

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen 17
Volume

Suplemento 1
Supplement

Enero-Marzo 2004
January-March

Artículo:

Hipertensión pulmonar en las neumopatías intersticiales difusas

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](#)



www.Medigraphic.com

Hipertensión pulmonar en las neumopatías intersticiales difusas

PABLO CURBELO FALERO*
ETHEL MEEROVICH ALVAREZ†
CLAUDIA ALLIETTI MAINETTO§
VERÓNICA TORRES ESTECHE*

* Asistente de Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina de Montevideo.

Hospital Maciel, Montevideo. Uruguay

† Prof. Agdo. Cátedra de Neumología. Facultad de Medicina de Montevideo.

Hospital Maciel, Montevideo. Uruguay

§ Posgraduado de Neumología. Facultad de Medicina de Montevideo.

RESUMEN

La hipertensión pulmonar es una complicación de las neumopatías intersticiales difusas. En el presente trabajo se realiza una revisión de los aspectos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos de ellas. La hipertensión pulmonar no ha sido suficientemente estudiada en este grupo de pacientes.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar, neumopatías intersticiales difusas
Key words: Pulmonary hypertension, interstitial lung disease.

En su patogenia se vinculan múltiples factores como la hipoxemia, la inflamación que promueve un desequilibrio a favor de mediadores con acción proliferativa y vasoconstrictora, la fibrosis intersticial, y la trombosis in situ, entre otros.

El estudio de los pacientes incluye el screening no invasivo con ecocardiografía Doppler a lo que se agregan aspectos de la tomografía de alta resolución. El estudio invasivo hemodinámico no se plantea de rutina; actualmente, se realiza con fines de investigación para valorar la respuesta a nuevas drogas y en aquéllos con posibilidad de ser incluidos en lista de espera para trasplante pulmonar.

El tratamiento clásico incluye oxigenoterapia y, si no hay contraindicaciones la anticoagulación, pero con calcio antagonistas puede tener más efectos deletéreos que beneficios.

Se están ensayando nuevas drogas a la luz de los avances terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria. En ese campo, el

ABSTRACT

The pulmonary hypertension (PTH) is an interstitial lung disease complication. In this work we analyzed the pathogenic, diagnosis and therapeutic aspects about the PHT in those diseases. The PHT is not enough to study in this group of patients.

There are multiples factors in their pathogenesis as hypoxemia, inflammation, which promote an imbalance for a proliferative and vasoconstrictor action, interstitial fibrosis and thrombosis in situ.

For to study each patients is necessary a non invasive screening with Doppler echocardiography and high resolution tomography is added. An hemodynamic invasive study is not usual; actually is made it for investigate intention for to evaluate new drugs and in those patients with possibilities for lung transplantation.

The classic treatment are oxygen therapy and anticoagulation when not exist contraindication. Treatment with calcium channel blockers can have more deleterious effects than benefits.

New drugs are being evaluated for a best treatment of the primary pulmonary arterial hypertension. In this field, vasodilators treatment of the primary pulmonary arterial hypertension. In this field, vasodilators treatment with antiproliferative action as endothelin-1 antagonist, or sildenafil has demonstrated good results. Such drugs could improved the quality and survive of this patients or

S83

tratamiento con vasodilatadores con acción antiproliferativa como los antagonistas de la endotelina 1, o el uso de sildenafil han mostrado resultados alentadores. Dichos fármacos podrían mejorar la calidad y sobrevida de los pacientes, o bien, ser usados como un puente a la espera de un eventual trasplante pulmonar.

it can be used as a bridge while is waiting for a lung transplant.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) secundaria a las neumopatías intersticiales difusas (NID), no ha sido suficientemente estudiada. La prevalencia de HAP en NID se desconoce. Algunos autores reportan hasta 30% en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Además, los estudios de prevalencia toman distintas cifras de presión media de la arteria pulmonar (PAPm), como punto de cohorte y utilizan distintos métodos diagnósticos.

El diagnóstico y tratamiento de esta afección ha sido relegado muchas veces por los clínicos, tomándose como “una complicación más” de la afección intersticial. Por otro lado, el diagnóstico suele ser tardío y en fase avanzada de la enfermedad. Se han reportado algunas dificultades técnicas para el *screening* de HAP con la ecocardiografía Doppler en este grupo de pacientes. Si bien, se aconseja la realización de cateterismo derecho en todo paciente con HAP, su indicación y oportunidad no se ha aclarado suficientemente en estos pacientes. Dicho estudio está claramente indicado en la valoración de pacientes propuestos para trasplante pulmonar.

Los aspectos terapéuticos deben incluir la oxigenoterapia, tomando en cuenta la desaturación nocturna o con el ejercicio y la anticoagulación no claramente pautada en estos enfermos. A la luz de los avances terapéuticos en la hipertensión pulmonar primaria (HAPP), se han iniciado algunos ensayos clínicos en pacientes con HAP secundaria a NID con vasodilatadores o nuevos agentes con acción antiproliferativa que abren perspectivas optimistas. Su impacto a largo plazo y la posible asociación de drogas no han sido suficientemente evaluados. Dicho tratamiento podría mejorar la calidad de vida y/o sobrevida y actuar como puente hasta la realización de un eventual trasplante pulmonar.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HAP SECUNDARIA A NID

El hallazgo más común en la fisiopatología de la HAP es, en todos los casos, la reducción del área del árbol vascular pulmonar debido a tres procesos patológicos: vasoconstricción, obstrucción y/o trombosis.

La vasoconstricción hipóxica en el caso de los pacientes con HAP vinculada a NID, constituye el estímulo más importante implicado en el remodelado vascular pulmonar^{1,2}. La hipoxia provoca una disfunción endotelial que a su vez genera un proceso de remodelado vascular donde participan factores mecánicos, genéticos, canales de iones y varios mediadores del balance vasoconstricción-vasodilatación.

La hipoxia causa vasoconstricción que a su vez determina aumento de presión y *stress* de la pared vascular. Estos factores mecánicos activan una cascada de mediadores y cambios celulares que contribuyen al remodelado vascular. Los mediadores más estudiados han sido: endotelina, óxido nítrico (NO), prostaciclina (PGI₂), angiotensina II, serotonina y elastasa³.

Los niveles de endotelina 1 están aumentados en pacientes con varias formas de HP. Se ha demostrado un aumento de la endotelina 1 en células endoteliales de los vasos pulmonares de pacientes con HAP asociada a enfermedad pulmonar^{4,5}. Esta sustancia es un potente vasoconstrictor arterial pulmonar que determina hipertrofia muscular, fibrosis pulmonar e inflamación local. *In vitro* se ha demostrado que en concentraciones mayores de endotelina, existe mayor proliferación de fibroblastos. Por otra parte, la activación de la endotelina precede al aumento del depósito de colágeno y esto implicaría una relación causa-efecto entre estos dos hechos. A su vez, la endotelina causa inflamación ya que aumenta la permeabilidad vascular, promueve la adhesión de neutrófilos al endotelio y activa citoquinas.

La vasoconstricción hipóxica provoca también un descenso de la síntesis endotelial del NO, habiendo un descenso de la regulación de los canales de potasio, un aumento del calcio libre intracelular y contracción del músculo liso. Como consecuencia existe una neomuscularización de arteriolas, un engrosamiento de la íntima y una hipertrofia de la media. Esto ha sido demostrado en el caso de las NID con HAP.

Se desconoce si existe un aumento de la fosfodiesterasa en pacientes con HAP, pero se han demostrado beneficios con el uso de inhibidores de la fosfodiesterasa en algunos pacientes con HAP y NID.

En los pacientes con NID se ha encontrado además, un aumento del tromboxano A_2 y un descenso de la PGI_2 , todo lo cual favorece la vasoconstricción. En pacientes con fibrosis pulmonar existe además, disminución de la densidad de los vasos pulmonares debido a la destrucción y fibrosis que acompaña a estas enfermedades, contribuyendo al desarrollo de HAP.

Anomalías genéticas podrían influir en el desarrollo o la severidad de la HAP; se han visto en el 26% de los pacientes con HAPP; esporádica, pero no se han comprobado en el caso de la HAP vinculada a NID.

Se ha reportado que existe un desequilibrio en los factores de la coagulación circulantes, lo que contribuye al desarrollo de trombosis *in situ*. Se desconoce si estos defectos son primarios o secundarios al proceso de remodelado vascular⁶.

La obstrucción y obliteración de arterias pulmonares se presenta en varias enfermedades del tejido conectivo, siendo inducida por la propia enfermedad vascular primaria y por la fibrosis intersticial. El fenómeno de Raynaud también puede existir a nivel intrapulmonar y determinar HAP. En algunas enfermedades del tejido conectivo se constatan necrosis fibrinoide con vasculitis, lesiones plexiformes, o microangiopatía trombótica⁷.

En conclusión, en la fisiopatología de la HAP vinculada a NID los principales mecanismos en juego son la obliteración y trombosis de arterias pulmonares y la vasoconstricción hipóxica que genera un proceso de remodelado vascular donde intervienen factores mecánicos, canales de iones, tal vez factores genéticos y varios factores mediadores del balance vasoconstricción/vasodilatación como la endotelina, NO, angiotensi-

na II, tromboxano A_2 , fosfodiesterasa y PGI_2 . Estos hallazgos son compartidos en gran parte con la HAPP, por lo cual las distintas drogas en estudio y aprobadas para el tratamiento de la HAPP también se están ensayando promisoriamente para tratar la HAP vinculada a las NID.

HAP EN DISTINTAS ETIOLOGÍAS DE NID

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La FPI es la más frecuente de las enfermedades intersticiales difusas⁸, de carácter progresivo con sobrevida entre tres y cinco años según diversos autores. La HAP aparece en etapas tardías siendo su presencia, en el momento del diagnóstico o su aparición en la evolución, un factor pronóstico de importancia⁹.

Pocos autores toman la HAP como un elemento pronóstico en esta entidad. Sin embargo, en varios trabajos se toman criterios funcionales (Capacidad vital forzada (CVF), capacidad vital (CV), capacidad pulmonar total (CPT), difusión del monóxido de carbono (DLCO), como factores de pronósticos¹⁰⁻¹².

En el trabajo publicado por Talmadge King y colaboradores¹³ en el 2001 en el que se plantea un sistema de *score* pronóstico valorando elementos clínicos, funcionales e imagenológicos, se establece que la edad, la historia de tabaquismo, el hipocratismo digital, la extensión de las opacidades radiológicas y la presencia o ausencia de signos de HAP en la radiografía de tórax se vinculan con el tiempo de sobrevida. No se realizó en este trabajo evaluación hemodinámica ni estudio ecocardiográfico¹⁴. En otro estudio se plantea como principal causa de muerte en la FPI, la progresión de la fibrosis con el consiguiente desarrollo de HAP y cor pulmonale (CP)¹⁵.

Es necesario la realización de futuros trabajos que evalúen la verdadera incidencia y valor pronóstico de la HAP en los pacientes con FPI, así como su respuesta a las nuevas terapéuticas.

Enfermedades del tejido conectivo

La HAP es una complicación grave que se presenta con frecuencia variable en las enfermedades del tejido conectivo^{16,17}. Se presenta como HAP aislada con un patrón similar a la HAPP o

secundaria a fibrosis intersticial pulmonar, entre otras causas¹⁸. En un estudio en 60 pacientes con enfermedad del tejido conectivo se encontró la mayor incidencia de fibrosis pulmonar y descenso de la CV en los pacientes con esclerosis sistémica y HAP. La mortalidad en esta serie fue mayor en aquellos pacientes con elementos clínicos y electrocardiográficos de HAP¹⁹.

- *Esclerosis sistémica (SS)*

La HAP puede ser secundaria a cambios fibróticos parenquimatosos o puede ocurrir en forma aislada similar en todo a la HAP. Las formas aisladas son más frecuentes en la modalidad de calcinosis, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad del esófago, esclerodactilia y telangiectasias (CREST, por sus siglas en inglés) mientras que la HAP secundaria a fibrosis pulmonar se observa vinculada a formas sistémicas²⁰. La HAP es un importante elemento de morbilidad en estos pacientes. El compromiso pulmonar determina mayor mortalidad en el momento actual que la afección renal²¹.

La incidencia es variable según el método empleado para su detección, oscilando entre 6 y 60%, en estudios necrópticos se ha encontrado hasta en un 50%²². En un estudio con 125 pacientes portadores de SS se diagnosticó HAP en 20, 14 presentaban HAP aislada y 6 secundaria a fibrosis intersticial²³. Stupi y colaboradores²⁴ encontraron HAP en 20/33 pacientes con formas limitadas de la enfermedad.

Las formas difusas de SS, con compromiso intersticial pulmonar e HAP tienen mayor frecuencia de compromiso cutáneo difuso, enfermedad renal y Ac Scl 70, así como menor supervivencia que las formas limitadas. Kasukawa y colaboradores¹⁹ encontraron mayor mortalidad en pacientes con SS e HAP y un mayor porcentaje de pacientes con Ac antiRNP positivos con HAP. La presencia de lesiones ulceradas en dedos, se asoció con fibrosis intersticial e HAP¹⁹. Los Acs anticardiolipina se asociaron en forma significativa con la presencia de HAP. El descenso de DLCO menor de 55% del predicho se asocia en forma significativa a HAP en pacientes con SS²⁵.

- *Lupus eritematoso sistémico (LES)*

La HAP también puede ser aislada o secundaria a la afectación intersticial difusa.

La afectación intersticial pulmonar difusa en el LES es poco frecuente, sin embargo luego del advenimiento de la tomografía computarizada algunos autores encontraron una frecuencia de hasta 30%²⁶.

La literatura que vincula el LES e HAP consiste en reportes de pequeñas series con diferentes métodos de evaluación y criterios de inclusión. La prevalencia oscila entre 9 y 14% para los distintos autores. La supervivencia del LES a dos años cuando se instala la HAP es menor al 50%²⁷. En un trabajo se reportaron 7 casos de LES con HAP, 3 fueron secundarios a afectación pulmonar difusa y 4 correspondieron a HAP aislada²⁸. En un seguimiento de pacientes con LES e HAP durante cinco años se halló que la HAP fue frecuentemente leve y de carácter progresivo²⁹.

La HAP en el LES se asocia con el fenómeno de Raynaud en 75% de los pacientes, comparado con 25% en los pacientes con LES sin HAP. Los Ac antifosfolípidos son también más frecuentes en pacientes con HAP, con una prevalencia de 60 a 68%. Yoshio y colaboradores³⁰ encontraron títulos elevados de ac. anticélulas endoteliales en una serie de 128 pacientes con LES con fenómeno de Raynaud e HAP.

- *Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC)*

El cuadro clínico combina elementos de LES, SS y polidermatomiositis sumado a Ac anti RNP U1 en niveles muy elevados. La HAP es una causa importante de morbilidad en la EMTC. La mayoría se presenta como HAP aislada aunque existen casos secundarios a intersticiopatía³¹. En una serie de 34 pacientes se encontró HAP en el estudio hemodinámico en el 29%.

Los Ac anticardiolipina fueron identificados como un factor de riesgo para el desarrollo de HAP³². En otro estudio los Acs RNP U1, anticélulas endoteliales y anticardiolipina se asociaron con el desarrollo de HAP³³.

- *Artritis reumatoidea*

La enfermedad intersticial difusa es la manifestación pulmonar más frecuente. La progresión a estadio avanzado de la enfermedad pulmonar intersticial no es frecuente; si esto ocurre, puede presentarse HAP y CP³⁴. La HAP aislada es poco frecuente.

Misceláneas

- *Sarcoidosis*

La prevalencia de HAP es variable oscilando de 1 al 28%, dependiendo de cómo se define la HAP y los métodos diagnósticos empleados. Se ha constatado una prevalencia más alta en estadios avanzados de la enfermedad³⁵. Otro estudio en pacientes con sarcoidosis estadio III, reportó HAP en reposo hasta en el 50%, y en todos los pacientes con el ejercicio³⁶.

En la patogenia de la HAP en sarcoidosis se han involucrado varios mecanismos, a saber: fibrosis con destrucción de vasos pulmonares, infiltración de la media y la íntima por granulomas no caseosos y compresión extrínseca por ganglios linfáticos hiliomediastinales^{37,38}. Por otro lado, se ha comprobado un componente vasomotor con respuesta favorable a vasodilatadores³⁹.

- *Histiocitosis X*

La prevalencia y severidad de HAP en pacientes con histiocitosis X, es mayor que en otras enfermedades pulmonares avanzadas, como la FIP o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁴⁰. La HAP se ha visto en estadios finales de la evolución y no se correlacionaría con la severidad de la hipoxemia⁴¹. La HAP se asocia a fibrosis subintimal e intimal con hipertrofia de la media de las arterias pulmonares. En un reporte se encontró infiltración perivascular por células de Langerhans, estas células segregan citoquinas y factores de crecimiento que son las responsables de la remodelación vascular. En un estudio con seis pacientes con histiocitosis X e HAP, la afectación era predominantemente

vascular^{42,43}. Otro estudio mostró compromiso vascular intrínseco, en el que la circulación pulmonar estaba comprometida, independientemente del daño del parénquima y la vía aérea⁴⁴.

- *Microlitiasis alveolar*

Se ha documentado la existencia de HAP y CP en pacientes con microlitiasis alveolar. En la génesis de la HAP se involucran factores pasivos y activos, jugando un rol importante la hipoxia y los cambios estructurales en la vasculatura pulmonar⁴⁵.

- *Neumonitis por hipersensibilidad*

Existen escasos estudios de la HAP en neumonitis por hipersensibilidad. En un estudio con 12 pacientes que no presentaban manifestaciones clínicas de CP, se encontró un aumento significativo de la presión arterial media en 10 de ellos y, todos presentaban resistencia vascular pulmonar elevada.

Existió correlación significativa entre las alteraciones hemodinámicas pulmonares y el grado de hipoxemia^{46,47}.

S87

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Ecocardiografía Doppler

Se ha propuesto la ecocardiografía Doppler cardiaco como prueba de *screening* en pacientes con riesgo de desarrollar HAP. Estudios previos mostraron una alta correlación ($r=0.93$) entre los valores de presión sistólica arterial pulmonar (PAPs), medidos por cateterismo cardiaco y los valores estimados con Doppler cardiaco⁴⁸.

Sin embargo, se han encontrado dificultades para estimar la PAPs en los pacientes con enfermedad pulmonar avanzada.

Un estudio valoró 374 pacientes con enfermedad pulmonar avanzada e HAP (EPOC, NID, vasculopatía pulmonar), candidatos a trasplante pulmonar. Si bien, la correlación de los valores estimados por Doppler y el cateterismo fue buena ($r=0.699$, $p<0.0001$); el valor predictivo positivo (VPP) fue bajo (52%), con sobreestimación del diagnóstico de HAP.

De los 106 pacientes portadores de NID de este estudio, se constató HAP en el 59%.

En los pacientes con NID, la concordancia de la PAPs estimada por Doppler, con los valores del cateterismo, fue sólo del 37% (se consideró concordante con diferencia menor en ± 10 mm, con respecto al cateterismo)⁴⁹. Por tanto la estimación de la PAPs por Doppler es frecuentemente inexacta en pacientes con NID.

Otro estudio con menor número de pacientes concluye que el Doppler cardiaco, no es un buen modelo predictivo en estos pacientes⁵⁰. De todas formas, continúa siendo el método de *screening* de elección, si bien recientemente se han propuesto otras técnicas de *screening*, no invasivas, como la tomografía computada (TC).

Tomografía computada

El patrón tomográfico de HAP incluye dilatación del tronco de la arteria pulmonar, afinamiento de arterias periféricas y agrandamiento cardiaco derecho.

La correlación entre la dilatación de la arteria pulmonar y el grado de HAP no es lineal.

En adultos el diámetro del tronco de la arteria pulmonar > 29 mm, tiene VPP $> 95\%$ y el diámetro mayor que el de la aorta ascendente, tiene una especificidad $> 90\%$ y VPP $> 95\%$ ⁵¹.

En un estudio se exploró el valor predictivo de la TC, para diagnóstico de HAP, en pacientes con enfermedad avanzada del parénquima pulmonar. Se propone que la TC estándar puede ser utilizada como *screening* de HAP, en este grupo de pacientes⁵².

Recientemente, se ha explorado la utilidad de la TC de alta resolución en la valoración de la posible afectación venooclusiva, lo cual predice y contraindica el uso de vasodilatadores por el riesgo de edema pulmonar⁵³.

Prueba de ejercicio

La prueba de caminata de 6 min o la prueba de ejercicio cardiopulmonar, están indicados en la evaluación de pacientes con HAP. La distancia recorrida en 6 min se ha correlacionado, con la clase funcional, el gasto cardíaco basal, la resistencia vascular pulmonar y la presión media de la aurícula derecha, en pacientes con HAP⁵⁴.

En pacientes con HAP asociada a NID las alteraciones del intercambio gaseoso en ejercicio tienen un doble mecanismo patogénico y pueden explicarse por el grado de fibrosis y/o por la presencia de HAP secundaria. Varios estudios, muestran que la PaO_2 en reposo y ejercicio, es un predictor de sobrevida en pacientes con UIP (del inglés *Usual Interstitial Pneumonia*)⁵⁵.

En un trabajo reciente, se demostró que la desaturación con el ejercicio, es un predictor de mortalidad en pacientes con UIP y NSIP (del inglés *Nonspecific Interstitial Pneumonia*). Asimismo, se constató que el descenso de la DLCO, es un predictor significativo de desaturación con el ejercicio, en pacientes con UIP⁵⁶⁻⁵⁸.

Por otro lado, se ha encontrado correlación entre las alteraciones del intercambio gaseoso en ejercicio y la extensión de las anomalías radiológicas en pacientes con fibrosis pulmonar^{59,60}. Todos estos hallazgos apoyan la contribución etiopatogénica de la HAP asociada a la fibrosis, en las alteraciones del intercambio gaseoso.

La prueba de caminata podría contribuir al seguimiento y monitoreo de la respuesta al tratamiento de la HAP en estos pacientes, lo que está sujeto a confirmación por nuevos estudios.

Cateterismo cardiaco derecho

Está indicado en todo paciente con HAP para confirmar el diagnóstico; sin embargo, su indicación no se ha aclarado suficientemente en pacientes con HAP y NID.

De todas formas el estudio hemodinámico está indicado si se planea un tratamiento vasodilatador específico, para documentar parámetros hemodinámicos iniciales, y monitorear la respuesta al tratamiento. Además, descarta la presencia de HP venosa, en la que el tratamiento vasodilatador está contraindicado, pudiendo determinar edema pulmonar. Por último, el cateterismo derecho es parte de los estudios rutinarios, en la valoración pretrasplante pulmonar, en la mayoría de los centros de trasplante.

TERAPÉUTICA

En la última década los avances en el tratamiento de la HAP han sido importantes. No obstante la mayoría de los estudios se han realizado en pacien-

tes con HAPP o en otras entidades de curso clínico e histopatología similar⁶¹. Hasta el momento, se han realizado escasos ensayos clínicos que aborden el tratamiento de HAP secundaria en las NID.

En el pasado, los tratamientos han apuntado a actuar sobre factores conocidos como la hipoxemia y acidosis, la vasoconstricción pulmonar y la trombosis *in situ*. El arsenal farmacológico aceptado hasta el momento actual incluye a los vasodilatadores pulmonares de respuesta limitada a un grupo de pacientes “respondedores”.

En el campo de la investigación se avanza en la búsqueda de nuevos fármacos que modulen la inflamación y remodelación vascular “agentes antiproliferativos”. A la luz de los avances en el tratamiento médico de la HAPP, se está investigando el papel de los nuevos vasodilatadores en pacientes con HAP y NID. Varios inconvenientes se han señalado en el manejo de los vasodilatadores en la HAPP, a saber: alto costo, dificultad con vías de administración y efectos sistémicos, entre otros.

En el caso de HAP en NID, se agrega el inconveniente del posible deterioro funcional respiratorio, con vasodilatación de zonas no ventiladas y deterioro de las alteraciones V/Q⁶². Sin embargo, investigaciones actuales con vasodilatadores más específicos como el iloprost inhalado o el sildenafil, auguran buenas perspectivas en este campo.

De ser así, se debería reubicar el papel del tratamiento médico de la HAP en pacientes con NID, buscando mejorar la calidad de vida y tolerancia al ejercicio, disminuir la morbimortalidad y como puente para el trasplante pulmonar.

Oxigenoterapia

La hipoxemia causa vasoconstricción pulmonar y empeoramiento de la HAP.

Se ha demostrado mejoría de la HAP, pero no regresión total en pacientes con EPOC⁶³.

La correcta oxigenación tisular tiene beneficios claros, como la disminución de la progresión a la falla ventricular derecha, disminución del trabajo respiratorio y de la atrofia de músculos respiratorios. Se recomienda oxigenoterapia continua domiciliaria, si la PaO₂ en reposo es menor a 65mmHg. Si el paciente no tiene hipoxemia de reposo, se debe investigar la saturación arterial durante el sueño y el ejercicio.

En reposo muchos pacientes con neumonía intersticial pueden cursar con PaO₂ cercana a lo normal. Sin embargo con el ejercicio se observa desaturación arterial y aumento del gradiente alvéolo-arterial de O₂⁶⁴. Además, el grado de desaturación es diferente de acuerdo a la etiología de la NID.

Así los pacientes con IPF presentan mayor grado de desaturación y alteraciones del intercambio gaseoso con el ejercicio, que los pacientes con sarcoidosis o fibrosis asociada a SS^{65,66}.

Se ha demostrado que la administración nocturna de O₂ disminuye los síntomas diurnos y mejora la calidad de vida de pacientes con IPF⁶⁷.

Si la caminata de 6min, o la saturometría nocturna muestran desaturación por debajo de 85%, debe indicarse oxigenoterapia suplementaria⁶⁸.

Anticoagulación

La HAPP se asocia frecuentemente a trombosis arterial *in situ* de pequeños vasos que acelera la remodelación vascular^{69,70}. Hallazgos similares se han visto en las enfermedades del tejido conectivo como el LES. El empleo de anticoagulantes ha demostrado aumentar la supervivencia en pacientes con HAPP⁷¹. La anticoagulación está indicada en todo paciente con HPP o vinculada a enfermedad del tejido conectivo.

La Sociedad Británica de Cardiología la recomienda, además, en todo paciente con HAP secundaria, incluyendo las asociadas a NID si no hay contraindicaciones para la misma. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia que soporte el uso de anticoagulantes en todos los pacientes con HAP secundaria a NID.

Por otro lado, debe plantearse con cautela en pacientes en lista de espera para trasplante pulmonar, especialmente si tiene afectación pleural importante, toracotomía o pleurodesis previa por el riesgo de sangrado operatorio.

Vasodilatadores en HP asociada a NID

En pacientes con enfermedad intersticial, los vasodilatadores de uso sistémico plantean un riesgo potencial, ya que pueden aumentar el flujo sanguíneo en áreas poco o no ventiladas, inter-

firiendo el mecanismo fisiológico de hipoxia-vasoconstricción y empeorando los disturbios V/Q. Ese efecto puede disminuir la PO_2 y la limitada reserva ventilatoria de estos pacientes.

Nuevos vasodilatadores como el sildenafil o iloprost inhalado no tendrían efecto deletéreo en el intercambio gaseoso. Este aspecto debe ser corroborado en ensayos con mayor número de pacientes, incluyendo terapias combinadas y su uso más precoz.

- *Epoprosterenol*

La PGI_2 es un potente relajante endógeno de las células musculares lisas de los vasos pulmonares, que modula la remodelación vascular, por inhibición de la proliferación endotelial y el control del daño celular endotelial.

El epoprosterenol, un derivado sintético de la PGI_2 , de administración endovenosa, ha sido explorado en pacientes con HAP asociada a SS (con HPP asociada a calcinosis, fenómeno de Raynaud, hipomotilidad del esófago, esclerodactilia y telangiectasias (Crest), o HAP secundaria a fibrosis). Este ensayo aleatorizado mostró la mejoría de parámetros hemodinámicos, tolerancia al ejercicio y calidad de vida. Sin embargo, a diferencia de pacientes con HAPP en el caso de pacientes con SS no se ha demostrado mejoría de la supervivencia⁷². También se ha ensayado en un grupo de pacientes con sarcoidosis, en quienes se obtuvo disminución de la PAPm y de la RVP con epoprosterenol IV³⁸.

Otro estudio de tres pacientes con sarcoidosis reportó mejoría de la RVP y del gasto cardíaco, sin clara mejoría de la PAPm, con el tratamiento prolongado con epoprosterenol IV⁷³. Su uso prolongado de epoprosterenol tiene varios inconvenientes, que han llevado a explorar el uso de nuevos derivados de PGI_2 .

- *Iloprost*

Es un derivado prostanoide de uso inhalado, que logra vasodilatación pulmonar más prolongada y específica que el epoprosterenol⁷⁴. Los ensayos clínicos con esta droga en pacientes con HAP secundaria a NID no han sido concluyentes.

Por un lado, estudios con iloprost inhalado han mostrado en agudo, reducción significativa de la presión media de la arteria pulmonar, sin aumento del *shunt* intrapulmonar.

Ensayos no controlados reportan mejoría hemodinámica y sintomática en varias formas de HAP secundaria, incluyendo pacientes con fibrosis pulmonar⁷⁵. Otros estudios, por el contrario, sugieren que iloprost inhalado tendría poco impacto en la historia natural de IPF avanzada. Resultados preliminares de otro trabajo con cuatro pacientes con IPF y dos con sarcoidosis, no muestran mejoría de la oxigenación, ni de la capacidad de ejercicio con iloprost inhalado⁷⁶.

Dentro de sus ventajas merece destacarse su buena tolerancia clínica, y la ausencia de rebote con la suspensión, como se ve con el NO inhalado⁷⁷. Por otro lado, es costoso, requiere 6 a 12 inhalaciones diarias por su corta vida media y se debe administrar con un nebulizador ultrasónico que emita partículas menores a 3 μm .

- *Óxido nítrico*

Es un potente vasodilatador pulmonar selectivo, con problemas para su uso clínico prolongado como el fenómeno de rebote con la suspensión de la droga, a lo que se agrega un número significativo de pacientes no respondedores. Su aplicación está limitada además, por la dificultad de administración ambulatoria. Estudios experimentales alientan la posibilidad de su uso en pacientes con NID.

En el trabajo de Marshall y colaboradores se comprobó la falla en el aumento de producción de NO exhalado en el ejercicio, en pacientes con HAPP o fibrosis pulmonar, lo que se refleja en su incapacidad de reclutar lecho capilar funcionante adicional⁷⁸. Un estudio en pacientes con HAP secundaria a IPF, mostró mejoría de la presión arterial pulmonar y la oxigenación, con el uso de NO inhalado⁷⁹.

En otro estudio reciente, se describe la aplicación crónica de NO a un paciente con IPF, como tratamiento puente hasta el trasplante pulmonar⁸⁰. En ese paciente se administró NO inhalado durante 30 meses en espera del trasplante. Se logró mejoría de oxigenación, to-

lerancia al ejercicio y presión pulmonar luego de tres meses de tratamiento.

Asimismo, un estudio prospectivo con NO inhalado, en pacientes con sarcoidosis estadio IV e HAP moderada a severa, mostró mejoría de los parámetros hemodinámicos y de la tolerancia al ejercicio. Se ha propuesto evaluar a pacientes con HAP secundaria a sarcoidosis, en el largo plazo, con NO inhalado u otros vasodilatadores⁸¹.

- *Bosentán*

Es un antagonista no selectivo de los receptores de endotelina 1 que ha abierto expectativas en el tratamiento de la HAP. En pacientes con enfisema o enfermedad intersticial pulmonar, se constatan niveles elevados de endotelina 1.

La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor arterial pulmonar, que tiene además actividad proliferativa de los fibroblastos, músculo liso y células endoteliales⁸².

Se ha propuesto el uso de bosentán no sólo como vasodilatador, sino como modulador de la inflamación y procesos proliferativos de las NID.

En un estudio con 32 pacientes con HAP, se confirmó la mejoría de parámetros hemodinámicos y tolerancia al ejercicio⁸³. En un ensayo multicéntrico con 213 pacientes, aleatorizados para recibir bosentan 125mg, 250mg o placebo, se incluyeron pacientes con HAP e HAP asociada a SS y LES. Dicho estudio confirmó la mejoría de parámetros funcionales y hemodinámicos. Se aconsejan dosis de 125mg para prevenir la elevación de enzimas hepáticas, frecuente con 250mg⁸⁴.

En la HAP asociada a NID, sólo contamos con estudios en fase experimental, sin evidencia probada para su uso clínico.

Se ha constatado que la endotelina 1, está implicada en la producción de fibrosis pulmonar inducida por bleomicina en ratas⁸⁵. Este hallazgo es acorde con los encontrados en humanos con HAP asociada a IPF o SS. Además se ha notificado la prevención y regresión de HAP hipóxica en ratas con el uso de bosentán⁸⁶.

La expresión de ET1 en células epiteliales, se ha corroborado también en células endotelia-

les de pacientes con IPF que desarrollan HAP⁸⁷. Estos hallazgos sugieren un posible efecto beneficioso, aún no confirmado en pacientes con HAP secundaria a NID.

- *Sildenafil*

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 que determina vasodilatación pulmonar preferencial. Se administra por vía oral, evitando los inconvenientes que surgen con la inhalación permanente de iloprost, su acción podría ser selectiva al lecho vascular pulmonar y supraselectiva con vasodilatación de áreas bien ventiladas, sin el consiguiente deterioro de las alteraciones V/Q.

Un ensayo clínico mostró que una dosis oral única de sildenafil es tan efectivo y selectivo vasodilatador pulmonar, como el NO inhalado. El sildenafil mostró mayor incremento del gasto cardiaco que el NO inhalado⁸⁸.

Otro estudio reciente ha mostrado el beneficio en la administración aguda en pacientes con HAP asociada a fibrosis pulmonar⁸⁹. El efecto de sildenafil fue mayor que el de NO inhalado, y del mismo rango que dosis máximas de epoprostenol IV. Asimismo, determinó la disminución de la presión media arterial pulmonar con moderada reducción de la presión sistémica, resultando en disminución de la relación RVP/RVS. Por último el sildenafil ejerció su efecto vasodilatador pulmonar, mientras mejora las alteraciones V/Q en pulmones fibróticos, con aumento significativo de la PO₂.

- *Trasplante*

El trasplante pulmonar, representa la última opción terapéutica para pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar crónica en estadio final. La IPF y otras NID representan más del 20% del número total de trasplantes pulmonares.

Entre el año 1995 y el 2002 se realizaron 1,589 (17%) trasplantes pulmonares en IPF, 250 en sarcoidosis, 103 linfangioleiomiomatosis, 43 conectivopatías y 19 histiocitosis X⁹⁰. En todos los grupos trasplantados se ha constatado, mejoría funcional y mejor calidad de

vida. Asimismo en pacientes con IPF y fibrosis quística se ha demostrado aumento en la sobrevida. La mortalidad de los pacientes con IPF en lista de espera es muy alta, con sobrevida del 38% a los seis meses⁹¹. Entre los predictores de alta mortalidad se encuentra la presencia y severidad de la HAP⁹².

La posibilidad de tratar la HAP, no sólo limitaría su progresión y el desarrollo de falla ventricular derecha, sino que podría prolongar la sobrevida, como tratamiento puente hasta el trasplante, u otras alternativas terapéuticas en vías de desarrollo.

Por otro lado, el trasplante pulmonar ha logrado la mejoría de los parámetros hemodinámicos y de la falla ventricular derecha en pacientes con fibrosis y HAP⁹³.

PERSPECTIVAS

Se requieren nuevos estudios para evaluar la prevalencia de HAP en pacientes con NID.

La progresión de la HAP, el consiguiente deterioro de la tolerancia al ejercicio, la alteración de la calidad de vida y la mortalidad no han sido bien evaluados en los enfermos con HAP asociada a NID.

Se destaca la importancia de un diagnóstico precoz, con métodos de *screening* adecuados.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la HAP han permitido importantes logros terapéuticos, que van desde el uso de vasodilatadores con mayor selectividad pulmonar, al empleo de drogas con acción antiproliferativa que actúan sobre los fenómenos de remodelación vascular.

En ese sentido, se han comenzado ensayos alentadores en pacientes con NID e HAP.

El impacto y seguridad de los nuevos tratamientos sobre la evolución clínica, funcional y la morbimortalidad de estos enfermos, debe evaluarse con nuevos ensayos clínicos.

REFERENCIAS

1. **Presberg K, Dincer E.** *Pathophysiology of Pulmonary Hypertension due to Lung Disease.* Curr Opin Pulm Med 2003;9:1-12.
2. **Channick R, Rubin L.** *Pulmonary Hypertension: Pathogenesis and Treatment.* Manual Clin Problems Pulmonary Med 2001:354-358.
3. **Zamudio T.** *Hypertension Arterial Pulmonary Primary. Consideraciones actuales.* Arch Inst Cardiol Mex 2001;71:142-144.
4. **Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G.** *Circulating Endothelin -1 Levels in Systemic Sclerosis Subsets, a Marker of Vascular Dysfunction?* J Rheumatology 1994;21:1838-1844.
5. **Trakada G, Spiropoulos K.** *Arterial Endothelin -1 in Interstitial Lung Disease Patients with Pulmonary Hypertension.* Monaldi Arch Chest Dis 2001;56:379-383.
6. **Rubin L.** *Primary Pulmonary Hypertension.* N Engl J Med 1997;336:111-117.
7. **Colby T.** *Pulmonary Pathology in Patients with Systemic Autoimmune Diseases.* Clin Chest Med 1998; 19:587-613.
8. **Coulas DB, Zumwalt RE, Black WC, Sobonya RE.** *The Epidemiology of Interstitial Lung Disease.* Am J Respir Crit Care Med 1994;150:967-972.
9. **Pérez-Padilla R, Salas J, Chapela R, Sánchez M, Carrillo G, Pérez R, et al.** *Mortality in Mexican Patients with Chronic Pigeon Breeder's Lung Compared with those with Usual Interstitial Pneumonia.* Am Rev Respir Dis 1993;148:49-53.
10. **Noble P, Morris D.** *Time with tell. Predicting Survival in Idiopathic Interstitial Pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1510-1511.
11. **Shwartz DA, van Fossen DS, Davis CS, Helmers RA, Dayton CS, Burmeister LF, et al.** *Determinants of Progression in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 1994;2:444-449.
12. **Flaherty K, Mumford J, Murray S, Kazerooni E, Gross BH, Colby TV.** *Prognosis Implications of Physiologic and Radiographic Changes in Idiopathic Interstitial Pneumonia.* Am J Respir Crit Care Med 2003;168:543-548.
13. **King TE Jr, Tooze JA, Schwarz M, Brown K, Cherniack R.** *Predicting Survival in Idiopathic Pulmonary Fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1171-1181.
14. **Cottin V, Cordier JF.** *Pneumopathie Interstitielle Diffuse.* Rev Practicien 2001;51:1221-1229.
15. **Panos RJ, Mortenson RL, Niccoli SA, King TE.** *Clinical Deterioration in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Causes and Assessment.* Am J Med 1990; 88:396-398.
16. **Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallert B.** *Interstitial Lung Diseases in Collagen Vascular Diseases.* Eur Respir J 2001;32:69-80.
17. **Gurtej S, Cheema M, Quismorio JR.** *Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis.* Curr Opin Pulm Med 2001;7:283-290.
18. **Keneth W, Presberg M, Erhan H.** *Pathophysiology of Pulmonary Hypertension Due to Lung Disease.* Curr Opin Pulm Med 2003;9:1-12.
19. **Kasukawa R, Nishimaki T, Takagi T, Miyawaki S, Sokohari R, Tsunematsu T.** *Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Disease.* Clin Rheumatol 1990; 9:56-62.
20. **Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, et al.** *Prevalence of Pulmonary Hypertension in Limited and Diffuse Scleroderma.* Chest 1996;110:1515-1519.

21. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA Jr. *Severe Restrictive Lung Disease in Systemic Sclerosis*. *Arthritis Rheum* 1994;37:1283-1289.
22. Yousem SA. *The Pulmonary Pathologic Manifestations of the CREST Syndrome*. *Hum Pathol* 1990;21:467-474.
23. Yamane K, Ihn H, Asano Y, Yazawa N, Kubo M, Kikuchi K, et al. *Clinical and Laboratory Features of Scleroderma Patients with Pulmonary Hypertension*. *Rheumatology* 2000;39:1269-1271.
24. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rondan GP, Beglin, et al. *Pulmonary Hypertension in CREST Syndrome Variant of Systemic Sclerosis*. *Arthritis Rheum* 1986;29:515-524.
25. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. *Isolated Diffusing Capacity Reduction in Systemic Sclerosis*. *Arthritis Rheum* 1992;35:765-770.
26. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. *High Resolution Chest CT in Systemic Lupus Erythematosus*. *Am J Roentgen* 1996;166:301.
27. Orens J, Martinez JB, Lynch FJ. *Pleuropulmonary Manifestation of Systemic Lupus Erythematosus*. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:159-193.
28. Pérez HD, Kramer N. *Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus*. *Semin Arthritis Rheum* 1981;11:177-182.
29. Winslow TM, Ossipov MA, Fazio GP, Simonson JS, Redberg RF, Schiller NB. *Five Year Follow-up Study of Prevalence and Progression of Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus*. *Am Heart J* 1995;129:510.
30. Yoshio T, Masuyama J, Sumiya M. *Antiendothelial Cell Antibodies and the Relation to Pulmonary Hypertension in Systemic Lupus Erythematosus*. *J Rheumatol* 1994;21:2058-2063.
31. Prakash UB. *Respiratory Complications in Mixed Connective Tissue Disease*. *Clin Chest Med* 1998;19:733-746.
32. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC. *Long Term Outcome in Mixed Connective Tissue Disease*. *Arthritis Rheum* 1999;42:899-909.
33. Nishimaki T, Aotsuka S, Kondo H, Yamamoto D, Takasaki Y, Sumiya M, et al. *Immunological Analysis of Pulmonary Hypertension in Connective Tissue Diseases*. *J Rheum* 1999;26:2357-2363.
34. Helmers R, Galvin J, Hunninghake GW. *Pulmonary Manifestations Associated with Rheumatoid Arthritis*. *Chest* 1991;100:235-238.
35. Murray JF, Nadel JA. *Textbook of Respiratory Medicine*. 2nd Philadelphia. Saunders, 1994:1879-1880.
36. Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, Wojtczak A, Zielinski J. *Pulmonary Hemodynamics at Rest and During Exercise in Patients with Sarcoidosis*. *Respiration* 1984;46:26-32.
37. Smith LJ, Lawrence JB, Katzenstein AA. *Vascular Sarcoidosis: a Rare Cause of Pulmonary Hypertension*. *Am J Med Sci* 1983;285:38-44.
38. Barst RJ, Ratner SJ. *Sarcoidosis and Reactive Pulmonary Hypertension*. *Arch Inter Med* 1985;145:2112-2114.
39. Jones K, Higenbottan T, Wallwork J. *Pulmonary Vasodilation with Prostacyclin in Primary and Secondary Pulmonary Hypertension*. *Chest* 1989; 96:784-789.
40. Weitzenblum E, Hirth J, Rasaholjanahary, Oudet P. *Clinical Functional and Pulmonary Hemodynamic Course of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Followed-up Over 3 Years*. *Respiration* 1978;36:1-9.
41. Keogh B, Lakatos E, Price D, Cristal R. *Importance of the Lower Respiratory Tract in Oxygen Transfer: Exercise Testing in Patients with Interstitial and Destructive Lung Disease*. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:76-80.
42. Travis W, Borok J, Ferrans V, Crystal R. *Pulmonary Langerhans Cell Granulomatosis (Histiocytosis X). A Clinical Study of 48 Cases*. *Am J Surg Pathol* 1993;17:971-986.
43. Colby I, Lombard C. *Histiocytosis X in the Lung*. *Hum Pathol* 2000;14:847-856.
44. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maitre S, Parent F. *Severe Pulmonary Hypertension in Histiocytosis X*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216-223.
45. Tejada A, Atencio C, Sandoval J, Lupi Herrera E. *Pulmonary Alveolar Microlithiasis*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1982;52:51-54.
46. Selman M, Chapela R, Salas J, Sansores R. *Hypersensitivity Pneumonitis: Clinical Approach and an Integral Concept About its Pathogenesis. A Mexican Point of View*. In: Selman M, Barrios R. editors. *Interstitial Pulmonary Diseases: Selected Topics*. Boca Raton, Florida: CRC Press, 1991:171.
47. Lupi E, Sandoval J, Bialostozki D. *Extrinsic Allergic Alveolitis Caused by Pigeon Breeding at High Altitude. Hemodynamics Behavior of Pulmonary Circulation*. *Am Rev Respir Dis* 1981;124: 602.
48. Yock PG, Popp RL. *Noninvasive Evaluation of Right Ventricular Systolic Pressure by Doppler Ultrasound in Patients with Tricuspid Regurgitation*. *Circulation* 1984;70:657-662.
49. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, et al. *Echocardiographic Assessment of Pulmonary Hypertension in Patients with Advanced Lung Disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-740.
50. Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgaitia M, et al. *Pulmonary Artery Systolic Pressures Estimated by Echocardiogram vs Cardiac Catheterization in Patients Awaiting Lung Transplantation*. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:833-839.
51. Engelke C, Prokop C, Schirg E, Freiherst J, Grubnic S, Prokop M. *High-resolution CT and CT Angiography of Peripheral Pulmonary Vascular Disorders*. *Radiographics* 2002;22:739-764.
52. 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*. *Chest* 1998;113:1250-1256.
53. Resten A, Maitre S, Humbert M, Sitbon O, Capron F, Simoneau G, et al. *Pulmonary Arterial Hypertension: Thin-section CT Predictors of Epoprostenol Therapy Failure*. *Radiology* 2002;222:782-788.
54. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. *Clinical Correlates and Prognostic Significance of Six Minute Walk Test in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. Comparison with*

- Cardiopulmonary Exercise Testing*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:487-492.
55. **Timmer SJ, Karamzadeh AM, Yung GL, Kriett J, Jamieson SW, Smith CM.** Predicting Survival of Lung Transplantation Candidates with Idiopathic Interstitial Pneumonia. Does PaO₂ Predict Survival? Chest 2002;122:779-784.
 56. **Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby T, Travis WD, Long Q, et al.** Prognostic Value of Desaturation During A Six Walk Minute Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. Am J Respir Crit Care Med. In press.
 57. **Agusti C, Xaubet A, Agusti AGM, Roca J, Ramirez J, Rodríguez-Roisin R.** Clinical and Functional Assessment of Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Results of a 3 Year Follow up. Eur Respir J 1994;7:643-650.
 58. **Rick C, Epler GR, Gaensler EA.** Exercise Alveolar-arterial Oxygen Pressure Difference in Interstitial Lung Disease. Chest 1984;85:69-74.
 59. **Gaensler EA, Carrington CB, Coutu RE, Fitzgerald MX.** Radiographic-physiologic, Pathologic Correlations in Interstitial Pneumonia. Prog Respir Res 1995;8:223-241.
 60. **Wells AU, King AD, Rubens MB, Cramer D, du Bois RM, Hansell DM.** Lone Cryptogenic Fibrosing Alveolitis: a Functional-morphologic Correlation Based on Extent of Disease on Thin-section TC. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1367-1375.
 61. WHO World conference on PPH in Evian, France 1998.
 62. **Agusti A, Rodríguez RR.** Effect of Pulmonary Hypertension on Gas Exchange. Eur Respir J 1993;6:1371-7.
 63. **Weitzemblem E, Sautegau A, Ehrhart M.** Long Term Oxygen Therapy can Reverse the Progression of Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am Rev Respir Dis 1985;131:493-498.
 64. **ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing.** Am J Respir Crit Care Med 2003;167:211-277.
 65. **Dunn TL, Watters LC, Hendrix C, Schwarz MI, King TE.** Gas Exchange at a Given Degree of Volume Restriction is Different in Sarcoidosis and Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Am J Med 1988;85:221-224.
 66. **Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cailles JB, Black CM, du Bois RM.** Functional Impairment in Lone Cryptogenic Fibrosing Alveolitis and Fibrosing Alveolitis Associated with Systemic Sclerosis: a Comparison. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1657-1664.
 67. **Clark M, Cooper B, Singh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R.** A Survey of Nocturnal Hypoxaemia and Health Related Quality of Life in Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis. Thorax 2001;56:482-486.
 68. **Olschewski H, Seeger W.** The therapy of severe pulmonary hypertension. In: UNI-MED Verlag AG. Pulmonary Hypertension. Bremen, Germany: International Medical Publishers, 2002:74-86.
 69. **Pietra GG, Edwards WD, Kay JM, Rich S, Kernis J, Schloo B.** Primary Pulmonary Hypertension. A Qualitative and Quantitative Study of Pulmonary Blood Vessels from 58 Patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute. Primary Pulmonary Hypertension Registry. Circulation 1989;80:1198-1206.
 70. **Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL.** Primary Pulmonary Hypertension: Natural History and the Importance of Thrombosis. Circulation 1984;70:580-587.
 71. **Ogata M, Ohe M, Shirato K, Takishima T.** Effects of a Combination Therapy of Anticoagulant and Vasodilator on the Long Term Prognosis of Primary Pulmonary Hypertension. Jpn Circ J 1993;57:63-69.
 72. **Badesch D, Tapson V, McGoon M, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al.** Continuous Intravenous Epoprostenol for Pulmonary Hypertension due to the Scleroderma Spectrum of Disease. A Randomized Controlled Trial. Ann Intern Med 2000; 132:425-434.
 73. **Tso E, Rafanan A, Hague K.** Epoprostenol Therapy for Pulmonary Hypertension in Sarcoidosis. Chest 2000;118:1145-1165.
 74. **Galié N, Manes A, Branzi A.** The New Clinical Trials on Pharmacological Treatment in Pulmonary Arterial Hypertension. Eur Respir J 2002;20:1037-1049.
 75. **Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, et al.** Inhaled Prostacyclin and Iloprost in Severe Pulmonary Hypertension Secondary to Lung Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:600-607.
 76. **Moloney ED, Daly A, Kirwan M, Anthony N, Corris PA, Egan JJ.** Inhaled Iloprost as a Bridge to Transplant in Patients with Pulmonary Fibrosis and Secondary Pulmonary Hypertension. J Heart Lung Transplant 2003;22:194S.
 77. **Warren JB, Higenbottam T.** Caution with Use of Inhaled Nitric Oxide. Lancet 1996;348:629-630.
 78. **Riley M, Pórszász J, Miranda J, Engelen M, Brundage B, Wasserman K.** Exhaled Nitric Oxide During Exercise in Primary Pulmonary Hypertension and Pulmonary Fibrosis. Chest 1997;111:44-50.
 79. **Channick RN, Hoch RC, Newhart JW, Johnson FW, Smith CM.** Improvement in Pulmonary Hypertension and Hypoxemia during Nitric Oxide Inhalation in a Patient with End-stage Pulmonary Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:811-814.
 80. **Yung GL, Kriett JM, Jamieson SW, Johnson FW, Newhart J, Kinninger K, et al.** Outpatient Inhaled Nitric Oxide in a Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis: a Bridge to Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2001;20:1224-1227.
 81. **Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, Houtchens J, Nelson D, Hills NS.** Vasoresponsiveness of Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. Chest 2001;120:866-872.
 82. **Yamakami T, Taguchi O, Gabazza EC, Yoshida M, Kobayashi T, Yasui H.** Arterial Endothelin-1 Level in Pulmonary Emphysema and Interstitial Lung Disease. Relation with Pulmonary Hypertension during Exercise. Eur Respir J 1997;10:2055-2060.
 83. **Channick R, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF.** Effects of the Dual Endothelin-receptor Antagonist Bosentan in Patients with Pulmonary Hypertension: a Randomized Placebo-Controlled Study. Lancet 2001;358:1119-1123.
 84. **Rubin L, Badesch D, Barst R, Galié N, Black C, Keogh A, et al.** Bosentan Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med 2002;346:896-903.

85. **Park S, Saleh D, Giaid A, Michel R.** *Increased Endothelin-1 in Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis and the Effect of an Endothelial Receptor Antagonist.* Am J Respir Crit Care Med 1997;156:600-608.
86. **Chen S, Chen Y, Meng Q, Durand J, Dicarlo V, Oparil S.** *Endothelin-receptor Antagonist Bosentan Prevents and Reverses Hypoxic Pulmonary Hypertension in Rats.* J Appl Physiol 1995;79:2122-2131.
87. **Giaid A, Michel R, Stewart D, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q.** *Expression of Endothelin-1 in Lungs of Patients with Cryptogenic Fibrosing Alveolitis.* Lancet 1995;341:1550-1554.
88. **Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S.** *Oral Sildenafil is an Effective Specific Pulmonary Vasodilator in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension.* Circulation 2002;105:2398-2403.
89. **Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, Schermuly R, Olschewski H, Weissmann N, et al.** *Sildenafil for Treatment of Lung Fibrosis and Pulmonary Hypertension: a Randomized Controlled Trial.* Lancet 2002;360:895-900.
90. **Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP.** *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation. Nineteenth Official Report 2002.* J Heart Lung Transplant 2002;21:950-970.
91. **Hayden AM, Robert RC, Kriett JM, Smith CM, Nicholson K, Jamieson SW.** *Primary Diagnosis Predicts Prognosis of Lung Transplant Candidates.* Transplantation 1993;55:1048-1050.
92. **Turner Warwick M, Burrows B, Johnson A.** *Cryptogenic Fibrosing Alveolitis: Clinical Features and their Influence on Survival.* Thorax 1980;35:171-180.
93. **Doig JC, Corris PA, Hilton CJ, Dark JH, Bexton RS.** *Effect of Single Lung Transplantation on Pulmonary Hypertension in Patients with end Stage Fibrosing Lung Disease.* Br Heart J 1991;66:431-443.

Correspondencia:

Pablo Curbelo, MD
Orinoco 4932/401.
Montevideo, Uruguay.
E-mail curbeli@adinet.com.uy

