

Tratamiento no farmacológico de la hipertensión arterial pulmonar. Alternativas de intervencionismo y cirugía

Julio Sandoval Zárate,¹ Arturo Carrillo,¹ Julio Córdova,¹
María Luisa Martínez Guerra¹

RESUMEN. La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad incapacitante, progresiva y hasta ahora incurable. No hay duda que el tratamiento farmacológico ha modificado de manera favorable la calidad de vida y posiblemente la supervivencia (SV) de los enfermos. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento médico ni tampoco existe disponibilidad universal de los fármacos empleados. Para los enfermos refractarios al tratamiento farmacológico existen dos alternativas: la septostomía auricular (SA) y el trasplante pulmonar (TP) y cardiopulmonar (TCP).

La SA es un procedimiento intervencionista paliativo que descomprime las cavidades derechas del corazón y aumenta el gasto cardíaco de los pacientes a través de la creación de un cortocircuito (shunt) interauricular. Produce una disminución de la saturación de oxígeno que es compensada por el incremento del transporte de oxígeno. Aunque no existen estudios clínicos controlados, el procedimiento mejora la calidad de vida y posiblemente la SV de los pacientes con falla ventricular derecha refractaria a tratamiento médico. La SA se ha utilizado también como puente para trasplante. El procedimiento, no exento de riesgo, debe realizarse en centros especializados.

El TP y TCP representan en la actualidad la última opción en el tratamiento de la HAP. Las indicaciones y el tiempo óptimo para realizarlo son decisiones ahora más complejas ante el relativo éxito del tratamiento médico. La supervivencia pos TP está limitada por el rechazo tardío en la forma de bronquiolitis obliterante, sin embargo, en los que sobreviven, la mejoría en calidad de vida puede ser extraordinaria.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar, septostomía auricular, trasplante pulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a progressive and fatal disease for which there is no cure. The current pharmacological treatment has improved the quality of life (QOL) and possibly the survival (SV) of PAH patients. However, not all patients respond and there is no worldwide availability for this treatment. For patients who are refractory to pharmacological treatment there are two more options available: atrial septostomy (AS) and lung transplantation (LT).

Atrial septostomy is an interventional palliative procedure that improves cardiac output (CO) and decompresses right heart chambers through the creation of an Interatrial shunt. It causes a drop in arterial oxygen saturation which is compensated by the increase in CO. Although there are no controlled studies, the procedure has shown to improve QOL and possibly the SV of PAH patients with right ventricular failure. AS has also been used as a bridge to transplantation. AS should be only performed in specialized centers.

At present, LT represent the last option for treatment of PAH. Based on the relative success of medical treatment, indications and optimal timing for the procedure are now more complicated decisions. Long term SV after LT is limited mainly by chronic rejection, however, in those patients who survive the improvement in QOL could be extraordinary and superior to any other medical intervention.

Key words: Pulmonary arterial hypertension, atrial septostomy, lung transplantation.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad incapacitante, progresiva y fatal. En las dos últimas décadas han ocurrido avances importantes en el tratamiento farmacológico, avances que han derivado de un mejor conocimiento de la patobiología de la enfermedad. El estado actual del conocimiento de la patobiología y el tratamiento contemporáneo de la enfermedad han sido revisados en capítulos precedentes.

¹ Departamento de Cardioneumología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. México DF.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. Julio Sandoval Zárate. Departamento de Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano Núm. 1. Colonia Sección XVI, Tlalpan 14080. México DF. México. Correo electrónico: julio.sandoval@cardiologia.org.mx.

Es importante establecer que a pesar del indudable beneficio en cuanto a la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida logrado por el tratamiento farmacológico,^{1,2} el impacto real en la supervivencia es cuestionable. La mayoría de los pacientes con HAP aún progresan inexorablemente a insuficiencia cardíaca y eventualmente mueren.³

En los pacientes con HAP idiopática, la función del ventrículo derecho (VD) es crucial en la supervivencia.^{4,5} Los parámetros hemodinámicos que reflejan disfunción ventricular derecha (DVD) como el bajo gasto cardíaco (GC) y, en particular, el aumento de la presión auricular derecha (PAD) se asocian a un pobre pronóstico. Los marcadores clínicos de falla ventricular derecha (FVD) como la clase funcional IV, el síncope y los signos de congestión venosa sistémica (edema, ascitis, etc.) señalan también un pobre pronóstico.^{4,5} Recientemente, se ha establecido también el valor pronóstico de los marcadores bioquímicos de DVD e isquemia del VD.⁶ En esta comunicación revisaremos el papel de la septostomía auricular (SA) como una terapia intervencionista para el manejo de la FVD secundaria a HAP grave. Revisaremos también el papel del trasplante pulmonar (TP) y/o cardiopulmonar (TCP) en el tratamiento actual de la HAP.

SEPTOSTOMÍA AURICULAR

La SA representa una estrategia adicional en el tratamiento de la FVD en la HAP grave y varias razones justifican su uso: (1) El incuestionable impacto deletéreo de la FVD en la sobrevida de los pacientes, (2) La respuesta aún impredecible al tratamiento médico, (3) La disparidad en la disponibilidad de las nuevas intervenciones farmacológicas en el ámbito mundial y (4) El acceso limitado al trasplante pulmonar.

Historia

Austen y cols.⁷ en 1964, fueron los primeros en plantear y demostrar el potencial beneficio de la SA en el tratamiento de la HAP. El trabajo experimental de estos autores es extraordinario porque describe la mayor parte del conocimiento que tenemos de los cambios fisiológicos producidos por la SA. En modelos caninos de hipertensión ventricular derecha (HVD), tanto aguda como crónica, ellos mostraron que la creación de un defecto interauricular producía importantes cambios hemodinámicos benéficos y un efecto favorable en la sobrevida de los animales. Desde entonces, estos autores señalaron que la creación quirúrgica de una comunicación interauricular debería ser considerada en el tratamiento del paciente con HAP grave. Esta ciru-

gía nunca se llevó a cabo en parte porque, dos años más tarde, Rashkind y Miller⁸ describen la técnica de catéter-balón para la creación de un defecto auricular sin toracotomía. La técnica, indicada para aumentar el flujo pulmonar en niños con transposición de los grandes vasos o con atresia mitral y pulmonar, presentaba el problema de re-estenosis de la septostomía y, más importante, era difícil realizarla en pacientes mayores con septum engrosado. Para resolver este problema, Park y cols.⁹ describen en 1978 el uso de la septostomía con navaja para el mismo fin y la seguridad y la eficacia de este procedimiento queda demostrada en un estudio multicéntrico reportado en 1982.¹⁰ Contando con una técnica de intervencionismo aceptada para crear un defecto interauricular, el escenario estaba listo para intentar dicho procedimiento en el contexto de la HAP idiopática y un año más tarde, en 1983, Rich y Lam¹¹ son los primeros en realizarlo.

Fundamento

El uso de la SA en la HAP idiopática está sustentado precisamente en el hecho de que la sobrevida en la HAP está significativamente influenciada por el estado funcional del VD; la FVD y el síncope recurrente se asocian a un pobre pronóstico a corto plazo.^{4,5} Del mismo modo, varias observaciones clínicas y experimentales han sugerido que un defecto interauricular podría ser de beneficio en la HAP grave.^{7,12-14} Los señalados estudios de Austen y colaboradores⁷ mostraron de manera elegante y contundente que, en un modelo canino de HVD, la creación de una comunicación interauricular descomprimía el VD y permitía un aumento importante del gasto cardíaco sistémico particularmente durante el ejercicio. Desde el punto de vista clínico, sabemos que los pacientes con HAP idiopática que tienen un foramen oval permeable viven más que aquellos que no lo tienen.¹² Del mismo modo, está establecido que los pacientes con síndrome de Eisenmenger (SE), teniendo un grado comparable de hipertensión pulmonar, viven más y tienen menos FVD que los pacientes con HAP idiopática.^{13,14} Tomadas en conjunto, todas estas observaciones sugieren que, efectivamente, el deterioro en síntomas, la FVD y la muerte en HAP idiopática están asociadas a la obstrucción al flujo sistémico y a la dilatación y falla del VD. Una SA en este contexto permitiría la existencia de un corto-circuito (shunt) de derecha-izquierda para aumentar el gasto sistémico, el cual, a pesar de la caída en la saturación arterial sistémica de oxígeno (**SaO₂%**) produciría un aumento en el transporte sistémico de oxígeno (**TSO**).^{5,7,11,15-17} Además, el corto-circuito permitiría la descompresión del VD y el alivio de su falla.

Técnicas empleadas

En el primer reporte del uso de la SA realizada con catéter-navaja para el tratamiento de HAP el resultado fue un fracaso, ya que la paciente murió 24 horas después como consecuencia de edema pulmonar e hipoxemia refractaria.¹¹ Sin embargo, estudios posteriores mostraron que la SA con catéter balón-navaja (**SABN**) podía ser realizada con éxito en pacientes con HAP avanzada y que el procedimiento producía mejoría clínica y hemodinámica muy significativa.¹⁵⁻¹⁷

La SA realizada con dilatación gradual utilizando un catéter-balón (**SADB**), una variante de la SABN,^{5,18-20} es la técnica más empleada actualmente. Este procedimiento ha producido resultados clínicos y hemodinámicos similares a los de la SABN pero con una aparente reducción en el riesgo de muerte asociada al procedimiento. En 123 procedimientos realizados con SADB²⁰⁻²⁹ hubo solamente 7 (6.6%) muertes inmediatas asociadas al procedimiento, lo que contrasta con una mortalidad inmediata previa del 16%.^{17,30} Esta disminución en el riesgo de muerte asociada al procedimiento puede ser resultado de la aplicación de las guías establecidas para minimizarlo,^{5,17,30,31} en donde destaca el no realizar la SA en un paciente con grave deterioro hemodinámico y riesgo inminente de muerte (aquél con PAD > 20 mmHg) y realizar el procedimiento de dilatación de manera gradual (paso-a-paso), valorando el resultado de cada dilatación, con vigilancia estrecha en cuanto a la potencial disminución de la SaO₂% y del incremento en la presión diastólica final del ventrículo izquierdo (**PDFVI**), parámetros que limitan una dilatación mayor. Las técnicas para la realización de la SABN y de la SADB están descritas con detalle en comunicaciones previas^{5,15,16,20} y la decisión para realizar una u otra debe basarse en la experiencia institucional. Es importante señalar que estos procedimientos deben realizarse

sólo en instituciones con suficiente infraestructura y experiencia tanto en la realización de la SA como en el manejo integral de la HAP.

Experiencia clínica

El papel definitivo de la SA en el tratamiento de la HAP ha sido difícil de establecer porque no existen estudios clínicos controlados y la mayor parte del conocimiento que se tiene de su uso y beneficio potencial se deriva de pequeñas series y reporte de casos.³¹ A pesar de esta limitación, la SA tiene un lugar definido en el tratamiento de la HAP avanzada.³²⁻³⁴ De hecho, la realización del procedimiento se ha incrementado paulatinamente a nivel mundial en el transcurso de los años (*Figura 1*) y su lugar en el algoritmo del manejo actual de la HAP se ha establecido en las más recientes guías internacionales (*Figura 1* del artículo sobre tratamiento farmacológico).³⁴

Los potenciales riesgos y beneficios de la SA fueron señalados inicialmente en una revisión derivada del análisis colectivo de 64 casos reportados en la literatura.³⁰ El conocimiento ha aumentado con el reporte de 100 nuevos casos en los últimos años.^{20-29,35} De los 164 casos, la mayoría (73%) son mujeres con una edad promedio de 27 ± 17 años. La HAP idiopática severa ha sido la principal indicación etiológica (78%), sin embargo, la SA se ha realizado también en el contexto de la HAP asociada a cardiopatía congénita (CC) previamente corregida quirúrgicamente (9.1%), de la asociada a colagenopatía (6.7%) y de la tromboembolia pulmonar crónica distal, no susceptible de corrección quirúrgica (3%), y otras etiologías menos frecuentes.

La SA se ha practicado cuando los pacientes tienen ya deterioro significativo. La clase funcional (NYHA) promedio de los pacientes ha sido de 3.6. La insuficiencia cardíaca congestiva (42.5%) y el síncope (38%) refractarios, o

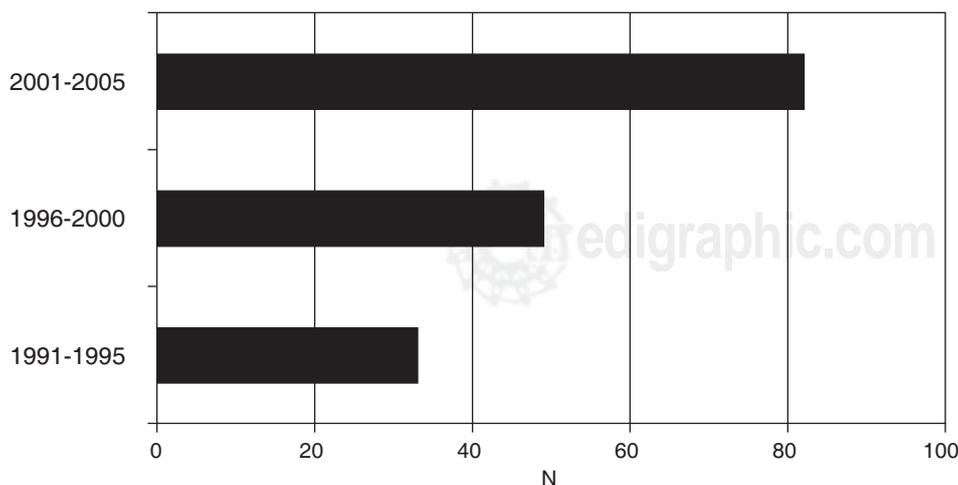


Figura 1. Septostomía auricular en el tratamiento de la hipertensión pulmonar. A nivel mundial, la realización del procedimiento ha aumentado en el transcurso de los años. N: número de casos reportados.

ambos (19%) han sido las principales indicaciones sintomáticas. En 54 de los pacientes el procedimiento se realizó por falla al tratamiento convencional incluyendo infusión crónica de prostaciclina intravenosa (38 casos) u otros prostanoides (5 casos), bosentan (6 casos), combinaciones de prostaciclina o bosentan con sildenafil (4 casos) u otras combinaciones.^{22,23,26,27,29} El empleo simultáneo de estos fármacos y SA y la evidencia del uso de estos medicamentos en los pacientes con HAP asociada a CC^{36,37} apoya la seguridad de esta potencial forma de terapia combinada. Finalmente, la SA también se ha usado como “puente” para trasplante pulmonar en cuando menos 25 casos de los 164 hasta ahora reportados.^{21-23,26,28}

Efectos inmediatos

Como señalamos previamente, la SA se ha realizado casi exclusivamente en el contexto de HAP grave y FVD refractaria y existe por tanto un riesgo inherente de complicaciones y muerte relacionadas al procedimiento. Las causas de muerte en 25 de los 164 pacientes reportados hasta ahora han sido: hipoxemia refractaria (11 pacientes), FVD progresiva (7), complicaciones del procedimiento (4), falla orgánica múltiple (1), hemoptisis (1) y no relacionada (1 paciente por retiro voluntario de diálisis).

Aunque la mortalidad asociada al procedimiento parece haber disminuido, sigue siendo importante y la PAD mayor de 20 mmHg previo al procedimiento sigue siendo la variable más asociada al riesgo de complicaciones. Es recomendable por tanto intentar disminuir esta presión antes del procedimiento con un soporte hemodinámico óptimo con el uso de diuréticos y vasoactivos.^{5,23}

En los pacientes que sobreviven al procedimiento, en la mayoría de los reportes, los síntomas y signos de FVD mejoran inmediatamente después de la SA (el síncope y la congestión venosa sistémica desaparecen o disminuyen en intensidad o frecuencia).³⁰ Del total de 164 pacientes en la experiencia mundial actual, 136 (83%) fueron reportados con mejoría y de éstos, 25 (18.4%) fueron transplantados. La capacidad de ejercicio, medida por la caminata de los 6-minutos, también mejoró en la mayoría de los pacientes después de la SA en 3 estudios que evaluaron este parámetro.^{20,23,26}

Cuando la SA es exitosa, hay cambios hemodinámicos favorables. Posterior al procedimiento ocurre una disminución de la PAD y el gasto cardíaco también aumenta de inmediato.^{17,30} Debe señalarse, sin embargo, que la mayoría de las series publicadas en relación con el uso de la SA en la HAP han mostrado que, excepto por la disminución en la SaO₂%, los cambios en las variables hemodinámicas después de la SA son sólo de magnitud moderada.^{17,30} De igual manera, los cambios no son los mismos en todos los pacientes. Cuando los pacientes son agrupados de

manera separada sobre la base de una PAD basal menor de 10 mmHg, entre 10 y 20 mmHg y más de 20 mmHg, se hace evidente una diferente respuesta hemodinámica al procedimiento. Casi no existe cambio en las variables señaladas en el grupo con PAD basal menor de 10 mmHg, mientras que los cambios hemodinámicos son significativamente mayores en el grupo con PAD basal mayor de 20 mmHg. Los pacientes con PAD basal entre 10 y 20 mmHg tienen una respuesta intermedia, pero significativa, después del procedimiento. Parece entonces que, los efectos hemodinámicos benéficos después de SA (por ejemplo, un aumento en el GC y en el TSO) son más pronunciados en los pacientes con mayor compromiso hemodinámico basal.^{5,17,21,30} Como señalamos, sin embargo, es también en este grupo, con una PAD basal mayor de 20 mmHg, en donde han ocurrido la mayoría de las muertes relacionadas con el procedimiento.^{17,30} De acuerdo a lo anterior, el grupo con una PAD entre 10 y 20 mmHg parecería tener el mejor índice riesgo/beneficio.

Es importante señalar que, aunque los cambios hemodinámicos después de SA son moderados (particularmente en el grupo con PAD basal menor de 10 mmHg), la medición de las variables hemodinámicas representa sólo el estado de reposo. Es muy probable que el beneficio hemodinámico neto sea diferente, y mayor, durante el ejercicio, como ha sido mostrado en los estudios experimentales en perros con HVD.⁷ Los efectos hemodinámicos de la SA durante el ejercicio en humanos, sin embargo, no se han establecido.

Son varios los mecanismos potenciales que pueden ser responsables del beneficio hemodinámico y clínico observado inmediatamente después de la SA.^{5,30} Estos incluyen: descompresión de las cavidades derechas en el reposo, prevención de mayor dilatación y DVD durante el ejercicio y un aumento del GC y del TSO tanto en el reposo como en el ejercicio (vía aumento del cortocircuito de derecha-a-izquierda). El aumento en el TSO puede también producir efectos benéficos en la utilización periférica de oxígeno y ser responsable de la mejoría observada en la clase funcional y en la tolerancia al ejercicio de los pacientes.^{5,21,30}

Recientemente se ha demostrado que el aumento de la actividad simpática que muestran los pacientes con HAP idiopática y que es de hecho uno de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la FVD,^{5,38,39} disminuye significativamente después de la SA.⁴⁰ Así, al disminuir la sobre-estimulación adrenérgica existente, la SA podría también mejorar la función del VD.

Efectos a largo plazo

Existe poca información en relación a los efectos hemodinámicos de la SA a largo plazo. En el único estudio que

analiza este aspecto, Kerstein y colaboradores¹⁶ encontraron una mejoría de la función ventricular (mejor GC y menor PAD) en los pacientes evaluados 7 a 27 meses después de la SA.

Los estudios realizados por Espínola-Zavaleta en nuestros pacientes,⁴¹ también sugieren una mejoría en la estructura y la función del VD después de la SA. Uno de los hallazgos de este estudio fue una disminución de las áreas de la AD y del VD, tanto en sístole como en diástole, como reflejo de una menor dilatación del corazón derecho. Este simple efecto de descompresión (disminución del radio) reduce el estrés de la pared, la poscarga, y puede mejorar el desempeño del VD vía la relación de LaPlace.³⁸

Clínicamente, no todos los pacientes mejoran después de la SA. La mejoría clínica de los pacientes a largo plazo parece depender de la respuesta hemodinámica inmediata después del procedimiento, en particular del incremento que ocurra en el GC y en el TSO. Comparados con los que no obtuvieron beneficio clínico, los pacientes con el mayor beneficio sintomático tuvieron un aumento más significativo del GC y del TSO después del procedimiento.²¹

El impacto de la SA en la supervivencia de los pacientes a largo plazo no se ha establecido en estudios prospectivos y controlados. La mayoría de los reportes de series, sin embargo, han sugerido un efecto benéfico en la supervivencia de esta población gravemente enferma, al menos en el corto plazo. La supervivencia a largo plazo está limitada por las muertes tardías. Al actualizar la sobrevida estimada de una serie de enfermos reportada previamente, Sandoval y colaboradores,³⁰ encontraron que después de 5 años la supervivencia disminuía considerablemente. Sin embargo, debe señalarse que el impacto de la SA en la supervivencia de los

pacientes con HAP no es menor al conseguido hasta ahora con las intervenciones farmacológicas y que, aunque limitado, el procedimiento brinda al paciente un periodo de tiempo, un puente, para el empleo de otras alternativas.

CONCLUSIONES

La SA representa una estrategia adicional en el tratamiento de la HAP grave. La experiencia con el procedimiento es limitada, en parte debido a la relativa disponibilidad y éxito de las nuevas intervenciones farmacológicas. Si embargo, basado en el análisis de la experiencia mundial, se pueden hacer varias conclusiones generales: (1) La SA puede realizarse con éxito en pacientes seleccionados que tengan enfermedad vascular pulmonar avanzada, (2) En los pacientes con HAP en quienes se ha realizado con éxito, la SA ha producido mejoría clínica significativa, efectos hemodinámicos benéficos y prolongados y una tendencia a mayor sobrevida, (3) La mortalidad asociada al procedimiento es aún elevada. Las recomendaciones para minimizar este riesgo se muestran en el *cuadro 1*, (4) Dado que el proceso de enfermedad no parece modificarse con el procedimiento (muertes tardías), los efectos de la SA deben considerarse únicamente paliativos. Por lo anterior, a pesar de su riesgo, la SA representa una alternativa viable para pacientes seleccionados con HAP grave. Las indicaciones para el procedimiento incluyen: (1) Falla en el tratamiento actual (incluyendo BCC, prostaciclina IV o bosentan) en pacientes con persistencia de FVD y/o síncope recurrente, (2) Como puente a trasplante pulmonar, (3) Cuando no estén disponibles otras opciones terapéuticas.

Cuadro 1. Recomendaciones para minimizar el riesgo de muerte relacionada al procedimiento de SA.³⁰

1. La SA debe ser realizada sólo en instituciones con establecida experiencia en el tratamiento de HAP avanzada en donde la septostomía sea realizada con baja morbilidad
2. La SA no debe ser realizada en los pacientes con riesgo de muerte inminente y falla ventricular derecha grave en soporte cardiorrespiratorio máximo. Una PAD media > 20 mmHg, una RVP indexada > 55 U/m², y una SV calculada de 1 año < 40%, todos predicen muerte asociada al procedimiento
3. Antes del cateterismo cardiaco es importante confirmar una SaO₂% basal aceptable (> 90% al aire ambiente) y optimizar la función cardiaca (Presiones de llenado de VD adecuadas, soporte inotrópico si es necesario)
4. Durante el cateterismo es obligado:
 - a. Oxígeno suplementario si es necesario
 - b. Sedación ligera apropiada para prevenir ansiedad.
 - c. Monitoreo cuidadoso de variables (PDFVI, SaO₂% y PAD)
 - d. Intentar siempre un procedimiento paso-a-paso.
5. Después de la SA es importante optimizar el transporte de oxígeno. Puede ser necesario la transfusión de paquete globular o de eritropoyetina para mantener un nivel apropiado de hemoglobina.

Abreviaturas: SA: septostomía auricular; HAP: hipertensión arterial pulmonar; PAD: presión de aurícula derecha; RVP: resistencia vascular pulmonar; SV: sobrevida; SaO₂%; saturación arterial de oxígeno; PDFVI: presión diastólica final del ventrículo izquierdo.

TRASPLANTE PULMONAR

Introducción

Al igual que con la septostomía auricular, el éxito en el tratamiento farmacológico de la HAP ha desplazado al tratamiento quirúrgico de esta enfermedad, de hecho, el trasplante pulmonar (TP) y cardiopulmonar (TCP) representan en la actualidad la opción final en el algoritmo de manejo y la selección de pacientes candidatos y la definición del tiempo óptimo para trasplante son ahora más complejos.

Aunque el trasplante, por razones diversas, no es una opción de tratamiento fácilmente disponible en nuestro medio, es una intervención potencialmente útil y necesaria en esta letal enfermedad ya que, a pesar del avance en el tratamiento médico, la HAP sigue siendo una enfermedad incurable. Con el tratamiento médico los pacientes mejoran su capacidad de esfuerzo, su clase funcional y su calidad de vida,^{1,2} pero el impacto de estas intervenciones en la supervivencia de los pacientes no ha sido, hasta ahora, impresionante. También es cierto que muchos de los pacientes no responden al empleo de estas drogas ya sea solas o combinadas y que en esta circunstancia, su pronóstico a corto plazo es muy sombrío.^{3,42} Por lo anterior, la incorporación del TP y el TCP como estrategia de tratamiento está bien justificado. Más aún, en los pacientes que sobreviven al trasplante la mejoría en la calidad de vida es impresionante y muy superior a la conseguida con cualesquiera de las intervenciones farmacológicas actuales.^{43,44} Finalmente, habrá que señalar que la HAP no ha recurrido en el pulmón transplantado.

Valoración para trasplante

La supervivencia inmediata postrasplante ha mejorado en los últimos años, sin embargo, la supervivencia a largo plazo está aún limitada por múltiples factores entre los que destaca el desarrollo de la bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo tardío, para la cual no se tiene todavía una respuesta. En los mejores centros especializados, la supervivencia de los pacientes con HAP idiopática a 1, 3, 5 y 10 años es de 64, 54, 44 y 21%, respectivamente^{45,46} (Figura 2).

Así, uno de los objetivos más importantes de la valoración pre trasplante es identificar a aquellos pacientes cuyo pronóstico de supervivencia sería realmente mejorado por el trasplante y, en este sentido, asegurar que no exista en ellos alguna condición médica asociada que ponga en peligro la viabilidad del órgano trasplantado.⁴⁷ La valoración pre trasplante incluye: la confirmación del diagnóstico de la enfermedad, establecer la severidad de la misma y optimizar el tratamiento médico. Debe establecerse el pronóstico de la enfermedad *versus* el pronóstico del trasplante y junto con ello, establecer el procedimiento ideal de trasplante para ese enfermo en particular. Todo lo anterior debe reevaluarse periódicamente ajustando tanto el manejo médico como la estrategia de trasplante.⁴⁷

El algoritmo del manejo médico actual de la HAP está razonablemente establecido y se han publicado en cuando menos dos guías internacionales basadas en la evidencia obtenida de estudios clínicos controlados y el consenso de expertos.^{32,33} El trasplante debe reservarse para el enfermo en quien todas las opciones de tratamiento médico farmacológico han fallado y donde el trasplante ofrece un beneficio de supervivencia.

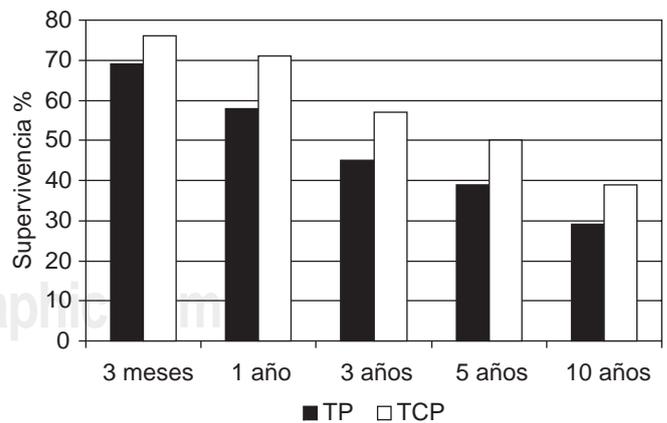
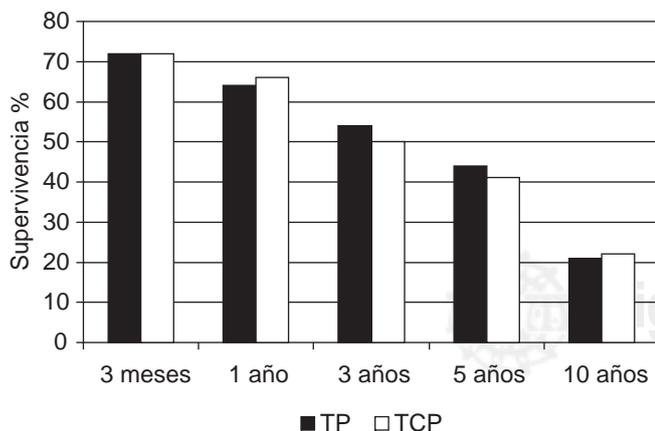


Figura 2. Supervivencia postrasplante pulmonar (TP) y cardiopulmonar (TCP) de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (panel izquierda) y con síndrome de Eisenmenger (panel derecha). En estos últimos, parece existir una ventaja de supervivencia con el TCP. Modificado de referencia.³³

Algunos estudios han mostrado que en los pacientes que reciben infusión IV de epoprostenol (Flolan®), el no obtener una respuesta (ejemplo: mejoría en la clase funcional) en un periodo de 3 meses, se traduce en una mayor mortalidad a corto plazo.^{3,42} En este sentido, aquellos pacientes que permanecen en clase III y en especial clase IV después de 3 meses de esta máxima terapia, serían candidatos a trasplante y deben incorporarse a la lista de espera. Estudios con este tipo de información son muy útiles ya que señalan información pronóstica que evita el mantener, inútilmente, al enfermo en un tratamiento al que no va a responder y retrasa la aplicación de otras intervenciones que pueden ser de utilidad. En el plan que entretenga la posibilidad de trasplante, también debe considerarse que el tiempo en la lista de espera puede ser largo, en ocasiones demasiado largo, y que por deterioro del paciente puede perderse la posibilidad de trasplante.⁴⁵⁻⁴⁷

Con el relativo éxito del tratamiento farmacológico actual, la decisión en cuanto al tiempo óptimo para realizarlo se ha complicado, sin embargo, resulta claro que, cuando existe falla ventricular derecha refractaria al tratamiento máximo, debe insistirse en la opción de trasplante, antes de que exista daño irreversible a otros órganos clave como riñón e hígado. En este escenario el receptor de trasplante se convierte en alto riesgo, puede incluso ser rechazado y entonces, la oportunidad de trasplante se ha perdido.

Existen, por otro lado, parámetros hemodinámicos de valor pronóstico que contribuyen a la decisión en cuanto al tiempo adecuado para considerar el trasplante, tal es el caso de la ecuación pronóstica generada por el estudio multicéntrico de los institutos nacionales de salud de los Estados Unidos de Norteamérica.¹ Con esta fórmula, en donde intervienen la PAP media, la presión de la aurícula derecha y el índice cardiaco, es posible predecir la supervivencia esperada del paciente a 1, 2 y 3 años. Con ello se puede establecer el beneficio que, en términos de supervivencia ofrecería el trasplante.

Se necesitan indudablemente y de manera urgente, parámetros de utilidad pronóstica que sean no-invasivos y que sean repetibles en el seguimiento del paciente. En este sentido, varios parámetros podrían ser de utilidad. Tal es el caso de la caminata de 6 minutos. Algunos estudios han mostrado que esta prueba correlaciona bien con el consumo máximo de oxígeno y que puede tener implicaciones pronósticas. En un estudio,⁴⁸ una caminata menor de 332 mts. fue asociada a un pobre pronóstico a corto plazo, con una mortalidad aproximada del 40% a un año. Del mismo modo algunos parámetros obtenidos durante la prueba cardiopulmonar de ejercicio han tenido implicación pronóstica en la población de pacientes con HAP. En otro estudio,⁴⁹ un consumo máximo de oxígeno menor a 10 mL/kg/min y una presión sistólica máxima menor de 120 mmHg se asociaron a una mortalidad a un año de 50

y 70% respectivamente. En los pacientes en quienes ambos índices coexistieron, la supervivencia a un año no fue mayor a 23%. En estos casos, el beneficio en supervivencia del trasplante sería mayor y cualquiera de estos factores de riesgo, y en esos límites, si están presentes en un enfermo dado pueden establecer el tiempo óptimo para trasplante.

Existen guías establecidas para la selección de pacientes considerados para trasplante,⁴⁷ y la mayoría de los centros especializados utilizan criterios similares. Además de establecer de manera objetiva el estado cardiopulmonar del paciente, se debe evaluar de manera completa cada aspecto en la salud del enfermo que pueda influenciar el desenlace del trasplante. Del mismo modo debe establecerse un programa nutricional, de ejercicio físico y de rehabilitación adecuado para cada paciente en particular. Finalmente, la valoración debe incluir la decisión sobre el procedimiento ideal (TP y/o TCP) a realizar en cada paciente.

Procedimiento

La elección del procedimiento ideal ha sido objeto de revisión reciente.⁵⁰⁻⁵⁵ Tanto TP como TCP se han empleado en enfermedad vascular pulmonar. Excepto por los pacientes con HAP y cardiopatía congénita compleja, no requieren TCP. Aunque es esperable que exista inestabilidad hemodinámica en el periodo posoperatorio inmediato, la existencia de disfunción ventricular derecha grave preoperatoria no es una contraindicación para TP aislado.

Para la HAP idiopática se han realizado tanto TP único como bilateral y también se han realizado en el contexto de HAP asociado a cardiopatía congénita (CC) simple, combinándoles con la corrección simultánea del defecto cardiaco congénito. El TP único cursa con mayor desequilibrio ventilación/perfusión (hipoxemia grave) cuando existe rechazo o cualquier complicación del injerto, sin embargo, la supervivencia a largo plazo para TP único y bilateral es similar.^{50,51,53,54} En pacientes con síndrome de Eisenmenger parece existir ventaja en supervivencia cuando se emplea TCP (*Figura 3*) y esto debe tenerse en mente, en especial en los casos con HAP y comunicación interventricular.^{50,53} Está por demás señalar que cualquier tipo de trasplante debe realizarse sólo en instituciones con experiencia suficiente en los procedimientos y que sea familiar con los problemas particulares de los pacientes con HAP.

Los pacientes con HAP idiopática y con síndrome de Eisenmenger han tenido la mayor mortalidad perioperatoria y la menor tasa de supervivencia a 3 meses de todas las otras indicaciones de trasplante en los registros internacionales.^{45,46} Lo anterior, en parte explicado por la complejidad de la cirugía en estos casos. El requerimien-

to de la derivación cardiopulmonar aumenta el riesgo de complicaciones hemorrágicas y contribuye a la disfunción temprana del injerto. La función VD no se recupera de inmediato y la inestabilidad hemodinámica es común en los primeros días del posoperatorio. La mayor mortalidad para estas dos indicaciones del trasplante se extiende hasta el primer año. Posteriormente, la tasa de pérdida anual es comparable a la de otras indicaciones.

En resumen, a pesar de ser un método definitivo en el manejo de la HAP, el TP y el TCP son procedimientos complejos y costosos, que requieren de una infraestructura adecuada y de personal altamente calificado para su realización. La supervivencia postrasplante de los pacientes con HAP está aún limitada, como señalamos, por el desarrollo de la bronquiolitis obliterante, una forma de rechazo tardío. Lo anterior, junto con el éxito relativo del tratamiento farmacológico actual, ha disminuido el entusiasmo inicial para su realización. Su posición actual en el algoritmo del manejo de esta enfermedad está bien definido. Actualmente el trasplante está indicado en pacientes con una limitación funcional importante a pesar de un tratamiento médico máximo adecuado.

REFERENCIAS

- Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, Barst RJ, McCrory DC, Simonneau G, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 35S-62S.
- Galie N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81S-88S.
- McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002; 106: 1477-1482.
- D'Alonso GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results of a national prospective study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-9.
- Sandoval J, Gaspar J. Atrial Septostomy. In: *Pulmonary Circulation 2nd Edition*. Peacock AJ, Rubin LJ (Eds). Edward Arnold Publishers Ltd. London UK, 2004: 319-333.
- Torbicki A, Kurzyna M, Kuca P, et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2003; 108: 844-848.
- Austen WG, Morrow AG, Berry WB. Experimental studies of the surgical treatment of primary pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1964; 48: 448-55.
- Rashkind WJ, Miller WW. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries. *JAMA* 1966; 196: 173.
- Park SC, Neches WH, Zuberbuhler JR, et al. Clinical Use of Blade Atrial Septostomy. *Circulation* 1978; 58: 600.
- Park SC, Neches WH, Mullins CE, et al. Blade Atrial Septostomy: Collaborative Study. *Circulation* 1982; 66: 258.
- Rich S, Lam W. Atrial septostomy as palliative therapy for refractory primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1560-61.
- Rozkovec A, Montanes P, Oakley CM. Factors that influence the outcome of primary pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1986; 55: 449-58.
- Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW, et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 100-5.
- Hopkins WE. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome. *Coronary Artery Disease* 2005; 16: 19-25.
- Nihill MR, O'Laughlin MP, Mullins CE. Effects of atrial septostomy in patients with terminal cor pulmonale due to pulmonary vascular disease. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 24: 166-72.
- Kerstein D, Levy PS, Hsu DT, et al. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-35.
- Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol* 1997; 80: 369-71.
- Hausknecht MJ, Sims RE, Nihill MR, et al. Successful palliation of primary pulmonary hypertension by atrial septostomy. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1045-46.
- Rothman A, Beltran D, Kriett JM, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy as a bridge to transplantation in primary pulmonary hypertension. *Am Heart J* 1993; 125: 1763-66.
- Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients non-responsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 297-304.
- Rothman A, Slansky MS, Lucas VW, et al. Atrial septostomy as a bridge to lung transplantation in patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999; 84: 682-686.
- Reichenberger F, Pepke-Zaba J, McNeil K, et al. Atrial septostomy in the treatment of severe pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2003; 58: 797-800.
- Vachieri JL, Stoupe E, Boonstra A, Naeije R. Balloon atrial septostomy for pulmonary hypertension in the prostacyclin era. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A692.
- Moscussi M, Dairywala IT, Chetcuti S, et al. Balloon atrial septostomy in end-stage pulmonary hypertension guided a novel intracardiac echocardiographic transducer. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52: 530-4.
- Kothari SS, Yusuf A, Juneja R, et al. Graded balloon atrial septostomy in severe pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 2002; 54: 164-9.
- Allcock RJ, O'Sullivan JJ, Corris PA. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Heart* 2003; 89: 1344-1347.
- Kurzyna M, Dabrowsky M, Torbicki A, et al. Atrial septostomy for severe primary pulmonary hypertension. Report of two cases. *Kardiol Pol* 2003; 58: 27-33.

28. Chau EMC, Fan KYY, Chow WH. Combined atrial septostomy and oral sildenafil for severe right ventricular failure due to primary pulmonary hypertension. *Hong Kong Med J* 2004; 10: 281-4.
29. Micheletti A, Hislop A, Lammers A, et al. Role of atrial septostomy in the treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Heart* published online 8 Nov 2005. doi: 10.1136/hrt.2005.077669.
30. Sandoval J, Rothman A, Pulido T. Atrial septostomy for pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22: 547-560.
31. Barst RJ. Role of atrial septostomy in the treatment of pulmonary vascular disease. *Thorax* 2000; 55: 95-96.
32. Doyle RL, McCrory D, Channick RN, Simonneau G, Conte J. Surgical treatments/interventions for pulmonary arterial hypertension. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2004; 126: 63S-71S.
33. Klepetko W, Mayer E, Sandoval J, et al. Interventional and surgical modalities of treatment for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 73S-80S.
34. Rubin LJ. Pulmonary Arterial Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 111-115.
35. Hayden AM. Balloon atrial septostomy increases cardiac index and may reduce mortality among pulmonary hypertension patients awaiting lung transplantation. *J Transpl Coord* 1997; 7: 131-133.
36. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999; 99: 1858-1865.
37. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of Treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 800-804.
38. Bristow MR, Zisman LS, Lances BD, et al. The pressure-overloaded right ventricle in pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114 (Suppl): 101S-106S.
39. Rosas M, Sandoval J, Granados N, Attie F, Pulido T, Miranda T. Effect of sodium Treprostinil on circadian regulation of heart rate variability in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*
40. Ciarka A, Vachiery JL, Stoupel E, Velez-Roa S, Degaute JP, Naeije R, van de Borne P. Atrial septostomy and muscle sympathetic nerve activity in pulmonary arterial hypertension. *Kardiologia Pol* 2006; 64: 5 (Suppl 1). P B29.
41. Espinola-Zavaleta N, Vargas-Barrón J, Tazar JI, et al. Echocardiographic evaluation of patients with pulmonary hypertension before and after atrial septostomy. *Echocardiography* 1999; 16: 625.
42. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 780-88.
43. Bando K, Armitage JM, Paradis IL, Keenan RJ, Hardesty RL, Konishi H, et al. Indications for and results of single, bilateral and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1056-65.
44. Pasque MK, Trulock EP, Cooper JD, Triantafyllou AN, Huddleston CB, Rosenbloom M, et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension: single institution experience in 34 patients. *Circulation* 1995; 92: 2252-8.
45. 2001 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1991-2000: Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Office of Special Programs, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI.
46. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP, Boucek MM, Mohacs PJ, Edwards LB, et al. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Nineteenth Official Report 2002. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 950-70.
47. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. Joint statement of the American Society for Transplant Physicians (ASTP)/American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 335-9.
48. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 487-92.
49. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Höffken G, Kleber FX, et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension. Importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319-24.
50. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, McGrath MF, Hattler BG, Khosbin E, et al. Single versus double lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 397-403.
51. Mendeloff EN, Meyers BF, Sundt TM, Guthrie TJ, Sweet SC, de la Morena M, et al. Lung transplantation for pulmonary vascular disease. *Ann Thorac Surg* 2002; 73: 209-19.
52. Waddell TK, Bennett L, Kennedy R, Todd TRJ, Keshavjee SH. Heart-lung or lung transplantation for Eisenmenger Syndrome. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 731-7.
53. Franke U, Wiebe K, Harringer W, Franke T, Wittwer T, Wahlers T, et al. Ten years experience with lung and heart-lung transplantation in primary and secondary pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 447-52.
54. Conte JV, Borja MJ, Patgel CB, Yang SC, Jhaveri RM, Orens JB. Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: 1673-80.
55. Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H, Hetz H, Kocher A, Neuhäuser P, Wisser W, Klepetko W. Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(5): 858-63.