

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen 17
Volume

Suplemento 1
Supplement

Enero-Marzo 2004
January-March

Artículo:

Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



Medigraphic.com

Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

JOSÉ FELIPE VILLEGAS ELIZONDO*

* Jefe de Enseñanza, Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Dr. José E. González
Universidad Autónoma de Nuevo León.
Monterrey, N. L.

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es la complicación cardiovascular más frecuente en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa. Tiene grados variables, pero cuando el paciente está sintomático o es diagnosticada, la enfermedad ya está muy avanzada y la calidad de vida del enfermo así como la sobrevida están muy limitadas, siendo entonces uno de los mayores predictores de mortalidad. Existe una serie de eventos correlacionados para su desarrollo con cambios importantes anatómicos en los vasos pulmonares, además sin síntomas específicos ya que los que predominan son los respiratorios de la enfermedad pulmonar.

Palabras clave: EPOC, hipertensión pulmonar, remodelación vascular pulmonar, vasodilatación.

Key words: COPD, pulmonary hypertension, pulmonary vascular remodeling, vasodilatation.

Los estudios realizables para el diagnóstico son variados desde la radiografía de tórax, los gases arteriales, las pruebas de función respiratoria incluyendo espirometría, pletismografía, capacidad de difusión del monóxido de carbono, ejercicio cardiopulmonar, caminata de 6 minutos y el análisis del aire espirado. Además es necesario realizar electrocardiograma, ecocardiograma, ecografía transcutánea del flujo yugular, tomografía axial computarizada torácica de alta resolución y resonancia magnética nuclear, pero el más específico aunque invasivo es el cateterismo cardiaco derecho con medición de presiones pulmonares. La administración de oxígeno suplementario a largo plazo es el único tratamiento que ha demostrado mejoría en la hipertensión pulmonar. El pronóstico es malo a corto-mediano plazo cuando existe la presencia de hipertensión pulmonar.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)¹ se caracteriza por el desarrollo progre-

ABSTRACT

Pulmonary hypertension is the most common and serious cardiovascular complication in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. It has a variable degrees of severity, but when a patient is symptomatic or the diagnosis clinical of that disease, the quality of life and survival are very limited, for this reason it has been considered one of main predictors of mortality. There are several steps in its development with important anatomic changes in the pulmonary vasculature without non specific symptoms; however the patient usually refers respiratory symptoms as shortness of breath, retrosternal chest pain and pedal edema.

Standard evaluation includes history and physical examination, chest X ray, spirometry, electrocardiography, arterial blood gases, DLCO, 6-minute walk test, cardiopulmonary exercise testing and the exhaled expired gases analysis, but all of them are usually inadequate to identify right ventricular dysfunction. Noninvasive techniques such as electrocardiogram, echocardiography, radionuclide ventriculography, transcutaneous jugular vein blood flow, high resolution CT-scan and magnetic resonance imaging, have largely replaced invasive pulmonary artery catheterization in the initial assessment of pulmonary hypertension and cor pulmonale, but the gold standard still being the right heart catheterization. There is not a specific treatment and includes bronchodilators both β adrenergics and anticholinergics, theophylline, oxygen, diuretics, vasodilators, nitric oxide, prostaglandins, receptor-1 antagonists, sildenafil, phlebotomy and inotropic medications but the outcome is poor in a short time.

S71

progresiva a veces muy incapacitante y la presencia de broncoespasmo. Todo esto produce alteraciones variables en la mecánica respiratoria y el intercambio gaseoso y en ocasiones el daño es severo e irreversible. La magnitud es valorada por las pruebas de función respiratoria detectándose un proceso obstructivo medido a través del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y en los gases arteriales por la presencia de hipoxemia, hipercapnia y acidosis. En forma crónica y progresiva se originan también trastornos en la circulación pulmonar por alteración estructural de las arterias pulmonares desarrollándose hipertensión arterial pulmonar (HAP), siendo ésta la complicación cardiovascular primaria más frecuente asociada a la EPOC²; lo que termina afectando al ventrículo derecho que se hipertrofia y finalmente se dilata cuando ya no puede sostener la carga y entonces sobreviene la insuficiencia ventricular derecha generándose una condición clínica conocida como Cor Pulmonale (CP)^{3,4}, que comúnmente se asocia con un pobre pronóstico ya que la mayoría de los pacientes fallecen dentro de los siguientes cuatro a cinco años a pesar de las medidas terapéuticas⁵.

En estudios de autopsia de pacientes con EPOC las alteraciones debidas a la HAP son encontradas hasta en un 40% de los casos aunque clínicamente nunca fueran sospechadas.

La circulación pulmonar se caracteriza porque es altamente distensible, tanto en reposo como en ejercicio, recibe el gasto cardiaco (GC) total para el intercambio gaseoso y causa poca resistencia al flujo sanguíneo. Además, trabaja a una cuarta parte de la presión sanguínea sistémica. Durante el ejercicio el GC puede incrementarse hasta tres veces de lo normal, pero la presión en la arteria pulmonar sólo se incrementa ligeramente; también tiene la capacidad de no incrementar significativamente, aún cuando un solo pulmón recibe todo el GC, como ocurre después de una neumonectomía o en destrucción pulmonar importante por bulas enfisematosas o tuberculosis pulmonar. Sin embargo, en la EPOC avanzada el daño provoca alteraciones en la reserva vascular pulmonar, sobreviene una disminución en la extensión y distensibilidad de los vasos pulmonares, se incrementa el flujo sanguíneo, se produce hipertrofia de la pared vascular, principalmente de

la capa íntima de los pequeños vasos lo que origina una estrechez generalizada y finalmente ocurre el desarrollo de hipertensión pulmonar (HP).

La presión normal en la aurícula derecha varía de 2 a 8mmHg, en el ventrículo derecho es de 30/7, en la arteria pulmonar 20/10 y la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) es de 10-15mmHg. La resistencia vascular pulmonar normal (RVP) es de 120-200dinas/s/cm⁻⁵ (1.5-2.5mmHg/L/min), o sea un 15% de la resistencia vascular sistémica. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) ocurre cuando la PAPm es mayor de 20mmHg en reposo, siendo estos pacientes quienes invariablemente con el tiempo la desarrollarán en reposo. Se ha observado que la progresión es de lenta evolución y que los pacientes que la desarrollan tienen un cambio en la PAPm de + 0.5 a 0.6mmHg en promedio por año. Obviamente el grado de anormalidad variará en condiciones leves de 20-30 mmHg, marcadas de 31-49mmHg o severas > 50mmHg⁶. Se sabe que la presencia de HAP más que el VEF_1 y la RVP en el paciente con EPOC, se asocia a una reducción en la sobrevida.

PATOFISIOLOGÍA

Los factores involucrados en el desarrollo de la HAP⁷⁻⁹ en la EPOC son los siguientes⁽¹⁰⁾:

Hipoxemia: es el estímulo más potente para el desarrollo de vasoconstricción pulmonar, principalmente en arteriolas y arterias pulmonares de pequeño calibre. El desarrollo de la HAP comienza cuando los niveles de PaO_2 son menores de 55-60mmHg en reposo. El mecanismo es a través de un efecto nervioso simpático, potenciado por un aumento en la viscosidad de la sangre en presencia de policitemia secundaria, la que no es rara en EPOC severa.

Hipercapnia: la hipoventilación alveolar causada por la EPOC avanzada es debido a las alteraciones mecánicas por la obstrucción bronquial y genera la retención de $PaCO_2$ causando acidosis respiratoria, la que produce vasoconstricción de los pequeños vasos pulmonares. En forma sostenida y potencializada por la hipoxemia crónica, termina en ser un factor agregado al desarrollo de la HAP.

Acidosis: esta condición también produce una vasoconstricción pulmonar y está íntimamente

relacionada a la hipoxemia, a la acidosis respiratoria y eventualmente a la acidosis metabólica causada por hipoxia tisular, que origina un aumento en la producción de ácido láctico y ácido pirúvico secundarios a la anaerobiosis.

Destrucción del lecho vascular pulmonar: el aumento en la RVP en forma crónica, ocasiona severos cambios en la pared de los pequeños vasos pulmonares con un aumento en la capa íntima de las células del músculo liso, engrosamiento de la capa media y necrosis fibrinoide.

Cambios en las sustancias vasodilatadoras pulmonares intrínsecas: en los últimos años, una importante contribución a la medicina es el entendimiento de la biología del óxido nítrico (NO), potente vasodilatador de corta acción. Este gas se difunde rápidamente a través de las membranas celulares y dentro de las células musculares lisas vasculares activa a la guanil-ciclasa soluble lo que genera el 3',5'-guanosin monofosfato cíclico (cGMP) que relaja al músculo liso, que es degradado por las enzimas fosfodiesterasa (PDE). En condiciones normales en el endotelio de las vías aéreas y de los alvéolos se produce NO¹¹, jugando un papel importante en la regulación fisiológica del tono vascular pulmonar ya que su efecto es relajante, al igual que la prostaciclina (PGI₂). En la EPOC estable la producción endógena se mantiene normal pero cuando la enfermedad progresa hacia condiciones de severidad se reduce significativamente. En la HAP asociada a la EPOC, el NO exhalado se encuentra disminuido, lo que impide que la vasculatura pulmonar se relaje, por tanto es considerado el responsable de la proliferación de las células del músculo liso vascular, lo que termina causando hipertrofia de la capa media así como fibrosis excéntrica de la capa íntima, que puede aumentar la agregación plaquetaria y la trombosis *in situ* con el consiguiente aumento de la RVP.

Policitemia: el oxígeno es transportado en la sangre en dos formas, una libre en el plasma y medido como PaO₂ y, otra unido a la hemoglobina y medido como SatO₂. Debido a la hipoxia tisular secundaria, a la hipoxemia que se presenta en pacientes con EPOC avanzada, el organismo considera la necesidad de aumentar la capacidad de transporte del oxígeno y secreta una mayor cantidad de eritropoyetina con el fin de tener mayor cantidad de hemoglobina. Esto hace

que se desarrolle policitemia, ocasionando un aumento en la viscosidad sanguínea al existir una exagerada cantidad de eritrocitos presentes en el lecho vascular, ejerciendo mayor *stress* en el endotelio pulmonar, aumentando la resistencia vascular por inactivación del NO derivado del endotelio y, finalmente se eleva la presión en la arteria pulmonar.

Alteraciones en la mecánica respiratoria: la RVP puede ser alterada al aumentar la obstrucción de las vías aéreas por el broncoespasmo (BE) que ocurre en pacientes con EPOC avanzada. Además, cuando existe una agudización de la bronquitis crónica se incrementa también la presión alveolar y por tanto la presión en la arteria pulmonar. Esto, en forma sostenida, es otro factor contribuyente al desarrollo de la HAP.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Como se explicó, previamente, la vasoconstricción hipóxica en las pequeñas arterias y arteriolas pulmonares es un mecanismo de defensa que se desarrolla para mantener la relación ventilación/perfusión (V/Q) lo que origina cortocircuitos intrapulmonares desviando la sangre hacia áreas mejor ventiladas. Al avanzar la EPOC, se van produciendo cambios vasculares anatómicos que a su vez desencadenan la HAP. Dichos cambios ocurren temprano en el curso de la enfermedad principalmente en las arterias de pequeño calibre en sus tres capas: la adventicia a través de los fibroblastos, la capa media por células de músculo liso y la íntima o luminal por las células endoteliales, lugar donde inicia el primer cambio estructural.

Las células intermedias y los pericitos son células presentes en los vasos pequeños y son parte importante en el proceso de muscularización o remodelación, ya que pueden ser estimuladas para diferenciarse y proliferar bajo ciertas condiciones normales y anormales. Dicha remodelación con el tiempo ocasiona un aumento en la alteración de V/Q, con mayor hipoxemia y por ende mayor progresión de las lesiones vasculares pulmonares. En los estudios patológicos se encuentra hipertrofia de células de músculo liso en las arterias distales con neomuscularización de los pequeños vasos, con leves cambios tanto en la capa íntima como en la adventicia donde

ocurren depósitos de colágena y matriz extracelular, lo que ocasiona marcada proliferación de la íntima y lesiones plexogénicas. Existe una estrecha relación entre la severidad del daño vascular con la pérdida de la respuesta vasoconstrictora debido a la hipoxia. Está demostrado también la relación de todos estos cambios de remodelación vascular con la hipoxia crónica, la que juega un papel importante también en los niveles de NO, en los canales de potasio y calcio, en la producción de PGI₂, angiotensina II, serotonina, elastasa, interleucina 1 α , factor de crecimiento endotelial vascular, endotelina-1 (un potente vasoconstrictor endógeno) y el tromboxano A₂, posiblemente liberado por las plaquetas. Toda esta cascada de mediadores contribuye al proceso de remodelación que es progresiva, severa e irreversible y como resultado final ocurre un aumento en la RVP y se desarrolla la HAP. No es de descartarse que algunos de los componentes químicos del tabaco actúen directamente sobre los vasos sanguíneos produciendo lesiones endoteliales o sirviendo como cofactor para la liberación de sustancias inflamatorias.

HISTORIA CLÍNICA

Los síntomas que destacan son los relacionados a la EPOC y no a la HAP, pero el paciente se queja de mayor disnea al ocurrir la insuficiencia ventricular derecha, de dolor en el hipocondrio derecho por la congestión hepática y posteriormente, sobreviene el edema de los miembros inferiores, asociado con un pobre pronóstico ya que la mortalidad a cinco años es del 75%, aproximadamente. El edema puede ser causado por otras condiciones como la hipoalbuminemia o la estasis al estar el enfermo todo el tiempo sentado. Rara vez se observa en pacientes con PaCO₂ normal, pero hay enfermos con hipercapnia severa sin que lo desarrollen. Además, por la dilatación ventricular algunos desarrollan dolor torácico indistinguible de la angina de pecho.

EXAMEN FÍSICO

Predominan las características de la EPOC, pero si el paciente ya tiene CP establecido entonces se encontrarán todas las características clínicas. El paciente puede ser el típico "soplador azul",

con cianosis, facies pletóricas, puede tener aleteo nasal y característicamente frunce los labios para respirar. Al examinar el cuello el pulso yugular, que refleja los cambios de presión de la aurícula y ventrículo derechos, es prominente. La onda A producida por la distensión venosa secundaria a la contracción de la aurícula derecha es más notoria durante la inspiración y está marcadamente prominente. La onda V resulta de un incremento en el volumen sanguíneo de la vena cava y de la aurícula derecha durante la sístole ventricular derecha y es muy notoria en HAP moderada-severa y, habitualmente está asociada a insuficiencia tricuspídea. Las ondas X que ocurren por la relajación auricular derecha y la onda Y descendente que ocurre por el colapso diastólico de la aurícula derecha son de menor significación y de difícil apreciación¹².

Por otro lado, la valoración clínica de la presión venosa yugular es estimativa. En condiciones normales es hasta de 5cm y en HAP está elevada siendo más marcada al hacer presión cuando menos por 30seg sobre el cuadrante superior derecho del abdomen, maniobra conocida como reflujo hepatoyugular. Puede también encontrarse el llamado signo de Kussmaul que no es más que la elevación inspiratoria de la presión venosa yugular de más de 1 cm, indicativo de disfunción del ventrículo derecho.

En el examen cardiovascular del tórax existe levantamiento esternal por el crecimiento del ventrículo derecho, el choque de la punta se encuentra desplazado y a la auscultación existe un desdoblamiento del segundo tono con el componente pulmonar más acentuado. También puede encontrarse un *clic* de eyección, así como un soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea y frecuentemente se ausculta un cuarto ruido dependiente del ventrículo derecho, el cual se hace más notorio con la inspiración profunda. Además, se encuentran los datos relacionados a la EPOC como BE, estertores roncantes y rara vez existen datos de hiperinflación pulmonar (predominante en el enfisema pulmonar). En el abdomen se puede encontrar hepatomegalia, rara vez esplenomegalia o ascitis y en las extremidades algunos pacientes tienen hipocratismo digital, así como edema de miembros inferiores¹³. En casos avanzados, el edema incluye todo el miembro inferior, edema presa-

cro y de la región perineal, siendo en los hombres más notorio que en las mujeres por el edema de genitales.

VALORACIÓN ANATÓMICA Y FUNCIONAL

Es importante realizar estudios complementarios al paciente para establecer un diagnóstico adecuado sobre toda su enfermedad, por lo que es recomendable practicar:

Radiografía del tórax¹⁴: En el paciente con EPOC severa y HP muestra el llamado “pulmón sucio” por la presencia de escaso infiltrado intersticial, existe cardiomegalia a expensas del ventrículo derecho, la arteria pulmonar central es prominente, al igual que ambas arterias pulmonares. La anchura de la arteria pulmonar derecha mayor de 17mm se correlaciona con HAP. También se observa un aumento en el hilio vascular, los vasos pulmonares no llegan a la periferia del pulmón originando oligohemia, los diafragmas están en su sitio y por lo regular no existe derrame pleural. En la radiografía lateral del tórax nuevamente se aprecia la cardiomegalia y, el espacio retroesternal está ocupado por el crecimiento del ventrículo derecho. Es apreciable el crecimiento de las arterias pulmonares.

TAC de tórax: Determina el diámetro de las arterias pulmonares y se correlaciona bien con la medición de las presiones pulmonares. Con el advenimiento de la angiotomografía axial

computarizada con reconstrucción volumétrica tridimensional, la angiografía pulmonar convencional ha sido menos utilizada. Además, el TAC de alta resolución da mayor información en la enfermedad del parénquima pulmonar.

Resonancia magnética nuclear¹⁵: Permite tener un estudio de imagen de las cavidades auricular y ventricular derechas, del diámetro del cono pulmonar y de las arterias pulmonares. Se considera que si la arteria pulmonar derecha tiene un diámetro mayor de 22mm entonces es sensible y específica de HAP.

Gases arteriales: Aunque la HAP *per se* no juega un papel protagónico son útiles en la valoración del intercambio gaseoso en pacientes con EPOC ya que éste tiene hipoxemia crónica con hipercapnia y acidosis. El grado se correlaciona con la severidad de la hipoxemia y los cambios en el PaO_2 son inversamente proporcionales al grado de HAP. Está demostrado que durante las exacerbaciones de la EPOC existe empeoramiento y los cambios en el intercambio gaseoso tardan más tiempo en regresar a las cifras anteriores.

Pruebas de función respiratoria: En la espirometría se encuentra un defecto ventilatorio obstructivo marcado o severo manifestado por una

S75



1a



1b

Figura 1. Radiografías posteroanterior y lateral del tórax.

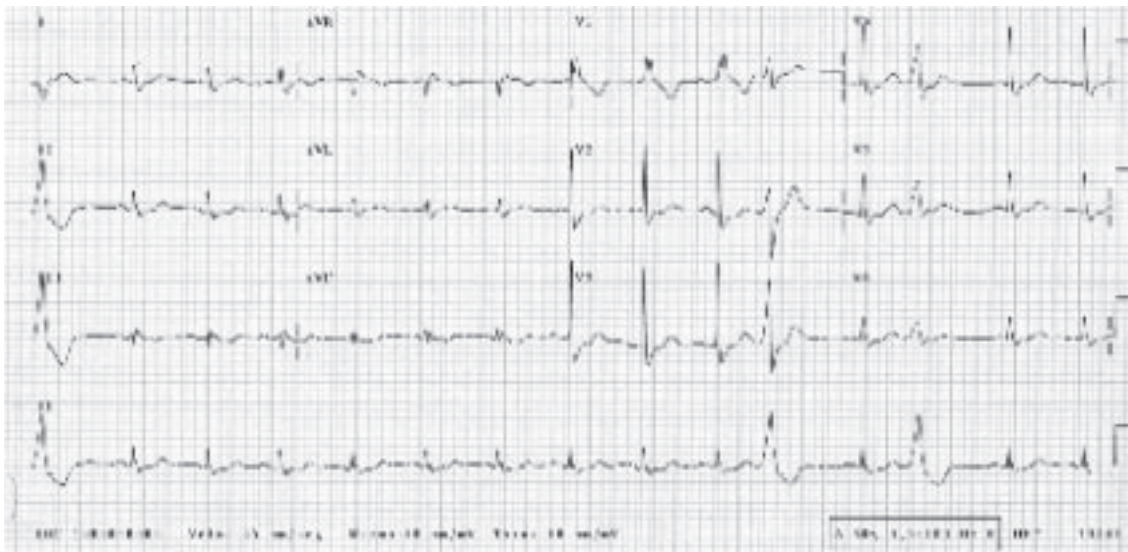


Figura 2. Electrocardiograma en un paciente con EPOC. Obsérvese el bajo voltaje en las derivaciones frontales, el bloqueo incompleto de la rama derecha del Haz de His, la transición precordial precoz y las contracciones ventriculares prematuras. Cortesía del Dr. José Ramón Azpiri López.

reducción importante en el VEF_1 , existiendo por lo regular respuesta aguda al broncodilatador inhalado. Se estima que la HAP se presenta en el 40% de los pacientes que tienen un $VEF_1 < 1$ Litro. En algunos casos existe hiperinflación de la capacidad pulmonar total $> 120\%$ con atrapamiento de aire manifestado por una elevación del volumen residual mayor al 150%. Cuando el parénquima pulmonar está conservado puede haber una reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono. A pesar de lo descrito podemos concluir que no existe un patrón determinado en las pruebas respiratorias ocasionadas específicamente, por la HAP sino que los hallazgos son debidos a la EPOC.

Prueba de ejercicio cardiopulmonar: Es un estudio útil ya que permite obtener la valoración funcional del paciente, aunque limitada por lo avanzado de la enfermedad pulmonar y el paciente no puede caminar mucho. Permite la medición de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la presencia de arritmias, los cambios del segmento ST-T, el comportamiento de los gases sanguíneos y exhalados durante el ejercicio, el consumo de oxígeno y el umbral anaeróbico.

Prueba de la caminata de 6 minutos: Consiste en medir la distancia caminada en el tiempo asignado, permitiendo valorar la capacidad funcional

del paciente. Es una prueba simple¹⁶, generalmente bien tolerada y sensible, útil en valorar la función antes y después del tratamiento, además de que tiene valor pronóstico. Actualmente, toma en cuenta el peso corporal del paciente ya que afecta directamente la relación trabajo/energía requerida para realizar la caminata¹⁷.

Análisis del aire espirado: Se han observado bajos niveles tanto en reposo como en ejercicio del NO endógeno. Entre mayor severidad de la EPOC exista, menor es el NO exhalado, que es medido a través de un analizador de quimiluminiscencia de alta resolución, que permite obtener la concentración exhalada fraccional, tanto pico (FENO_p) como plateau (FENO_{pl}) de la curva de respiración única y en reposo (VNO), correlacionándose con la presión arterial sistólica de la arteria pulmonar y la dimensión de la pared del ventrículo derecho.

Electrocardiograma¹⁸: No existe alteración patognomónica de la HAP, pero en presencia de hipertrofia ventricular derecha es muy específico. Puede encontrarse desviación del eje del QRS a la derecha $\geq +120^\circ$, la llamada onda P pulmonale en derivaciones DII, DIII y aVF, pobre progresión de la onda r de V1 a V4, pero puede llegar hasta V5, con onda R prominente en V1 por la hipertrofia del ventrículo derecho y patrón de $S_1S_2S_3$, asociado con porcentajes

cortos de sobrevida. Ocasionalmente, puede encontrarse bloqueo incompleto/completo de la rama derecha del Haz de His y bajo voltaje del QRS en pacientes con enfisema pulmonar.

Ecocardiograma transtorácico: Tiene un papel importante en el paciente con sospecha de HP¹⁹. Es un estudio no invasivo que permite la valoración de la aurícula derecha, de la válvula tricúspide, la hipertrofia o dilatación ventricular derecha, el estudio dinámico del flujo sanguíneo y una medición estimada de la presión en la arteria pulmonar.

Permite conocer a detalle el tamaño y características móviles del tabique interventricular, la presencia de regurgitación tricuspídea, así como también valorar a detalle la aurícula y el ventrículo izquierdo. Con el Doppler se estima la presión sistólica de la arteria pulmonar utilizando la ecuación de Bernoulli simplificada, donde se postula que la diferencia o gradiente de presión entre dos cavidades es directamente proporcional a la velocidad del flujo detectado entre ambas cavidades elevada al cuadrado ($\Delta P = 4V^2$). Si asumimos que la presión auricular derecha es de 12 a 15mmHg, entonces podremos estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar sumando el gradiente de presión del flujo regurgitante tricuspídeo en ausencia de estenosis de la válvula pulmonar. Tiene como limitante que los pacientes suelen tener una ventana acústica subóptima hasta en una tercera parte de los casos y es poco sensible en hipertensión leve a moderada.



Figura 3. Doppler color en insuficiencia tricuspídea. Nótese el flujo sistólico regurgitante del ventrículo derecho hacia la aurícula derecha.

AD = aurícula derecha, VD = ventrículo derecho, AI = aurícula izquierda, VI = ventrículo izquierdo, IT = insuficiencia tricuspídea. Cortesía del Dr. José Ramón Azpiri López.

Cuando existe hiperinflación pulmonar severa se pueden alterar las ondas sonoras. En estos casos la ecocardiografía transesofágica ayuda a definir la morfología y la fisiología intracardiaca, ya que al estar el esófago directamente en contacto con el corazón, se evitan los artefactos acústicos. En ocasiones la ecocardiografía de estrés farmacológico o con ejercicio, puede ayudar a definir si hay trastornos de la movilidad segmentaria sugestivos de isquemia miocárdica asociada, la que no es rara en este tipo de pacientes.

Ecografía transcutánea del flujo yugular: El Doppler permite la medición de la velocidad del flujo sanguíneo, tanto en diástole como en sístole y, detecta la presencia indirecta de HAP en ausencia de enfermedad valvular pulmonar y/o tricuspídea. Tiene como limitante errores técnicos en la medición de presiones por la presencia de taquicardia o arritmias.

Cateterismo cardiaco derecho: Es la prueba de oro para el diagnóstico de la HAP, permite las mediciones directas de la presión en la arteria pulmonar, del gasto cardiaco y de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica. Además, permite evaluar la respuesta aguda al NO para predecir la respuesta a la administración crónica con PGI₂.

S77

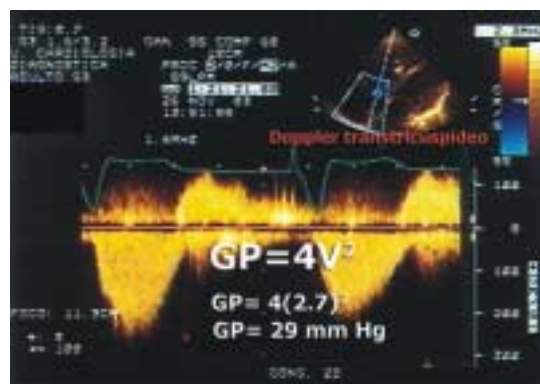


Figura 4. Doppler transtricuspídeo. La velocidad máxima del jet regurgitante es de 2.7m/seg. Aplicando la ecuación de Bernoulli modificada, el gradiente o diferencia de presión entre el ventrículo y la aurícula derechos se estima en 29mmHg. Si a esto se le suma la presión esperada de la aurícula derecha (12mmHg), puede estimarse la presión sistólica de la arteria pulmonar en 41mmHg
GP = gradiente de presión. Cortesía del Dr. José Ramón Azpiri López.

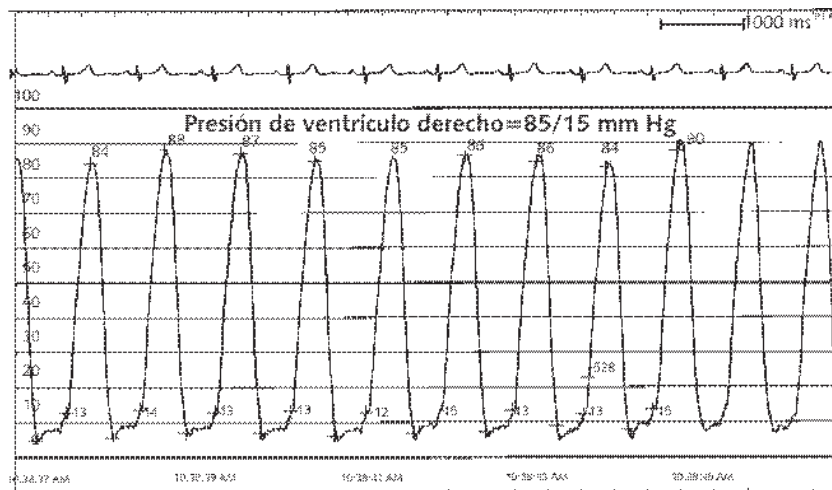


Figura 5. Curva de presión del ventrículo derecho. Esta presión fue obtenida con un catéter de Swan-Ganz en el VD. La presión es de 85/15mmHg, indicativo de insuficiencia cardíaca derecha. Cortesía del Dr. José Ramón Azpiri López.

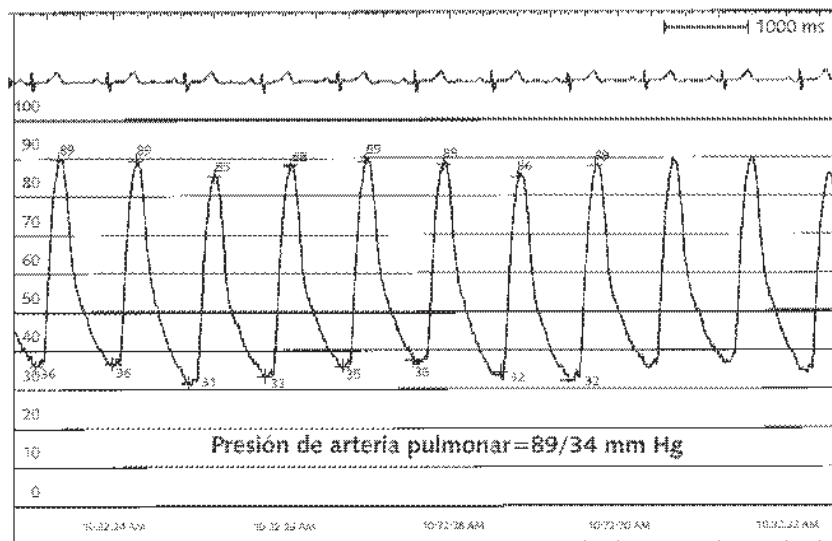


Figura 6. Curva de presión de la arteria pulmonar. También obtenida por un catéter de Swan-Ganz, es indicativa de hipertensión pulmonar, con una presión de 89/34mmHg. Cortesía del Dr. José Ramón Azpiri López.

TRATAMIENTO

En la actualidad, sólo la administración de oxígeno suplementario a largo plazo ha demostrado la disminución de la HP debida a la EPOC, la mayor terapéutica se dirige a la enfermedad de base. La intención es ofrecer la mejor calidad de vida al paciente por lo que se harán intentos en disminuir la HAP, mejorar la función del ventrículo derecho, aliviar los síntomas y tratar de mejorar la sobrevida. El paciente deberá recibir según sea el caso oxígeno, broncodilatadores β agonistas de acción corta o prolongada, anticolinérgicos inhalados como tiotropio o bromuro de ipratro-

pio, esteroides, preferentemente inhalados aunque en caso necesario puede administrarse por vía oral, antibióticos sólo en caso de exacerbación infecciosa, vacunación contra influenza y neumonía por *Streptococcus pneumoniae*, así como entrar a un programa de rehabilitación pulmonar.

- **Oxígeno:** Prácticamente todos los pacientes deberán recibir oxígeno. Su mecanismo de acción es a través de una selectiva dilatación de la vasculatura pulmonar sin causar vasoconstricción de la vasculatura sistémica. Existen cuando menos dos estudios clínicos llevados a cabo como son el MRC y el NOTT^{20,21}. Ambos

han demostrado que el uso de oxígeno por más de 15 horas diarias evita que la presión en la arteria pulmonar no empeore sino que, incluso, mejore hasta 2.2mmHg por año. Comparativamente con aquellos pacientes a quienes no se les prescribe oxígeno o que lo reciben por 10-12 horas diarias, existe progresión de la HP hasta de 2.7mmHg por año. Al disminuir la HAP se mejora el intercambio gaseoso, el gasto cardíaco, la hipoxia tisular y la perfusión renal aumentando la filtración glomerular y la diuresis disminuyendo el edema periférico. Es importante consignar que a pesar de la mejoría clínica y hemodinámica, no existe diferencia significativa en el índice de mortalidad ni tampoco en las estructuras anatómicas, ya que en estudios de autopsia los vasos pulmonares permanecen inalterados.

- **Broncodilatadores:** Se consideran fundamentales en el tratamiento de la EPOC.
 - **Beta 2 adrenérgicos:** Aunque producen relajación del músculo liso bronquial, mejoran el BE y la ventilación alveolar, no tienen el mismo efecto sobre el músculo liso de los vasos sanguíneos pulmonares. A pesar de que aumentan el gasto cardíaco y mejoran la función ventricular disminuyendo la RVP, tienen efectos deletéreos ya que empeoran la oxigenación arterial debido el efecto inhibitorio de estos medicamentos en la vasoconstricción pulmonar hipóxica.
 - **Anticolinérgicos:** El bromuro de ipratropio y el más nuevo el tiotropio son considerados como el tratamiento de primera línea para tratar el BE en pacientes con EPOC, logrando mejorar la ventilación alveolar y como consecuencia el intercambio gaseoso, el PaO₂ y la vasoconstricción hipóxica. El tiotropio facilita el apego al tratamiento ya que se administra una sola vez al día, debido a su efecto antagónico sostenido sobre los receptores muscarínicos M-3.
 - **Teofilina:** Su administración disminuye la RVP, baja ligeramente la PAPm y mejora las fracciones de eyección de ambos ventrículos al reducir la poscarga y causando un efecto inotrópico ventricular positivo. Sin embargo, no es nada raro que el paciente con EPOC severo desarrolle niveles elevados > 20mg/dL en sangre con los efectos indeseables asociados.

- **Diuréticos:** En pacientes con EPOC y edema en miembros inferiores, se deben administrar diuréticos de asa del tipo de la furosemida para repletar de sodio y de líquido al paciente, y así disminuir la sobrecarga ventricular derecha. Sin embargo, la depleción del volumen intravascular en forma excesiva puede comprometer la poscarga del mismo ventrículo derecho, además de causar alcalosis metabólica e hipercapnia compensatoria, así como aumentar la viscosidad de la sangre en el paciente con policitemia.

OTROS TRATAMIENTOS

Existe una serie de sustancias que han sido utilizadas específicamente para tratar la HAP primaria, y han sido trasladadas a la causada por la EPOC con resultados muy inespecíficos, pero que es conveniente revisarlos:

- **Vasodilatadores:** Se ha visto que los bloqueadores de los canales del calcio²², los nitritos, la hidralazina y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina mejoran los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la supervivencia ya que disminuyen la presión pulmonar y la RVP, mejorando la función ventricular derecha, el gasto cardíaco y el aporte de oxígeno. Los más utilizados son la nifedipina y los nuevos como la amlodipina y la felodipina caracterizan por ser de mayor selectividad vascular, con un efecto de acción más prolongado y potencialmente superior para el tratamiento a largo plazo, se administran en una sola dosis diaria de 2.5 a 5mg y tienen menores efectos indeseables que la nifedipina. En general, los calcio antagonistas tienen el inconveniente de inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica, trastornando el intercambio gaseoso al alterar la relación V/Q y empeorando la hipoxemia. Sin embargo, no son específicos de la circulación pulmonar, causan edema pedio, hipotensión arterial sistémica y síntomas variados como cefalea, náuseas, mareos y síncope. Además, aumentan el gasto cardíaco lo que reduce la RVP.
- **Óxido nítrico (NO):** En forma inhalada es un vasodilatador selectivo de la circulación pulmonar y a dosis bajas (5ppm) no interfiere

- con el intercambio gaseoso, reduce la presión pulmonar y la resistencia vascular, tanto en reposo como en ejercicio²³. No obstante, a dosis mayores causa mayor hipoxemia ya que modifica el intercambio gaseoso al empeorar la V/Q, inhibiendo la vasoconstricción pulmonar hipóxica al aumentar la perfusión en áreas pulmonares mal ventiladas. La administración conjunta de NO y oxígeno mejoran significativamente la hemodinamia pulmonar y la oxigenación, pero no se recomienda su uso en forma crónica por cuestiones técnicas y porque no hay evidencia de reducción a largo plazo en la HAP en pacientes con EPOC²⁴.
- **Prostaglandinas:** La PGE₁ y sobre todo la PGI₂ es el más potente relajante de las células musculares lisas vasculares con efecto antiagregante, es de producción endógena, de acción corta y liberada por las plaquetas. Actúa, probablemente, remodelando la vasculatura pulmonar al inhibir la proliferación de células vasculares y promoviendo la cicatrización de las células endoteliales, disminuyendo la PAPm y la RVP, aumentando el gasto cardíaco y el aporte tisular de oxígeno.
 - **Prostanoides sintéticos:**
 - **Epoprostenol:** una PGI₂ potente vasodilatador, de acción corta e inhibidor de la agregación plaquetaria es producida por el endotelio vascular²⁵. Tiene el factor limitante de ser administrable sólo por vía intravenosa y el inconveniente de tener una vida media muy corta de 1 a 2min. Se administra por infusión a través de un catéter central y requiere de refrigeración durante su administración.
 - **Iloprost:** análogo de la PGI₂ se administra por vía inhalada²⁶ en dosis de 100 a 150mg diarios, es bien tolerado, mejora la hemodinámica pulmonar, la tolerancia al ejercicio y tiene pocos efectos secundarios como tos, cefalea y dolor en la mandíbula.²⁷
 - **Treprostinil:** estable a temperatura ambiente tiene vida media de 3-4 h, se administra por vía subcutánea y se puede aplicar en forma continua por medio de una bomba de infusión al igual que la insulina. Mejora los signos y síntomas del paciente así como sus condiciones hemodinámicas. Es el primer análogo de la PGI₂ aprobado por la Food Drug Association de los Estados Unidos.
 - **Beraprost:** es el primer análogo estable de la PGI₂ que se administra por vía oral, es bien tolerado, mejora los síntomas del paciente permitiéndole mayor tolerancia al ejercicio medido por la prueba de caminata de 6min y el índice de disnea de Borg. Actualmente está en proceso el valorar su real papel a largo plazo.
 - **Antagonistas del receptor 1 endotelina (bosentán):** la endotelina ET1 es un factor endógeno mediador de la vasoconstricción y proliferación de las células musculares lisas a través de los receptores tipo-A. Los receptores tipo-B inducen a la vasodilatación. El bosentán es un antagonista no péptido activo de los receptores ET-A y ET-B²⁸ que bloquea la acción de ambos receptores y afecta los efectos vasoconstrictores, proliferativo y fibrótico del ET1. Se administra por vía oral en dosis de 125 ó 250mg cada 12 horas, es bien tolerado, mejora la tolerancia al ejercicio y aparentemente causa una regresión en la remodelación vascular, pero puede inducir a una importante elevación de las enzimas hepáticas lo que limita su uso. Efectos similares han sido observados con el sitaxsentán, un antagonista del receptor ET-1 tipo A específico.
 - **Sildenafil:** es un potente y selectivo inhibidor de la 5-fosfodiesterasa (PDE-5), un buen vasodilatador pulmonar más potente que el NO inhalado y, ejerce su efecto a través de un incremento en el monofosfato de guanosina cíclico intracelular, que es el mensajero responsable para la vasodilatación inducida por el NO endógeno, el cual también aumenta y además prolonga su efecto. Aumenta el GC, pero también como efecto secundario aumenta los cortocircuitos intrapulmonares lo que resulta en hipoxemia. La dosis recomendada varía de 75 a 200mg diarios en dosis divididas y los efectos indeseables son náuseas y cefalea^{29,30}.
 - **Dipiridamol:** es un buen vasodilatador aunque no específico de la circulación pulmonar ya que también tiene efectos sistémicos³¹. Su mecanismo de acción es a través de la inhibición de la PDE-5 y por tanto permite que el cGMP no sea degradado.

Existen estudios que demuestran que la combinación del dipiridamol con NO inhalado produce una vasodilatación pulmonar efectiva, además al igual que el sildenafil evitan el rebote de la HAP.

- **Bloqueadores alfa adrenérgicos:** producen vasodilatación pulmonar y disminuyen la PAPm y la RVP, aumentando el GC, no son útiles ya que empeoran la disnea y la hipoxemia al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica, no se recomienda usar fentolamina ni prazocin.
- **Digital:** sólo debe ser indicada en presencia de insuficiencia ventricular izquierda o de fibrilación auricular. Como efectos secundarios importantes son la vasoconstricción pulmonar y la intoxicación debido a la hipoxemia.
- **Cirugía de reducción de volumen pulmonar:** aunque es una alternativa de tratamiento en pacientes con enfisema pulmonar severo, el paciente con HP severa >50mmHg es considerado como contraindicación para esta cirugía y no existen datos en la literatura que soporten su papel.
- **Flebotomía:** con el fin de reducir la policitemia y la viscosidad sanguínea se indica en pacientes con hematócrito >60%. La reducción en el volumen sanguíneo sólo produce una pequeña reducción de la PAPm y la RVP. Sin embargo, la mejor "sangría" es la administración continua de oxígeno ya que a largo plazo el paciente rara vez tiene hematócrito >55%. Es menester tratar de mantener la hemoglobina <20gr/dL o su equivalente en el hematócrito <50%.

PRONÓSTICO

Se ha establecido que el paciente con EPOC severa, que desarrolla HAP de grados moderada a severa, tiene un pobre pronóstico ya que la mortalidad a cinco años es mayor al 75%, con mala calidad de vida por la marcada limitación funcional.

REFERENCIAS

1. **Pauels RA, Buits S, Calvery PMA, Jenkins C, Hurd S.** *Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease.* NHLBI/WHO. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).* Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-1276.
2. **Lee-Chiong TL, Matthay RA.** *Pulmonary Hypertension and Cor Pulmonale in COPD.* Semin Respir Crit Care Med 2003;24(3):263-272.
3. **Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducoloné A, et al.** *Natural History of Pulmonary Hypertension in a Series of 131 Patients with Chronic Obstructive Lung Disease.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:219-224.
4. **Wiedemann HP, Matthay RA.** *Cor Pulmonale in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Clin Chest Med 1990;11:523-545.
5. **Budev MM, Arroliga A, Weidemann, HP, Matthay RA.** *Cor Pulmonale: An Overview.* Semin Respir Crit Care Med 2003;24(3):233-243.
6. **Stevens D, Sharma K, Rich S, Mc Laughlin V, Kesten S.** *Severe Pulmonary Hypertension Associated with COPD.* Am J Respir Crit Care Med 1999;159:A155.
7. **Presberg KW, Dincer E.** *Pathophysiology of Pulmonary Hypertension Due to Lung Disease.* Curr Opin Pulm Med 2003;9(2):131-138.
8. **MacNee W.** *Pathophysiology of Cor Pulmonale in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:833-852.
9. **MacNee W.** *Pathophysiology of Cor Pulmonale in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Part Two.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:1158-1168.
10. **Barberá JA, Peinado VI, Santos S.** *Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Eur Respir J 2003;21:892-905.
11. **Clini E, Cremona G, Campana M, Scotti C, Pagani M, Bianchi L, et al.** *Production of Endogenous Nitric Oxide in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Patients with Cor Pulmonale.* Am J Respir Crit Care Med 2002;162:446-450.
12. **Hill NS.** *The Cardiac Exam in Lung Disease.* Clin Chest Med 1987;8:273-285.
13. **Baudouin SV.** *Oedema and Cor Pulmonale Revisited.* Thorax 1997;52:401-402.
14. **Chetty KG, Brown SE, Light RW.** *Identification of Pulmonary Hypertension in Chronic Obstructive Disease From Routine Chest Radiographs.* Am Rev Respir Dis 1982;126:338-341.
15. **Longmore DB, Klipstein RH, Underwood SR, Firmin DN, Hounsfield GN, Watanabe M.** *Dimensional Accuracy of Magnetic Resonance Studies of the Heart.* Lancet 1985;1:1360-1362.
16. **American Thoracic Society.** *Guidelines for the Six Minute Walk Test.* Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-117.
17. **Carter R, Holiday DB, Nwasuruba C, Stocks J, Tiep B.** *6-Minute Walk Work for Assessment of Functional Capacity in Patients with COPD.* Chest 2003;123:1408-1415.
18. **Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Di Napoli A, Basso S, Paliari G.** *Electrocardiographic Signs of Chronic Cor Pulmonale: a Negative Prognostic Finding in Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* Circulation 1999;99:1600.
19. **Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MSJ, Zisman DA, Blumenthal NP, et al.** *Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease.* AJRCCM 2003;167:735-740.

20. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Continuous or Nocturnal Oxygen Therapy in Hypoxemic Chronic Obstructive Lung Disease*. Ann Intern Med 1980;93:391-398.
21. Roberts DH, Lepore JJ, Maroo A, Semigran MJ, Ginns LC. *Oxygen Therapy Improves Cardiac Index and Pulmonary Vascular Resistance in Patients With Pulmonary Hypertension*. Chest 2001;120:1547-1555.
22. Sajkov D, Wang T, Frith PA, Bune AJ, Alpers JA, McEvoy RD. *A Comparison of Two Long-Acting Vaso-selective Calcium Antagonists in Pulmonary Hypertension Secondary to COPD*. Chest 1997; 111:1622-1630.
23. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. *Nitric Oxide Inhalation During Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. AJRCM 1997;156:800-806.
24. Cockrill BA, Kacmarek RM, Fifer MA, Bigatello LM, Ginns LC, Zapol WM, et al. *Comparison of the Effects of Nitric Oxide, Nitroprusside, and Nifedipine on Hemodynamics and Right Ventricular Contractility in Patients With Chronic Pulmonary Hypertension*. Chest 2001; 119:128-136.
25. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, et al. *The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A Comparison of Continuous Intravenous Epoprostenol (Prostacyclin) with Conventional Therapy for Primary Pulmonary Hypertension*. N Engl J Med 1996; 334:296-301.
26. Blumberg FC, Riegger JAG, Pfeifer M. *Hemodynamic Effects of Aerosolized Iloprost in Pulmonary Hypertension at Rest and During Exercise*. Chest 2002;121:1566-1571.
27. Olschewski H, Rohde B, Behr J, Ewert R, Gessler T, Ghofrani HA, et al. *Pharmacodynamics and Pharmacokinetics of Inhaled Iloprost, Aerosolized by Three Different Devices, in Severe Pulmonary Hypertension*. Chest 2003;124:1294-1304.
28. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. *Effects of the Dual Endothelin Receptor Antagonist Bosentan in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: A 1-Year Follow-up Study*. Chest 2003;124: 247-254.
29. Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K, Funk G, Schenk P, Ziesche R, et al. *Long term Treatment with Oral Sildenafil in Addition to Continuous IV Epoprostenol in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. Chest 2003;123:1293-1295.
30. Lodato RF. *Viagra for Impotence of Pulmonary Vaso-dilator Therapy?* AJRCCM 2001;163:312.
31. Ziegler JW, Ivy DD, Wiggins JW, Kinsella JP, Clarke WR, Abman SH. *Effects of Dipyridamole and Inhaled Nitric Oxide in Pediatric Patients with Pulmonary Hypertension*. AJRCCM 1998;158:1388-1395.

Correspondencia:

Dr. José Felipe Villegas Elizondo
 Jefe de Enseñanza de Neumología y
 Terapia Intensiva
 Hospital Universitario " Dr. José
 Eleuterio Glez.". UANL Madero y
 Gonzalitos s/n Colonia Mitres Centro.
 Monterrey Nuevo León
 E-mail: jvillegas@cer.dsi.uanl.mx

