

Artículo de revisión

Rev Urug Cardiol 2013; 28: 163-176

Hipertensión pulmonar en la EPOC: puesta al día

Dres. Juan P. Salisbury^{1*}, Juan C. Grignola^{2*}, Gabriela Pascal³,
Enric Domingo⁴, Gabriel Parma⁵, Pedro Trujillo⁶, Ana Inés Gruss⁷,
Antonio Roman⁸, Pablo Curbelo⁹

Resumen

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente de las enfermedades respiratorias crónicas y en particular de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En la mayoría de los casos la misma es de grado leve a moderada, de lenta progresión y se asocia a enfermedades concomitantes que deben de ser diagnosticadas y tratadas. Su aparición y progresión determina un fuerte impacto en la capacidad funcional y en la supervivencia de estos pacientes. Si bien su desarrollo está asociado con la severidad de la obstrucción al flujo aéreo, no siempre es así y se puede observar en estadios más tempranos de la misma. Una pequeña proporción de pacientes se presenta con una HP severa asociada a obstrucción bronquial leve a moderada, hipoxemia severa, hipocapnia y una capacidad de difusión pulmonar al monóxido de carbono muy baja. Se le ha denominado “HP desproporcionada”, la cual presenta alta mortalidad y un rápido deterioro funcional similar a la hipertensión arterial pulmonar idiopática.

El diagnóstico se confirma mediante un cateterismo cardíaco derecho, el cual se reserva para casos seleccionados. El manejo de la HP en la EPOC consiste en descartar comorbilidades, optimizar el tratamiento de la EPOC y la oxigenoterapia continua domiciliaria. No existe evidencia en la actualidad de que la HP asociada a EPOC se beneficie de algún tratamiento vasodilatador específico.

Palabras clave: HIPERTENSIÓN PULMONAR, ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA, INSUFICIENCIA RESPIRATORIA, CATETERISMO CARDÍACO DERECHO.

Summary

Pulmonary hypertension (PH) is a common complication of chronic respiratory diseases and, in particular, chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In most cases it is mild, with low progression and is associated with concomitant diseases that should be diagnosed and treated. Its appearance and progression have a strong impact on the functional capacity and survival of these patients. Although it is closely related to the severity of airflow obstruction, not always is the case and it can be seen in earlier stages of the same. A small proportion of patients may develop severe PH associated with mild to moderate bronchial obstruction, severe hypoxaemia, hypocapnia and very low lung diffusion capacity. It has been called “PH out of proportion” and it is associated with high mortality and rapid functional worsening, similar to idiopathic pulmonary arterial hypertension. The diagnosis is confirmed by right heart catheterization which is reserved for selected cases. Management of PH in COPD relies on ruling out comorbidities, optimising therapy for COPD and long-term domiciliary oxygen therapy. At present, there is no evidence that PH in COPD would benefit from any specific vasodilator therapy.

Key words: PULMONARY HYPERTENSION, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, RESPIRATORY INSUFFICIENCY, RIGHT HEART CATHETERIZATION.

1. Ex Asistente Cátedra de Neumología, Hospital Maciel, Uruguay.
2. Profesor Agregado del Departamento de Fisiopatología. Facultad de Medicina. Udelar, Uruguay.
3. Ex Asistente de Cardiología. Médico cardiólogo del Servicio de Cardiología, Hospital Maciel, Uruguay.
4. Área del Cor, Hospital Universitari Vall d'Hebron; Departamento Fisiología Universitat Autònoma Barcelona.
5. Asistente de Cardiología, Hospital de Clínicas. Udelar, Uruguay.
6. Profesor Adjunto Cátedra de Cardiología, Hospital de Clínicas. Udelar, Uruguay.
7. Residente de Cátedra de Neumología, Hospital Maciel, Udelar, Uruguay.
8. Servei de Pneumologia i CIBERES, Hospital Universitari Vall d'Hebron.
9. Profesor Agregado Cátedra de Neumología, Hospital Maciel, Uruguay.

* Ambos autores contribuyeron en igual forma en el manuscrito.

Correspondencia: Dr. Juan P. Salisbury. Policlínica de Hipertensión Pulmonar, Hospital Maciel. Facultad de Medicina, Universidad de la República. 25 de Mayo 172, CP 11000. Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: jpsalis@hotmail.com

Los autores del presente artículo declaran no tener ningún conflicto de interés.

Recibido mayo 3, aceptado junio 18, 2013

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar (Dana Point, 2008)

Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar
Grupo 2. Hipertensión pulmonar causada por cardiopatía izquierda
Grupo 3. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos
3.4. Trastornos respiratorios del sueño
3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
3.6. Exposición crónica a alta altitud
3.7. Anomalías del desarrollo
Grupo 4. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Grupo 5. Hipertensión pulmonar con mecanismos poco claros o multifactoriales

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad heterogénea, sistémica, que involucra múltiples repercusiones más allá de la obstrucción de la vía aérea⁽¹⁻³⁾. El resultado es una significativa heterogeneidad en la presentación clínica de los pacientes con EPOC⁽⁴⁻⁶⁾. Se trata de la enfermedad respiratoria crónica de mayor incidencia e impacto a nivel mundial, siendo actualmente la cuarta causa de muerte estimándose, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), que sea la tercera para el año 2020⁽⁷⁾. Se trata de una enfermedad de diagnóstico espirométrico, definida por la presencia de obstrucción bronquial (cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada, VEF1/CVF < 0,70 post-broncodilatador) y su severidad se clasifica por el VEF1 (leve < 70%, moderada 70%-50%, severa 50%-35% y muy severa ≤ 34%)⁽⁸⁾. Existe consenso de que solo el VEF1 es insuficiente para definir la severidad y complejidad de esta enfermedad^(9,10). Es por ello que en los últimos años se ha propuesto la identificación y agrupación de las características clínicas sobresalientes de los pacientes para definir fenotipos específicos que permitan una mejor comprensión de su fisiopatología⁽¹¹⁾. La agrupación de los pacientes en fenotipos específicos permitirá realizar futuros ensayos clínicos con tratamientos dirigidos que permitan obtener mejores resultados. La HP es una ca-

racterística bien reconocida de los pacientes con EPOC, por lo que podría ser una definición de fenotipo para las futuras clasificaciones. El cuarto Simposio Mundial sobre HP, organizado por la OMS y celebrado en Dana Point, California, en el año 2008, incluye a la HP de la EPOC en el grupo 3 “debido a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia”⁽¹²⁾ (tabla 1), lo cual fue ratificado en la reciente Reunión Mundial de HP en Niza (www.wsph2013.com).

Definición e importancia clínica

La HP es una condición hemodinámica definida por un aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo y a nivel del mar, estimada mediante el cateterismo cardíaco derecho (CCD). El valor normal de PAPm es de 14 ± 3 mmHg con un límite superior de 20 mmHg (14 ± 2 DS)^(13,14). La HP de los pacientes con EPOC está incluida en el grupo de HP precapilar, es decir con una presión capilar pulmonar (Pcp) < 15 mmHg y un gasto cardíaco (GC) normal o reducido⁽¹⁴⁾.

El desarrollo de HP en las enfermedades pulmonares crónicas, particularmente en la EPOC, tiene implicancias adversas en lo funcional y en la sobrevida de estos pacientes como veremos más adelante. Los pacientes con EPOC pueden presentar una HP leve a moderada, dado por una PAPm que generalmente no supera los 35 mmHg, el GC normal y la resistencia vascular pulmonar (RVP) moderadamente aumentada, superando excepcionalmente las 480 dinas.s.cm⁻⁵⁽¹⁵⁾. Se ha reconocido y es particularmente cierto en la EPOC, que una PAPm entre 21 y 24 mmHg también es anormal⁽¹⁶⁾. Se necesitan más estudios para comprender mejor el impacto clínico de estos valores de PAPm (muchas veces denominada pre HP)⁽¹⁶⁾, fundamentalmente si estos pacientes se beneficiarían de un tratamiento vasodilatador específico. Debido a la lenta tasa de progresión de la HP en la EPOC (aproximadamente 0,4-0,5 mmHg por año), el ventrículo derecho (VD) tiene tiempo para adaptarse, preservando su contractilidad y el GC en reposo en pacientes estables. Por otro lado, aunque la HP es generalmente moderada en reposo, la PAPm aumenta en forma notable durante el sueño, el ejercicio y las exacerbaciones agudas⁽¹⁷⁾. Un punto importante, aún sin consenso, es el criterio para definir la severidad de la HP en la EPOC. Algunos autores proponen un esquema basado en valores de corte arbitrarios de la PAPm, leve de 26 a 34 mmHg; moderada de 35 a 44 mmHg y severa ≥ 45 mmHg⁽¹⁸⁾. Otros autores proponen definir la severidad de acuerdo al impacto sobre la hemodinámica pulmonar, definiendo HP severa si (I) PAPm > 35 mmHg, o (II) PAPm ≥ 25 mmHg con un IC < 2,0

l/min/m², o (III) RVP > 6 unidades Wood (480 dinas.s.cm⁻⁵)⁽¹⁹⁾ (tabla 2). En la última reunión mundial de HP en Niza (www.wsph2013.com) se acordó denominar HP en la EPOC a una PAPm > 25 mmHg, leve a moderada entre 25-35 mmHg e HP severa a una PAPm ≥ 35 mmHg.

Aproximadamente 10%-20% de los pacientes con EPOC avanzada presentan HP severa (PAPm ≥ 35 mmHg). Ello puede corresponder a tres situaciones clínicas: a) un reducido número de pacientes con una obstrucción muy severa al flujo aéreo e hipoxemia severa generalmente acompañado de hipercapnia; b) pacientes con comorbilidades asociadas como el tromboembolismo venoso crónico, insuficiencia cardiaca izquierda sistólica o diastólica, trastornos respiratorios del sueño o enfermedades pulmonares restrictivas; c) pacientes con HP severa pero con obstrucción moderada al flujo aéreo, hipoxemia severa e hipocapnia. Este último subgrupo de pacientes ha sido denominado EPOC con HP “desproporcionada”. Chaouat⁽¹⁵⁾ define como HP desproporcionada a cualquier HP en pacientes con compromiso respiratorio leve o moderado (VEF1 ≥ 50%), o PAPm ≥ 40 mmHg, independientemente del grado de compromiso respiratorio y en ausencia de una comorbilidad (insuficiencia cardíaca, tromboembolismo pulmonar, trastornos respiratorios del sueño). Esta definición se basa en que la hemodinamia pulmonar en reposo de los pacientes con un VEF1 ≥ 50%, debe ser normal o casi normal (tabla 3). Se trata de un pequeño subgrupo de pacientes con una prevalencia estimada, según los diferentes estudios, que van de 1% a 7%^(15,20). Varios estudios han demostrado, en esta subpoblación de pacientes con EPOC, características hemodinámicas particulares, un rápido deterioro clínico y una mayor mortalidad (figura 1)^(21,22).

En el estudio de Chaouat⁽²²⁾ y colaboradores solo 27 de los 998 pacientes evaluados tenían una PAPm ≥ 40 mmHg y solamente 11 (1,1%) tenían la EPOC como única causa de HP, los restantes 16 asociaban una comorbilidad que explicaba la HP. En este grupo, el valor medio del VEF1 fue de 50% del valor teórico. Dichos pacientes presentaban una difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) muy baja y un predominio del enfisema difuso en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Thabut y colaboradores⁽²⁰⁾ obtuvieron resultados muy similares en pacientes remitidos para la valoración de una cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) o trasplante pulmonar (TxP). En ambos grupos los pacientes (7%) tenían una hipoxemia grave sin hipercapnia, con una moderada obstrucción (VEF1 49% ± 12%), estaban en situación clínica estable y recibían un tratamiento óptimo. La

Tabla 2. Criterios para definir HP grave en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas

Al menos dos de los siguientes criterios:

1. PAPm > 35 mmHg
2. PAPm ≥ 25 mmHg con un IC < 2 l/min/m²
3. RVP > 480 dinas.seg.cm

Se deberán excluir diagnósticos diferenciales como el TEP y la IC para la aplicación de estos criterios (Sharf et al, 2002)⁽¹⁸⁾.

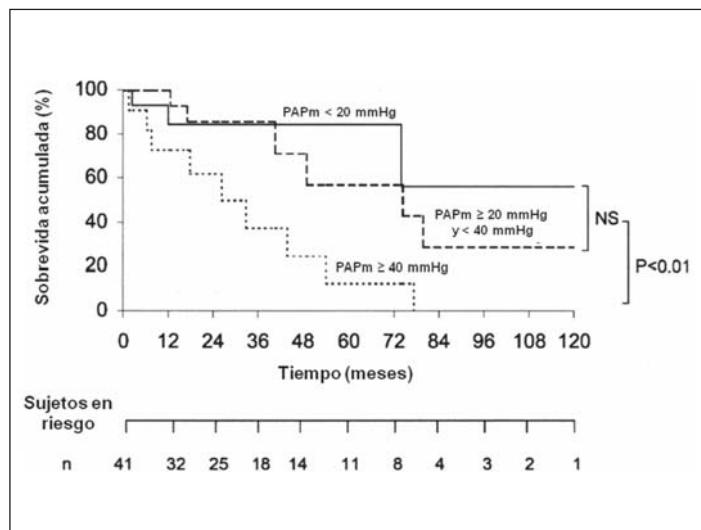


Figura 1. Supervivencia de pacientes EPOC sin otra causa detectable de hipertensión pulmonar (tomado de Chaouat et al, 2005)⁽²¹⁾.

falta de una definición universalmente aceptada para este subgrupo de pacientes dificulta la comprensión del mismo. No obstante, recientemente se ha planteado que cuanto mayor sea VEF1, más bajo deberá ser el punto de corte de la PAPm y viceversa, cuanto menor sea la VEF1, mayor será el umbral de la PAPm para definir HP desproporcionada. Por ejemplo, pacientes con VEF1 ≥ 50%, la PAPm deberá ser > 25 mmHg, en tanto que para pacientes con VEF1 < 25% del predicto, la PAPm deberá ser > 50 mmHg⁽²³⁾.

Finalmente, una revisión sistemática reciente reportó un aumento de la PAPm dependiente de la edad durante el ejercicio, la que puede exceder los 30 mmHg en sujetos ≥ a 50 años, haciendo difícil definir un valor normal en el comportamiento de la PAPm durante el ejercicio⁽¹³⁾. De esta manera y con los datos disponibles actualmente no es posible especificar un umbral por encima del cual un incremento en la PAPm durante el ejercicio es patológico y tampoco si el tratamiento específico es beneficioso en estas circunstancias. Por lo tanto solo la definición de HP en reposo (PAPm ≥ 25

Tabla 3. Comparación entre pacientes EPOC con hipertensión pulmonar sin condiciones comórbidas que puedan causar HP desproporcionada y pacientes con HP moderada o sin HP.

	HP desproporcionada	HP desproporcionada	Ausencia o HP moderada
Autor [ref]	Thabut ^[19]	Chaouat ^[21]	Chaouat ^[21]
Pacientes n (%)	16 (7%)	11 (1%)	30 (3%)
VEF1 % predicto	49 ± 12	50 (44-56)	29 (26-40)
PaO ₂ mmHg	46 ± 16	46 (41-53)	64 (56-73)
PaCO ₂ mmHg	40 ± 11	32 (28-37)	44 (37-47)
PAPm mmHg	40 ± 10	48 (46-50)	21 (16-25)

Media ± DS o mediana (rango intercuartil).

mmHg, Pcp ≤ 15 mmHg, GC normal o bajo) es la apropiada para los pacientes con EPOC que presenten HP.

Epidemiología

Si bien la HP es una complicación común en la EPOC avanzada, la prevalencia exacta de la HP en la EPOC no se conoce con certeza. Las estimaciones varían ampliamente entre 20% y 63%, según la definición de HP utilizada, la severidad de la EPOC (estadios GOLD: Global initiative for chronic Obstruction Lung Disease), y los métodos utilizados para determinar la PAPm (ecocardiografía doppler, CCD)⁽²³⁾. En este sentido, los pacientes con EPOC no son sometidos rutinariamente a un CCD (estándar oro) y es bien sabido que la ecocardiografía tiene baja sensibilidad y especificidad con alta tasa de sobre y subestimación para HP⁽²³⁾. Todo ello contribuye a que se conozcan las cifras de prevalencia en los estadios severos de la enfermedad y se desconozca su prevalencia en estadios leves y moderados.

El estudio NETT (National Emphysema Treatment Trials) evaluó 120 pacientes mediante CCD y mostró que 90% de todos los pacientes con enfisema pulmonar severo evaluados para realizarse CRVP tenían una PAPm > 20 mmHg y 50% tenían una PAPm > 25 mmHg⁽²⁵⁾. Datos más recientes procedentes del mismo estudio pero con 1.866 pacientes, confirmó la presencia de una PAPm ≥ 25 mmHg en 38% de los casos⁽²⁶⁾. Thabut y colaboradores evaluando a 215 pacientes candidatos a CRVP o TxP mediante CCD reportaron que 50% de los pacientes tenían una HP leve (25-35 mmHg), 10% HP moderada (35-45 mmHg) y 4% HP severa (> 45 mmHg)⁽²⁰⁾. En un estudio de 998 pacientes EPOC, Chaouat y colaboradores mostraron que 50% de los pacientes EPOC hospitalizados presentaban una PAPm > 20 mmHg, y que aumentaba a 70%-90% en

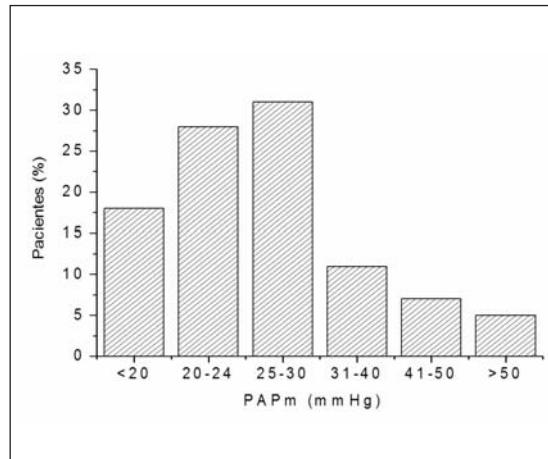


Figura 2. Presión arterial pulmonar media (PAPm) en una cohorte de 190 pacientes EPOC (tomado de Hostler et al, 2013)⁽²³⁾.

pacientes en lista para CRVP o TxP⁽²²⁾. En tanto, hasta 6% presentaban HP severa (PAPm ≥ 35 mmHg). En ambos estudios los pacientes estaban estables y con tratamiento óptimo incluida la oxigenoterapia continua^(20,22).

Recientemente, en el registro ASPIRE⁽²⁷⁾ (Assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a Referral centre), 1.737 pacientes incidentes y sin tratamiento con sospecha de HP fueron sometidos a una evaluación diagnóstica mediante CCD entre 2001-2010. Luego de aplicar la estrategia diagnóstica protocolizada basada en las guías de las Sociedades Europeas de Cardiología y Medicina Respiratoria⁽¹⁶⁾, 178 pacientes (10,6%) fueron clasificados como HP del grupo 3 de Dana Point y de ellos 101 (6%) como HP-EPOC (VEF1/CVF ≤ 0,7 postbroncodilatador). De este grupo, 42 pacientes presentaban una HP leve a moderada (PAPm 25-39 mmHg) y en 59 pacientes la HP fue severa (PAPm ≥ 40 mmHg). La sobrevida a uno y tres años fue muy diferente para ambos gru-

pos, siendo para los pacientes con HP severa de 70% y 33% en comparación con 83% y 55% en el grupo con HP leve a moderada, respectivamente. Al igual que en la cohorte de Chaouat y colaboradores, se confirmó un típico fenotipo de HP severa dado por una severa reducción de la transferencia de gases (DLCO 27 ± 13%), hipoxemia severa (46 ± 11 mmHg), sin una marcada obstrucción al flujo aéreo (65 ± 23%) en comparación los pacientes con HP-EPOC moderada (40 ± 20%, 56 ± 10 mmHg y 51 ± 28%, respectivamente).

Si bien aún no contamos con cifras de este grupo de pacientes en nuestro centro, la alta prevalencia que presenta la EPOC en nuestro país (19,7%)⁽²⁸⁾ en comparación con las cifras globales (10%), permite plantear que la presencia de HP sea frecuente y subdiagnosticada, provocando un alto impacto en el sistema sanitario.

Impacto funcional y pronóstico

Si bien la HP en la EPOC es una entidad frecuente, la misma se presenta en forma leve-moderada en la mayoría de los casos. No obstante, numerosos estudios demuestran que incluso las formas leves de HP se asocian con una peor oxigenación, una disminución de la capacidad de ejercicio y un peor pronóstico. También se ha demostrado que su presencia aumenta significativamente el número de exacerbaciones agudas de la EPOC⁽²⁹⁾.

Antes de la introducción a gran escala de la oxigenoterapia continua domiciliaria a largo plazo (OCD), ha quedado demostrado que la HP en la EPOC es un factor pronóstico independiente⁽³⁰⁾. En 1981, Weitzenblum y colaboradores⁽³⁰⁾ publican una tasa de supervivencia a los cuatro años de 72%, si la PAPm < 20 mmHg, pero solo de 49% si la PAPm era > 20 mmHg. Posteriormente, el grupo francés de Estrasburgo (O. Mammosser)⁽³¹⁾ comunicó una tasa de supervivencia de 36% en los pacientes que tenían una PAPm > de 25 mmHg, comparada con una de 62% en los que no presentaban HP. Ni la función pulmonar (VEF1) ni las variables gasométricas (oxemía) eran factores predictivos de la supervivencia. En la serie de Chaouat y colaboradores⁽¹⁵⁾, los pacientes con una PAPm ≥ a 40 mmHg tenían una tasa de supervivencia a los cinco años menor de 20% (figura 1). Recientemente, Cuttica y colaboradores⁽³²⁾ también confirmaron una mayor mortalidad a uno y tres años (70% y 33%) cuando la HP es severa (PAPm > 40 mmHg) que cuando la misma es leve a moderada (83% y 55%). El análisis multivariado de este estudio demostró que la edad (> 73 años), saturación venosa oxígeno (SvO₂ < 65%), DLCO (< 27%) y la clase funcional (CF) de la

OMS (IV) son predictores de mal pronóstico. Finalmente, en una cohorte reciente de pacientes referidos para evaluación para TxP, aquellos pacientes que presentaban HP tenían una sobrevida significativamente menor que los pacientes que no tenían HP (37% versus 63%)⁽³³⁾.

La HP no solo disminuye la sobrevida de los pacientes con EPOC, sino que también repercute negativamente en la CF de estos pacientes. Aun la HP leve-moderada (PAPm > 18 mmHg) se asocia con un aumento de las exacerbaciones y hospitalización de estos pacientes. Dos grandes estudios confirman este impacto funcional de la HP en pacientes con EPOC. Sims y colaboradores⁽³⁴⁾ evaluaron a 362 pacientes con EPOC severo mediante CCD y comunicaron que cuanto mayor era la PAPm, menor era la distancia recorrida (DR) en el test de caminata de 6 minutos (TM6M) después de ajustar los datos demográficos del paciente, función pulmonar y Pcp. Cada aumento de 5 mmHg de la PAPm se asoció con una disminución de 11 metros en la DR. Cuttica y colaboradores⁽³²⁾ evaluaron a 1.154 pacientes también mediante CCD y encontraron una asociación entre la PAPm y TM6M independiente de la función pulmonar y la Pcp.

Patogenia

La patogénesis de la HP en la EPOC es compleja y accionada por múltiples mecanismos que en definitiva impactan sobre la hemodinamia pulmonar afectando la PAPm. Esta es la resultante de la suma de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, equivalente a la Pcp, y del producto del GC por la resistencia vascular pulmonar total (RVP), según la siguiente fórmula: PAPm = Pcp + (GC × RVP). Así, la PAPm puede aumentar como consecuencia del incremento de cada una de estas tres variables. La base estructural de la HP en la EPOC incluye tres mecanismos potenciales: la remodelación vascular por vasoconstricción hipódrica crónica, la reducción del número de vasos pulmonares secundaria a la destrucción del parénquima pulmonar y la trombosis pulmonar asociada a la inflamación vascular y disfunción endotelial (figura 3)⁽¹⁵⁾.

Dos características presentes en la circulación pulmonar hacen que la forma de presentación de la HP en la EPOC sea diferente. Por un lado, la circulación pulmonar es un circuito de baja presión y baja resistencia por lo que aumentos en el GC le permiten adaptarse sin grandes cambios en la PAP⁽³⁵⁻³⁷⁾. Por otro lado ha quedado demostrado que la progresión de la PAP en el tiempo es de aproximadamente 0,5 mmHg/año⁽³⁷⁾. Este lento aumento de la poscarga del VD le permite adaptarse y con-

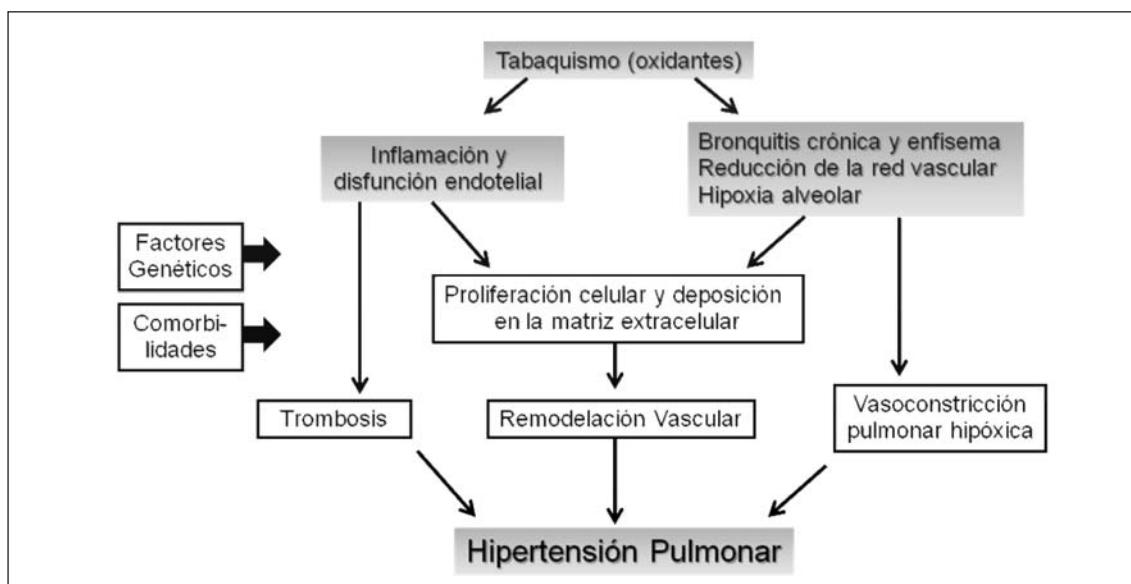


Figura 3. Mecanismos (confirmados y sospechados) que conducen a la hipertensión pulmonar en la EPOC que, como se muestra, pueden ser influenciados por factores genéticos (modificado de Chaouat et al, 2008)⁽¹⁵⁾.

servar la contractilidad del VD y el GC en reposo en pacientes en situación clínica estable⁽³⁷⁾. Si bien lo característico es que la HP en la EPOC sea precapilar con un GC normal o bajo, también se puede ver asociada a una Pcp elevada⁽³⁸⁾. Este aumento puede estar dado por la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo debido a comorbilidades cardiovasculares o por el aumento de la presión intratorácica, presente en el enfisema pulmonar. Sin embargo, la principal causa de aumento de la PAPm en la EPOC es el incremento en las RVP como consecuencia de la remodelación vascular pulmonar que se produce en estos pacientes. Si bien la cronología de esta remodelación no está definida aún, se sabe que comienza mucho antes de la presencia de HP, involucrando la predisposición genética asociada a factores externos (por ejemplo, humo de cigarrillo) que actuarían como gatillo^(39,40). Se ha demostrado que el humo del cigarrillo induce la remodelación vascular pulmonar en una fase temprana de la EPOC e incluso antes del desarrollo de obstrucción bronquial⁽¹⁵⁾. El principal órgano de impacto del humo del cigarrillo es el endotelio vascular pulmonar, provocando inflamación y disfunción con la consecuente remodelación vascular pulmonar encontrada en estos pacientes. La disfunción endotelial da lugar a cambios en la expresión o en la liberación de los mediadores vasoactivos y se pierde el equilibrio entre los vasodilatadores, como el óxido nítrico o la prostaciclina, y los vasoconstrictores, como la endotelina 1 (ET- 1) o la angiotensina⁽⁴¹⁾. También se ha descrito una disminución de la expresión de la óxido nítrico sintetasa y un descenso en la expresión de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares

de los pacientes con un enfisema grave⁽⁴¹⁾. En los fumadores con una EPOC moderada se ha comunicado un aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en el músculo liso de los vasos que se correlaciona con un engrosamiento muscular arterial pulmonar⁽⁴¹⁾. La disfunción mantenida sería la responsable de la remodelación estructural de las arterias pulmonares de pacientes con HP y EPOC. Esta se ha observado a partir de las arteriolas menores de 80 micras hasta las grandes arterias. Consiste en la afectación de todas las capas de la pared arterial, comenzando con un engrosamiento de la íntima causada por células de músculo liso que se orientan longitudinalmente con abundante depósito de colágeno y elastina. La neomuscularización se debe a la hipertrofia, proliferación y transformación de las células contráctiles denominadas pericitos, precursoras de las células de músculo liso. En las arterias pulmonares más grandes la media puede estar engrosada o focalmente atrofiada⁽⁴¹⁾. La hipoxia es la principal causa de desarrollo de la HP en la EPOC^(42,43). Múltiples estudios han mostrado la estrecha relación entre el grado de hipoxia y PAPm o RVP^(19,20,35). La hipoxia provoca vasoconstricción arterial pulmonar y su cronicidad aceleraría la remodelación vascular establecida. Sin embargo, las alteraciones funcionales y estructurales antes mencionadas han sido descritas en pacientes sin hipoxemia y fumadores sin obstrucción pulmonar, lo que sugiere que la remodelación vascular comenzaría antes que el desarrollo de hipoxemia⁽³⁷⁾. Múltiples polimorfismos genéticos han sido asociados con el desarrollo de HP en el EPOC. Entre ellos se destaca la sobreexpresión del

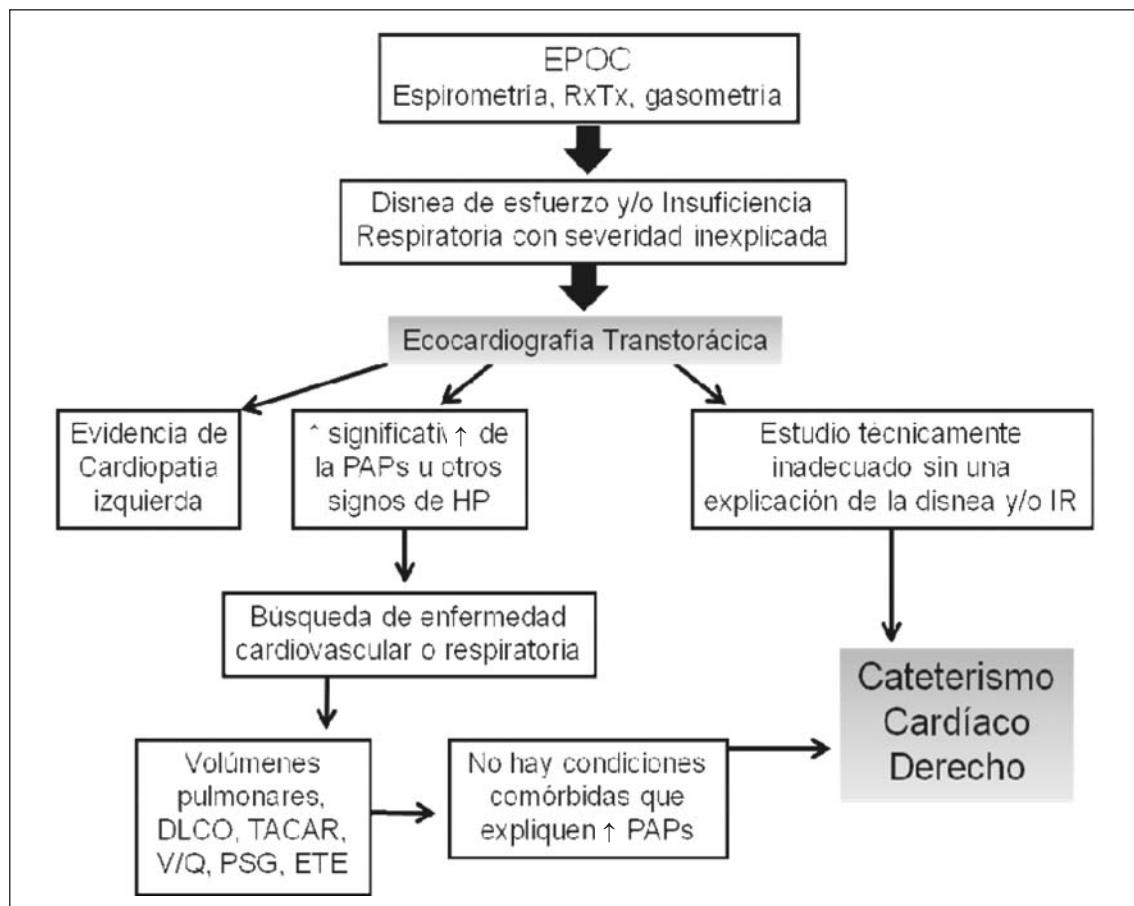


Figura 4. Propuesta de algoritmo diagnóstico en pacientes con EPOC (PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; DLCO: difusión de monóxido de carbono; TCAR: tomografía computada de alta resolución; V/Q: centelograma ventilación/perfusión; PSG: polisomnografía; ETE: ecocardiografía transesofágica). (modificado de Chaouat & Minai, 2012)⁽¹⁷⁾.

transportador de serotonina (involucrado en la proliferación de la célula muscular lisa y la remodelación vascular pulmonar) que se correlaciona con la severidad de la HP en la EPOC. Entre las comorbilidades se destacan la apnea obstructiva del sueño y la cardiopatía izquierda que pueden exacerbar la HP.

Por último, los mecanismos responsables de la HP desproporcionada son pobemente comprendidos. No está claro si representan una variante de la HP en la EPOC más severa causada por los mecanismos descritos anteriormente, o si constituyen una entidad diferente. Una teoría es que estos pacientes sean "muy respondedores" a la hipoxemia aguda probablemente por predisposición genética o que sean una entidad diferente similar a la HP idiopática⁽²³⁾.

Estrategia diagnóstica

La pesquisa de HP en la EPOC es un punto importante debido a que su presencia aumenta la morbi-mortalidad y empeora aun más la ya limitada cali-

dad de vida de estos pacientes. También agrega información sobre el pronóstico y condiciona decisiones terapéuticas, como el TxP o la OCD. Desafortunadamente, no hay un único test que pueda usarse para seleccionar en forma apropiada a los pacientes con EPOC para ser sometidos a un CCD. Será una evaluación minuciosa la que nos conducirá a considerar la realización de un CCD en pacientes con EPOC (figura 4).

Dado que ambas entidades tienen como su principal síntoma cardinal la disnea, su sospecha se realizará mediante un minucioso interrogatorio y teniendo un conocimiento previo del paciente. En primer lugar hay que tener en cuenta la severidad de la EPOC, ya que es más frecuente en los estadios más severos de la misma (5%, 27% y 53% en estadios GOLD II, III y IV, respectivamente). No obstante, en estadios leves o moderados su sospecha se puede hacer cuando el paciente presenta una disminución en su CF en presencia de una obstrucción al flujo aéreo estable y en ausencia de otra explicación alternativa (enfermedad concomitante). Las comorbilidades son un factor importante a tener en cuenta.

Según algunos estudios estos pacientes pueden llegar a tener hasta una media de nueve comorbilidades⁽⁴⁴⁾. Los signos clásicos de HP en el examen cardiovascular se pueden ver obscurecidos por la remodelación torácica y a menudo no se encuentran. Los signos de insuficiencia cardíaca derecha (ICD) rara vez se observan en la EPOC, excepto durante la exacerbación aguda o en la HP desproporcionada. Los edemas de miembros inferiores son frecuentes, pero rara vez se debe a una ICD sino a varios factores, como gravitacionales, hiponatremia, hipercapnia, inmovilidad, etcétera. Si se sospecha o se quiere descartar HP, se recomienda realizar la valoración cuando el paciente se encuentra en fase estable de su enfermedad y bajo tratamiento médico óptimo. Ello se debe a que durante las exacerbaciones la hemodinamia pulmonar presenta cambios adaptativos que provocan resultados falsos positivos, fundamentalmente en el ecocardiograma.

Habitualmente los exámenes realizados inicialmente son una radiografía de tórax (RxTx), funcional respiratorio y gasometría arterial, electrocardiograma (ECG) y ecocardiograma doppler.

La RxTx presenta una baja sensibilidad (S) y especificidad (E) para la sospecha de HP. Los signos radiológicos clásicos de sospecha HP son el aumento de tamaño de las arterias pulmonares (AP) y su tronco con un rápido afinamiento y oligohemia periférica. Un aumento de tamaño mayor a 16 mm de la AP derecha y a 18 mm de la AP izquierda presenta un elevado valor predictivo positivo. También nos permite valorar los signos de EPOC como la hiperinsuflación pulmonar. En estos casos se deberá complementar con la realización de una TCAR de tórax. A su vez, el aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal (> 29 mm) es un buen predictor de HP con una S y E de 84% y 75%⁽⁴⁵⁾. La combinación del aumento de tamaño de la AP y una relación de arteria segmentaria/ bronquio mayor a 1 incrementa la E cercana a 100%.

El ECG debe de ser realizado siempre debido a su bajo costo y fácil acceso, si bien también presenta una baja S para el diagnóstico y no presenta correlación con la severidad. Algunos de los signos que podemos encontrar son secundarios a la dilatación e hipertrofia de cavidades derechas, como la desviación del eje a derecha, onda P prominente (P pulmonar), onda S prominentes en DI, DII y DIII. Cuando la HP es moderada a severa, los hallazgos más clásicos de la hipertrofia ventricular derecha pueden dominar el ECG y mostrar ondas R altas en V1 con una relación R/S > 1 , y una prominente onda S en V5 y V6 con una relación R/S < 1 . Algunos signos como la hipertrofia del VD, bloqueo de rama derecha y ondas T anormales (invertidas, bifásicas o aplana-

das) han sido descritas como de mal pronóstico⁽⁴⁶⁾. También permite descartar arritmias, fundamentalmente el aleteo auricular o la fibrilación auricular que cuando se presentan en estos pacientes no solo son un factor de mal pronóstico, sino que provocan un franco deterioro clínico que obliga a tratamientos rápidos de las mismas^(47,48).

La función pulmonar debe de ser evaluada para realizar el diagnóstico de EPOC y su severidad como fue mencionado anteriormente, pero no es útil para el diagnóstico ni la sospecha de HP. La función pulmonar debe ir acompañada de la realización de volúmenes pulmonares y DLCO, así como de una gasometría arterial.

Una vez planteado el diagnóstico de sospecha de HP, la realización de una prueba no invasiva como el ecocardiograma doppler es lo recomendado⁽⁴⁹⁾. Su importancia radica no solo como método de cribado (screening), sino también para descartar diagnósticos diferenciales, sobre todo la cardiopatía estructural y la insuficiencia cardíaca izquierda. En caso de sospecha de shunt se recomienda la complementación mediante ecocardiograma con suero salino agitado^(24,49). La estimación de la PAP sistólica a través de la velocidad de flujo de regurgitación tricuspídea, junto con la estimación del tiempo al pico de la AP y la función del VD, son las variables importantes para la aproximación diagnóstica. En una serie de 374 pacientes candidatos a TxP la estimación de la PAP sistólica por ecocardiografía solo fue posible en 44%⁽²⁴⁾ y en 52% la estimación fue inapropiada en más de 10 mmHg de diferencia, comparada con la medida obtenida por CCD. Por el contrario, la visualización del VD es posible en la mayoría de los pacientes. La ausencia de alteraciones en el VD tiene un alto valor predictivo negativo (90%), si bien la especificidad es solo de 57%, con un valor predictivo positivo de 39%⁽²⁴⁾. A diferencia de lo que ocurre en la HP arterial, las medidas ecocardiográficas de disfunción del VD, como el índice de performance miocárdica (índice de Tei) o el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE), no han demostrado tener valor pronóstico en los pacientes con EPOC. A pesar de todas las dificultades técnicas, la ecocardiografía Doppler es el mejor método no invasivo para pesquisar la presencia de HP en los pacientes con EPOC. Por lo que es importante que el examinador, consciente de estas limitaciones del procedimiento, interprete los resultados con prudencia no descartando el diagnóstico de HP si presenta una alta sospecha de la enfermedad. Una técnica no invasiva que permite evaluar los volúmenes y flujos sanguíneos cardíacos es la resonancia magnética, siendo considerada actualmente el mejor método para estimar la fracción de eyección y la masa del VD en la HAP. No obstante, su utilidad en la HP asociada a la

EPOC aún no ha sido probada en ningún ensayo clínico⁽⁴⁸⁾. Estudios en pacientes con EPOC han demostrado niveles elevados de péptido natriurético cerebral (BNP) en aquellos pacientes con HP e indican que los niveles de BNP pueden proporcionar información pronóstica⁽⁵¹⁾. Sin embargo, el BNP no puede ser utilizado como un indicador confiable de la presencia o ausencia de HP debido a que este también se eleva en presencia de cardiopatía izquierda, altamente prevalente en estos pacientes.

El CCD es el estándar de oro para el diagnóstico de la HP, aunque no se recomienda su realización en forma sistemática. Permite confirmar la naturaleza precapilar, su severidad, la presencia de disfunción ventricular izquierda así como confirmar la presencia de alteraciones estructurales que favorezcan un shunt izquierda a derecha que no haya sido valorado por la ecocardiografía. La realización de test de vaso-reactividad pulmonar en pacientes con EPOC no se encuentra recomendada debido a que no hay evidencia de que se beneficien del tratamiento con calcioantagonistas. La principal desventaja del CCD es su naturaleza invasiva y alto costo. Es por ello que su realización se recomienda en cuatro situaciones: *a)* Diagnóstico de HP en candidatos a tratamientos quirúrgicos (TxP, CRVP); *b)* HP “desproporcionada” potencialmente susceptible de tratamientos con fármacos específicos; *c)* episodios frecuentes de insuficiencia del VD, y *d)* alta sospecha clínica con ecocardiograma doppler no concluyente. Es importante evaluar y excluir algunas comorbilidades que pueden estar asociadas a la EPOC (figura 4). En este sentido los trastornos respiratorios del sueño están frecuentemente asociados. La desaturación arterial durante el sueño en la EPOC se debe sospechar cuando existe enfermedad severa y cuando el paciente presenta hipoxemia moderada en vigilia. En estos casos se recomienda la realización de por lo menos una oximetría nocturna, la cual será diagnóstica si la saturación cae por debajo de 90% durante ≥ 30% del tiempo total de sueño. Si existe sospecha de síndrome de apnea obstructiva de sueño (SAOS) se deberá completar la valoración mediante una polisomnografía debido a que la desaturación arterial durante el sueño puede agravar la HP^(52,53). El TEP es frecuente en las exacerbaciones de la EPOC y muchas veces subdiagnosticado, por lo que se recomienda su valoración mediante un centellograma ventilación/perfusión. En caso de la existencia de lesiones pulmonares estructurales se deberá complementar con una angiotiC⁽⁵⁴⁾. Se deberá complementar con exámenes de valoración general como hemograma, función renal, uricemia, hepatograma (funcional y enzimograma hepático), HIV y serología para hepatitis B y C. Asimismo se

deberá estudiar la función tiroidea y valorar la presencia de anticuerpos antinucleares para excluir otras causas asociadas a la HP en estudio⁽⁴⁹⁾.

Tratamiento

Los objetivos del tratamiento son mejorar la hemodinámica pulmonar, la CF y la sobrevida. El primer paso para lograr estos objetivos consiste en un adecuado manejo de la EPOC de base. Este consiste principalmente en dejar de fumar, realizar las inmunizaciones contra gripe y neumococo, realizar un tratamiento farmacológico óptimo de acuerdo a las guías actualmente vigentes^(8,9) y administrar OCD cuando esté indicado. Se deberá realizar la rehabilitación respiratoria en forma precoz en un centro de referencia y con personal entrenado y debidamente supervisada⁽⁹⁾. El segundo paso propuesto por Chaouat y colaboradores, consiste en la necesidad de buscar y tratar otras causas de HP, como el TEP crónico, la insuficiencia cardíaca y el SAOS, antes de atribuir la HP exclusivamente a la EPOC⁽¹⁵⁾. El tercer punto consiste en considerar si estos pacientes se benefician o no de un tratamiento vasodilatador específico.

Oxigenoterapia

La OCD es uno de los principales pilares terapéuticos del tratamiento de la HP en la EPOC, debido a que mejora los parámetros hemodinámicos (reduce la PAP⁽⁵⁵⁾ y RVP) y mejora la función VD⁽⁵⁶⁾, pero fundamentalmente aumenta la supervivencia^(57,58).

Las indicaciones de OCD son: PaO₂ < 55 mmHg o SaO₂ ≤ 88%, o PaO₂ entre 55 y 60 mmHg acompañada de HP, cor pulmonale o poliglobulia (Hto > 55%)^(59,60). Una respuesta positiva a la administración de oxígeno (descenso > 5 mmHg de la PAPm) ayuda a predecir la respuesta y sobrevida a dos años⁽⁵⁸⁾.

Estas recomendaciones se basan en dos estudios, el Oxygen Therapy Trial (NOTT)⁽⁵⁷⁾ y el Medical Research Council (MRC)⁽⁵⁸⁾ que valoraron la utilidad de la OCD en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica. Ambos estudios confirman en primer lugar que tanto la PAPm como la RVP aumentaron en aquellos pacientes no tratados con OCD frente a los que sí la recibieron. En segundo lugar, los valores se mantuvieron estables luego de un año de OCD en aquellos pacientes que la utilizaban entre 12 y 15 horas diarias y se redujo ligeramente en los que la utilizaban más de 18 horas al día. Por lo tanto, si existe indicación para OCD, la misma se deberá realizar 18 hs/día. Los pacientes con hipoxemia diurna suelen presentar una mayor hipoxemia durante el sueño, fundamentalmente en

la etapa de sueño REM (movimientos oculares rápidos), por lo que se aconseja aumentar un litro/minuto el flujo de oxígeno en comparación al utilizado durante el día y controlar la aparición de hipercapnia al inicio con gasometría. En aquellos pacientes que presentan solamente hipoxemia nocturna o durante el ejercicio (TM6M) no hay evidencia suficiente que apoye la utilización de la OCD como recomendación establecida⁽⁵⁹⁾.

Tratamiento farmacológico inespecífico

El uso de vasodilatadores pulmonares no específicos como los calcioantagonistas, inhibidores de la enzima convertasa y nitritos, fueron estudiados en la década de 1980. Si bien producían una modesta mejoría de la hemodinamia pulmonar, se asociaron a hipotensión sistémica y aumento de la hipoxemia, por lo que no se recomienda su utilización⁽⁶⁰⁾.

Los diuréticos son importantes para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca derecha fundamentalmente durante las descompensaciones. No existe una dosis recomendada, debiéndose ajustar en cada paciente. Es importante no provocar una disminución importante de la precarga, ya que por un lado disminuye el GC y por otro agrava la poliglobulía y aumenta las complicaciones derivadas de esta última. Habitualmente se recomienda comenzar con dosis bajas de diurético de asa, como furosemida asociado a un ahorrador de potasio como la espironolactona, ya que este último también podría frenar y mejorar la remodelación del VD⁽⁶¹⁾.

La digoxina ha demostrado mejorar el GC en pacientes con HAP idiopática pero su utilidad en la HP de la EPOC no ha sido estudiada en ningún ensayo clínico. No obstante, de no existir contraindicaciones se recomienda su utilización dado el posible beneficio sobre la fracción de eyección del VD⁽⁶²⁾.

En cuanto a la anticoagulación, no existe evidencia científica que apoye su utilización en este tipo de pacientes, por lo que su utilización debe realizarse caso a caso según los riesgos y beneficios de la misma⁽⁴⁹⁾.

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) tienen efectos antiinflamatorios, antioxidantes y antitrombogénicos, y restaurador de la función endotelial, sumado a que pueden reducir la síntesis de endotelina 1(ET-1)⁽⁶³⁾, lo que ha llevado a su utilización en el tratamiento de la HP.

Fármacos vasodilatadores específicos

Teniendo en cuenta el fuerte impacto negativo de la HP en pacientes con EPOC y el beneficio demostrado de los fármacos vasodilatadores específicos en la HAP, múltiples investigadores han estudiado los efectos de estas drogas en pacientes con HP-EPOC.

Hasta la fecha, la evidencia disponible acerca del uso de prostaglandinas (epoprostenol, iloprost), antagonistas de los receptores de ET-1 (bosentán) e inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (sildenafil)⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾ es insuficiente y limitada a unos pocos estudios no controlados con escaso número de pacientes, por lo que su uso no se recomienda en forma sistemática⁽⁴⁹⁾. Sin embargo, en algunos casos seleccionados, y sin evidencia de otra causa que explique la HP severa o en casos de HP desproporcionada, puede ser ensayada una terapia específica, estrictamente supervisada, preferentemente en un centro de referencia en HP⁽⁶⁶⁾.

La mayoría de los estudios han demostrado una pequeña mejoría hemodinámica aguda sin evidencia de beneficio a largo plazo⁽²⁶⁾. El principal inconveniente de los tratamientos con fármacos vasodilatadores es la pérdida del equilibrio V/Q fisiopatológico presente en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, lo que empeora aún más la hipoxemia⁽⁶⁷⁾. El uso de la vía inhalatoria ha demostrado reducir la PAPm, evitando alterar el equilibrio V/Q existente. Por esta vía el fármaco se distribuirá preferentemente en las aéreas bien ventiladas, evitando alterar la vasoconstricción pulmonar hipósica presente en las unidades mal ventiladas, reduciendo la PAPm, pero sin provocar el efecto shunt, lo que empeoraría la hipoxemia.

El primer fármaco en demostrar su efectividad por esta vía fue el óxido nítrico, el cual asociado a O₂ demostró una disminución persistente de la PAPm, RVP y mejoría del GC superior a la observada solamente por O₂⁽⁶⁸⁾. Si bien los resultados fueron muy prometedores, cuestiones técnicas y de seguridad imposibilitaron el uso comercial de este tratamiento. Otro fármaco efectivo por vía inhalatoria es el iloprost, una prostaglandina de vida media corta. Su utilización en un pequeño grupo de pacientes con HP estimada por ecocardiograma reportó una mejoría en la distancia recorrida en el TM6M y en los parámetros hemodinámicos sin el deterioro de la oxemía debido a su distribución selectiva en unidades bien ventiladas^(69,70). Se necesitan más ensayos clínicos controlados y con un mayor número de pacientes para poder confirmar estos hallazgos reportados. Un pequeño ensayo aleatorizado, controlado con placebo, intentó evaluar la eficacia del epoprostenol en forma parenteral en pacientes con EPOC durante las exacerbaciones agudas graves que requirieron ventilación mecánica, y no encontró ningún beneficio clínico, confirmando una peoría de la oxigenación⁽⁶⁹⁾.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y específicamente el sildenafil es un fármaco muy utilizado debido a su bajo costo, fácil acceso y su demos-

trado efecto vasodilatador y su utilidad aprobada en la HP idiopática⁽⁷¹⁻⁷⁴⁾. En el 2010 se publica el primer ensayo aleatorizado y controlado con el objetivo de confirmar estos hallazgos en la HP asociada a EPOC y evaluar específicamente el intercambio de gases en estos pacientes⁽⁷⁵⁾. Se evaluaron 20 pacientes, 11 recibieron una dosis de 20 mg de sildenafilo y 40 mg los restantes 9 pacientes. Ambas dosis confirmaron que sildenafilo mejora los parámetros hemodinámicos tanto en reposo como durante el ejercicio independientemente de la dosis utilizada, pero se acompaña de una inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica provocando un deterioro significativo de la oxigenación en reposo, por lo que los autores no recomiendan el uso de sildenafilo en la HP asociada a la EPOC⁽⁷⁵⁾.

Dos ensayos con resultados contradictorios se han llevado a cabo en los últimos años para evaluar la eficacia de bosentán, un antagonista de los receptores A y B de la ET-1 en el tratamiento de la HP en la EPOC. El primero de ellos es un estudio doble ciego con 30 pacientes con EPOC en estadios III y IV de GOLD y con HP estimada por ecocardiograma, que recibieron bosentán 250 mg/día durante tres meses⁽⁷⁶⁾. El tratamiento no mostró cambios en la hemodinámica pulmonar ni en la función pulmonar y sí un deterioro del intercambio gaseoso, CF y calidad de vida⁽⁷⁶⁾. Por el contrario, otro ensayo controlado con 40 pacientes con EPOC e HP confirmada por CCD, demostró que 250 mg/día de bosentán durante 18 meses resultó en una mejora significativa en la hemodinámica, TM6M y el índice BODE, sin alterar el intercambio gaseoso⁽⁷⁷⁾. Por lo tanto, el bosentán podría ser útil en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC, pero se necesitan más estudios que confirmen estos hallazgos.

Tratamiento quirúrgico

Para finalizar mencionaremos brevemente los tratamientos quirúrgicos como la cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) y el trasplante pulmonar (TxP). Si bien la CRVP mejora la capacidad de ejercicio en un subgrupo de pacientes con EPOC y enfisema bulloso de lóbulos superiores, dicha cirugía se encuentra contraindicada en la HP severa (PAPm > 35 mmHg). El estudio NETT, que evaluó a pacientes EPOC para CRVP pre y post-cirugía mediante CCD, no mostró beneficio hemodinámico con este tratamiento. La HP severa asociada a la EPOC es una indicación de TxP⁽²⁵⁾. Bjortuft y colaboradores⁽⁷⁸⁾ investigaron un grupo de 24 pacientes, entre ellos 19 con EPOC, que fueron sometidos a TxP unipulmonar. La mayoría (15 de 24) de los pacientes tenían HP y en estos pacientes la PAPm disminuyó significativamente de 28 ± 1 a 18 ± 1

mmHg después del TxP. Estos resultados se mantuvieron después de dos años de seguimiento. Por lo tanto, los pacientes con EPOC e HP severa deben de ser referidos a un centro con posibilidades de TxP.

En suma, la optimización del tratamiento de la EPOC y el descarte de comorbilidades son componentes esenciales de la evaluación. La OCD se debe prescribir en todos los pacientes con EPOC e HP y con una PaO₂ < 60 mm Hg. En los pacientes con EPOC e HP moderada, el tratamiento con fármacos específicos no se recomienda en la práctica clínica y se debe considerar en el contexto de un ensayo clínico o en un centro de referencia. En cuanto a los pacientes con HP severa y desproporcionada, el trasplante de pulmón puede ser considerado en los candidatos apropiadamente seleccionados, ya que ofrece el mayor beneficio a largo plazo.

Bibliografía

1. Han MK, McLaughlin VV, Criner GJ, Martinez FJ. Pulmonary diseases and the heart. *Circulation* 2007;116:2992-3005.
2. Herzog R, Cunningham-Rundles S. Immunologic impact of nutrient depletion in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Drug Targets* 2011;12:489-500.
3. Vondracek SF, Voelkel NF, McDermott MT, Valdez C. The relationship between adipokines, body composition, and bone density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:267-77.
4. De Torres JP, Bastarrika G, Zagaceta J, Sáiz-Mendiguren R, Alcaide AB, Seijo LM, et al. Emphysema presence, severity, and distribution has little impact on the clinical presentation of a cohort of patients with mild to moderate COPD. *Chest* 2011;139:36-42.
5. Cho MH, Washko GR, Hoffmann TJ, Criner GJ, Hoffman EA, Martinez FJ, et al. Cluster analysis in severe emphysema subjects using phenotype and genotype data: an exploratory investigation. *Respir Res* 2010;11:30.
6. Garcia-Aymerich J, Gomez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011;66:430-7.
7. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349 (9064):1498-504.
8. Asociación Latinoamericana de Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva (EPOC) [monografía]

- en Internet]:ALAT;2011. Disponible en: www.alato-rax.org (Consultado 19/7/2013)
9. **Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al.** Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-55.
 10. **Papaioannou AI, Loukides S, Gourgoulianis KI, et al.** Global assessment of the COPD patient: time to look beyond FEV1? *Respir Med* 2009;103:650-60.
 11. **Han MK, Agusti A, Calverley PM, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:598-604.
 12. **Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al.** Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl1):S43-S54.
 13. **Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H.** Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-94.
 14. **Hooper MM.** The new definition of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:790.
 15. **Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E.** Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
 16. **Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hooper MM, Loyd JE, Manes A, et al.** Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(Suppl.1):S55-S66.
 17. **Chaouat A, Minai OA.** Pulmonary hypertension in patients with COPD. *Eur Respir Monogr* 2012; 57:38-47
 18. **Girgis RE, Mathai SC.** Pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med* 2007;28:219-32.
 19. **Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE; National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group.** Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314-22.
 20. **Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al.** Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-6.
 21. **Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al.** Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
 22. **Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al.** Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-94.
 23. **Hostler J, Brown AW, Sherner J, King CS, Nathan SD.** Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir Monogr* 2013;59:189-205.
 24. **Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MJ, Zisman DA, Nancy P, et al.** Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:735-40.
 25. **National Emphysema Treatment Trial Research Group.** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
 26. **Minai OA, Chaouat A, Adnot S.** Pulmonary hypertension in COPD: epidemiology, significance, and management pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010; 137:Suppl 6:39S-51S.
 27. **Hurdman J, Condliffe R, Elliot ChA, Swift A, Rajaram S, Davies C, et al.** Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE Registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-301.
 28. **Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muñoz A, Lopez MV, Valdivia G, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-81.
 29. **Kessler R, Faller M, Fourgaout G, Mennecier B, Weitzenblum E.** Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
 30. **Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M.** Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-8.
 31. **Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, et al.** Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-8.
 32. **Cuttica J, Kalhan R, Shlobin OA, Ahmad S, Gladwin M, Machado RF, et al.** Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Resp Med* 2010; 104:1877-82.
 33. **Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, Mortensen J, Nielsen-Kudsk JE, Bendstrup E, et al.** Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373-80.
 34. **Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD.** Impact of pulmonary

- artery pressure on exercise function in severe COPD. Chest 2009; 136: 412-419.
35. **Lee-Chiong T, Matthay R.** Pulmonary hypertension and cor pulmonale in COPD. Sem Respir Crit Care Med 2003; 24: 263-72.
36. **Weitzenblum E, Sautgeau 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;130:993-8.
37. **Chabot F, Schrijen F, Poincelot F, Polu JM.** Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cardiology. 2001;95:139-45.
38. **Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA.** Pulmonary vascular involvement in COPD. Chest. 2008;134: 808-14.
39. **Nana-Sinkam SP, Lee JD, Sotto-Santiago S, Stearman RS, Keith RL, Choudhury Q, et al.** Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:676-85.
40. **Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanhir J, Bastos R, Roca J, et al.** Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smoker and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;167:1250-6.
41. **Smith P, Rodgers B, Heath D, Yacoub M.** The ultrastructure of pulmonary arteries and arterioles in emphysema. J Pathol. 1992;167:69-75.
42. **Fishman AP.** Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. Circ Res. 1976; 38:221.
43. **Timms RM, Khaja FU, Williams GW.** Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med 1985; 102:29-36.
44. **Barr RG, Celli BR, Mannino DM, Petty T, Renard SI, Sciurba FC, et al.** Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Med. 2009;122:348-55.
45. **Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW.** Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. Medical College of Wisconsin Lung Transplant Group. Chest 1998;113:1250-6.
46. **Kilcoyne MM, Davis AL, Ferrer MI.** A dynamic electrocardiographic concept useful in the diagnosis of cor pulmonale. Result of a survey of 200 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 1970;42:903-24.
47. **Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A,** Basso S, Pagliari G, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: A negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation 1999;99:1600-5.
48. **Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, et al.** Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J. 2007;153 :127-32.
49. **Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, et al.** Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009;30:2493-537.
50. **Von-Noordgraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE.** Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. Chest. 2005;127:1898-03.
51. **Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M, et al.** Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:744-50.
52. **Weitzenblum E, Chaouat A.** Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. Sleep Med Rev 2004; 8:281-94.
53. **Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, Costaran-gos C, Kutka N, Fletcher JG.** Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. Chest 1989;95:757-64.
54. **Rizkallah J, Man SF, Sin DD.** Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. Chest. 2009;135:786-93.
55. **Timms RM, Khaja FU, Williams GW.** Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1985; 102:29-36.
56. **Olvey SK, Reduto LA, Stevens PM, Deaton WJ, Miller RR.** First pass radionuclide assessment of right and left ventricular ejection fraction in chronic pulmonary disease. Effect of oxygen upon exercise response. Chest. 1980;78:4-9.
57. **Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group.** Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxicemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med. 1980;93:391-8.
58. **Medical Research Council Working Party.** Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet. 1981;1:681-6.
59. **Croxton TL, Bailey WC.** Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research. An NHLBI

- Workshop Report. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 373-8.
60. **Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R, et al.** A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 1999;14:1002-8.
 61. **MacNee W.** An integrated approach to the treatment of pulmonary hypertension due to hypoxic lung disease. In: Pulmonary Circulation: Diseases and Their Treatment, A. J. Peacock and L. J. Rubin, Eds., pp. 398-409, Arnold, London, UK, 2nd edition, 2004.
 62. **Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, et al.** The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. Chest 1998;114: 787-92.
 63. **Borst MM, Leschke M, Konig U, Worth H.** Repetitive hemodilution in chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: effects on pulmonary hemodynamics, gas exchange, and exercise capacity. Respiration. 1999;66:225-32.
 64. **Dupuis J, Hooper MM.** Endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008;31:407-14.
 65. **Wilkins MR, Wharton J, Grimminger F, Ghofrani HA.** Phosphodiesterase inhibitors for the treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2008;32:198-209.
 66. **Olschewski H, Gomberg-Maitland M.** Prostacyclin therapies for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2008;31:801-901.
 67. **Agostoni P, Doria E, Galli C, Tamborini G, Guazzi MD.** Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1989;139:120-5.
 68. **Archer SL, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK.** A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. Chest 1996;109:750-5.
 69. **Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al.** Contro-
lled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. Thorax 2003;58:289-93.
 70. **Hegewald MJ, Elliott CG.** Sustained improvement with iloprost in a COPD patient with severe pulmonary hypertension. Chest 2009;135:536-7.
 71. **Dernaika TA, Beavin M, Kinasewitz GT.** Iloprost improves gas exchange and exercise tolerance in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2010;79:377-82.
 72. **Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A.** Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD-an investigation of six patients. Pulm Pharmacol Ther. 2006;19:386-90.
 73. **Holverda S, Rietema H, Bogaard HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, et al.** Acute effects of sildenafil on exercise pulmonary hemodynamics and capacity in patients with COPD. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21:558-64.
 74. **Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, et al.** Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. Eur Respir J. 2008;31:759-64.
 75. **Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, et al.** Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. Am J Resp Crit Care Med. 2010;181:270-8.
 76. **Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al.** A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J. 2008;32:619-28.
 77. **Valerio G, Bracciale P, Grazia D'Agostino A.** Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Ther Adv Respir Dis. 2009;3:15-21.
 78. **Bjortuft O, Simonsen S, Geiran OR, Field JG, Skovlund, Boe J.** Pulmonary haemodynamics after single-lung transplantation for end-stage pulmonary parenchymal disease. Eur Respir J. 1996; 9:2007-11.