplificación del tratamiento, sin embargo, no nos debe hacer olvidar que este es un tratamiento altamente especia-

lizado, que exige una vigilancia estrecha del paciente, ya que ante un deterioro clínico es necesaria una intervención rápida que puede incluir desde un cambio terapéutico a una droga de mayor potencia farmacológica hasta una combinación de diferentes fármacos, sin olvidar que cuando fracasa lo anterior queda la opción del trasplante.

La propuesta de este trabajo es hacer una aproximación racional al tratamiento, basándonos en los conocimientos actuales.

El tratamiento lo dividiremos en dos partes. Por un lado hablaremos del tratamiento convencional para todos los pacientes y posteriormente del tratamiento específico con fármacos vasodilatadores.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

ANTICOAGULACIÓN

La anticoagulación se ha asociado con una mejoría de la supervivencia^{2,3}. Por este motivo se recomienda la anticoagulación con dicumarínicos orales a todos los pacientes, siempre que no exista contraindicación. La recomendación se basa en estudios no randomizados. (Nivel de evidencia C).

OXIGENOTERAPIA DOMICILIARIA

El objetivo de la oxigenoterapia es reducir la vasoconstricción pulmonar inducida por la hipoxia, manteniendo la saturación de O₂ en torno al 90-92%. Esta indicada en pacientes con saturaciones de O₂ inferior a 90 respirando aire ambiente, en reposo, durante el ejercicio o durante el sueño⁴. (Nivel de evidencia C).

DIGOXINA Y DIURÉTICOS

Los diuréticos están indicados en pacientes en situación de fallo

cardíaco derecho. La digoxina al menos a corto plazo mejora la contractilidad del miocardio. Sus efectos a largo plazo no han sido estudiados⁵. (Nivel de evidencia C).

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La administración de fármacos vasodilatadores en la HP viene determinada por la respuesta al test vasodilatador agudo, realizado durante el cateterismo cardíaco derecho.

Sólo se considerarán respondedores aquellos que durante la realización del test tengan un descenso de la PAP media ≥ 10 mmHg, con una PAPm ≤ 40 mmHg, con un índice cardíaco alto o normal⁶.

1.-ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Indicaciones: Pacientes con un test vasodilatador agudo positivo y además IC $> 2,1$ l/mn/m², PAD < 10 mmHg, SvO₂ $> 63\%$.

Contraindicaciones: Test vasodilatador agudo negativo.
IC $< 2,1$ l/mn/m², PAD > 10 mmHg, SvO₂ $< 63\%$

En los pacientes con un test vasodilatador agudo positivo (aproximadamente un 7% de los casos), la administración de dosis elevadas de Nifedipina o Diltiazem, reduce la presión en la arteria pulmonar, mejora la sintomatología y la supervivencia². El principal problema que plantean los calcioantagonistas es que producen hipotensión sistémica y tienen un efecto inotrópico negativo.

En pacientes con avanzada disfunción ventricular izq nifedipina y diltiazem pueden empeorar el fallo cardíaco. En esta situación una buena alternativa es utilizar amlodipino⁷.

Dosis recomendadas:

-Nifedipina: 30-360 mg/día

-Diltiazem: 60 - 720 mg/día

-Amlodipino : 5-40 mg/día

El problema principal que se plantea es identificar la dosis óptima para cada caso, que se realizará siempre en función de la respuesta clínica y presencia de efectos colaterales.

Solemos iniciar el tratamiento con una dosis baja del fármaco elegido (por ej 5 mg de Amlodipino), que incrementamos cada 24 - 48 horas según tolerancia clínica.

En aquellos pacientes en los que no se obtenga mejoría clínica a pesar de tener una dosis máxima de tratamiento, se ensayarán otros fármacos vasodilatadores.

El nivel de evidencia de esta recomendación es B.

2.-PROSTACICLINAS

Las prostaciclina son potentes vasodilatadores endógenos que inhiben la agregación plaquetaria y tienen además un efecto antiproliferativo que evita el remodelamiento vascular que caracteriza a la hipertensión pulmonar⁸.

Los derivados sintéticos de las prostaglandinas que disponemos en el momento actual son:

- 1.-Epoprostenol
- 2.-Iloprost
- 3.-Treprostinil (UT-15)
- 4.-Beraprost

1.-Epoprostenol (Flolan®)

Indicaciones: Pacientes en clase funcional IV, que no han respondido a la terapéutica convencional, como puente al

trasplante.

Contraindicaciones: Enfermedad veno-oclusiva y hemangiomas capilar pulmonar.

El epoprostenol es un análogo sintético de la prostaciclina, con una corta vida media muy corta (3-5 mn), que se inactiva por el pH ácido del estómago, lo que obliga a su administración i.v en infusión continua.

Dosificación: El tratamiento se inicia con una dosis que oscila 2-4 ng/kg/mn y que se incrementa progresivamente de modo que en 2-4 semanas se alcanza una dosis de 10-15 ng/kg/mn. Esta dosis precisa de incrementos periódicos por la tolerancia que se desarrolla a la droga, siendo el rango de dosis entre 0,5-270 ng/kg/mn. La dosis óptima se sitúa entre 22-45 ng/kg/mn, dosis menores parece que no son efectivas y dosis superiores aumentan los efectos indeseables.

Inconvenientes:

- Precisa una infusión continua por medio de bomba y catéter tunelizado con el riesgo de sepsis que ello conlleva.
- El fallo de la bomba puede inducir un fenómeno de rebote con un incremento brusco de la PAP que puede ser mortal.
- Elevado coste.

Efectos adversos: flushing, diarreas, dolor mandibular, cefalea, dolor abdominal, náuseas e hipotensión.

A pesar de los inconvenientes y riesgos de la infusión de prostaciclina, este fármaco ha demostrado que tanto a corto como a largo plazo mejora la sintomatología clínica, la tolerancia al esfuerzo, y la supervivencia, retrasando así la

necesidad de trasplante^{9,10}.

Nivel de evidencia de la recomendación A.

2.-Iloprost

Es un análogo sintético de la PGI₂ que se puede utilizar por vía intravenosa o por vía inhalatoria, presentando una vida media más larga y mayor estabilidad química. Su administración por vía intravenosa en pacientes con HP parece ser tan eficaz como la administración de epoprostenol en perfusión continua con menos efectos secundarios¹¹.

Varios estudios han demostrado que tanto en pacientes con HP idiopática, como en las formas asociadas a colagenopatías, VIH o en las formas tromboembólicas, el iloprost inhalado mejora la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica pulmonar tanto a corto como a largo plazo. No existen datos en relación con la supervivencia^{12,13,14}.

Indicaciones: pacientes en clase funcional III / IV.

Modo de administración: Debido a la corta vida media del producto es necesario realizar inhalaciones un mínimo de 6 veces al día, respetando el horario nocturno. Aunque inicialmente se recomendó la utilización de un nebulizador dosimétrico tipo Halolite®, recientemente se ha comprobado que la eficacia es independiente del tipo de nebulizador utilizado¹⁵.

Dosis diaria oscila entre 50-250 ugr. Debido a un fenómeno de tolerancia puede ser necesario realizar incrementos de dosis con el tiempo.

Efectos secundarios: flushing, cefalea, dolor mandibular,

náuseas, trombopenia.

El nivel de evidencia de esta recomendación es B para pacientes en clase funcional III, y C para pacientes en clase funcional IV¹⁶.

3.-Treprostinil

El Treprostinil es un análogo del epoprostenol con unas características de estabilidad que permiten su administración por vía subcutánea con bombas de infusión similares a las utilizadas por los diabéticos para la administración de insulina. La vida media del compuesto cuando se administra subcutáneamente es de 58 a 83 mn.

Un gran estudio multicéntrico en el que se incluyeron 470 pacientes con HP, la mayoría de ellos en clase funcional III, demuestra que los tratados con treprostinil mejoran de clase funcional, tienen mayor tolerancia al ejercicio y mejoran los parámetros hemodinámicos, siendo los efectos dosis-dependiente¹⁷.

Indicación: pacientes en clase funcional III / IV.

Dosis: se suele iniciar el tratamiento con una dosis 3-5 ng/kg/mn que se va incrementando según la respuesta del paciente. La dosis media oscila entre 12 - 22 ng/kg/mn.

Efectos secundarios: Dolor local y enrojecimiento de la zona de punción, que en general se controla con antiinflamatorios no esteroideos tópicos o por vía oral.

El nivel de evidencia de esta recomendación es B para pacientes en clase funcional III y IV¹⁶.

4.-Beraprost

Es un análogo sintético de la prostaciclina, estable para ser administrado por vía oral. Se absorbe rápidamente en ayunas y tiene una vida media de 35-40 minutos. Existe experiencia en su utilización en pacientes con HP en clase funcional no avanzadas^{18,19, 20}.

Dos grandes ensayos^{19,20} han demostrado que en pacientes en clase funcional II y III el Beraprost mejora la tolerancia al esfuerzo, sin producir cambios significativos en las variables hemodinámicas. Estos efectos se observan a medio plazo (3 - 6 meses), y se pierden a los 12 meses, por lo que es posible que los beneficios se pierdan con el tiempo²⁰.

Dosis: 80 ugr cuatro veces al día.

Indicaciones: pacientes en clase funcional II.

Nivel de evidencia I.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA

1.-Bosentan

La endotelina-1 es un potente vasoconstrictor y favorecedor de la hipertrofia vascular pulmonar asociada a la HP. El Bosentan es un antagonista no selectivo de los receptores de la endotelina que se puede administrar por vía oral²¹.

Los resultados de dos ensayos realizados en pacientes con HP idiopática o asociada a colagenosis, en clase funcional III - IV

muestran que Bosentan produce una mejoría de clase funcional y de la tolerancia al ejercicio^{22,23}. Aunque no existen todavía muchos datos sobre su impacto en la supervivencia, un trabajo muy reciente señala que a los tres años sobreviven el 86% de los tratados con Bosentan como fármaco de primera línea frente al 48% que sería la supervivencia esperada según la ecuación de supervivencia del Instituto de Salud Americano (NIH)²⁴.

El principal efecto adverso del Bosentan es la hepatotoxicidad que puede presentarse hasta en un 11% de los pacientes, tanto de forma precoz como tardía y que se relaciona directamente con la dosis administrada²³. Por este motivo debe realizarse una vigilancia estrecha de las transaminasas.

Dosis: 62,5 mg cada 12 horas el primer mes y posteriormente 125 mg cada 12 horas.

Indicaciones: pacientes en clase funcional III.

Contraindicaciones: Hepatopatía grave

Nivel de evidencia de la recomendación: A para pacientes en clase funcional III y B para pacientes en clase funcional IV.

2.-Sitaxsentan

Es un antagonista selectivo de la endotelina A. Sus efectos a medio plazo se han estudiado en pacientes con HP idiopática, asociada a colagenosis o cardiopatías congénitas en clase funcional II, III y IV. Al igual que Bosentan mejora la tolerancia al esfuerzo, produce una mejoría de clase funcional y disminuye de modo significativo las resistencias vasculares pulmonares. Su principal efecto secundario es la

hepatotoxicidad que es dosis dependiente²⁵.

INHIBIDORES DE LAS FOSFODIESTERASAS

1.-Sildenafil

El sildenafil es un vasodilatador selectivo que aumenta y prolonga la vida del cGMP, un mediador primario de la vasodilatación, cuya formación y excreción urinaria está aumentada en pacientes con HP²⁶. La primera referencia bibliográfica sobre el uso de Sildenafil en la HP fue publicada en el año 2000 por Prasad y cols²⁶. Desde esta fecha varias series aisladas de casos han demostrado la eficacia de esta droga en el manejo de la HP idiopática y en la HP tromboembólica crónica^{27,28}. En series cortas de pacientes el Sildenafil a dosis variables entre 50 - 200 mg/día mejora de forma duradera y significativa la PAP, las RVP, la tolerancia al esfuerzo y la clase funcional. Próximamente se publicarán los resultados de un gran ensayo multicéntrico.

Sus principales efectos secundarios son: hipotensión, molestias digestivas y cefalea. De forma anecdótica se ha descrito daño retiniano irreversible.

Indicaciones: Pacientes con HP en clase funcional II-III.

Dosis: 50-200 mg al día dependiendo de la respuesta clínica.

Nivel de evidencia de esta recomendación: C.

TRATAMIENTOS COMBINADOS

Se reservan para pacientes en clase funcional IV en los que haya fracasado la terapéutica convencional.

La combinación con la que existe mayor experiencia es la de Iloprost inhalado asociado a Sildenafil, pero en general cualquier combinación de fármacos de dos familias diferentes es posible^{29,30}.

BIBLIOGRAFÍA

1.- *Executive summary from the world symposium on primary pulmonary hypertension Venecia 2003.*

<http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm>

2.-Rich S, Kaufmann 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*

3.-Fuster V, Steel PM, Edwards WD et al. *Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. Circulation 1984; 70 (4): 580-7*

4.-Roberts D, Lepore J, Maroo A et al. *Oxygen therapy improves cardiac index and pulmonary vascular resistance in patients with pulmonary hypertension. Chest 2001; 120: 1547-55*

5.-Rich S, Seidlitz M, Dodin E et al. *The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from*

pulmonary hypertension. Chest 1998; 114: 787-92

6.-*Sitbon O, Humbert M, Ioos V et al. Who benefits from long-term calcium-channel blocker therapy in primary pulmonary hypertension? Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:A440*

7.-*Woodmansey PA, OToole L, Channer KS, et al. Acute pulmonary vasodilatory properties of amlodipine in humans with pulmonary hypertension. Heart 1996; 75: 171-3*

8.-*Friedman R, Mears JG, Barst RJ. Continuous infusion of prostacyclin normalizes plasma markers of endothelial cell injury and platelet aggregation in primary pulmonary hypertension. Circulation 1997; 96: 2782-4*

9.-*Barst RJ, Rubin LJ, Long WA y cols. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The primary pulmonary hypertension study group. N Engl J Med 1996; 334: 296-302*

10.-*McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension. The impact of epoprostenol therapy. Circulation 2002; 106: 1477-1482*

11.-*Higenbottam T, Butt AY, McMahon A et al. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. Heart 1998; 80:151-155*

12.-*Olschewski H, Walmrath D, Schermuly R y cols. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996; 124: 820-824*

13.-*Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Höper MM y cols. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 2000; 435-443*

14.-Hoepfer MK, Schwarze M, Ehlerding S, Adler-Schuermeyer A y cols. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolised iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-70

15.- Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani A, Schmehl T. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inhaled Iloprost aerosolised by three different devices, in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2003; 124: 1294-1304

16.-Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin V. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004; 126: 35s-62s

17.-Simonneau G, Barst RJ, Galie N et al. Continuous subcutaneous infusion of Treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-804

18.-Nagaya N, Uematsu M, Okano Y y cols. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1188-92

19.- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1496-1502

20.-Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2119-2125

21.-Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999;

353: 133-138

22.-Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM y cols. *Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with primary pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. Lancet* 2001; 358: 1119-23

23.-Rubin JI, Badesch DB, Barst RJ et al. *Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med* 2002; 346: 896-903

24.-McLaughlin V, Sitbon O, Rubin LJ, et al. *The effect of first-line bosentan on survival of patients with primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A442

25.-Barst RJ, Langleben D, Frost A, et al. *Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 441-447

26.-Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. *Sildenafil in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med* 2000; 343: 1342-43

27.-Sastry BKS, Narasimhan C, Krishna Reddy N, Soma Raju B. *Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hipertension. A randomised, placebo-controlled, double-blind, crossover study. J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1149-53.

28.-Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F et al. *Sildenafil for long term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139-41

29.- Ghofrani HA, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Wiedemann R, Kreckel A, Weissmann N, Ghofrani S, Enke B, Seeger W, Grimminger F. *Oral Sildenafil as long-term adjunct therapy to inhaled Iloprost in severe pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 158-64

30.-Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P,

Ziesche R, Block LH. Long-term treatment with oral sildenafil in addition to continuous iv epoprostenol in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest 2003; 123: 1293-1295

