

## Test de reactividad vascular pulmonar

Julio César Robledo Pascual,<sup>1</sup> María de Jesús R Rosas Romero,<sup>2</sup> Ricardo Campos Cerda,<sup>3</sup>  
Jaime Eduardo Morales Blanhir<sup>4</sup>

**RESUMEN.** La hipertensión arterial pulmonar se define como la presencia de presión pulmonar media > 25 mmHg en reposo o 30 mmHg durante el ejercicio. El incremento de la presión pulmonar puede ser el resultado de la elevación en la resistencia vascular pulmonar o del flujo sanguíneo pulmonar; sin embargo, aún teniendo un incremento muy significativo en el flujo sanguíneo pulmonar rara vez produce una elevación grave de la presión pulmonar a menos que coexistan cambios patológicos vasculares. El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro y debe realizarse en todos aquellos pacientes que se están estudiando por hipertensión arterial pulmonar, no sólo confirma la presencia de la enfermedad, sino también es útil en el diagnóstico diferencial, evalúa la severidad de la hipertensión y sobre todo es posible determinar un factor pronóstico a través de la respuesta que se obtiene durante la administración de vasodilatadores. Los vasodilatadores que en la actualidad se utilizan durante la prueba de reactividad vascular pulmonar son adenosina, prostaciclina o análogos y óxido nítrico. Los pacientes considerados con respuesta son aquellos en los cuales hay una disminución en la presión pulmonar media  $\leq 40$  mmHg, o cuando menos del 10% de la misma; la prueba es útil para justificar el efecto benéfico de bloqueadores de canales de calcio por tiempo prolongado.

**Palabras clave:** Cateterismo cardiaco derecho, respuesta vascular pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, presión media pulmonar, presión diastólica final del ventrículo derecho.

**ABSTRACT.** Pulmonary arterial hypertension is defined as a mean pulmonary pressure > 25 mmHg at rest or 30 mmHg during exercise. Increase in pulmonary pressure is resulted from elevated pulmonary vascular resistance of pulmonary blood flow; however, even with significance elevated pulmonary blood flow occasionally develops severe elevation in pulmonary pressure, at least exist pathologic vascular changes. Right heart catheterization must be performed in all patients studied for pulmonary arterial hypertension; it confirms diagnosis, is useful in differential diagnosis, in evaluation of hypertension severity and permits to determine prognosis during the response to vasodilator drugs administration. Actually, vasodilator drugs used during vascular pulmonary reactivity test are adenosine, prostacyclin and analogs, and nitric oxide, patients considered responders are those with a decrease  $\leq 40$  mmHg in mean pulmonary pressure. The utility of the test is to justify long term treatment with calcium channel blockers.

**Key words:** Right heart catheterization, pulmonary vascular response, pulmonary artery hypertension, mean pulmonary pressure.

### INTRODUCCIÓN

Los procesos responsables del desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HAP) son varios y con múltiples factores de riesgo. Cuando existe sólo vasoconstricción pulmonar, el tratamiento dirigido revierte el efecto; por

otro lado, cuando presentan alteraciones estructurales u obstrucción del lecho vascular pulmonar, la HAP es totalmente irreversible. Con frecuencia se asocia con otras entidades que cursan con incremento en la resistencia vascular pulmonar, por lo que el diagnóstico diferencial juega un papel importante.

Después de identificar los pacientes con alta sospecha del diagnóstico de HAP durante la evaluación inicial (electrocardiograma, radiografía de tórax y ecocardiografía), debe realizarse cateterismo cardiaco derecho (CCD) para corroborar el diagnóstico.

Además de caracterizar el patrón hemodinámico, el CCD está diseñado para determinar la influencia de la enfermedad cardiovascular izquierda sobre la presión pulmonar (HAP poscapilar), detectar la presencia de cortocircuitos de izquierda a derecha o estados hiperflujo vascular pulmonar, cortocircuitos de derecha a izquierda, grado de vasorreactividad pulmonar para garantizar

<sup>1</sup> Jefe Departamento Neumología, SSA, Villahermosa Tabasco.

<sup>2</sup> Co-Investigador en Cardioneumología  
Departamento Neumología, INNSZ.

<sup>3</sup> Residente de Cardioneumología. Departamento Neumología, INNSZ.

<sup>4</sup> Profesor Titular del Curso Cardioneumología. Departamento Neumología, INNSZ.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Julio César Robledo Pascual. Hospital Dr. Juan Graham Casasús, SSA. Carretera La Isla s/n, Ria. Miguel Hidalgo, Villahermosa Tabasco.

el inicio de terapia a largo plazo con vasodilatadores, y finalmente para evaluar paciente-candidatos para trasplante de corazón, pulmón o ambos.

El test de reactividad vascular pulmonar (TRVP) se realiza con la administración de oxígeno suplementario para determinar el efecto de la hipoxia sobre la respuesta vascular pulmonar y posteriormente se utilizan vasodilatadores específicos. El óxido nítrico (NO) es hasta el momento, el agente más seguro y utilizado especialmente en Europa y Estados Unidos; en México, el agente más utilizado es la infusión de adenosina.

El CCD requiere utilizar una técnica estandarizada, y que se realice por personal con experiencia en el estudio de la vasculatura pulmonar. Este procedimiento no está exento de complicaciones, como bradicardia, hipotensión, hipovolemia, muerte súbita, entre otros. La preparación apropiada del paciente previo al estudio disminuye estos riesgos e incrementa la probabilidad de obtener buenos resultados.

## HISTORIA

El CCD se realizó en forma inicial como un método para determinar presión auricular (PAD) y ventricular derecha, así como la presión y contenido sanguíneo de oxígeno. Cournand et al, en 1941 reportaron los primeros casos de cateterismo auricular derecho en humanos; posteriormente, Dexter et al y Vandam et al en 1947 y 1948 respectivamente realizaron las primeras determinaciones de alteraciones en el contenido de oxígeno en pacientes con cardiopatías congénitas.<sup>1</sup>

Word et al en 1950, definieron 6 casos de HAP, durante el estudio por CCD por sospecha clínica de cardiopatías congénitas Dresdale et al, describieron 3 casos de mujeres jóvenes con HAP de posible origen primario, donde postularon la presencia de HAP como el origen de los cambios ventriculares derechos y elevación de la presión pulmonar media (PAPm). En Europa durante la década de 1960, aumentó el número de casos con hipertensión pulmonar secundario al uso de supresores del apetito, incrementándose así, el estudio de la HAP y su comportamiento hemodinámico.<sup>2</sup>

La evaluación de la respuesta vascular inició durante la década de 1970. Kronenberg et al en 1975 publicaron los efectos de nifedipina sobre la circulación pulmonar en modelos animales, Daoud reportó en 1978 los efectos de la administración de isoproterenol sobre la reactividad vascular pulmonar. Posteriormente, Lupi y Sandoval describieron los efectos hemodinámicos de isoproterenol, hidralazina y nifedipina en pacientes con *cor pulmonale* y/o HAP.<sup>3-5</sup>

Pearl et al observaron los cambios hemodinámicos producidos por nitroglicerina en pacientes con HAP. Los efectos de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) sobre la vasculatura pulmonar

fueron descritos por Rubin et al en 1982, y posteriormente con iloprost entre 1988-1994.<sup>6</sup> Leier et al describieron el efecto hemodinámico pulmonar del nitroprusiato de sodio. Al principio de la década de 1990, se reportaron los efectos selectivos del NO sobre la vasculatura pulmonar, Michelakis et al reportaron en 2002, efectos similares con sildenafil, inhibidor de fosfodiesterasa 5 que incrementa los niveles de NO a nivel vascular pulmonar.<sup>6-10</sup>

## PROCEDIMIENTO

### a. Indicaciones

El CCD es el estudio de confirmación diagnóstica en todo paciente con sospecha de HAP.<sup>11</sup> El CCD es un estudio invasivo, lo suficientemente completo a través del cual se puede investigar acerca de algunas causas cardiacas congénitas durante el trayecto del catéter y la carrera oximétrica, también se puede evaluar la gravedad de la hipertensión y su repercusión sobre la función ventricular derecha durante la tensiometría y mediciones del gasto cardiaco (GC), además tiene la posibilidad de llevar a cabo angiografía pulmonar en caso de que se requiera evaluar alguna alteración en la anatomía vascular pulmonar y esté orientado a descartar algunas causas asociadas con tromboembolia pulmonar (TEP).<sup>12</sup>

### b. Evaluación previa

Como todo procedimiento invasivo, debe realizarse una evaluación clínica previa para detectar factores de alto riesgo asociados al mismo. Es necesario contar con escrutinio de la coagulación (cuenta plaquetaria, tiempos de coagulación, INR), para evitar el riesgo de sangrado, especialmente en pacientes con terapia anticoagulante. El estudio electrocardiográfico y la ecocardiografía permiten determinar la coexistencia de cardiopatía isquémica o enfermedad valvular cardiaca. En centros donde no se realice de forma rutinaria la angiografía durante el estudio, deberá determinarse con anterioridad la presencia de enfermedad intravascular pulmonar.

Es recomendable no utilizar de rutina medicamentos para la sedación del paciente, ya que la mayoría de ellos produce cambios hemodinámicos sistémicos, que pueden aumentar el efecto vasodilatador de los medicamentos utilizados durante el procedimiento. En caso de ser necesario, midazolam es una buena opción.

### c. Contraindicaciones y precauciones

El CCD está contraindicado en pacientes con inestabilidad hemodinámica, ya que el procedimiento puede agravar esta condición. Esta contraindicado cuando coexis-

ten problemas de la coagulación, o en aquellas situaciones en las que no sea posible garantizar la oxigenación y ventilación del paciente (*Cuadro 1*).

La presencia de disfunción ventricular derecha (DVD), con presión ventricular al final de la diástole mayor de 20 mmHg se asocia con muerte súbita y arritmias letales; generalmente por la presencia de hipotensión y deterioro del gasto cardiaco durante el procedimiento.<sup>13,14</sup>

**d. Descripción de la maniobra**

Previo aseo exhaustivo de la zona y anestesia local, por medio de técnica del Seldinger, es recomendable realizar la punción por abordaje anterior de la vena yugular interna derecha la colocación del introductor venoso para la inserción del catéter de flotación. Se debe reconocer el borde medial del esternocleidomastoideo, posteriormente puncionar en forma lateral dirigido hacia el nivel inferior del cartílago tiroideo y pezón ipsilateral, avanzando aproximadamente 3 cm de profundidad. Se debe evitar la rotación de la cabeza mayor de 45°, así como la presión en arteria carótida ya que ambas incrementan el índice de falla. En algunos centros se realiza la punción venosa guiada por ultrasonido vascular cuando está disponible, y es preferible para disminuir el riesgo de punciones repetidas.

Cuando se utiliza el acceso venoso yugular interno anterior, es recomendable utilizar introductores venosos de 8 Fr y catéter de flotación con guía metálica tipo Swan Ganz

**Cuadro 1.** Contraindicaciones relativas del cateterismo cardiaco derecho.

**General**

- Inexperiencia del médico
- Coagulopatía
- Terapia con fibrinolíticos reciente
- Trombocitopenia grave
- Dificultad para identificar las marcas guía
- Infección en el sitio de entrada de la camisa introductor
- Paciente no cooperador

**Vena yugular interna**

- Trombosis de la vena cava superior
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica no estable
- Secreciones excesivas, traqueotomía

**Ventrículo derecho**

- Disfunción ventricular severa e inestabilidad hemodinámica
- D<sub>2</sub>VD > 20 mmHg
- Arritmias supraventriculares de reciente inicio

D2VD, presión telediastólica del ventrículo derecho

de 7.5 Fr, en el caso de catéter 8 Fr se prefiere utilizar introductor venoso de 9 Fr. En pacientes con presión ventricular derecha elevada, con frecuencia se dificulta el paso del catéter a la arteria pulmonar; ante dicha situación, se diseñaron catéteres de flotación, con un lumen para guía metálica que le permite permanecer en la arteria pulmonar durante el tiempo requerido del estudio hemodinámico.

Una vez colocado el catéter en la aurícula derecha (AD) y VD, se infla al balón distal para introducirse a la circulación pulmonar y determinar la presión de oclusión como reflejo de la presión auricular izquierda. Cuando la primera determinación de la presión de oclusión es normal, no es necesario volver a *encuñar* el catéter durante el estudio de reactividad vascular pulmonar, ya que los pacientes con HAP precapilar no elevan la presión capilar pulmonar (PCP) cuando se utilizan fármacos vasodilatadores<sup>15</sup> (*Cuadros 2 y 3*).

La técnica recomendada para la realización del test de reactividad vascular pulmonar es la siguiente: una vez que las variables hemodinámicas se encuentran estables (basal), el fármaco elegido deberá de administrarse a dosis progresivas hasta que se obtengan los efectos benéficos previamente establecidos o la aparición de efectos colaterales; además de la monitorización de presiones pulmonar y sistémica, se deben obtener gasometrías para medir la saturación arterial de oxígeno y medir el GC (*Cuadro 4*).

Durante el procedimiento, cuando existe la sospecha de la existencia de cardiopatía congénita, se debe emplear fracción inspirada de oxígeno del 100% para demostrar la presencia de cortocircuitos, y con ello lograr un bloqueo completo del fenómeno de vasoconstricción pulmonar asociado a la hipoxemia. Sin embargo, algunos autores han utilizado fracciones inspiradas de oxígeno menores, con el objetivo de lograr una saturación ≥ 96%.<sup>16</sup>

**e. Complicaciones**

Las complicaciones con frecuencia se presentan en pacientes con HAP severa y GC con equilibrio frágil, ésta

**Cuadro 2.** Variables hemodinámicas y circulatorias.

Variable	Valores de referencia
Presión auricular derecha (PAD)	2-8 mmHg
Presión ventricular derecha (PVD)	16-24 mmHg
Presión sistólica pulmonar (PSP)	16-24 mmHg
Presión diastólica pulmonar (PDP)	5- 12 mmHg
Presión pulmonar media (PPM)	9-16 mmHg
Presión capilar pulmonar (PCP)	5-12 mmHg
Presión arterial sistólica (PAS)	100-130 mmHg
Presión arterial diastólica (PADs)	60-90 mmHg

es menor al 5% cuando se realiza por personal especializado en este grupo de pacientes. La complicación más frecuente es la presencia de arritmias de origen auricular o supraventricular, generadas por la guía de introducción del catéter al tocar las paredes cardiacas; es importante su rápida identificación ya que estos ritmos pueden disminuir al gasto cardiaco sistémico en pacientes con DVD.

Las reacciones vasovagales con bradicardia, así como los eventos de hipotensión durante la administración de medicamentos vasodilatadores durante el TRVP son de alto riesgo, ya que modifican el GC. El tratamiento farmacológico y la administración de volumen están dirigidos a disminuir la hipotensión sistémica.

Finalmente, es importante la vigilancia en los sitios de punción arterial y venosa, ya que hematomas de gran tamaño pueden desencadenar choque hipovolémico y descontrol hemodinámico.<sup>17</sup>

Dentro de las complicaciones graves que pueden presentarse durante el TRVP se encuentra el edema pulmonar, esto sugiere la presencia de enfermedad veno-oclusiva pulmonar o una hemangiomasia capilar pulmonar, por lo tanto, se considera una contraindicación para tratamiento crónico con vasodilatador.<sup>18</sup>

### f. Fármaco predictor de respuesta al tratamiento crónico

En la actualidad se emplean adenosina, epoprostenol y NO como medicamentos predictores de respuesta al tratamiento crónico con bloqueadores de canales de calcio. Morales-Blanchir et al evaluaron el valor predictivo positivo de la respuesta vasodilatadora comparando NO inhalado y epoprostenol en pacientes tratados a largo plazo con bloqueadores de canales de calcio vía oral, encontraron que el óxido nítrico mostró una mayor consistencia (curva ROC 0.83) dado que refleja mayores cambios en el tono vascular pulmonar. Sin embargo, sugerimos que en nuestro medio, una buena alternativa es la infusión de adenosina.<sup>10,16</sup>

### g. Utilidad clínica

Los pacientes que se benefician del tratamiento a largo plazo con bloqueadores de canales de calcio pueden ser identificados durante el reto agudo con vasodilatador en donde hubo una disminución en mPAP de al menos 10 mmHg, alcanzado hasta una PAPm d» 40 mmHg acompañado o no de incremento en el GC. La respuesta completa a vasodilatador sólo se encuentra en un 10% de los

**Cuadro 3.** Fórmulas para el cálculo de variables hemodinámicas.

Variable	Valores de referencia	Fórmula
Gasto cardiaco (GC)	4-6 L/min	Consumo de O <sub>2</sub> (estimado o medido)/(contenido arterial de O <sub>2</sub> -contenido de sangre venosa mezclada de O <sub>2</sub> )
Resistencia vascular pulmonar (RVP)	24-130 dinas s/cm <sup>5</sup>	(PAM-POAP)/GC
Transporte sistémico de O <sub>2</sub>	800-1,200 mL/min	(CaO <sub>2</sub> ) (GC)

PAM, presión arterial media, POAP, presión de oclusión de arteria pulmonar; CaO<sub>2</sub>, contenido arterial de oxígeno

**Cuadro 4.** Pasos a realizar durante el cateterismo cardiaco derecho y test de reactividad vascular pulmonar.

Maniobra	Utilidad de la maniobra
Trayecto y recorrido del catéter por fluoroscopia	Detección de cardiopatías congénitas
Carrera oximétrica	Búsqueda de salto oximétrico, para la detección de cardiopatía
Tensiometría, medición de gasto cardiaco	Medición de presiones en cavidades y búsqueda de variables pronósticas (AD, D <sub>2</sub> VD, mPAP, RVP), GC
En reposo y ejercicio	Evaluar el efecto de la hipoxemia sobre la vasculatura pulmonar
Tensiometría durante administración de oxígeno al 100%	Búsqueda de la reactividad vascular a fármacos de acción corta y búsqueda de los pacientes respondedores
Test de reactividad vascular pulmonar	Evaluar defectos anatómicos como son los de la TEP crónica no resuelta
Angiografía pulmonar	

AD, aurícula derecha; D<sub>2</sub>VD, presión telediastólica del ventrículo derecho, mPAP, presión media de la arteria pulmonar; RVP, resistencia vascular pulmonar; GC, gasto cardiaco; TEP, tromboembolismo pulmonar

pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) y rara vez en otras formas de HAP.<sup>11,19</sup>

**h. Seguimiento y vigilancia del pacientes posterior al cateterismo**

Después del estudio hemodinámico, los pacientes estables permanecen en un área de estancia corta para su egreso posterior. Pacientes a los que se realizó punción femoral, es necesario vigilancia del sitio de punción en posición supino al menos una hora después de retirado el introductor venoso.

**TEST DE REACTIVIDAD VASCULAR PULMONAR**

El TRVP con vasodilatador, conocido como el reto con vasodilatador, se debe llevar a cabo como parte del estudio en el diagnóstico de HAP; es una maniobra farmacológica controlada en donde se pueden explorar uno o varios fármacos de efecto agudo y poder a través de ella tener la posibilidad de predecir el efecto terapéutico con fármacos orales y por tiempo prolongado.<sup>17,18</sup>

Durante el procedimiento, existe la ventaja que en caso de presentarse un efecto adverso del fármaco éste puede revertirse al suspenderse la infusión debido a la corta vida media de cada uno de ellos. Los efectos colaterales deben vigilarse porque su aparición pueden dar lugar a complicaciones graves que ponen en peligro la vida del paciente, dado que el paciente con hipertensión pulmo-

nar es tan frágil; una recomendación hecha por los expertos es que cuando se detecte una presión diastólica final del ventrículo derecho (PDFVD) > 15-20 mmHg debe suspender el estudio por este riesgo señalado. Se han explorado muchos fármacos por ej. isoproterenol,<sup>3,14</sup> posteriormente hidralazina,<sup>4,20</sup> nifedipina,<sup>21</sup> adenosina;<sup>22</sup> en el momento actual los más frecuentemente utilizados son: adenosina, prostaciclina, NO, iloprost y sildenafil<sup>10,18,23,24</sup> (Cuadro 5).

*Definición de respuesta*

Como toda maniobra farmacológica, debe cumplir una serie de requisitos para que la prueba sea lo más confiable y no intervengan factores de confusión (respiraciones profundas, sedación, personal médico). Es bien sabido que existen variaciones espontáneas de la presión pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar (RVP), por tal modo, se determinó un punto de corte que elimina ese porcentaje de variabilidad que permite ver el efecto farmacológico atribuible a la maniobra experimental.

Con el transcurso de los años, se han utilizado diferentes definiciones para considerar respuesta al fármaco, esto dificulta evaluar sistemáticamente los ensayos clínicos por lo heterogéneo las definiciones operativas, y por lo mismo es motivo de controversia. Recientemente la Sociedad Europea de Cardiología definió la respuesta aguda positiva en pacientes con HAPI como la disminución de la mPAP al menos de 10 mmHg hasta llevar la

**Cuadro 5.** Dosis utilizadas de los fármacos durante el reto con vasodilatador.

Fármaco	Vía de administración	Dosis	Efecto colateral
Acetilcolina	Intravenosa	1 mg/min dosis máxima 10 mg/min	
Isoproterenol	Intravenosa	3 a 5 µg en un minuto, infusión en tronco de la arteria pulmonar	Hipotensión, náusea, taquicardia
Nifedipina	Sublingual	10 – 20 mg dosis única, con respuesta a los 15, 30 y 45 minutos después de administración	Taquicardia, hipotensión
Hidralazina	intravenosa	0.33 mg/kg en un lapso de 3 minutos, infusión tronco de la arteria pulmonar	Taquicardia, hipotensión
Nitroglicerina	Intravenosa	5-10 µg/min, con incremento gradual cada 10 min	Taquicardia, hipotensión
Nitroprusiato	Intravenosa	0.1 µg/kg/min con incrementos de 0.2 µg/kg/min	Taquicardia, hipotensión
Adenosina	Intravenosa	Inicio 50 µg /kg/min con incrementos de 50 µg cada 2-5 min hasta una dosis máxima de 500 µg/kg/min	Cefalea, náusea, dolor torácico, mareo, hormigueo
Prostaciclina (epoprostenol)	Intravenosa	2 ng/kg/min con incremento gradual de 2 ng/kg/min cada 2-15 minutos, con dosis promedio de 8 ng/kg/min	Cefalea, eritema facial, náusea, vómito, hipotensión
Iloprost	inhalada	2.5 µg-50 µg	Cefalea, eritema facial, náusea, vómito, hipotensión
Óxido nítrico	Inhalada	10, 20, 30, 40 ppm	Cefalea, náusea, hipotensión



mPAP a un valor absoluto de 40 mmHg, acompañado o no de incremento en el GC;<sup>17,25</sup> sin embargo, debe aclararse que la definición precisa de una respuesta aguda completa es, hoy día, algo controversial.<sup>26</sup>

### *Oxígeno suplementario*

Durante la carrera oximétrica, se debe utilizar oxígeno suplementario al 100% durante 10 minutos, y posteriormente realizar nueva determinación de gases y consumo de oxígeno, a nivel del mar la PaO<sub>2</sub> debe superar 400 mmHg, en caso contrario se considera la existencia de cortocircuito de derecha a izquierda.

Durante el test de reactividad vascular pulmonar, tomando en consideración que el oxígeno es una droga, su principal objetivo es inhibir el efecto vasoconstrictor inducido por la disminución de la presión alveolar de oxígeno; se recomienda obtener valores basales con fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) al 21% y posteriormente utilizar oxígeno al 100%, sin embargo, existen grupos que utilizan la cantidad necesaria para mantener una saturación > 93 a 96% durante el TRVP.<sup>15</sup>

Cuando se realiza la carrera oximétrica o determinación de valores de contenido y saturación de O<sub>2</sub>, se deben recolectar muestras de los siguientes sitios: vena cava superior en su parte alta y baja, aurícula derecha en sus tres porciones (superior, media e inferior), vena cava inferior (porción superior e inferior), aurícula izquierda cuando es posible por medio de foramen oval patente, ventrículo derecho, arteria pulmonar principal, rama derecha e izquierda de arteria pulmonar, y finalmente de aorta (por medio de oximetría de pulso). Se considera como prueba positiva cuando existe un salto oximétrico  $\geq$  5-7% en la saturación de O<sub>2</sub> entre cada sitio evaluado.

### *Antagonistas de canales de calcio*

Los antagonistas de los canales de calcio mostraron efecto vasodilatador pulmonar y sistémico en pacientes con HAP en quienes se realizó CCD y TRVP, disminuye la RVP hasta en 72% de pacientes con HAPI, sin embargo, también disminuyen hasta en 30% la presión arterial sistémica. Los medicamentos utilizados son nifedipina (10-20 mg) por vía sublingual, o diltiazem 60 mg en dosis única, se valora la respuesta a los 15, 30, y 45 minutos después.<sup>17,27,28</sup>

Seoane y Beltran demostraron el efecto del nifedipino en la reducción de la RVP en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con mejoría en el GC, pero sin modificar la mPAP, además en pacientes con respuesta durante la prueba, la utilización de nifedipino o hidralazina incrementó la supervivencia a 5 años, resultados similares observaron Rich et al quienes también utilizaron nifedipina durante el TRVP.<sup>5,29</sup>

A pesar de los resultados anteriores, en la actualidad no se consideran como vasodilatadores de primera línea por los efectos hemodinámicos sistémicos que ponen en riesgo al paciente, y deben ser considerados aquellos vasodilatadores con vida media corta y menor influencia sistémica.<sup>30-32</sup>

### *Adenosina*

Es un producto intermedio del metabolismo del trifosfato de adenosina (ATP), con vida media breve (menos de 5 segundos) y efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar comparable con prostaciclina. Se administra en forma intravenosa iniciando con una dosis de 50  $\mu$ g/kg/min con incremento de 50  $\mu$ g cada 2 minutos hasta una dosis máxima de 500  $\mu$ g/kg/min o la aparición de efectos colaterales como son hipotensión, cefalea, palpitaciones, y opresión torácica; su vida media corta lo hace un fármaco seguro. Los efectos secundarios descritos son broncoespasmo, rubor y está contraindicado si existen trastornos de la conducción aurículo-ventricular. En la actualidad se considera como de segunda línea, después de epoprostenol, iloprost y óxido nítrico.<sup>22,27,32-37</sup>

### *Prostaciclina y análogos*

La prostaciclina sintética o epoprostenol es un derivado prostanoide, con efecto vasodilatador por medio de la unión a los receptores vasculares de prostaglandinas, incrementa el gasto cardiaco y actúa como antiagregante plaquetario. Los efectos sobre la vasculatura pulmonar son mayores que hidralazina, nifedipina, diltiazem y adenosina. Los efectos hemodinámicos más importantes son incremento de la frecuencia cardiaca (14%) y GC (47%), disminución de la mPAP (4%) y RVP (32%). La dosis de inicio es 2 ng/kg/min con incremento gradual de 2 ng/kg/min cada 2-15 minutos, con dosis promedio de 8 ng/kg/min. Los efectos secundarios más importantes incluyen eritema facial, cefalea, náusea, vómito e hipotensión sistémica. La respuesta durante el TRVP es predictiva a la observada durante terapia subsecuente con antagonistas de los canales de calcio.<sup>23,24,26,34,38-41</sup>

Iloprost, análogo de prostaciclina, ya sea por vía endovenosa o por inhalación produce una disminución en la mPAP y la RVP minutos después de su administración; incrementa los niveles de saturación de oxígeno y del GC. El perfil hemodinámico principal es decremento en las RVP con incremento del GC, sin estar asociado al efecto barorreflejo que se presenta con la prostaciclina endovenosa. Se comparó el efecto de iloprost con prostaciclina, NO, con resultados hemodinámicos similares, ligeramente mayores que NO. La dosis utilizadas varían desde 2.5  $\mu$ g a 50  $\mu$ g inhalado, y 0.5–2.0 ng/kg /minuto

por vía endovenosa. Los efectos secundarios son similares a los observados con epoprostenol.<sup>8,42-47</sup>

### Óxido nítrico

El NO es producido por el endotelio vascular pulmonar a partir de la L-arginina, su efecto de relajación es a través de GMPc. Es el más seguro de los vasodilatadores de acción rápida, ya que se inactiva por la hemoglobina de los capilares pulmonares y por lo tanto tiene mínimo efecto sobre la circulación sistémica. Se administra por vía inhalada, dosis que varía de 10 hasta 80 partes por millón (ppm) durante 10 minutos con incremento de la dosis cada 10 minutos, siendo la cantidad promedio 30 ppm. La respuesta aguda en pacientes con HAPI predice el comportamiento hemodinámico durante el tratamiento con bloqueadores de canales de calcio, y en pacientes con HAP asociada circulación pulmonar persistente del neonato.<sup>16,48-51</sup>

### CONCLUSIONES

El CCD debe realizarse en todo paciente con HAP observada durante la evaluación de escrutinio. Ofrece una idea completa sobre la etiología, dirige el tratamiento, proporciona información pronóstica y supervivencia. Los procedimientos invasivos en pacientes con HAP grave se asocian con incremento de la morbilidad, lo que hace necesario la preparación de los pacientes candidatos al mismo. Con base en ensayos clínicos, guías de diagnóstico y tratamiento, podemos concluir los siguientes puntos.

Pacientes con HAPI debe realizarse el TRVP utilizando un medicamento de acción corta, tales como epoprostenol intravenoso, adenosina, NO. Aquellos con HAP asociada a alguna enfermedad de base tales como escleroderma o cardiopatía congénita, también es recomendable llevar a cabo el TRVP.

A los pacientes que se les realiza un TRVP, debe llevarse a cabo por médico con experiencia en el manejo de enfermedades de la circulación pulmonar. Con diagnóstico de HAPI y ausencia de DVD, la respuesta favorable durante la prueba (disminución de al menos 10 mmHg o disminuir hasta 40 mmHg de la mPAP con o sin incremento del GC) permite considerar a un ensayo terapéutico con bloqueadores de canales de calcio.

En pacientes con HAP, el oxígeno suplementario se debe utilizar tanto como sea necesario para mantener saturación por oximetría de pulso > 90% en todo momento.

### REFERENCIAS

1. Griffith GC, Cosby RS, Levinson DC. Cardiac catheterization in adult congenital disease. A preliminary report. *Calif Med* 1950; 72: 431-41.

2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-25.
3. Lupi E, Bialostozky D, Sobrino A. The role of isoproterenol in pulmonary artery hypertension of unknown etiology (primary): short and long term evaluation. *Chest* 1981; 79: 292-6.
4. Lupi E, Sandoval J, Seoane M, Bialostozky D. The role of hydralazina therapy for pulmonary arterial hypertension of unknown cause. *Circulation* 1982; 65: 645-50.
5. Seoane M, Vallejo J, Sandoval J, Lupi E. Efectos de la nifedipina en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica inestable. *Arch Inst Cardiol Mex* 1986; 56: 109-16.
6. Pearl R, Rosenthal MH, Schroeder JS, Ashton JP. Acute hemodynamic effects of nitroglycerin in pulmonary hypertension. *Ann Int Med* 1983; 99: 9-13.
7. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT. Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. *Circulation* 1982; 66: 334-8.
8. Groves BM, Badesh DB, Donellan K. Acute hemodynamic effects of iloprost in primary (unexplained) pulmonary hypertension. *Semin Resp Crit Care Med* 1994; 15: 230-7.
9. Leier C, Bambach D, Thompson M, Cattaneo S, Goldberg R, Unverferth D. Central and regional hemodynamic effects of intravenous isosorbide dinitrate, nitroglycerin and nitroprusside in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 48: 1115-23.
10. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. Comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2398-2403.
11. Rubin L, Badesh D. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2005; 143: 282-92.
12. Cánova JO, Osses JM. Diagnóstico de la hipertensión pulmonar primaria. *Arch Bronconeumol* 2002; 38: s16-s23.
13. Sznajder JI, Zveibel FR, Bitterman H. Central venous catheterization. Failure and complications rates by three percutaneous approaches. *Arch Inter Med* 1986; 146: 259-64.
14. Guillintina P, Peterson KL, Yehuda O. Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol Clin* 2004; 22: 401-15.
15. Groves B, Badesh D. Cardiac catheterization of patients with pulmonary hypertension. In: Peacock A, Rubin L. *Pulmonary Circulation*, Chapman and Hall Medical Edit 2004; 212-32.
16. Morales-Blanchir JE, Santos S, de Jover L, Sala E, Pare C, Roca J, Rodríguez- Roisin R, Barberà JA. Clinical value of vasodilator test with inhaled nitric oxide for predicting long-term response to oral vasodilators in pulmonary hypertension. *Respir Med* 2004; 98: 225-34.
17. Galiè N, Ussia G, Pasarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic test in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: 55a-62a.
18. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Gaine S. Diagnosis and differential Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 40S-7S.

19. Mc Laughlin V, Presberg WK, Doyle R, Ahearn G. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 78S-92S.
20. Lupi E, Seoane M, Sandoval J, Gómez A. Hemodynamic effect of hydralazine in interstitial lung disease patients with *cor pulmonale*. Immediate and short-term evaluation at rest and during exercise. Chest 1985; 87: 564-73.
21. Sandoval J, Bauerle Otto, Palomar A, Gómez Arturo, Martínez-Guerra ML. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation. Circulation 1994; 89: 1733-44.
22. Sandoval J, Suárez J, López ES, Robledo PJ. Utilidad de la adenosina para identificar respuesta vasodilatadora pulmonar en hipertensión arterial pulmonar primaria. Arch Inst Cardiol Mex 1995; 65: s203.
23. McGoodon Michael D. The assessment of pulmonary Hypertension. Clinics in Chest Medicine 2001; 22: 504-5.
24. Kneussi MP, Lang IM, Brenot FP. Medical management of primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1996; 9: 2401-9.
25. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin L. Comparative analysis of clinical Trials, and Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 81S-88S.
26. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2004; 126: 35S-62S.
27. Inbar S, Schrader B, Kaufmann E, Vestal R, Rich S. Effects of adenosine in combination with calcium channel blockers in patients with primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 413-8.
28. Lupi E, Seoane M, Sandoval J, Martínez W. La hidralazina y el transporte de oxígeno en la neumopatía intersticial y obstructiva pulmonar crónica. Arch Inst Cardiol Mex 1987; 57: 357-61.
29. Beltran M, Sandoval J, Seoane M, Lupi E. Diez años de experiencia con el uso de vasodilatadores en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria (1977-87). Arch Inst Cardiol Mex 1988; 58: 281-91.
30. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004; 351: 1425-36.
31. Sitbon O, Humbert M, Jagot JL, Taravella O, Fartoukh M, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 1998; 12: 265-70.
32. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, loos V, Hamid A, Provencher S, Garcia G, Parent F, Hervé P, Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005; 111: 3105-11.
33. Schrader BJ, Inbar S, Kaufmann L, Rich Stuart. Comparison of the Effects of adenosine and nifedipina in pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 1992; 19: 1060-4.
34. Nootens M, Schrader B, Kauffman E, Rich S. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. Chest 1995; 107: 54-7.
35. Reeves J, Groves B, Weir EK. Adenosine and selective reduction of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. Circulation 1991; 84: 1437-9.
36. Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, Morgan CJ, Barnes PJ, Evans TW. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. Circulation 1991; 84: 1145-49.
37. Haywood GA, Sneddon JF, Bashir Y, Jenninson SH, Gray HH, McKenna WJ. Adenosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure. A good test but a poor therapy. Circulation 1992; 86: 896-902.
38. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, et al. Prostacyclin induced acute pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. Circulation 1982; 66: 334-8.
39. Groves BM, Rubin LJ, Frosolono MF, et al. A comparison of the hemodynamic effects of prostacyclin and hydralazine in primary pulmonary hypertension. Am Heart J 1985; 110: 1200-4.
40. Barst RJ, Rubin L, Long WA, et al for 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.
41. Badesh DB, Tapson VF, McGoan MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. Ann Int Med 2000; 132: 425-34.
42. Olschewsky H, Walrath D, Schermuly R, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Int Med 1996; 124: 820-4.
43. Hoeper MM, Olschewsky H, Ghofrani HA, et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 179-82.
44. Opitz CF, Wensel R, Bettmann M, et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. European Heart Journal 2003; 24: 356-65.
45. Fruhwald F, Kjellstro B, Perthold W, et al. Continuous hemodynamic monitoring in pulmonary hypertensive patients treated with inhaled iloprost Chest 2003; 124: 351-59.
46. Wensel R, Opitz F, Ewert R, et al. Effects of iloprost inhalation on exercise capacity and ventilatory efficiency in patients with primary pulmonary hypertension. Circulation. 2000; 101: 2388-92.
47. Blumberg F, Riegger G, Pfeifer M. Hemodynamic effects of aerosolized iloprost in pulmonary hypertension at rest and during exercise. Chest 2002; 121: 1566-71.
48. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilation in pulmonary hypertension. Lancet 1991; 338: 1173-4.
49. Ricciardi MJ, Knigh BP, Martínez FJ. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension. A safe and effective agent for predicting response to nifedipine. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 1068-73.
50. Krasuski RA, Wang A, Harrison JK, Tapson VF, Bashore TM. The response to inhaled nitric oxide in patients with pulmonary artery hypertension is not masked by baseline vasodilator use. Am Heart J 2005; 150: 725-8.
51. Williamson DJ, Hayward C, Macdonald PS. Acute Hemodynamic responses to inhaled nitric oxide in patients with limited scleroderma and isolated pulmonary hypertension. Circulation 1996; 94: 477-82.