

**REVISTA
ESPAÑOLA DE**

Volumen II - Nº 1
Junio de 2012

HIPERTENSIÓN PULMONAR

COLABORACIÓN

HAP: la otra mirada

Irene Delgado Martín

ORIGINALES

Estudio del polimorfismo (G/T) K198N del gen de la endotelina-1 en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática y asociada

Marta Núñez, Diana Valverde, Adolfo Balóira

¿Qué aporta la Rehabilitación a los pacientes con HAP?

M^a Paz Sanz Ayán, Delia Díaz Zamudio

REVISIÓN

Sarcoidosis e hipertensión pulmonar

Alejandra Méndez Garrido

CASO CLÍNICO

Vasodilatadores pulmonares en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. ¿Existen evidencias para su uso?

María Alfonso Imizcoz, Marta Inchausti Iguñiz, Luis Alberto Ruiz Iturriaga

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales

Pedro Rigueiro Veloso

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales

EDITA

 **Línea**
de Comunicación



© 2012 Línea de Comunicación
C/ Concha Espina, 8, 1º D - 28036 Madrid
Teléfono: 91 411 00 32 - Fax: 91 411 01 46
E-mail: redaccion@revistahp.es
ISSN: 2173-9501
Soporte válido: N° 15/11 - R - CM
Depósito Legal: M-10663-2011
Título abreviado: Rev. esp. hipertens. pulm.

Reservados todos los derechos. No está permitida la reproducción total o parcial de esta revista, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo de los titulares del Copyright.

El soporte editorial ha sido financiado por Pfizer

COMITÉS

DIRECTORES

Adolfo Baloiira Villar
*Servicio de Neumología. Complejo
Hospitalario de Pontevedra. Pontevedra*

Miguel Ángel Gómez Sánchez
*Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión
Pulmonar. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid*

COMITÉ DE REDACCIÓN

Juan Albert Barberá Mir

Servicio de Neumología. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic. Barcelona.

Pilar Escribano Subías

Unidad Multidisciplinar de Hipertensión Pulmonar.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Javier Gaudó Navarro

Unidad de Hipertensión Pulmonar. Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Antonio Román Broto

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Barcelona.

Julio Sánchez Román

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla.

Julio Sandoval Zárate

Departamento de Cardiopulmonar.
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Ciudad de México.

COMITÉ ASESOR

Luis Almenar Bonet

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Rafael Alonso González

Servicio de Cardiología.
Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

José María Borro Maté

Servicio de Cirugía Torácica y Trasplante Pulmonar.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

Patricia E. Carreira Delgado

Servicio de Reumatología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

José Manuel Cifrián Martínez

Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

José María Cortina Romero

Servicio de Cirugía Cardiovascular.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

M^a Jesús del Cerro Marín

Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica. Servicio de Cardiología Pediátrica.
Hospital Infantil La Paz. Madrid.

M^a Victoria Egurbide Arberas

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Cruces. Baracaldo (Bizkaia).

Pilar Morales Marín

Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología.
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Mikel Oribe Ibáñez

Servicio de Neumología.
Hospital Galdakao. Galdakao (Bizkaia).

Isabel Otero González

Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. A Coruña.

Gregorio Miguel Pérez Pérez

Unidad de Circulación Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital General
de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas).

Pedro Rigueiro Veloso

Servicio de Cardiología.
Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela (A Coruña).

Juan José Ríos Blanco

Servicio de Medicina Interna. Grupo Hipertensión Pulmonar La Paz (GRUHPAZ).
Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Francisco Santos Luna

Unidad de Trasplante e Hipertensión Pulmonar.
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Javier Segovia Cubero

Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Servicio
de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda (Madrid).

Felipe Zurbano Goñi

Unidad de Trasplante Pulmonar. Servicio de Neumología. Hospital Universitario
Marqués de Valdecilla. Santander.

COLABORACIÓN

HAP: la otra mirada

5

Irene Delgado Martín

ORIGINALES

Estudio del polimorfismo (G/T) K198N del gen de la endotelina-1 en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática y asociada

8

Marta Núñez, Diana Valverde, Adolfo Balóira

¿Qué aporta la Rehabilitación a los pacientes con HAP?

13

M^a Paz Sanz Ayán, Delia Díaz Zamudio

REVISIÓN

Sarcoidosis e hipertensión pulmonar

20

Alejandra Méndez Garrido

CASO CLÍNICO

Vasodilatadores pulmonares en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. ¿Existen evidencias para su uso?

26

*María Alfonso Imizcoz, Marta Inchausti Iguñiz,
Luis Alberto Ruiz Iturriaga*

NOVEDADES BIBLIOGRÁFICAS

Artículos de interés de revistas internacionales

32

Pedro Rigueiro Veloso

AGENDA

Congresos, cursos y reuniones nacionales e internacionales

39

HAP: la otra mirada

Irene Delgado Martín

Presidenta de la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar.

¿Qué caracteriza a un enfermo de hipertensión pulmonar hasta su diagnóstico? ¿Cómo cambia la vida de una persona cuando se le diagnostica hipertensión pulmonar? ¿Cuál es el lado no médico de la hipertensión pulmonar? Me gustaría aprovechar este artículo para dar una idea de conjunto de cuáles son las etapas y procesos por los que pasa un paciente con esta enfermedad tan desconocida y minoritaria, pero no por ello menos grave e importante. Para ello, he dividido la exposición en tres partes, que son consecutivas en la vida de un afectado de hipertensión pulmonar: diagnóstico, consecuencias y cambios, y vivir con la enfermedad.

Diagnóstico

Es necesario establecer un “antes” y un “inmediatamente después” del diagnóstico.

Antes

Una de las características de la hipertensión pulmonar es la tardanza en ser identificada al no ser habitual que se plantee como alternativa de diagnóstico. Afortunadamente esto va cambiando, pero todavía encontramos pacientes que han tenido que recorrer los distintos servicios de un hospital, o incluso varios hospitales de su ciudad, para llegar a un diagnóstico.

Esta fase en la que no te encuentras bien, en la que te sientes impotente, pues parece que no te escuchan, comprende la etapa de la vivencia de la aparición de síntomas, de la percepción de la enfermedad. ¿Y qué pasa durante este proceso? Pues que a la inseguridad y la incertidumbre por la salud que creemos perder o que ciertamente estamos perdiendo, se añade algo mucho más grave: la pérdida de un tiempo precioso, fundamental e irrecuperable, que influirá en la calidad de vida del paciente después del diagnóstico.

El retraso en identificar la enfermedad influye en muchas ocasiones en el tratamiento que vamos a recibir y no hay duda de que no es lo mismo responder a un tratamiento oral que vernos obligados a vivir con una máquina que nos administrará la prostaciclina que necesitamos.

Hay ocasiones en las que un diagnóstico que parece el inicio de un proceso se convierte en una meta, en el final de un largo proceso por el tiempo y el esfuerzo invertido en él.

Después

El después inmediato dependerá en gran medida del profesional que haya hecho el diagnóstico. Si éste conoce lo suficiente la enfermedad, todo resultará más fácil para el recién diagnosticado. Pero ¿y si no conoce la enfermedad, o no lo suficiente? ¿O incluso el hospital donde se le diagnostica no cuenta con la infraestructura necesaria? Lo lógico sería buscar la información de base para dar las respuestas oportunas y, si es preciso, derivar a los centros de referencia establecidos.

Pero esto, que parece tan lógico y obvio, no siempre se aplica. En la Asociación hemos recibido llamadas de pacientes recién diagnosticados a quienes se les ha dicho que no hay tratamiento para la HAP, que no hay nada que hacer, o que sólo hay el tratamiento que se les ha pautado o que está disponible en ese hospital... Es triste que tu salud y/o tu vida dependan del poco o nulo interés por dar una completa información o no saber o querer derivar al centro que corresponde y no por la gravedad de la enfermedad. Al final, cuando la cosa se pone grave, los pacientes son derivados a los servicios de urgencias de los hospitales de referencia, pero habiendo perdido un tiempo precioso.

Así pues, ya tenemos un paciente con un diagnóstico que no es una muy buena noticia. En general, en ese momento predomina la confusión de ideas, el miedo: se repiten

Correspondencia:

Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar
Avenida de las Artes, 7
28300 Aranjuez (Madrid)
Teléfono: 685 454 351
www.hipertensionpulmonar.es
presidencia@hipertensionpulmonar.es

las palabras “incurable”, “enfermedad rara y grave”, “tratamientos complejos”. Muchos pacientes se preguntan: “¿Y si no respondo al tratamiento oral?” “¿Estaré atado a una máquina el resto de mi vida?” Con tanta incertidumbre, es imposible razonar y poner en orden las ideas. Las reacciones son diversas y dependen de cada persona.

Lo siguiente es querer saber algo más de esa enfermedad tan terrible y que no hemos oído en nuestra vida: nos ponemos a navegar por Internet y ¡el susto que nos llevamos es tremendo! Afortunadamente, ahora, además de la información tan “dramática” que aparece, figura la página de la Asociación, por lo que al menos los afectados tienen una web con información veraz acerca de la enfermedad y unos teléfonos a los que acudir.

Capítulo importante y delicado es el momento de comunicárselo a nuestra familia, pareja y amigos. ¿Les decimos toda la verdad? ¿Preferimos ocultar una parte de la gravedad para no asustar en exceso? Quizá también nos guardamos parte de esa información porque pensamos que lo que nos ocurre no nos puede estar pasando... Es la fase de la negación, del rechazo, del miedo, y también de sentirse culpable: ¿qué he hecho yo para que me toque esto? ¿Por qué a mí, si me han dicho que sólo afecta a 15 de cada millón? Todas estas preguntas necesitan respuestas, pero sobre todo un punto de partida: la predisposición a asimilar la enfermedad, a creernos y asumir lo que nos está pasando, porque sin ello no llegaremos a normalizar la situación.

Consecuencias y cambios

Y ahora ¿qué? ¿Cómo nos va a influir nuestra enfermedad? ¿Conseguiremos recuperar lo que teníamos antes del diagnóstico? ¿Nada será como antes?

Esto es complicado, sobre todo si eres mujer y te planteabas tener hijos; la contraindicación de un embarazo en pacientes de hipertensión pulmonar supone un impacto emocional añadido.

Empezamos a sufrir, sentir y tener la sensación de que somos enfermos crónicos. Tendremos que acudir a hacernos más pruebas al hospital, revisiones médicas periódicas, aprendizaje del manejo de los aparatos si los necesitamos, análisis periódicos en el CAP, recogida de resultados para llevarlos al hospital... Nuestra vida gira alrededor del hospital, del centro de salud y de nuestras citas en ambos sitios. Necesitaremos, pues, una agenda donde apuntar nuestras citas y a la que acudiremos cuando queramos hacer planes.

Hay que resaltar que la hipertensión pulmonar es una enfermedad que genera discapacidad, por lo tanto nuestras necesidades de atención no serán sólo médicas, sino socio-sanitarias, y como tal habrá que darles respuesta.

¿Qué pasa con nuestra vida laboral? Si antes del diagnóstico no trabajábamos y ahora encontramos un trabajo nuevo, tanta ausencia por temas médicos no nos augura un buen comienzo y una estabilidad laboral. Si estamos de baja y nuestro trabajo anterior exigía un esfuerzo físico, podemos olvidarnos de él. Pero ¿podremos desarrollar otro trabajo que requiera menos esfuerzo? Evidentemente dependerá de nuestra evolución. La reincorporación a nuestro antiguo puesto de trabajo será posible, pero muy delicada, pues tendremos miedo a no dar la talla como antes; pues somos conscientes de que no podemos “forzar la máquina”, porque sabemos que es perjudicial para nosotros. Algunas veces, por nuestro deterioro físico o por agotar el periodo máximo de la baja, no nos quedará más remedio que iniciar los trámites para solicitar la incapacidad laboral, con la repercusión económica que puede conllevar.

Es la época de las pérdidas, sentimos que lo perdemos todo: nuestra salud, el trabajo, el poder adquisitivo y las oportunidades.

Tenemos que aprender a luchar y defender nuestra enfermedad. Hacer saber a los demás que aunque exteriormente podemos “aparentar estar bien”, esta apariencia no se corresponde con nuestro estado físico interno. Y nos veremos obligados a luchar por los correctos certificados de discapacidad o en los Tribunales de la Seguridad Social cuando tramitemos la incapacidad laboral.

Dentro de los cambios estará también nuestra relación con la familia y amigos, quienes necesitan un período de adaptación. Ellos tratarán de sobreprotegerlos, pero hay que



“Tengo un hijo con Hipertensión Pulmonar”, Guía editada por la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar.



Guía editada por la Asociación Nacional de Hipertensión Pulmonar sobre aspectos emocionales.

hacerles ver y entender que, aunque estamos y somos enfermos, seguimos vivos, queremos y necesitamos planes, que se siga contando con nosotros como antes. Hemos de conseguir un grado de confianza que permita un diálogo sin cortapisas, donde las dos partes puedan expresarse con total sinceridad. Es muy importante intentar no caer nunca en la tentación del aislamiento, de no querer saber nada de nadie.

El papel de la Asociación lo incluyo en este punto intermedio: en el momento de transición del proceso. Como apuntábamos al principio, cada persona tiene su forma de reaccionar ante la enfermedad. La pertenencia a una asociación de pacientes puede ser un apoyo en los primeros momentos de angustia, miedo e incertidumbre, pero también es complicado el hecho de inscribirse a una asociación de pacientes, pues supone tener asumida esa enfermedad, y eso lleva su tiempo.

Es fundamental en todo este tiempo de aprendizaje que el tratamiento que nos han prescrito sea eficaz y notemos una cierta mejoría. Somos conscientes de que no hay un tratamiento que nos cure, pero si sentimos que estamos mejor, que el fármaco o el cóctel de pastillas funciona o que podemos hacer cosas que antes eran impensables porque nos asfixiábamos, ello influirá de forma notable y determinará nuestra predisposición a seguir con el proceso, a ir asumiendo lo que nos ha pasado.

Así, poco a poco, con la ayuda del tiempo, vamos aprendiendo a vivir con hipertensión pulmonar.

Vivir con la enfermedad

Llamamos “vivir con la enfermedad” a ese período en el que ya hemos superado todos los procesos de rechazo, negación, ira y miedo, y donde la “resignación” desempeña un papel más que importante.

Nos hemos acostumbrado a los cambios y, sobre todo, a vivir con nuestras limitaciones, sabremos cuándo detenernos para respirar y evitar de este modo sustos y sobreesfuerzos. Hemos de entender y aprender que el hecho de ser un enfermo no implica sentirse continuamente enfermo.

Queremos normalidad y empezamos a coquetear con deportes que no requieren grandes esfuerzos: yoga, tai-chi, natación...

Ahora, si queremos saber más de la enfermedad, preguntamos a nuestro médico y él nos cuenta que se investiga, que hay varios estudios en marcha; que personas que portaban una máquina con prostaciclina han podido pasar a tratamiento oral, que se mejora... En fin, nos da una información esperanzadora y real, porque es cierto que han mejorado, y mucho, las expectativas de vida, pero ahora sí nos lo creemos, porque además de su veracidad, ya estamos en disposición de razonar, antes era imposible.

Una prueba de esa superación, de este “tener las cosas controladas”, es nuestro deseo de viajar. Ya no nos da miedo separarnos de nuestro hospital, de nuestro médico.

Con tanto susto, miedo y cambio en nuestra vida, hemos aprendido a trivializar los verdaderos problemas y a establecer las prioridades, porque durante un corto período de tiempo pensamos que todo había terminado, y esto afortunadamente no es así. ¡Ahora nos atrevemos a hacer planes de futuro!

Somos capaces de hablar sin tapujos de nuestra enfermedad. Antes nos daba apuro porque no podíamos prever la reacción de los demás ante una dolencia tan desconocida. Ahora hablamos de ello sin miedo, forma parte de nosotros, como nuestro carácter; somos capaces incluso de echarle humor. Porque, además, nuestra opinión y lo que sentimos es tan importante cuando se trata una enfermedad como los datos médicos. Es hora ya de que se escuche a los pacientes, pues tenemos que entender que no somos un órgano defectuoso, sino un todo que engloba parte física, psíquica y, sobre todo, emocional.

Y mientras tanto, confiamos en una multitud de personas, sean del mundo sanitario o de la industria farmacéutica, cuyo objetivo será siempre, además de curarnos, ofrecernos una mejora en nuestra calidad de vida. Muchas gracias a los que hacen esto posible y gracias por acompañarnos en el camino.

Estudio del polimorfismo (G/T) K198N del gen de la endotelina-1 en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) idiopática y asociada

Marta Núñez,
Diana Valverde¹,
Adolfo Balóira

Servicio de Neumología.
Complejo Hospitalario
de Pontevedra.

¹Departamento de Genética.
Facultad de Biología.
Universidad de Vigo.

RESUMEN. La endotelina 1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor pulmonar con un importante papel patogénico en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). El objetivo de este trabajo fue conocer la prevalencia del polimorfismo (G/T) K198N en pacientes con HAP idiopática y asociada. Se incluyeron 38 pacientes, siendo posible completar el estudio en 35 y 48 controles. No se encontraron diferencias entre pacientes y controles en la prevalencia del polimorfismo. No existieron diferencias clínicas o hemodinámicas entre los pacientes en función de ser portadores o no del polimorfismo. Aunque el grupo de pacientes con HAP asociada a enfermedad pulmonar intersticial mostró una mayor prevalencia, no alcanzó significación estadística.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, endotelina, polimorfismo.

ABSTRACT. Endothelin 1 (ET-1) is a powerful pulmonary vasoconstrictor with an important pathogenic role in pulmonary arterial hypertension (PAH). The objective of this study was to determine the prevalence of polymorphism (G / T) K198N in patients with idiopathic and associated PAH. We included 38 patients, completing the study 35, and 48 controls. No differences were found between patients and controls in the prevalence of polymorphism. There were no clinical or hemodynamic differences between patients according to carry or not the polymorphism. Although the group of patients with PAH associated with interstitial lung disease showed a higher prevalence, it was not statistically significant.

Key words: pulmonary hypertension, endothelin, polymorphism.

Correspondencia: Marta Núñez – Complejo Hospitalario de Pontevedra – C/ Loureiro Crespo, 1
36001 Pontevedra – Teléfono: 986 807 003 – E-mail: marta.nunez.fernandez@sergas.es

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad grave caracterizada por una hipertrofia de la capa media de las arteriolas pulmonares asociada a vasoconstricción y proliferación de la íntima. El curso es progresivo, dando lugar a incremento de las resistencias vasculares pulmonares y fracaso del corazón derecho. Aunque la patogenia de la enfermedad no es completamente conocida, un conjunto de factores genéticos asociados a otros de tipo ambiental parecen estar en la base de la mayor parte de las formas idiopáticas. La identificación de mutaciones en el gen que codifica BMPR2, uno de los receptores de la familia del TGF-beta, como principal causa de la HAP hereditaria^{1, 2} favoreció la búsqueda de otros posibles genes candidatos cuyas

mutaciones o polimorfismos podrían favorecer la aparición de HAP. Existen diversos mediadores celulares con un papel destacado en la regulación del tono vascular pulmonar y el control de la proliferación tanto de células musculares como endoteliales, entre los cuales la endotelina 1 (ET-1) es uno de los más importantes. Diversos estudios han mostrado un incremento de la síntesis de ET-1 en los pacientes con HAP, existiendo mayor concentración tanto plasmática como pulmonar que, además, se correlaciona con la severidad del cuadro y el grado de remodelado vascular³. Se han encontrado concentraciones elevadas de esta sustancia no solo en HAP idiopática, sino también en la asociada a enfermedad tromboembólica crónica, a hipoxia y a cardiopatías congénitas.

El gen de ET-1 está localizado en el cromosoma 6, abarca 5,5 kd y contiene 5 exones y cuatro intrones. Existe un polimorfismo, descrito hasta el momento, asociado con HTA sistémica y obesidad, que consiste en la sustitución de guanina por timina, lo que produce un cambio en el aminoácido 198 del exon 5 de lisina (Lys) por asparagina (Asn), Lys 198 Asn^{4,5}. El objetivo de nuestro estudio fue conocer la prevalencia de este polimorfismo (G/T) K198N en los pacientes con HAP tanto idiopática como asociada y comprobar si existían diferencias entre los diversos tipos de HAP

Métodos

La muestra de pacientes fue obtenida de nuestra unidad de HAP. El diagnóstico fue hecho en todos los casos por cateterismo cardíaco derecho, confirmando cuando la presión arterial pulmonar media (PaPm) era mayor o igual a 25 mmHg con una presión capilar inferior a 15 mmHg. Se recogieron datos clínicos, incluyendo edad, sexo, inicio de los síntomas y clase funcional (CF) y hemodinámicos. Los pacientes se clasificaron en base a último consenso de Dana Point⁶. Los controles fueron obtenidos del Centro de Transfusión de Galicia. Tanto los pacientes como los controles firmaron un consentimiento informado.

Las muestras se obtuvieron de leucocitos periféricos. La extracción del ADN se realizó mediante el kit FlexiGene DNA Kit (Qiagen, Alemania). La amplificación de la muestra se realizó mediante PCR convencional con los cebadores descritos por Ji Jin *et al.*:

Primer forward: 5'-GGT CGG AGA CCA TGA GAA ACA-3'

Primer reverse: 5'-TGT GGG TCA CAT AAC GCT CTC T-3'

Se realizó una purificación del ADN obtenido mediante el kit de extracción GFX PCR (GE Healthcare, EEUU) y Gel Band Purification Kit (GenScript, EEUU). La lectura se hizo en un secuenciador Abi Prism 310 (Applied Biosystems, EEUU).

Se compararon los resultados tanto entre pacientes y controles como entre los tres tipos más frecuentes de HAP (idiopática, tromboembólica y asociada a enfermedades del tejido conjuntivo). Dado el tamaño de la muestra, se usaron métodos no paramétricos para el análisis de los resultados,

TABLA I

Tipos de HAP	
Idiopática	11
Tromboembólica	11
Fibrosis / ETC	8*
H. Portopulmonar	1
Cardiopatías congénitas	3
EPOC	1

*3 sarcoidosis, 2 lupus, 2 fibrosis pulmonar idiopática, 1 histiocitosis.

para variables cualitativas el test de Chi Cuadrado y para variables cuantitativas el test de Mann-Whitney. Se consideró significativa una p menor o igual a 0.05.

Resultados

Se incluyeron un total de 38 pacientes, pudiendo completar todo el estudio en 35 (10 varones) con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 ± 16 años y 48 controles. En general fueron pacientes con enfermedad grave con una PaPm de 48 ± 12 mmHg y una PaP sistólica de 76 ± 16 mmHg. Los tipos de HAP más frecuentes fueron la idiopática y la tromboembólica, ambas con 11 pacientes, lo que supone algo más del 60% del total. En 8 casos la HAP se asoció a enfermedades del tejido conectivo o con fibrosis pulmonar (Tabla I). En cuanto a la situación funcional en el momento de realizar el estudio, 3 pacientes estaban en CF I, 15 en CF II, 14 en CF III y 3 en CF IV, uno de los cuales recibió posteriormente un trasplante de pulmón. La distancia media recorrida en el test de caminar 6 minutos fue de 368 ± 110 metros.

Encontramos la presencia del polimorfismo (G/T) K198N en 12 pacientes (37%) y en 18 controles (31%) sin diferencia estadísticamente significativa. Al analizar los tres tipos más frecuentes, es decir, HAP idiopática, tromboembólica y asociada a enfermedades del tejido conectivo/fibrosis pulmonar, tampoco se alcanzó diferencia significativa, a pesar de que hubo un porcentaje claramente superior del polimorfismo entre los pacientes del tercer grupo, pero el pequeño tamaño de la muestra no permitió que las diferencias superaran el límite de la significación estadística (Tabla II). Al comparar diversas variables, como la edad, valores de PaP media y sistólica y la dis-

tancia media recorrida en el test de caminar 6 minutos en función del polimorfismo, tampoco se encontraron diferencias (Tabla III). Tras un año de seguimiento con el tratamiento establecido, 17 pacientes mejoraron, 11 se estabilizaron y 7 empeoraron. Al analizar la evolución en función de la presencia o no del polimorfismo, tampoco se observaron diferencias (Tabla IV).

Discusión

En nuestro estudio no hemos podido demostrar una mayor prevalencia del polimorfismo (G/T) K198N en nuestros pacientes con HAP comparados con individuos sanos. Tampoco existieron diferencias en las diversas variables clínicas o hemodinámicas estudiadas ni en la evolución tras tratamiento específico durante el primer año.

El papel de la genética en la HAP quedó demostrado en la década de los cincuenta con el descubrimiento de una forma familiar de la enfermedad, aunque hasta el año 2000 no se pudo identificar al gen responsable, el que codifica BMPR2. En la HAP familiar, mutaciones en este gen están presentes en alrededor del 80% de los pacientes y en las formas esporádicas hasta en un 10%^{7, 8}. Sólo el 20% de los portadores desarrollan la enfermedad, lo que indica que son necesarios otros factores coadyuvantes, quizá también genéticos o exógenos. En los últimos años ha avanzado notablemente el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad, lo que ha permitido identificar algunas de las vías celulares implicadas en su aparición. Una disfunción endotelial con incremento de mediadores vasoconstrictores y proliferativos como ET-1 y una disminución de sustancias vasodilatadoras como prostaglandina u óxido nítrico son consecuencia de esta disfunción. Aunque existen otras muchas diferentes vías celulares con múltiples interacciones entre ellas que pueden estar implicadas en la patogenia de la HAP, parece racional buscar posibles alteraciones en los genes que codifican algunas de estas sustancias como base de la aparición de la enfermedad al menos en algunos casos.

ET-1 es uno de los más potentes vasoconstrictores pulmonares conocidos y su papel en la génesis de HAP está claramente demostrado. Se ha observado una correlación entre la concentración plasmática de ET-1 y la gravedad de la

TABLA II

Presencia del polimorfismo K198N en los tres grupos más importantes

Tipos de HAP	Mutaciones
Idiopática	3 (27%)
Tromboembólica	4 (36%)
Fibrosis / ETC	5 (62,5%)

No se alcanzaron diferencias significativas, probablemente en el caso de Fibrosis/ETC por el pequeño número de pacientes.

TABLA III

Características de los pacientes en función del polimorfismo K198N

	Mutación +	Mutación -	
Edad	57 ± 13	53 ± 74	ns
PaPs (mmHg)	69 ± 15	79 ± 16	ns
PaPm (mmHg)	45 ± 11	50 ± 12	ns
Test 6 M (metros)	388 ± 14	358 ± 110	ns

TABLA IV

Evolución en un año según la presencia o no del polimorfismo K198N

Evolución	Polimorfismo sí/no
Mejoría	7/10
Estabilidad	2/9
Empeoramiento	3/4

Diferencias no significativas.

HAP, y si se bloquean sus dos receptores en la rata se previene la aparición de HAP en un modelo experimental⁹. Se han descrito diversos polimorfismos tanto en el gen de ET-1 como de sus receptores con importancia en la regulación del tono vascular¹⁰. El polimorfismo (G/T) K198N consiste en la sustitución de una guanina por una timina en el codón 198 del exón 5 del gen de la pre-proendotelina, lo que da lugar a un cambio aminoacídico de Lys por Asn. Se ha asociado con el desarrollo de hipertensión arterial sistémica en pacientes obesos, así como a mayor reactividad vascular. También se ha comprobado que tiene interacciones funcionales con polimorfismo T102C del receptor 2A de la serotonina, otro de los mediadores implicados en el desarrollo de HAP, favoreciendo el desarrollo de hipertensión sistémica¹¹. Recientemente se ha publicado un estudio realizado en India que incluyó sólo pacientes con HAP idiopática donde la presencia del polimorfismo G/T K198N fue significativamente

más elevada que en los controles sanos (OR 3,48, $p = 0,013$)¹². En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas. Es posible que en el tamaño de la muestra y el hecho de incluir HAP de diversos tipos se encuentre la base de las diferencias. Al hacer análisis por grupos, obviamente las muestras son todavía más pequeñas y ello dificulta alcanzar significación estadística. En el caso de los 8 pacientes con enfermedad asociada a colagenosis/fibrosis pulmonar, donde el porcentaje de pacientes con el polimorfismo casi duplicó a los controles, una muestra más amplia podría obtener datos con mayor significación, por lo que creemos que este grupo merece ser estudiado de forma especial. ET-1 tiene posiblemente un papel destacado en la patogénesis de la fibrosis pulmonar^{13, 14}, lo que podría explicar, en parte, la mayor incidencia de HAP en pacientes con esta enfermedad¹⁵ y quizá una posible relación con algún polimorfismo en el gen de ET-1.

No se observaron diferencias en función del polimorfismo en la respuesta terapéutica, a pesar

de que más de la mitad de los pacientes estaban en tratamiento con bosentán. El seguimiento se hizo a un año, lo que puede ser un periodo de tiempo excesivamente corto para obtener diferencias en este aspecto, aunque quizá lo más plausible es que el bloqueo de los receptores de ET-1 actúe independientemente de la presencia o no del polimorfismo. No se conoce con exactitud el impacto sobre la concentración plasmática de ET-1 de este polimorfismo, pero se ha visto que la combinación de Lys198Lys con la variante 3A/3A (deleción en el exón 1 posición 138) en individuos que viven a gran altura disminuye la concentración de ET-1, posiblemente como adaptación para prevenir la hipoxia hipobárica¹⁶.

En conclusión, en nuestra pequeña serie de pacientes con diversos tipos de HAP no hemos podido encontrar mayor prevalencia del polimorfismo G/T K198N en comparación con controles sanos. Es posible que en los pacientes con fibrosis pulmonar de diversas etiologías y HAP exista mayor porcentaje de portadores de este polimorfismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Deng Z, Morse JH, Slager SL, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Gen* 2000;67:737-44.
- 2 - Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF- receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-4.
- 3 - Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61:227-37.
- 4 - Asai T, Ohkubo T, Katsuya T, et al. Endothelin-1 Gene Variant Associates With Blood Pressure in Obese Japanese Subjects The Ohasama Study. *Hypertension* 2001;38:1321-4.
- 5 - Treiber FA, Barbeau P, Harshfield G, et al. Endothelin-1 Gene LYS198ASN Polymorphism and Blood Pressure Reactivity. *Hypertension* 2003;42:494-9.
- 6 - Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-54.
- 7 - Morisaki H, Nakanishi N, Kyotani S, et al. BMPR2 mutations found in Japanese patients with familial and sporadic primary pulmonary hypertension. *Hum Mutat* 2004;23:632.
- 8 - Koehler R, Grunig E, Pauciulo MW, et al. Low frequency of BMPR2 mutations in a German cohort of patients with sporadic idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Med Genet* 2004;41(12):e127.
- 9 - Bonvallet ST, Zamora MR, Hasunuma K, et al. BQ123, an ETA-receptor antagonist, attenuates hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Am J Physiol* 1994;266:H1327-31.
- 10 - Stevens PA, Brown MJ. Genetics variability of the ET-1 and ETA receptor genes in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1995;26 Suppl 3:S9-12.
- 11 - Yamamoto M, Jin JJ, Wu Z, et al. Interaction between serotonin 2A receptor and endothelin-1 variants in association with hypertension in Japanese. *Hypertens Res* 2006;29:227-32.
- 12 - Vadapally S, Surekha H, Sastry BKS, Nallari P. Endothelin-1 and endothelial nitric oxide polymorphisms in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010;1:208-13.

- 13 - Ross B, D'Orléans-Juste P, Giaid A. Potential role of endothelin-1 in pulmonary fibrosis: from the bench to the clinic. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:16-20.
- 14 - Fonseca C, Abraham D, Renzoni EA. Endothelin in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;44:1-10.
- 15 - Patel NM, Lederer DJ, Borczuk AC, Kawut SM. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007;132:998-1006.
- 16 - Rajput C, Najib S, Norboo T, Afrin F, Qadar PMA. Endothelin-1 gene variants and levels associate with adaptation to hypobaric hypoxia in high-altitude natives. *Biochem Biophys Res Commun* 2006;341:1218-24.

¿Qué aporta la Rehabilitación a los pacientes con HAP?

M^a Paz Sanz Ayán¹,
Delia Díaz Zamudio²

¹Médico Adjunto de
Rehabilitación.

²MIR de Rehabilitación.
Servicio de Rehabilitación
y Medicina Física.
Hospital Universitario
12 de Octubre.
Madrid.

RESUMEN. La rehabilitación en enfermedades cardiopulmonares es considerada como un tratamiento coadyuvante a los fármacos, pero nos planteamos si realmente aporta algo a la hipertensión arterial pulmonar. Esta enfermedad crea un importante impacto sobre la calidad de vida. Los distintos cuestionarios de calidad de vida de los que disponemos nos pueden ofrecer información como marcador de mejoría ante los distintos tratamientos empleados. Nos planteamos si los cambios observados en la calidad de vida pueden medir si un programa de rehabilitación es efectivo en estos pacientes.

Palabras clave: rehabilitación, hipertensión arterial pulmonar, calidad de vida, ejercicio.

ABSTRACT. Cardiopulmonary rehabilitation is considered as an adjunctive treatment to drugs, but we wonder whether really adds something to the pulmonary arterial hypertension. This disease creates a significant impact on quality of life. Different quality of life questionnaires at our disposal can provide information as a marker of improvement to the different treatments applied. We asked whether the changes observed in the quality of life questionnaires can measure the effectiveness of a rehabilitation program in these patients.

Key words: rehabilitation, pulmonary arterial hypertension, quality of life, exercise.

Correspondencia: M^a Paz Sanz Ayán – Servicio de Rehabilitación y Medicina Física – Hospital Universitario
12 de Octubre – Avda. de Córdoba, s/n – 28041 Madrid. E-mail: psanz.hdoc@salud.madrid.org

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) reúne a un grupo de enfermedades caracterizadas por el incremento de las resistencias vasculares pulmonares que conducen a un fracaso ventricular derecho¹. En los últimos 15 años se han producido importantes avances en el tratamiento farmacológico de la HAP; sin embargo, estos pacientes continúan padeciendo síntomas devastadores, como disnea, limitación física, debilidad, edemas, disminución en la calidad de vida y muerte prematura.

Los pacientes con HAP son víctimas de la incertidumbre de la enfermedad, la rápida progresión de los síntomas antes de llegar al diagnóstico, el aislamiento social y la sensación de soledad ante una enfermedad denominada rara y sin cura definitiva actualmente. Estas preocupaciones pueden provocar ansiedad, pánico, depresión, ira y desesperanza. De hecho, el 55% de los pacientes presentan síntomas depresivos².

Afecta frecuentemente a personas jóvenes en edad laboral y conduce a la incapacidad para mantener un empleo remunerado, por la interacción de la severidad de los síntomas físicos, la complejidad de los tratamientos y los trastornos psicológicos. No es sorprendente el impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en pacientes con HAP con respecto a la población general y comparable a otras enfermedades cardiopulmonares de riesgo vital³⁻⁵.

La rehabilitación cardiopulmonar en estos pacientes tiene como objetivo principal maximizar la capacidad funcional a pesar de su enfermedad^{6,7}, lo que se traduce en un aumento de la capacidad y tolerancia al ejercicio, mejoría en la clase funcional, fuerza y resistencia muscular, disminución de la tasa de eventos clínicos y mejoría en la calidad de vida.

En la HAP, las pruebas utilizadas que estiman el pronóstico y respuesta al tratamiento incluyen

la clase funcional de la Organización Mundial de la Salud (I-IV), el test de marcha de los 6 minutos, el test ergoespiométrico o prueba de ejercicio cardiopulmonar y la evaluación de la función del ventrículo derecho. Los biomarcadores como el péptido natriurético auricular o troponina están presentando un futuro prometedor para evaluar la gravedad de estos pacientes⁸.

Recientemente la CVRS ha comenzado a tenerse en cuenta en pacientes con HAP. Los estudios han identificado una afectación importante en la CVRS. Además, ha sido recomendada su utilización para ayudar a determinar si los pacientes están obteniendo beneficio de los tratamientos. Sin embargo, la información disponible acerca de la elección del tratamiento basado en la calidad de vida es mínima, y la medición de la CVRS en respuesta al tratamiento es difícil.

La calidad de vida, según la define la OMS, es la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas y sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno⁹.

Teniendo en cuenta esta definición, el objetivo de la rehabilitación en los pacientes con HAP sería el de asegurar al paciente la mejor condición física, mental y social posible, que le permitan realizar las actividades básicas de la vida diaria propias de la edad de cada paciente o mejorar, en la medida de lo posible, dichas actividades y lograr una independencia funcional⁶.

Para valorar los cambios y modificaciones que presentan los pacientes con HAP con respecto a la calidad de vida disponemos de dos tipos de cuestionarios: los genéricos y los específicos. Los genéricos son diseñados para pacientes con cualquier enfermedad de forma que pueden valorar aspectos no relacionados con la patología cardíaca y pulmonar, por lo que serán menos sensibles ante los cambios secundarios a tratamientos generados por un programa de rehabilitación. Sin embargo, los genéricos, a diferencia de los específicos, consideran otros aspectos como la salud mental, tan importante en el paciente cardíaco, ya

que los aspectos psicológicos en estos pacientes influyen en la calidad de vida y condicionan la respuesta y adherencia al tratamiento¹⁰.

El propósito de este estudio es objetivar el impacto antes y después de un programa de rehabilitación en la calidad de vida en pacientes con HAP severa, mediante el cuestionario SF-36.

Población y metodología

Se evaluaron prospectivamente un grupo de 12 pacientes de la Comunidad de Madrid, con HAP severa definida por criterios estandarizados hemodinámicos y cateterización de corazón derecho, remitidos por el Servicio de Cardiología, que cumplieran los criterios de inclusión para entrar en el programa de rehabilitación, siendo dichos criterios pacientes con HAP en clase funcional II-III OMS, en tratamiento específico y situación clínica estable. Los criterios de exclusión fueron haber presentado síncope en el último mes, recorrer una distancia menor de 150 metros en el test de 6 minutos, presentar problemas musculoesqueléticos que le impidan llevar a cabo el programa de rehabilitación y el haber participado en los 6 meses previos en algún otro programa de rehabilitación. Los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Todos los pacientes se sometieron a una valoración clínica que incluía historia completa y examen físico, test de 6 minutos de acuerdo a las directrices publicadas¹¹, test cardiopulmonar de ejercicio o cicloergometría con protocolo de esfuerzo que parte de carga basal de 0 vatios con incrementos de 5 vatios cada 45 segundos hasta el agotamiento del paciente (VO₂ pico, umbral anaeróbico, parámetros de eficiencia ventilatoria, saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca máxima y escala de Borg) y análisis de la CVRS antes y después del programa de rehabilitación específico de cada paciente mediante el cuestionario SF-36 versión 2. Este cuestionario detecta tanto estados positivos de salud como negativos y explora la salud física y la salud mental. Consta de 36 ítems, que exploran 8 dimensiones del estado de salud: función física (PF), función social (SF), problemas físicos (RP), problemas emocionales (RE), salud mental (MH), vitalidad (VT), dolor (BP) y percepción de la salud general (GH).

El protocolo de rehabilitación se divide en



Figura 1.- Pacientes en la sala de rehabilitación cardíaca.

dos fases: la fase I, intrahospitalaria supervisada durante 8 semanas, 3 veces/semana y la fase II, 8 semanas de tratamiento extrahospitalario. La fase I consta de un periodo de 30 minutos de enseñanza de técnicas de fisioterapia respiratoria en los que se incluyen estiramientos de columna cervical y musculatura de tren superior, ejercicios para evacuación de secreciones sin aumento de la presión intratorácica, drenaje autógeno, ventilación dirigida, técnicas de relajación y percepción corporal. Instruir en la toma de pulso, trabajo muscular de miembros superiores contra gravedad y posteriormente según tolerancia del paciente 0,5-1-1,5 Kg, y después un reentrenamiento al esfuerzo en bicicleta ergonómica con supervisión del médico rehabilitador y fisioterapeuta según protocolo pautado por el médico rehabilitador tras valoración completa en consulta y cuyo fin será conseguir, de forma progresiva, una tolerancia al ejercicio interválico con la carga alcanzada en el umbral anaerobio. La velocidad e intensidad de trabajo se incrementará progresivamente a lo largo de las sesiones según los resultados de la cicloergometría inicial y la evolución del paciente, manteniendo un esfuerzo percibido según la escala original de Borg entre 10-15/20 y no se permitirá una $\text{Sat O}_2 < 85\%$ (salvo excepciones) ni una FC > 130 lpm o el 75-80% de la FCmax alcanzada en la cicloergometría (Figura 1).

Para la realización de la fase II se le entregará al paciente una hoja explicativa individual con las indicaciones pertinentes sobre el tratamiento rehabilitador que tiene que realizar durante 8 semanas de manera extrahospitalaria, cuyo esquema base será el siguiente: 5 días/semana caminarán 30-45-60 minutos, dependiendo del paciente, a

una velocidad de 2-3 Km/h, 2-3 días/semana con bicicleta estática realizarán 30-40 minutos (fase de calentamiento, fase de endurecimiento o de entrenamiento a la FC max alcanzada durante las 8 semanas de tratamiento en el hospital o a la carga de trabajo calculada en vatios (w) si la bicicleta lo permite, y fase de enfriamiento o relajación) y continuarán realizando los ejercicios de fisioterapia respiratoria aprendidos y los ejercicios de potenciación de miembros superiores.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS 17.0 de las puntuaciones de cuestionario SF-36. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE) o en mediana y rango intercuartil (RIQ) en caso de asimetría. Con respecto a la estadística analítica, la diferencia entre las dimensiones del cuestionario en distintos momentos de tiempo es evaluada mediante test no paramétricos de signos y para el análisis de asociación se utilizó el test no paramétrico de Wilcoxon, para estudiar la relación entre variables cualitativas y variables cuantitativas. La asociación entre variables cuantitativas se estudió mediante el coeficiente de correlación de Spearman. El nivel de significación estadístico para todos los contrastes fue de 0.05.

Resultados

El 88,33% (10) de los pacientes eran mujeres con una edad media de $44,08 \pm 8,26$ años. Según la etiología, el 33,33% (4) presentaban HAP idiopática. El resto fueron secundarios a Síndrome de aceite tóxico (2), VIH (1), cardiopatía tipo CIA

TABLA I

Variables respiratorias y hemodinámicas antes y después del programa de rehabilitación			
	Inicio	Tras RHB	Mejoría en %
Edad media (años)	44.08 ± 8.2		
Clase funcional WHO	II: 9, III: 3	I:1, II:8, III:3	
Test 6 min. (metros)	393 ± 204.9	473,7 ± 66,6*	17%
W Totales	46.6 ± 23.4	51,7 ± 29,1	9,9%
FC max (l/m)	121.2 ± 55.9	120.6 ± 60.1	
TA basal S	100 ± 56.5	91,7 ± 45,9	
TA basal D	60 ± 31	57,5 ± 27,4	
TA max S	138.3 ± 74.7	138,3 ± 66,6	
TA max D	73,3 ± 37,2	63,3 ± 31,9	
VO ₂ pico (ml/kg/min)	12,7 ± 6,9	13,7 ± 7,5*	7,3%
W UA	26 ± 7,4	31 ± 5,9*	16,1%
Tiempo UA (minutos)	3,7 ± 1,1	4,6 ± 1*	20,3%
VO ₂ pico UA (ml/kg/min)	9,6 ± 2,2	10,2 ± 1,9	5,9%
E CO ₂ UA	39,5 ± 8,1	36,32 ± 8,2	
PASP mmHg	90 ± 21	87 ± 88	
IE	1,3 ± 0,7	1,4 ± 0,6	
VD mm	39,4 ± 8,1	39,1 ± 7	

*p < 0,05. W: vatios; FC máx: frecuencia cardíaca máxima; TA: tensión arterial; VO₂ pico: consumo de oxígeno pico; UA: umbral anaerobio; E CO₂: equivalentes respiratorios de dióxido de carbono; PASP: presión arterial sistólica pulmonar; IE: índice de excentricidad; VD: ventrículo derecho.

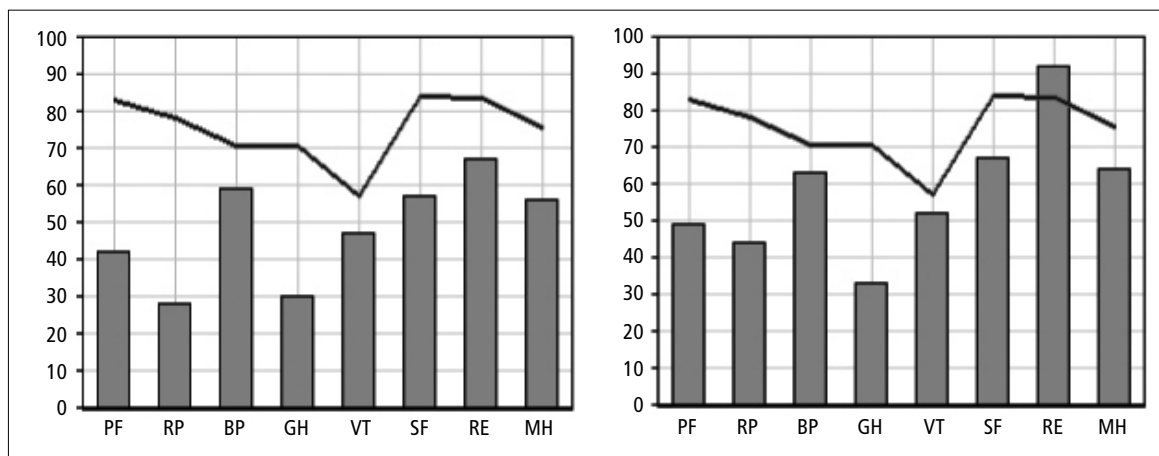


Gráfico 1.- Comparativa de los resultados del cuestionario SF36 pre y post programa de rehabilitación. La línea curva representa las medias de la población sana. Función física (PF); problemas físicos (RP); dolor (BP); percepción de la salud general (GH); vitalidad (VT); función social (SF); problemas emocionales (RE); salud mental (MH).

(3), heredada o familiar (1) o LES (1). Después de 16 semanas de tratamiento, el test de los 6 minutos se incrementa de forma significativa en 80 metros, p < 0,0438 (Tabla I). Con respecto a la clase funcional solo hubo un cambio de clase II de la WHO a clase I. Los parámetros hemodinámicos no presentaron cambios significativos, salvo en relación con el consumo pico de oxígeno y los vatios conseguidos a nivel del umbral anaerobio.

no y los vatios conseguidos a nivel del umbral anaerobio.

Los resultados medios del cuestionario de calidad de vida SF se presentan en el Gráfico 1 y las Tablas II y III. Se observa de forma general que todas las dimensiones del cuestionario SF-36 se encuentran por debajo de la población sana, previa a la realización del programa de rehabilitación.

ción, presentando una mejoría en todas ellas tras la realización del programa e incluso la dimensión RE, problemas emocionales, se sitúa por encima de la media poblacional sana ($p = 0,055$), y la variable salud mental (MH) también mejora de forma estadísticamente significativa ($p = 0,422$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la calidad de vida, la edad, ni el test de los 6 minutos, entre hombres y mujeres, es decir, ambos sexos se comportan igual. Tampoco se encontraron diferencias significativas con respecto a la etiología.

Encontramos que hay una correlación lineal y positiva ($r = 0,68$; $p = 0,013$) entre la edad y el cambio en la dimensión de la función física (PF). Es decir, los pacientes de mayor edad refieren mayor mejoría en el aspecto físico que los más jóvenes, y también encontramos una correlación lineal y positiva ($r = 0,63$; $p = 0,026$) entre la edad y la dimensión de salud mental (MH), es decir, a mayor edad, mayor mejoría en salud mental (Tabla II).

Discusión

Este estudio muestra los cambios en aspectos respiratorios, hemodinámicos y en la calidad de vida tras un programa de rehabilitación en pacientes con HAP severa. Con respecto al test de 6 minutos, la realización del programa de rehabilitación lo mejoró en 80 metros (17%) observando, como describe Mereles *et al.*¹², una mejoría mayor a la mostrada con sildenafile, epoprostenol intravenoso, iloprost inhalado y bosentan oral. La principal limitación es el escaso número de pacientes. Con respecto a la PASP, aunque la tendencia es a disminuir tras el programa de rehabilitación, no existen efectos significativos al igual que en otros parámetros hemodinámicos. Existe una mejoría significativa en el consumo pico de oxígeno y en los vatios alcanzados en el umbral anaerobio, lo que se traduce en una mejora en el intercambio gaseoso, una mejoría en el trofismo muscular y en la tolerancia al ejercicio y una disminución de los mediadores inflamatorios.

El SF-36 es un cuestionario válido para la HAP, que objetiva el impacto negativo sobre la calidad de vida relacionada con la salud de estos pacientes. Los pocos estudios que evalúan el impacto en la CVRS antes y después de un progra-

TABLA II

Diferencia de medias de las distintas dimensiones del cuestionario SF36 (n = 12 en todos los casos)			
Dimensiones	Media	Desvi Stan	p
difPF	3.33	12.67	0.38
difRP	16.67	34.27	0.12
difBP	3.50	21.70	0.58
difGH	3.08	13.73	0.45
difVT	4.58	16.44	0.35
difSF	9.38	27.24	0.25
difRE	25.00	40.51	0.05
difMH	8.00	12.06	0.04

Dif: diferencia de medias. Función física (PF); problemas físicos (RP); dolor (BP); percepción de la salud general (GH); vitalidad (VT); función social (SF); problemas emocionales (RE); salud mental (MH).

TABLA III

Correlaciones de las medias de las dimensiones del cuestionario SF36 con la edad de los pacientes								
	difPF	difRP	difBP	difGH	difVT	difSF	difRE	DifMH
Edad	0.68	-0.11	0.38	-0.25	0.13	0.01	0.04	0.63
	0.01	0.73	0.21	0.43	0.67	0.95	0.89	0.02

Dif: diferencias de medias; Función física (PF); problemas físicos (RP); dolor (BP); percepción de la salud general (GH); vitalidad (VT); función social (SF); problemas emocionales (RE); salud mental (MH).

ma de rehabilitación demuestran una mejoría en la CVRS¹²⁻¹⁴. Sólo hemos encontrado un estudio que no muestra cambios en la calidad de vida después del entrenamiento¹⁵.

Todos los pacientes incluidos en nuestro estudio refieren una mejoría subjetiva de su sintomatología, vitalidad, capacidad física y bienestar después del programa de rehabilitación. Sin embargo, los resultados no demuestran del todo esta sensación global de los pacientes. Probablemente se deba a que el cuestionario SF-36 no es un test específico para la HAP y, por tanto, evalúe facetas que no influyan de forma decisiva en estos pacientes¹⁶.

La mejoría significativa en la dimensión de la salud mental es importante debido a que el 55% de los pacientes con HP presentan síntomas depresivos o ansiosos, por lo que con un programa de rehabilitación podría mejorar, disminuir o al menos aliviar esta sintomatología², lo que queda demostrado en nuestro estudio presentando una mejoría en la dimensión de salud mental estadís-

ticamente significativa. Además, el sentirse apoyados en un grupo y dejar a un lado la soledad de esta enfermedad podría mejorar la percepción de bienestar y motivación del paciente¹⁷.

Encontramos que a mayor edad existe un mayor cambio en la mejoría de la dimensión de la función física y la salud mental. Es posible que esto se deba a que los pacientes jóvenes tienden a sobrestimar lo que sienten con respecto a la calidad de vida y, por tanto, es difícil objetivar una mejoría con respecto a las puntuaciones previas al programa de ejercicio con el cuestionario empleado¹⁷.

Hay factores que influyen en la CVRS que no están necesariamente relacionados con la HAP, sino con patologías causantes de comorbilidad, como el VIH, anemia, cirrosis, obesidad, etc.⁵. Además, es difícil filtrar el grado en que los síntomas psicológicos influyen en la fatiga, debilidad y disnea inducidos por la depresión y ansiedad¹⁷. También existen factores externos como la climatología, ya que, tanto el frío como el calor extremo, podrían alterar los resultados. La mayoría de nuestros pacientes terminaron el programa de entrenamiento en verano y todos insistieron al

contestar el cuestionario en la percepción del empeoramiento clínico generado por el aumento de las temperaturas.

Con respecto a la seguridad de nuestro programa de rehabilitación, no se presentaron efectos adversos, lo que no significa que no exista la posibilidad de que el ejercicio pueda crear complicaciones a largo plazo.

Conclusión

Conocer la CVRS de los pacientes con HAP severa es importante para identificar los factores que inciden en ella y el impacto tras un programa de entrenamiento físico y fisioterapia cardiorrespiratoria, a fin de mejorar y perfeccionar los protocolos de rehabilitación, teniendo como objetivo el obtener la máxima calidad de vida e independencia funcional del paciente. Este estudio demuestra la eficacia del ejercicio controlado a dosis bajas como tratamiento coadyuvante al farmacológico, siendo seguro y efectivo, incrementando la capacidad y tolerancia al ejercicio y, como hemos visto, asegurando la mejoría de la calidad de vida del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary Hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619.
- 2 - McCollister DH, Beutz M, McLaughlin V, et al. Depressive symptoms in pulmonary arterial hypertension: prevalence and association with functional status. *Psychosomatics* 2010;51:339-339.e8.
- 3 - Chen H, De Marco T, Kobashigawa EA, et al. Comparison of cardiac and pulmonary-specific quality-of-life measures in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2011;38:608-16.
- 4 - McKenna SP, Ratcliffe J, Meads DM, Brazier JE. Development and validation of a preference based measure derived from the Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPOR) for use in cost utility analyses. *Health Qual Life Outcomes* 2008; 6:65.
- 5 - Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R, Palevsky HI, Taichman DB. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2008;102:1431-8.
- 6 - Sanz-Ayán MP. Rehabilitación cardiopulmonar en la hipertensión arterial pulmonar. Una opción terapéutica adicional. *Avances en Hipertensión Pulmonar* 2010 Marzo;17:7-10.
- 7 - Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1390-413.
- 8 - Galiè N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Jordeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simon-

neau G. Guidelines on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Eur Heart J 2009 Oct;30(20):2493-537.

9 - http://enciclopedia.us.es/index.php/Calidad_de_vida [consulta:11/2011]

10 - Marin M, Urbez MR. Valoración de la capacidad funcional y la calidad de vida en pacientes cardiopatas: ¿Qué test y que cuestionarios debemos utilizar? Rehabilitación 2006;6:309-17.

11 - American Thoracic Society statement: guidelines for the six-minute walk test. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:111-7

12 - Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation 2006;114:1482-9.

13 - Newman JH, Robbins IM. Exercise training in pulmonary hypertension: implications for the evaluation of drug trials. Circulation 2006;114:1448-9.

14 - Shoemaker MJ, Wilt JL, Dasgupta R, Oudiz RJ. Exercise training in patients with pulmonary arterial hypertension: a case report. Cardiopulm Phys Ther J 2009;20:12-8.

15 - Martínez-Quintana E, Miranda-Calderín G, Ugarte-Lopetegui A, Rodríguez-González F. Rehabilitation program in adult congenital heart disease patients with pulmonary hypertension. Congenit Heart Dis 2010;5:44-50.

16 - Díaz-Zamudio Delia. Calidad de vida tras un programa de rehabilitación en pacientes con hipertensión arterial pulmonar severa. DEA de Medicina Física y Rehabilitación. Universidad Complutense de Madrid. 2010.

17 - Rubenfire M, Lippo G, Bodini BD, Blasi F, et al. Evaluating health-related quality of life, work ability, and disability in pulmonary arterial hypertension: an unmet need. Chest 2009;136:597-603.

Sarcoidosis e hipertensión pulmonar

Alejandra Méndez Garrido

*Servei de Pneumologia. Hospital
Universitari Vall d'Hebron.
Barcelona.*

RESUMEN. La hipertensión pulmonar es una complicación bien conocida de la sarcoidosis (HPAS). La fisiopatología de la HPAS es compleja, con múltiples mecanismos que contribuyen a su patogénesis. El manejo de la HPAS se basa en la reversión de la hipoxemia en reposo, el tratamiento de las comorbilidades y el tratamiento de la sarcoidosis subyacente. El tratamiento con fármacos vasodilatadores específicos de la HAP no se recomienda en el HPAS.

Palabras clave: sarcoidosis, hipertensión pulmonar.

ABSTRACT. Pulmonary hypertension is a well recognized complication of sarcoidosis (SAPH). The pathophysiology of SAPH is complex, with multiple mechanisms contributing to pathogenesis. Management of SAPH is based on reversal of resting hypoxemia, treatment of comorbidities and treatment of the underlying sarcoidosis. Specific drugs used in pulmonary arterial hypertension are not routinely recommended in SAPH.

Key words: sarcoidosis, pulmonary hypertension.

Correspondencia: Alejandra Méndez Garrido – Servei de Pneumologia, Planta 1ª – Secretaría de Trasplante Pulmonar e Hipertensión pulmonar – Hospital Universitari Vall d'Hebron – Passeig Vall d'Hebron, 119-129 08035 Barcelona – E-mail: amendez@vhebron.net

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria granulomatosa sistémica de etiología desconocida, que afecta predominantemente al aparato respiratorio, y cuya presentación clínica y curso son variables. La presencia de hipertensión pulmonar asociada a sarcoidosis (HPAS) es una complicación significativa de los estadios avanzados de la enfermedad, que ocurre entre el 5 y el 74% de los pacientes¹, y está asociada a un aumento de la morbilidad y mortalidad.

La Hipertensión Pulmonar (HP) se define hemodinámicamente como una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo. La última actualización de la Clasificación Clínica de Hipertensión Pulmonar, Simposio Dana Point 2008, ubica la HPAS en el grupo V o grupo misceláneo de dicha clasificación².

La HPAS predomina en adultos jóvenes de mediana edad, su prevalencia es desconocida y presenta una incidencia muy variable que va de 5-40 casos/100.000 habitantes/año, siendo mayor en países escandinavos y en la población afroamericana.

En nuestro medio, la sarcoidosis tiene un comportamiento y una evolución benigna ya que

la mayoría de los casos se diagnostican en estadios I y II. Por ello se explica que, de los más de 600 trasplantes pulmonares realizados en el programa catalán de trasplantes durante un periodo de 20 años, 5 fueron realizados por sarcoidosis y tan sólo en un caso se evidenció HPAS.

Fisiopatología de la HPAS

En la sarcoidosis la HP se relaciona con la destrucción del lecho vascular a través de la fibrosis y/o la vasoconstricción hipoxémica. Sin embargo, la gravedad de la HP no siempre se correlaciona con el grado de la enfermedad pulmonar subyacente³. Esto sugiere que existen otros factores diferentes de la sarcoidosis que contribuyen a la patogénesis de la HPAS. La presencia de granulomas sarcoideos en la pared de los vasos pulmonares ocurre entre el 69-100% de los pacientes^{4,5}. Los granulomas se pueden localizar en todas las capas de la pared vascular y, además, se observan otros hallazgos patológicos, como inflamación, necrosis y destrucción de la capa muscular media de los vasos pulmonares medianos y pequeños. Estas alteraciones traen como consecuencia una

proliferación endotelial y la alteración de la lámina basal. Cuando la infiltración granulomatosa afecta preferentemente a las vénulas pulmonares puede dar lugar a un cuadro clínico similar a la enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO)⁶⁻⁸. Esta EPVO se caracteriza por una extensa y difusa fibrosis oclusiva intimal, recanalización y hem siderosis crónica.

Se ha descrito un aumento de la vasorreactividad en la sarcoidosis⁹ que puede explicarse por el daño vascular de los granulomas sarcoideos. La disfunción endotelial que causan disminuye la secreción y la liberación de óxido nítrico (NO) y prostaglandinas. Esto provoca vasoconstricción pulmonar y remodelado a largo plazo. Además, existen una serie de citoquinas que están elevadas en la sarcoidosis y pueden perpetuar la HPAS causando una respuesta vasoconstrictora. La endotelina 1 (ET-1) es un mediador directo del remodelado vascular¹⁰. Por ello está implicada en la fisiopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)¹¹ y se relaciona con la patogénesis de la HPAS y de otras enfermedades intersticiales¹². El factor de necrosis tumoral alfa es otro importante mediador de inflamación y fibrosis en la HP^{9,13}.

Algunas manifestaciones extrapulmonares de la sarcoidosis, como las linfadenopatías y la fibrosis mediastínica, pueden aumentar las resistencias vasculares pulmonares (RVP) por compresión extrínseca de venas y arterias pulmonares. Nunes y cols. describen compresión extrínseca por adenopatías hasta en el 21% de los pacientes con HPAS³. Esto puede explicar por qué el compromiso vascular puede existir en ausencia de fibrosis pulmonar. La presencia de granulomas sarcoideos en el miocardio o la fibrosis miocárdica pueden provocar disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo^{9,14}. La presión de enclavamiento capilar pulmonar (PCP) está elevada en el 30% de los pacientes y esto obliga a descartar disfunción izquierda o la presencia de un componente veno-oclusivo importante¹.

Por último, la infiltración granulomatosa hepática que provoca la fibrosis no es una complicación infrecuente y puede desarrollar hipertensión porto pulmonar.

En definitiva, la fisiopatología de la HPAS es compleja ya que son múltiples los mecanismos que pueden estar implicados de manera variable en su desarrollo.

Clínica

El diagnóstico de la HPAS puede ser difícil ya que el síntoma más frecuente es la disnea de esfuerzo que suele relacionarse con la sarcoidosis. Otros síntomas que se incluyen son la tos, la reducción de la capacidad de ejercicio y la fatiga, que también se presentan en ambas patologías¹⁵. Se debe sospechar HPAS en los pacientes con síntomas que parecen exagerados en relación con el grado de afectación del parénquima pulmonar. Otros signos que se evidencian en la HPAS son el aumento del componente pulmonar del segundo ruido y los signos de insuficiencia cardíaca congestiva en el 21% de los pacientes¹⁵.

Diagnóstico

Existen varias pruebas complementarias que nos pueden aportar datos sugestivos de HPAS, pero es el ecocardiograma transtorácico (ETT) la prueba habitual de cribaje, y el cateterismo derecho (CCD) la que nos confirma el diagnóstico.

El ETT es la prueba fundamental ante la sospecha de HPAS, pero su precisión es menor en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica¹⁶. Además, aporta información relevante sobre la función ventricular y las estructuras cardíacas.

Existe una buena correlación en las medidas de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) entre el ETT y el CCD¹⁷. En ausencia de insuficiencia tricuspídea, el diagnóstico de la HP todavía se debe sospechar cuando hay signos de disfunción ventrículo derecho (VD), incluyendo la dilatación, hipertrofia, disfunción sistólica y aplanamiento o arqueamiento del tabique interventricular¹⁸. La presencia de cualquiera de estas características ecocardiográficas o de datos clínicos sospechosos de HPAS implica la realización de CCD.

El CCD sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de HPAS ya que permite la medición directa de la presión arterial pulmonar, la presión auricular derecha y el gasto cardíaco, que son importantes indicadores de pronóstico^{19,20}. La medición de la PCP es también esencial para diferenciar entre la hipertensión pulmonar arterial y venosa.

Otras exploraciones que pueden tener utilidad en el diagnóstico o seguimiento de los pacientes

incluyen al péptido natriurético cerebral (BNP), la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}), la prueba de la marcha durante 6 minutos (PM6M) y algunas pruebas de imagen. El BNP se libera en respuesta a la distensión de la pared de la aurícula y el ventrículo. Las concentraciones del BNP en plasma están elevadas en la HP. Hay algunas pruebas que sugieren que la concentración elevada de BNP es un marcador de mal pronóstico en pacientes con enfermedades crónicas pulmonares²¹. En un estudio reciente de enfermedades pulmonares intersticiales, la elevación sérica del BNP fue el predictor más fuerte de mortalidad, independientemente de la gravedad de la fibrosis subyacente²². Sin embargo, el BNP podría ser un biomarcador global de disfunción cardíaca en lugar de ser específico de la HP. De hecho, se publicó un estudio prospectivo de 150 pacientes japoneses con sarcoidosis, diagnosticados por ecocardiografía, en el que el NT-proBNP resultó ser un marcador biológico útil para identificar la sarcoidosis cardíaca, pero no la HP²³.

Los pacientes con sarcoidosis e HPAS tienen disminuida la presión arterial de oxígeno (PaO_2) y la DL_{CO} en comparación con los niveles de los que no tiene HP²⁴. Los niveles de DL_{CO} inferiores al 60% indican un riesgo siete veces mayor de HPAS²⁵. También se ha observado en la HPAS severa una relación inversa entre la capacidad vital y la PAPm1.

Las pruebas de esfuerzo cardiopulmonares pueden ser útiles para el diagnóstico precoz de la HPAS al inducirla con el ejercicio. Sin embargo, si los pacientes son incapaces de realizar pruebas de esfuerzo cardiopulmonares, la PM6M puede ser útil. Los pacientes con HPAS recorren menor distancia y además disminuye la saturación de O_2 al final del ejercicio^{25,26}. La PM6M se sugiere como test de cribado ya que la desaturación por debajo del 90% se asocia con mayor probabilidad de HPAS²⁵.

Los pacientes con HPAS es probable que presenten estadios avanzados en la radiografía de tórax (estadios III y IV)^{15,27}. Sin embargo, la fibrosis no es siempre evidente en la radiografía de tórax y su ausencia no excluye una evaluación adicional de la HPAS³. En la radiografía de tórax con frecuencia se evidencian adenopatías hiliares, pero el aumento del hilio también puede ser debido a la arteria pulmonar. A este respecto,

la tomografía computarizada (TC) de tórax puede ser muy útil para distinguir estas estructuras anatómicas. Además, si el diámetro de la arteria pulmonar principal es >29 mm o la relación del diámetro de la arteria pulmonar principal con la aorta ascendente es >1 , tiene un 69-70% de sensibilidad y 92-100% de especificidad para la predicción de la HP^{28,29}. Por último, la TC puede proporcionar otras informaciones anatómicas, incluyendo la compresión central o la obstrucción de los vasos por adenopatías mediastínicas o fibrosis o hallazgos sugestivos de EPVO³.

La RMN con contraste diagnostica la sarcoidosis cardíaca y es más específica que el PET-TC³⁰. Su papel en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar en este grupo de pacientes es prometedor.

Tratamiento

Las recomendaciones terapéuticas incluyen revertir la hipoxemia, tratar las comorbilidades y la enfermedad de base. El tratamiento de la HP con fármacos específicamente desarrollados en HAP no está recomendado de modo rutinario en la HPAS.

La hipoxemia en reposo se trata con oxígeno suplementario y se correlaciona con la gravedad de la HP. También es importante la evaluación y el tratamiento de las comorbilidades, incluyendo disfunción cardíaca, embolia pulmonar y apnea obstructiva del sueño.

Hay datos contradictorios sobre el uso de corticoesteroides; algunos describen mejoría³¹⁻³³ y otros empeoramiento de HPAS^{6,34,35}. Un estudio mostró una mejoría ecocardiográfica, después de la terapia con corticoesteroides, en 3 de 10 pacientes con afectación pulmonar limitada. Sin embargo, en los pacientes con estadio IV no se evidencian ninguna respuesta hemodinámica significativa³. En otro estudio se analizan 22 pacientes con sarcoidosis en estadios II y III e HPAS tratados con corticoesteroides durante 12 meses. Evidencian una regresión radiográfica en el 91% de los pacientes y una reducción de la PAPm en el 50% de ellos. Estos resultados no se pudieron atribuir como una respuesta al tratamiento corticoesteroideo³⁵.

El subgrupo de pacientes que se benefician del tratamiento con corticoesteroides es difícil de

identificar. Los pacientes con inflamación activa o HP asociada a la compresión proximal de los vasos pulmonares por adenopatías mediastínicas pueden ser los que más se beneficien del tratamiento con corticoesteroides.

El tratamiento específico de la HAP no se recomienda en HPAS ya que no ha sido testado en ensayos clínicos. Los análogos prostanoideos han sido probados en algunas pequeñas series de pacientes con HPAS. En un estudio de ocho pacientes con HPAS moderada-severa se objetivó un descenso $\geq 25\%$ de las RVP tras la infusión aguda de epoprostenol en 6 de ellos. Posteriormente, los pacientes recibieron epoprostenol intravenoso un promedio de 29 meses y cinco presentaron una mejoría en la clase funcional³⁶.

Otro estudio prospectivo de 22 pacientes tratados con iloprost inhalado evidenció una mejoría hemodinámica en 6 pacientes, 3 incrementaron la PM6M y 7 mejoraron la calidad de vida³⁷. Potencialmente los vasodilatadores pulmonares pueden provocar hipoxia por incremento de las diferencias de ventilación-perfusión y, además, en pacientes con HP postcapilar pueden conducir a un edema agudo de pulmón y muerte súbita. Por lo tanto, los vasodilatadores se deben utilizar con precaución en HPAS.

El hallazgo de un aumento de la concentración de ET-1 en pacientes con sarcoidosis, similar al de los sujetos con HAP, proporciona una base para el uso de antagonistas del receptor de endotelina. Sin embargo, la experiencia en sarcoidosis se limita principalmente a algunas series de casos retrospectivos, donde han sido utilizados solos o en combinación con otros medicamentos. En publicaciones recientes se describen algunos casos de mejoría tras el tratamiento con bosentan³⁸⁻⁴⁰. Baughman y cols. describen a 3 de 5 pacientes en los que hubo una disminución de la PAPm de 50 mmHg a 35 mmHg después de, al menos, 4 meses de tratamiento¹⁴.

Palmero y cols. realizaron un estudio retrospectivo de 40 pacientes tratados con bosentan y con un seguimiento medio de 38 meses. En ellos se evidenció una reducción de la PAPm y las RVP a través de CCD y también observan un aumento de la PM6M y una disminución de la disnea⁴¹. Actualmente está en curso un ensayo clínico de bosentan en esta patología.

La vía del NO puede ser la diana de los in-

hibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5 (IPDE-5). Este bloqueo aumenta la concentración local de NO en las células del músculo liso arterial, promoviendo vasodilatación y un probable efecto antiproliferativo en la musculatura lisa vascular. El sildenafil, inhibidor selectivo de la PD-5 y potente vasodilatador pulmonar, puede causar una menor alteración de la ventilación-perfusión e hipoxia que otros vasodilatadores. Milman y cols. realizaron un estudio retrospectivo de 12 pacientes con HAPS severa tratados con sildenafil una media de 4 meses. Observaron una reducción de la PAPm, las RVP y un incremento del gasto cardíaco sin mejoría en la PM6M⁴². En otro estudio, Barnett y cols. analizaron retrospectivamente 22 pacientes con HPAS que recibieron tratamiento (sildenafil: n = 9; bosentan: n = 12; epoprostenol: n = 1) durante una media de 11 meses. Evidenciaron una mejoría global en la PAPm, las RVP y en la distancia de la PM6M⁴³. Estos resultados sugieren que existe un potencial beneficio del tratamiento específico de la HP en pacientes seleccionadas con HPAS. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos multicéntricos para recomendar el uso de forma habitual.

El trasplante pulmonar (TP) se reserva para aquellos pacientes con enfermedad avanzada en los que no hay posibilidad de resolución espontánea y en donde han fracasado todos los tratamientos médicos. El TP sigue siendo una alternativa importante y su evaluación debe ser precoz ya que estos pacientes tienen una alta tasa de mortalidad¹⁹.

Pronóstico

La aparición de HPAS empeora el pronóstico de los pacientes con sarcoidosis ya que sin HP es una enfermedad que presenta una remisión espontánea en 2/3 de los pacientes y su mortalidad oscila entre el 1-6%. La HPAS es una enfermedad progresiva y un factor de riesgo independiente de mortalidad en la lista de espera para TP^{19, 20, 44}. El único factor pronóstico de mortalidad, de los pacientes en lista de espera para TP es la presión de la aurícula derecha ≥ 15 mmHg²⁰. La expectativa de los pacientes con HPAS es del 59% a los 5 años y se eleva al 96,4% en los pacientes con sarcoidosis sin HP³.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J* 2005;25(5):783-8.
- 2 - Corte TJ, Wells AU, Nicholson AG, Hansell DM, Wort SJ. Pulmonary hypertension in sarcoidosis: a review. *Respirology* 2011;16(1):69-77.
- 3 - Nunes H, Humbert M, Capron F, et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61(1):68-74.
- 4 - Takemura T, Matsui Y, Saiki S, Mikami R. Pulmonary vascular involvement in sarcoidosis: a report of 40 autopsy cases. *Hum Pathol* 1992;23(11):1216-23.
- 5 - Rosen Y, Moon S, Huang CT, Gourin A, Lyons HA. Granulomatous pulmonary angiitis in sarcoidosis. *Arch Pathol Lab Med* 1977;101(4):170-4.
- 6 - Damuth TE, Bower JS, Cho K, Dantzker DR. Major pulmonary artery stenosis causing pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Chest* 1980;78(6):888-91.
- 7 - Hoffstein V, Ranganathan N, Mullen JB. Sarcoidosis simulating pulmonary veno-occlusive disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;134(4):809-11.
- 8 - Portier F, Lerebours-Pigeonniere G, Thiberville L, et al. [Sarcoidosis simulating a pulmonary veno-occlusive disease]. *Rev Mal Respir* 1991;8(1):101-2.
- 9 - Preston IR, Klinger JR, Landzberg MJ, Houtchens J, Nelson D, Hill NS. Vasoresponsiveness of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Chest* 2001;120(3):866-72.
- 10 - Letizia C, Danese A, Reale MG, et al. Plasma levels of endothelin-1 increase in patients with sarcoidosis and fall after disease remission. *Panminerva Med* 2001;43(4):257-61.
- 11 - Galie N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension. *Cardiovasc Res* 2004;61(2):227-37.
- 12 - Terashita K, Kato S, Sata M, Inoue S, Nakamura H, Tomoike H. Increased endothelin-1 levels of BAL fluid in patients with pulmonary sarcoidosis. *Respirology* 2006;11(2):145-51.
- 13 - Sutendra G, Dromparis P, Bonnet S, et al. Pyruvate dehydrogenase inhibition by the inflammatory cytokine TNFalpha contributes to the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Mol Med (Berl)* 2011;89(8):771-83.
- 14 - Baughman RP, Engel PJ, Meyer CA, Barrett AB, Lower EE. Pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006;23(2):108-16.
- 15 - Sulica R, Teirstein AS, Kakarla S, Nemani N, Behnegar A, Padilla ML. Distinctive clinical, radiographic, and functional characteristics of patients with sarcoidosis-related pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128(3):1483-9.
- 16 - Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(5):735-40.
- 17 - Baughman RP. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S8.
- 18 - Palmero V, Sulica R. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: assessment and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2010;31(4):494-500.
- 19 - Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Predicting mortality in patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2003;124(3):922-8.
- 20 - Arcasoy SM, Christie JD, Pochettino A, et al. Characteristics and outcomes of patients with sarcoidosis listed for lung transplantation. *Chest* 2001;120(3):873-80.
- 21 - Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(7):744-50.
- 22 - Corte TJ, Wort SJ, Gatzoulis MA, et al. Elevated brain natriuretic peptide predicts mortality in interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;36(4):819-25.
- 23 - Handa T, Nagai S, Ueda S, et al. Significance of plasma NT-proBNP levels as a biomarker in the assessment of cardiac involvement and pulmonary hypertension in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2010;27(1):27-35.

- 24** - Handa T, Nagai S, Shigematsu M, et al. Patient characteristics and clinical features of Japanese sarcoidosis patients with low bronchoalveolar lavage CD4/CD8 ratios. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005;22(2):154-60.
- 25** - Bourbonnais JM, Samavati L. Clinical predictors of pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Eur Respir J* 2008;32(2):296-302.
- 26** - Baughman RP, Sparkman BK, Lower EE. Six-minute walk test and health status assessment in sarcoidosis. *Chest* 2007;132(1):207-13.
- 27** - Handa T, Nagai S, Miki S, et al. Incidence of pulmonary hypertension and its clinical relevance in patients with sarcoidosis. *Chest* 2006;129(5):1246-52.
- 28** - Ng CS, Wells AU, Padley SP. A CT sign of chronic pulmonary arterial hypertension: the ratio of main pulmonary artery to aortic diameter. *J Thorac Imaging* 1999;14(4):270-8.
- 29** - Kuriyama K, Gamsu G, Stern RG, Cann CE, Herfkens RJ, Brundage BH. CT-determined pulmonary artery diameters in predicting pulmonary hypertension. *Invest Radiol* 1984;19(1):16-22.
- 30** - Tadamura E, Yamamuro M, Kubo S, et al. Images in cardiovascular medicine. Multimodality imaging of cardiac sarcoidosis before and after steroid therapy. *Circulation* 2006;113(20):e771-e773.
- 31** - Davies J, Nellen M, Goodwin JF. Reversible pulmonary hypertension in sarcoidosis. *Postgrad Med J* 1982;58(679):282-5.
- 32** - Mangla A, Fisher J, Libby DM, Saddekni S. Sarcoidosis, pulmonary hypertension, and acquired peripheral pulmonary artery stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1985;11(1):69-74.
- 33** - Rodman DM, Lindenfeld J. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with corticosteroids. *Chest* 1990;97(2):500-2.
- 34** - Barst RJ, Ratner SJ. Sarcoidosis and reactive pulmonary hypertension. *Arch Intern Med* 1985;145(11):2112-4.
- 35** - Gluskowski J, Hawrylkiewicz I, Zych D, Zielinski J. Effects of corticosteroid treatment on pulmonary haemodynamics in patients with sarcoidosis. *Eur Respir J* 1990;3(4):403-7.
- 36** - Fisher KA, Serlin DM, Wilson KC, Walter RE, Berman JS, Farber HW. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: outcome with long-term epoprostenol treatment. *Chest* 2006;130(5):1481-8.
- 37** - Baughman RP, Judson MA, Lower EE, et al. Inhaled iloprost for sarcoidosis associated pulmonary hypertension. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009;26(2):110-20.
- 38** - Pitsiou GG, Spyrtos D, Kioumis I, Boutou AK, Nakou C, Stanopoulos I. Sarcoidosis-associated pulmonary hypertension: a role for endothelin receptor antagonists? *Ther Adv Respir Dis* 2009;3(3):99-101.
- 39** - Foley RJ, Metersky ML. Successful treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension with bosentan. *Respiration* 2008;75(2):211-4.
- 40** - Sharma S, Kashour T, Philipp R. Secondary pulmonary arterial hypertension: treated with endothelin receptor blockade. *Tex Heart Inst J* 2005;32(3):405-10.
- 41** - Palmero V, Sulica R. Bosentan for the Treatment of Sarcoidosis-Associated Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 May;183:A5889.
- 42** - Milman N, Burton CM, Iversen M, Videbaek R, Jensen CV, Carlsen J. Pulmonary hypertension in end-stage pulmonary sarcoidosis: therapeutic effect of sildenafil? *J Heart Lung Transplant* 2008;27(3):329-34.
- 43** - Barnett CF, Bonura EJ, Nathan SD, et al. Treatment of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. A two-center experience. *Chest* 2009;135(6):1455-61.
- 44** - Shorr AF, Davies DB, Nathan SD. Outcomes for patients with sarcoidosis awaiting lung transplantation. *Chest* 2002;122(1):233-8.

Vasodilatadores pulmonares en la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. ¿Existen evidencias para su uso?

María Alfonso Imizcoz, Marta Inchausti Iguñiz, Luis Alberto Ruiz Iturriaga
Servicio Neumología. Hospital Universitario de Cruces
Barakaldo (Bizkaia)

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica es una entidad con frecuencia infradiagnosticada presente en menos del 4% de los pacientes que han sobrevivido a una embolia de pulmón. Su interés radica en que es una forma de hipertensión pulmonar susceptible de curación mediante cirugía. Se presenta el caso de una paciente diagnosticada de esta entidad y se realiza una revisión de la literatura referente a la potencial utilidad del empleo de fármacos vasodilatadores pulmonares en el tratamiento de un subgrupo de pacientes diagnosticados de esta enfermedad.

Caso clínico

Mujer de 76 años, con antecedentes de hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo hormonal. Ingresa en nuestro hospital por un cuadro brusco de dolor de características pleuríticas en hemitórax izquierdo, disnea y sensación de malestar general. Con el diagnóstico de embolia de pulmón (EP) y trombosis venosa profunda a nivel poplíteo en la extremidad inferior derecha, la paciente fue anticoagulada. Previo al alta hospitalaria se le realizó un ecocardiograma en el que se evidenció un valor de presión sistólica en la arteria pulmonar (PAPS) de 52 mm de Hg sin observarse datos de disfunción ventricular derecha. Durante su seguimiento y tras 7 meses de tratamiento con anticoagulantes orales, la paciente se aquejó de disnea progresiva de esfuerzo, motivo por el que se le realizó un nuevo ecocardiograma en el que se observó un valor de PAPS de 92 mm de Hg. La exploración funcional respiratoria mostró como hallazgo más destacado

un descenso moderado de la difusión (DLCO 56%). El angio-TC de tórax puso de manifiesto la existencia a nivel de parénquima pulmonar de un patrón en mosaico acompañado de un crecimiento discreto en el tamaño de ambas arterias pulmonares sin evidenciarse defectos de repleción intraluminales. En la gammagrafía pulmonar ventilación/perfusión se observó la presencia de varios defectos de perfusión no concordantes con el estudio de ventilación. La distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha fue de 240 metros, no se observaron desaturaciones de oxígeno significativas. Se realizó un cateterismo cardiaco en el que se obtuvieron los siguientes parámetros hemodinámicos: PAPm 45 mm, PCP 10 mm, RVP 666 dyn s/cm⁵, índice cardiaco 2,98 litros/minuto/m², presión en aurícula derecha de 5 mm de Hg.

Discusión y revisión de la literatura

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) es una complicación poco frecuente de la embolia de pulmón, responsable de una importante morbimortalidad. El interés de esta entidad y de su correcto diagnóstico radica en que es una de las causas de hipertensión pulmonar (HP) susceptible de curación.

La HPTEC clásicamente se ha caracterizado por una obliteración parcial o total de las arterias pulmonares debida a la presencia de trombos no completamente resueltos tras, por lo menos, 3 meses de un tratamiento anticoagulante adecuado. Sin embargo la patogenia de la enfermedad no parece tan claramente definida, observándose

Correspondencia: Luis Alberto Ruiz Iturriaga – Servicio de Neumología – Hospital Universitario de Cruces
48903 Cruces-Barakaldo (Bizkaia) – Teléfono: 946 006 510 – Fax: 946 006 541
E-mail: luisalberto.ruiziturriaga@osakidetza.net

una falta de correlación entre la proporción de arterias pulmonares obliteradas y el grado de afectación hemodinámica existente. Actualmente se considera que en la mayor parte de los pacientes coexiste la obstrucción vascular con una vasculopatía periférica que podría actuar favoreciendo la progresión de la enfermedad en ausencia de recidivas tromboembólicas y/o sería responsable en algunos casos de la HP persistente tras el tratamiento quirúrgico adecuado¹.

La HPTEC es una entidad probablemente infradiagnosticada, cuya incidencia real es difícil de establecer debido a: 1.- En más del 40% de los casos no se identifica un antecedente tromboembólico conocido²; y 2.- Con frecuencia se observa un “periodo de luna de miel” entre el antecedente tromboembólico y la presencia de los síntomas clínicos de HP. Varios estudios prospectivos publicados en los últimos años han descrito una incidencia para esta enfermedad que podría oscilar entre el 0,1% al 3,8% de los pacientes que han sobrevivido a un episodio embólico agudo³⁻⁵. Esta entidad representa el 16,4% de los pacientes incluidos en el Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar (REHAP)⁶.

Tratamiento

Además de las medidas y recomendaciones generales habituales aplicables a los pacientes diagnosticados de HP, en este grupo la anticoagulación permanente o la colocación de un filtro de vena cava está especialmente indicada para la prevención de una recidiva tromboembólica en todos los casos.

La base del tratamiento específico de esta entidad se basa en la realización de un diagnóstico correcto, puesto que la HPTC es la única forma de HP potencialmente curable mediante cirugía⁷. La endarterectomía pulmonar (EAP) permite la retirada del material trombótico, restaurando la permeabilidad vascular y normalizando la situación hemodinámica pulmonar en la mayoría de los casos. Es un procedimiento complejo y que presenta una mortalidad perioperatoria que oscila entre el 4-24%, dependiente en gran medida de la experiencia del centro, la estricta indicación quirúrgica⁸ y de la existencia de un perfil de riesgo preoperatorio favorable⁹ (Tabla I). Desafortunadamente el 50% de los pacientes no son candidatos a la cirugía y hasta un 15% de los operados pre-

TABLA I

Indicaciones quirúrgicas y factores predictores de éxito de endarterectomía pulmonar*
- Indicaciones quirúrgicas: - Clase funcional (NYHA) III o IV. - RVP > 300 dyn s/cm⁵. - Trombo accesible quirúrgicamente. - Ausencia de comorbilidades severas. - Factores predictores de éxito quirúrgico: - RVP < 1000 dyn s/cm⁵. - Historia previa de enfermedad tromboembólica venosa. - Periodo de “luna de miel” clínico entre el evento tromboembólico y el comienzo de los síntomas. - Lesiones proximales visualizados en la arteriografía. - Correlación RVP / obstrucción vascular objetivada.

*Modificado referencia 9. NYHA: New York Heart Association; RVP: resistencias vasculares pulmonares.

sentan recurrencia y/o HP residual tras una EAP aparentemente exitosa, debido a la presencia de una vasculopatía periférica concomitante¹⁰. Por otro lado, existe un grupo de pacientes candidatos a una EAP, pero con un perfil hemodinámico no completamente favorable, que podrían ser “rescatados” para la cirugía. Además, la HAP y la HTEC, aunque son dos entidades bien diferenciadas y cada una de ellas se caracteriza por presentar una patogenia propia, comparten lesiones de remodelado a nivel de las arterias de pequeño calibre¹ que podría justificar el empleo de un tratamiento con fármacos vasodilatadores pulmonares en estas circunstancias. No obstante existen actualmente pocos estudios bien diseñados que avalen el tratamiento con estos fármacos en los pacientes con HPTC. Sin embargo la realidad es otra, del 28% al 37% de los pacientes operables han recibido tratamiento con vasodilatadores pulmonares a pesar de que su empleo no ha demostrado de forma convincente ningún beneficio ni en la hemodinámica pulmonar ni en la prevención de la mortalidad postoperatoria, pudiendo llegar a un retraso no justificado en la cirugía¹¹.

¿Qué papel tienen en la actualidad los vasodilatadores pulmonares en el tratamiento de esta entidad?

En la última década se han publicado varios estudios en pacientes diagnosticados de una HPTC que han utilizado prostanoïdes, inhibidores de la fosfodiesterasa -5, antagonistas de los recepto-

res de la endotelina (ERA) como vasodilatadores pulmonares. De todos ellos, el estudio BENEFIT (Bosentan Effects in Inoperable Forms of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension) representa hasta la fecha el único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego realizado en pacientes con HPTEC no operable que ha incluido a un número importante de pacientes. En sus resultados los autores observaron que los pacientes que recibieron tratamiento con bosentan presentaron una modesta mejoría de la hemodinámica pulmonar, en la clase funcional y en los valores de NT-pro-BNP, no observándose variaciones significativas en la capacidad de esfuerzo¹². Recientemente se han publicado los resultados de un metaanálisis que ha incluido 11 estudios con 269 pacientes en total diagnosticados de HPTC tratados con este fármaco. En él se observó una mejoría en la hemodinámica pulmonar y en la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha¹³. Sin embargo los resultados de este trabajo están probablemente condicionados debido a que una gran parte de los pacientes evaluados provienen del estudio BENEFIT antes mencionado.

Ghofrani *et al.*¹⁴ describieron en 2003 su experiencia con 12 pacientes diagnosticados de HPTC no susceptibles de tratamiento quirúrgico. En su serie los autores observaron que el tratamiento con sildenafil se asoció a una mejoría tanto en las resistencias vasculares pulmonares como en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos. Desde entonces, otros estudios^{15, 16}, de los cuales solo uno ha sido randomizado y doble ciego (pero que incluyó a un número reducido de pacientes), han evaluado el papel de este fármaco en el tratamiento de pacientes con este tipo de HP, con resultados, en general, bastante semejantes.

El estudio AIR (Aerosolised Iloprost Randomised)¹⁷, randomizado y doble ciego, incluyó a 203 pacientes con diversas formas de HP; de ellos, el 30% estaban diagnosticados de HTEC. En sus resultados los autores observaron que el tratamiento con iloprost inhalado se asoció en este subgrupo de pacientes a una mejoría significativa tanto en la clase funcional como en el valor de las resistencias vasculares pulmonares. Sin embargo esta mejoría fue menor a la observada en pacientes con otras formas de HAP. Al igual que en otros estudios antes mencionados, no se

observó una mejoría en la capacidad de esfuerzo. El empleo de otros prostanoides (teprostenil subcutáneo y epopostenol) ha sido evaluado en pequeños estudios no controlados con resultados aparentemente prometedores en el caso del teprostenil¹⁸. No obstante, tanto el pequeño número de pacientes incluidos en estos estudios (84 incluidos en 5 estudios)¹⁸⁻²² como su diseño limita, en parte, la utilidad de los resultados obtenidos.

Como hemos mencionado previamente en la mayor parte de estos estudios, no se ha observado una mejoría significativa en los resultados de la prueba de los 6 minutos marcha al esfuerzo en los pacientes tratados. Se han propuesto diversas hipótesis para tratar de explicar esto. En los resultados del Registro Internacional de pacientes con HPTC se describe que los pacientes diagnosticados con esta forma de HP son, en general, mayores (edad media de 63 años) y presentan en el 79% de los casos comorbilidades importantes²³. Estos dos factores pueden haber limitado la utilidad de esta prueba como “end point” en estos estudios. Por otro lado, las poblaciones estudiadas son probablemente bastante heterogéneas en cuanto al concepto de HPTC no operable. En efecto, con frecuencia existe discrepancia a la hora de diferenciar una lesión proximal potencialmente curable de lesiones más distales con un mayor grado de vasculopatía. Es muy probable que la respuesta de estos fármacos en estos dos grupos de pacientes sea muy diferente. Otro factor que ha podido influir en estos resultados está relacionado con la duración de los estudios, que puede no haber sido la necesaria como para detectar cambios en la capacidad de esfuerzo. En la Tabla II se resumen los principales estudios^{12, 14-18, 21, 22, 24-26} publicados sobre el tema.

El papel de nuevos fármacos para el manejo de esta entidad está siendo evaluado en la actualidad. Riociguat es un nuevo producto que actúa estimulando la guanilato ciclasa soluble (sGC). Ghofrani *et al.*²⁷ han publicado los resultados de un estudio realizado en 72 pacientes (41 estaban diagnosticados de HTEC) con el objeto de evaluar el perfil de seguridad y farmacocinética del fármaco. Tras las 12 semanas de estudio se pudo observar una mejoría en la distancia recorrida en la prueba de marcha, en la clase funcional y en la hemodinámica pulmonar con una disminución significativa de las RVP. Riociguat

TABLA II

Principales estudios con vasodilatadores pulmonares en pacientes con HPTC no susceptibles de cirugía o con HP residual tras una endarterectomía pulmonar

Autor	N	Tipo paciente	Fármaco	Diseño	RVP	Test de 6 minutos
Olschewski ¹⁷	57	I	Iloprost	RP	↓	–
Scelsi ²¹	11	I	Epoprostenol	A	NE	↑
Cabrol ²²	27	I + P	Epoprostenol	A	↓	↑
Skoro-Sajer ¹⁸	25	I + P	Trepostenil	A	↓	↑
Suntharalingam ¹⁶	19	I	Sildenafil	RP	↓	NE
Reichenberd ¹⁵	104	I	Sildenafil	A	↓	↑
Ghofrani ¹⁴	12	I	Sildenafil	A	↓	↑
Jais ¹²	157	I + P	Bosentan	RP	↓	–
Ulrich ²⁴	15	I	Bosentan	A	↓	↑
Hughes ²⁵	47	I + P	Bosentan	A	–	↑
Hooper ²⁶	19	I + P	Bosentan	A	↓	↑

I: no operable; P: post endarterectomía; RP: randomizado frente a placebo; A: abierto; ↓: descenso; ↑: incremento; –: no efecto; NE: no evaluado.

fue bien tolerado con pocos efectos adversos. Actualmente se está llevando a cabo el estudio CHEST (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension sGC-Stimulator Trial). Se trata de un ensayo clínico en fase III para demostrar la eficacia y seguridad de este fármaco en pacientes con HPTC cuyos resultados se publicarán próximamente.

En conclusión, podemos decir que la HPTC es una entidad potencialmente curable en cerca del 50% de los pacientes, por lo que la decisión final sobre la viabilidad quirúrgica debe de realizarse en un centro con experiencia en el tema. El tratamiento médico con vasodilatadores pulmonares puede constituir una opción terapéutica en tres subgrupos de pacientes: 1.- No candidatos a la cirugía. 2.- Pacientes con hipertensión pulmonar residual tras la EAP. 3.- Como puente a la cirugía en aquellos casos con un perfil hemodinámico no completamente adecuado para su realización. Aunque los resultados obtenidos con la mayor parte de los fármacos disponibles actualmente son prometedores, son necesarios

más estudios que avalen definitivamente su empleo en esta entidad. Por último, no debemos de olvidar que el trasplante de pulmón puede representar la única opción terapéutica en algunos casos seleccionados.

Caso clínico

Con el diagnóstico de HPTC y ante la aparente ausencia en el angioTC de trombos proximales en las arterias pulmonares, la edad y la negativa de la paciente a desplazarse a otro centro para una posible evaluación quirúrgica, se inició el tratamiento con sildenafil a dosis de 20mg/8 horas con mejoría tanto clínica como en la capacidad de esfuerzo. Tras un año de tratamiento, la paciente presentó un nuevo empeoramiento clínico, por lo que se incrementó la dosis de sildenafil a 40 mg/8 horas. Ante la falta de una respuesta completamente satisfactoria se decidió añadir al tratamiento bosentan. Tras tres años de seguimiento, la paciente se encuentra actualmente estable y en clase funcional dos.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Galié N, Kim N. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Proc Am Thorac Soc 2006;3:571-6.

- 2 - Lang IM. Chronic tromboembolic pulmonary hypertension: not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236-8.
- 3 - Pengo V, Lensing A, Prins MH, et al. Incidence of chronic tromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-4.
- 4 - Ribeiro A, Lindmarker P, Johnsson H, et al. Pulmonary embolism. One year follow up with ecocardiography doppler and five- year survival analysis. *Circulation* 1999;99:1325-30.
- 5 - Becattini C, Agnelli G, Pasavento R, et al. Incidence of chronic tromboembolic pulmonary hypertension after a first episode of pulmonary embolism. *Chest* 2006 Jul;130:172-5.
- 6 - Lopez M, Roman A, Blanco I, et al. Registro Español de Hipertensión Arterial Pulmonar: características basales de los primeros 943 pacientes. *Arch Bronconeumol* 2009;45(supl Congreso Nacional):23-4.
- 7 - Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85-96.
- 8 - Doyle RL, McCrory D, Channick RN, et al. American Collage of Chest Physician. Surgical treatments/interventions for pulmonary artery hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2004;126:63s-71s.
- 9 - Mayer E, Klepetko W. Techniques and outcomes of pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:589-93.
- 10 - Hill NS, Preston IR, Roberts KR. Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: treatable with medical therapy. *Chest* 2008;134:221-3.
- 11 - Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009;120:1248-54.
- 12 - Jais X, D'Armani AM, Jansa P, et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension BENEFIT (Bosentan Effects in Non-Operable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension) a randomized, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-34.
- 13 - Becattini C, Manina G, Busti C, et al. Bosentan for chronic tromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res* 2010;126:51-6.
- 14 - Ghofrani HA, Schermuly RT, Wiedemann R, et al. Sildenafil for long term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1139-41.
- 15 - Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922-7.
- 16 - Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2008;134:229-36.
- 17 - Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
- 18 - Skoro-Sajer N, Bonderman D. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost* 2007; 5:483-9.
- 19 - Nagaya N, Sasaki N. Prostacyclin therapy before pulmonary thromboendarterectomy in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2003;123:338-43.
- 20 - Bresser P, Fedullo P, Auger W. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004;23:595-600.
- 21 - Scelsi L, Ghio S, Campana C, et al. Epoprostenol in chronic thromboembolic pulmonary hypertension with distal lesions. *Ital Heart J* 2004;5:618-23.
- 22 - Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:357-62.
- 23 - Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH) Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
- 24 - Ulrich S, Speich R, Dmenighetti G, et al. Bosentan Therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a national open label study assessing the effect of Bosentan on haemodynamics, exercise capacity, quality of life, safety and tolerability in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (BOCTEPH-Study). *Swiss Med Wkly* 2007;137:573-80.

25 - Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a 1 year follow up study. *Eur respir J* 2006;28:138-43.

26 - Hoeper MM, Kramm T, Wilkens H, et al. Bosentan therapy for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 2005;128:2363-7.

27 - Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: a phase II study. *Eur Respir J* 2010;36:792-9.

Artículos de interés de revistas internacionales

Pedro Rigueiro Veloso

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico de Santiago. Santiago de Compostela (La Coruña)

E-mail: perive@gmail.com

The association between resting and mild- to- moderate exercise pulmonary artery pressure

Whyte K, Hoette S, Herve P, et al.

Eur Respir J 2012;39:313-8.

Desde la 4ª conferencia mundial sobre HP, las nuevas directrices han recomendado que el criterio diagnóstico de PAPm>30mmHg durante el ejercicio debe de ser eliminado, dada la marcada dependencia con la edad y el umbral de ejercicio y la poca evidencia de relevancia clínica. La elevación de la PAP media con ejercicio leve-moderado se relaciona con la edad y hasta el momento su correlación hemodinámica no se ha documentado en pacientes sin hipertensión pulmonar. El objetivo de este trabajo es valorar de forma retrospectiva la relación entre la hemodinámica en reposo y con ejercicio leve moderado en pacientes menores de 50 años, con PAP media en reposo menor de 25 mmHg que estaban siendo estudiados por posible enfermedad vascular pulmonar. Para ello se incluyeron 38 pacientes que habían sido estudiados con estudio hemodinámico en reposo y con ejercicio (<60 W) y se analizaron los datos obtenidos. De los pacientes estudiados, 24 tenían una PAPm con el ejercicio >30 mmHg, una PAPm con el reposo más elevada y con un iRVP en reposo más elevada ($P<0.05$) que los otros 14 pacientes, 2 de los pacientes con PAPm>30 mmHg presentaron una presión de enclavamiento pulmonar >20 mmHg con el ejercicio. Todos los pacientes con PAPm 22-24 mmHg tenían >30 mmHg de PAPm con el ejercicio. La PAPm >15 mmHg en reposo predijo con un 88% de sensibilidad y un 57% de especificidad una PAPm con el ejercicio >30 mmHg. Los pacientes con PAPm>30 con ejercicio tenían menor superficie corporal, un menor FEV1, menor DLCO, pero tenían similar sexo, edad, presión sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y BNP que los pacientes en los que el incremento de PAPm no llegó a 30 mmHg. El estudio sugiere, según los autores, que no es posible establecer de forma fiable un límite inferior de PAPm de reposo que garantice una normal respuesta al ejercicio leve-moderado, teniendo en cuenta que el estudio no incluyó a pacientes sanos, sino a pacientes con síntomas y con factores de riesgo para HP, por lo que los resultados no se pueden utilizar para crear umbrales novedosos de fisiología durante el ejercicio ni comparables con el examen de sujetos sanos.

Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study

Zhen-Ning Zhang, Xin Jiang, Rui Zhang, et al.

Heart 2011;97:1876-81.

Los pacientes con síndrome de Eisenmenger (SE) han sido clásicamente excluidos de los ensayos clínicos en hipertensión arterial pulmonar. Únicamente el BREATHE 5 con bosentan demostró la seguridad y eficacia de este fármaco en estos pacientes. El tratamiento con sildenafil se ha mostrado seguro y eficaz en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, pero hasta la fecha existe poca evidencia de que sildenafil sea eficaz en los pacientes con SE.

Los autores de este trabajo pretenden investigar si el tratamiento a largo plazo con sildenafil en los pacientes con SE es eficaz clínica y hemodinámicamente. Para ello, de modo prospectivo, abierto y multicéntrico (4 centros con unidades de HAP en China) reclutan a 84 pacientes portadores de SE sin tratamiento previo, con edad media de 29 ± 9 años y en clase funcional II a IV (50,5% en clase II) y se comienza tratamiento con sildenafil 20 mgrs vía oral cada 8 horas. Se excluyó a los pacientes con cardiopatía congénita compleja, con disfunción ventricular izquierda, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva importante, enfermedad tromboembólica pulmonar o con enfermedad coronaria. Se siguió a los pacientes clínicamente cada 3-6 meses. Los objetivos primarios fueron evolución del test de la marcha de 6 minutos y de la saturación basal de O₂ y dentro de los secundarios se incluyeron la evolución de los parámetros hemodinámicos, clase funcional y nivel de ácido úrico. Después de 12 meses de tratamiento se incrementó en 56 metros ($p < 0.0001$) el resultado del test de la marcha de 6 minutos, y un 2,4% la saturación basal de O₂ ($P < 0.0001$). Con mejoría significativa de la clase funcional, y de parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media, índice cardíaco e índice de resistencias vasculares pulmonares). No se encontró mejoría significativa respecto al nivel basal en los niveles de ácido úrico, ni diferencias entre defectos pretricuspidéos y posttricuspidéos. No se presentaron durante los 12 meses de seguimientos fallecimientos ni pacientes derivados a transplante, 6 pacientes presentaron neumonía, 2 hemoptisis y 2 insuficiencia cardíaca derecha. Siendo los efectos secundarios más frecuentes cefalea y *flushing*. Los autores concluyen que el tratamiento con sildenafil es seguro y bien tolerado, mostrando en los pacientes tratados mejoría clínica y hemodinámica y que aunque con las limitaciones de un estudio no controlado y abierto, los hallazgos sugieren que el sildenafil puede ser utilizado como una buena opción de tratamiento en los pacientes con síndrome de Eisenmenger.

The pulmonary arterial hypertension quality enhancement research initiative: comparison of patients with idiopathic PAH to patients with systemic sclerosis-associated PAH

Philip J Clements, Mary Tan,
Vallerie V McLaughlin, et al.
Ann Rheum Dis 2012;71:249-52.

Los registros y ensayos clínicos en pacientes con hipertensión arterial pulmonar sugieren que los pacientes con HAP asociada a esclerodermia (ES-HAP) tienen peor pronóstico que los pacientes con HAPI, aunque el seguimiento y tratamiento es muy similar en ambos grupos. Los autores de este trabajo han tratado de analizar las diferencias en características basales, seguimiento y tratamiento entre pacientes con HAPI y ES-HAP usando los datos del registro PAH Quality Enhancement Research Initiative (PAH-QuERI) aportado por 60 centros en Estados Unidos. Para ello se registraron de forma prospectiva y consecutiva los datos de 791 pacientes con HAP (279 HAPI, 228 ES-HAP) entre los años 2005 y 2007 y su seguimiento durante 3 años. Se recogieron las características basales y seguimiento con analítica completa, RX de tórax, gammagrafía V/Q, espirometría, oximetría, 6MWT, ECG, ecocardiograma, cateterismo derecho, medicaciones con que habían sido tratados y eventos en

esos tres años. En el análisis de datos destacó que los pacientes ES-HAP tenían mayor edad al diagnóstico, era más frecuente el sexo femenino y tenían más ANA positivos que los pacientes con HAPI. Presentaban, además, más frecuentemente derrame pericárdico en ecocardiograma y la función pulmonar era peor, con mayor elevación de BNP y menos metros caminados en el 6MWT que los pacientes con HAPI, todo ello de forma significativa. Sin embargo la presión arterial pulmonar media, las resistencias vasculares pulmonares y la presión en aurícula derecha era menor que en los pacientes con HAPI. En cuanto al tratamiento, los pacientes con ES-HAP era menos frecuente que estuviesen a tratamiento con prostanoides intravenosos, pero eran más frecuentemente tratados con ERA o combinación de inhibidores de la fosforiesterasa 5 y ERAS. La supervivencia era significativamente menor en el grupo de pacientes con ES-HAP (60% ES-HAP vs 77% HAPI, $p<0.0001$). Los autores concluyen que los resultados son similares a otros registros y que las diferencias entre HAPI y ES-HAP podría justificar el desarrollo de unas guías específicas para el manejo de este grupo de pacientes.

The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension

Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, et al.
Eur Respir J 2012;39:589-96.

En los últimos años están disponibles nuevos tratamientos para la HAP, pero a pesar de los avances la enfermedad sigue siendo incurable y muchos pacientes requieren terapia combinada para lograr o mantener los objetivos, y las tasas de mortalidad siguen siendo altas. Todo ello ha llevado a dar gran importancia a evaluar con precisión el pronóstico para ayudar a decidir sobre el tratamiento, seguimiento y derivación de pacientes a trasplante. Las guías actuales recomiendan basar la toma de decisiones en la hemodinámica, las variables funcionales y bioquímicas del paciente. El objetivo del presente estudio fue evaluar el impacto pronóstico de los cambios en estos parámetros después del inicio de un tratamiento específico. Para ello se analizaron los datos de 109 pacientes diagnosticados de HAPI en el Hanover Medical School entre 1999 y 2009 y que tenían un estudio basal completo y al menos un cateterismo derecho en el primer año de seguimiento después de comenzar tratamiento, se analizó además de datos hemodinámicos (índice cardíaco y saturación venosa mixta), también la clase funcional y NT-proBNP en el seguimiento, y fueron seguidos durante 38 meses. Se instauró el tratamiento disponible en cada momento y desde el año 2002 tratamiento por objetivos. En este tiempo falleció el 48,6% de los pacientes y el 3,7% fue sometido a trasplante pulmonar. De los parámetros basales, el test de la caminata de 6 minutos, la presión en aurícula derecha, la saturación venosa mixta y el NT-proBNP fueron fuertes predictores de supervivencia y durante el seguimiento los cambios en la clase funcional, el índice cardíaco, la saturación venosa mixta y el NT-proBNP resultaron predictores independientes significativos de supervivencia y cambios favorables o desfavorables de estos parámetros tenían un gran impacto en la mortalidad independientemente de los datos basales. Los pacientes con baja clase funcional,

bajo índice cardiaco o saturación venosa mixta o con NT-proBNP elevado que durante el seguimiento evolucionaban favorablemente pasaban a ser pacientes de buen pronóstico y viceversa. Los autores concluyen que el pronóstico individual depende tanto de la respuesta a tratamiento como de la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico, y esto debe de tenerse en consideración para la evaluación de riesgo y toma de decisiones, así como que los resultados de este trabajo refuerzan el valor del cateterismo derecho en el seguimiento de los pacientes ya que dos de los cuatro parámetros en este seguimiento han sido hemodinámicos (saturación venosa mixta e índice cardiaco).

Circulatory arrest versus cerebral perfusion during pulmonary endarterectomy surgery (PEACOG): a randomised controlled trial

Vuylsteke A, Sharples L, Charman G, et al.
Lancet 2011;378:1379-87.

La endarterectomía pulmonar (EP) puede modificar favorablemente la clase funcional y supervivencia de aquellos pacientes con HAP tromboembólica crónica candidatos a dicho procedimiento. Para un resultado adecuado, la endarterectomía debe de ser lo más completa posible, precisando una adecuada visibilidad de la arteria a nivel distal que facilite la disección de la íntima. La mayoría de las veces se utiliza para ello hipotermia profunda (20 °C) y paro circulatorio intermitente (hasta 20 minutos). Algunos grupos sugieren que se puede realizar la técnica con hipotermia menos profunda durante la circulación extracorpórea y sin parada circulatoria o con doble clampaje aórtico y perfusión cerebral anterógrada continua. El objetivo de este trabajo es valorar de forma randomizada y prospectiva si existe ventaja de una técnica sobre la otra en cuanto a deterioro cognitivo u otros eventos clínicos. Para ello, en 74 pacientes diagnosticados de HAP tromboembólica crónica que iban a ser sometidos a endarterectomía pulmonar (35 con hipotermia profunda y paro circulatorio intermitente y 39 pacientes con perfusión cerebral anterógrada continua), fue valorado el estado cognitivo a las 12 semanas y a las 52 semanas (mediante *Cambridge Neuropsychological test automated battery system*), así como los cambios en calidad de vida, clase funcional, presión arterial pulmonar media y resistencia vascular pulmonar a las 12 semanas, estancia en unidad de críticos y hospitalaria, y test de la marcha. La supervivencia en ambos grupos fue del 96% a 1 año. No evidenciándose diferencias significativas en el estado cognitivo, calidad de vida, clase funcional NYHA, test de la marcha, estancia hospitalaria ni parámetros hemodinámicos entre ambos grupos. 9 pacientes (23%) del grupo sin parada circulatoria tuvieron que pasar al grupo de parada por problemas de visibilidad. Los autores concluyen que aunque la técnica de perfusión cerebral anterógrada es segura, no existe beneficio clínico en no realizar parada circulatoria intermitente con hipotermia profunda, y sí puede dificultar la visibilidad durante la realización del procedimiento. Por lo tanto, la parada circulatoria intermitente es la modalidad óptima de manejo para los pacientes sometidos a endarterectomía pulmonar y que el mantenimiento de perfusión cerebral se suma a la complejidad de la intervención y no confiere beneficio adicional.

Effect of atrial septostomy on the survival of patients with severe pulmonary arterial hypertension

Sandoval J, Gaspar J, Peña H, et al.
Eur Respir J 2011;38:1343-8.

La septostomía auricular (SA) es un tratamiento paliativo utilizado en hipertensión arterial pulmonar para manejo del fracaso de ventrículo derecho. Existe poca información del impacto de la supervivencia a largo plazo en los pacientes con HAP sometidos a SA. En la mayoría de las series el procedimiento se ha realizado cuando fracasa la terapia médica específica con la enfermedad muy avanzada y, por tanto, cuando el procedimiento tiene un importante riesgo de mortalidad y el beneficio de la intervención a largo plazo es reducido. Este trabajo describe los efectos de la SA en la supervivencia de un grupo de pacientes en los que la SA es la única intervención o en los que el uso de fármacos específicos se ha iniciado después de la SA. Para ello, 34 pacientes diagnosticados con estudio completo de HAP (85% HAPI, 9% tromboembólica, 3% Lupus, 3% congénitos operados) y la mayoría en clase III o IV fueron sometidos a SA, controlados durante 48 horas post-procedimiento en unidad de cuidados intensivos y se siguieron a largo plazo ($58,5 \pm 38$ meses) a través de consultas programadas o vía telefónica, un paciente falleció en las primeras 48 horas por hipoxemia refractaria, 21 pacientes recibieron como tratamiento sólo SA y 11 pacientes recibieron tratamiento específico según disponibilidad en el centro (Instituto Ignacio Chávez) en los primeros 2 años post-procedimiento. La supervivencia media de los pacientes a los que se le realizó sólo SA fue 53 meses y la supervivencia media en los pacientes con SA y fármaco específico añadido fue 83 meses ($p:0.010$). La causa más frecuente de muerte fue progresión de la insuficiencia cardíaca derecha. Los autores, como conclusión, además de la seguridad de realizar en pacientes con HAP la septostomía auricular en un centro con experiencia (mortalidad a 30 días 2%), evidencian la eficacia de la SA y que la combinación de SA y tratamiento específico puede proporcionar un beneficio adicional en supervivencia que debería ser evaluado en nuevos trabajos. De todos modos se evidencia una gran limitación que es la falta de un grupo control sólo con tratamiento farmacológico y comparar este con los resultados de la SA sola o en combinación con fármacos.

Survival in childhood pulmonary arterial hypertension insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management

Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, et al.
Circulation 2012;125:113-22.

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia entre adultos estimada entre 15 y 50 casos/millón, siendo todavía menor en niños (<10 casos /millón). El tratamiento de esta patología en niños ha sido extrapolado de las guías de práctica clínica elaboradas para pacientes adultos, aunque las características clínicas y el curso de la enfermedad puede ser muy diferente, existiendo muy pocas evidencias sobre los indicadores pronósticos en la edad pediátrica. A partir del registro REVEAL, que evalúa a corto y largo plazo los niños y adultos diagnosticados de HAP en estados Unidos, se consiguió realizar seguimiento a 216 niños diagnosticados de HAP por cateterismo derecho (92% HAPI y familiar y relacionados con cardiopatías congénitas (HAP-CHD) y 8% otras formas del grupo I), el 64% eran mujeres y el síntoma más frecuente fue la disnea con el ejercicio (64%), seguido del síncope

y presíncope que ocurrió en un 36% en HAPI / familiar y un 4% en HAP-CHD. La media de tiempo entre la aparición de los síntomas y el cateterismo derecho fue de 8 meses. En este cateterismo la media de PAPm fue 56 mmHg y de IRVP 17 UW, el IC fue normal en el 39% de pacientes con HAPI/familiar y en el 53% de HAP-CHD. El 35% de los pacientes HAPI/familiar fueron respondedores agudos al test de vasodilatación y sólo en 15% de los pacientes con HAP-CHD. En cuanto al tratamiento, el 64% de los pacientes con HAPI/familiar estaban tratados con inhibidores de la fosforiesterasa 5 vs 45% en HAP-CHD, el 50% de los pacientes HAPI/familiar tomaban análogos de la prostaciclina VS 28% de los pacientes con HAP-CHD, 49% de pacientes con HAP-CHD tenían tratamiento en monoterapia, 24% doble terapia y 5% triple terapia frente al 37%, 35% y 16%, respectivamente, en los pacientes con HAPI/familiar. La supervivencia extrapolada a 1,3 y 5 años fue 96%, 84% y 74%, siendo la supervivencia a 5 años similar entre HAPI/familiar y HAP-CHD (75 vs 71%, p:0.53). La cohorte pediátrica del registro REVEAL es la más completa en HAP pediátrica hasta la fecha, estima en un 74% la supervivencia a 5 años, superior a la reportada en informes previos, y llama la atención la no diferencia significativa entre la mortalidad entre HAPI/Familiar y HAP-CHD. Además, ninguno de los pacientes respondedores a tratamiento con calcio antagonistas fallcieron en el seguimiento a 5 años. Las variables relacionadas con incremento de la mortalidad fueron la mayor edad al diagnóstico, un alto iRVP, el bajo peso y la HAP familiar y las relacionadas con mejor supervivencia la respuesta al test vasodilatador y un BNP bajo.

Meta-analysis of monotherapy versus combination therapy for pulmonary arterial hypertension

Benjamin DF, Shimony A, Langleben D.
Am J Cardiol 2011;108:1177-82.

La HAP es una enfermedad progresiva de la vasculatura pulmonar que conduce a la insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte. En los últimos 15 años se han desarrollado nuevos agentes farmacológicos que han mejorado el pronóstico, aunque la enfermedad sigue siendo incurable. En los trabajos publicados hasta la actualidad no existen datos concluyentes sobre el impacto de realizar una terapia combinada (TC) frente a realizar tratamiento con monoterapia. En vista de estos resultados se presenta este trabajo como una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos de la terapia de combinación en el tratamiento de la HAP y su efecto sobre eventos clínicos, estado funcional y mortalidad. Seis ensayos clínicos controlados y aleatorizados que incluían 729 pacientes (363 recibían monoterapia, 366 terapia combinada) cumplían los criterios exigidos para valoración. El seguimiento varió de 12 a 16 semanas. Se examinó ingreso hospitalario, trasplante, escalada de tratamiento, cambios en test de la marcha y muerte. La TC respecto a la monoterapia mejoró ligeramente los resultados del test de la marcha (en una media de 25,2 m). La TC no presentó disminución de la mortalidad, disminución de ingresos por empeoramiento, reducción de escalada terapéutica ni cambios en clase funcional respecto a la monoterapia. La incidencia de abandono del tratamiento fue similar en ambos gru-

pos y la TC tampoco disminuyó en *end point* combinado de mortalidad, ingreso por empeoramiento, trasplante pulmonar o escalada terapéutica. Los autores concluyen que el meta-análisis sugiere que no existen ventajas del TC sobre la monoterapia salvo un ligero incremento en el test de la marcha; sin embargo, la calidad de los datos y heterogenicidad de los estudios (fármacos combinados, diseño del estudio, definición de variables) no permiten confirmar definitivamente la eficacia real de la combinación, ni qué fármacos serían los más útiles para combinar; para ello se requiere que los investigadores y la industria diseñen nuevos ensayos clínicos y publiquen todos los datos independientemente de los resultados del estudio para alcanzar una conclusión firme que se traslade a las guías clínicas.

AGENDA

AGOSTO

- 25-29** **ESC Congress 2012**
Munich (Alemania)
www.escardio.org/congresses/esc-2012/Pages/welcome.aspx?hit=wca

SEPTIEMBRE

- 1-5** **ERS Congress 2012**
Viena (Austria)
www.erscongress2012.org

OCTUBRE

- 3-5** **X Curso de Terapia Endovascular & Miocárdica**
Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/congresos-nacionales/details/780-x-curso-de-terapia-endovascular-a-miocardica
- 4-6** **V Biennial Meeting of the Association for European Cardiovascular Pathology (AECVP)**
Cádiz (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/congresos-internacionales/details/762-v-biennial-meeting-of-the-association-for-european-cardiovascular-pathology-aecvp
- 6-9** **22nd International Congress on Thrombosis**
Nice (Francia)
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/congresos-internacionales/details/636-22nd-international-congress-on-thrombosis
- 18-20** **SEC 2012**
Sevilla (España)
www.congresosec.org/web/presentacion_sec~0
- 20-22** **Acute Cardiac Care 2012**
Istanbul (Turquía)
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/congresos-internacionales/details/782-acute-cardiac-care-2012

NOVIEMBRE

- 11-14** **7th World Congress on Prevention of Diabetes and its Complications**
Madrid (España).
www.secardiologia.es/formacion-y-becas/eventos/congresos-internacionales/details/857-7th-world-congress-on-prevention-of-diabetes-and-its-complications