

HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDÍACA IZQUIERDA

PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS WITH LEFT HEART DISEASE

MARÍA LORENA CORONEL¹

RESUMEN

La hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca izquierda, clasificada como grupo 2 de acuerdo con la clasificación actualizada de Niza 2013, es la causa más frecuente de hipertensión pulmonar, y su presencia se asocia a un incremento de la morbimortalidad. Su prevalencia real es incierta, debido a la escasez y heterogeneidad de los datos epidemiológicos.

Entender la hemodinamia cardiopulmonar es crucial para comprender los mecanismos que se ponen en marcha en los pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca izquierda. A la valoración con los parámetros hemodinámicos clásicos se agrega el gradiente diastólico pulmonar, que colabora en definir el componente precapilar, manifestación del remodelado o enfermedad vascular pulmonar.

La anamnesis detallada, el examen físico y el electrocardiograma nos pueden hacer sospechar el origen izquierdo de la hipertensión pulmonar, y el ecocardiograma resulta una herramienta esencial para su estudio, reservando el cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico, su etiología y severidad.

No hay estrategias terapéuticas específicas aprobadas para el tratamiento de la hipertensión pulmonar del grupo 2. Al día de hoy se recomienda la aplicación de tratamientos establecidos para la insuficiencia cardíaca, sin embargo es imperioso el desarrollo de terapias con impacto sobre la morbimortalidad en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad cardíaca izquierda.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, función ventricular izquierda, cardiopatías, insuficiencia cardíaca.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension due to left heart disease, classified as group 2 according to the updated 2013 Nice Classification, is the most common cause of pulmonary hypertension. Its presence is associated with increased morbidity and mortality but true prevalence is uncertain, due to the scarcity and heterogeneity of the epidemiological data.

Understanding cardiopulmonary hemodynamics is crucial to recognize the mechanisms involved in patients with pulmonary hypertension secondary to left heart disease. In addition to the assessment with the classic hemodynamic parameters, pulmonary diastolic gradient helps to define the precapillary component, a marker of pulmonary vascular disease, or vascular remodeling.

A detailed anamnesis, physical examination and electrocardiogram can make us suspect the left origin of pulmonary hypertension, and echocardiography is an essential tool in its evaluation, reserving the right heart catheterization to confirm the diagnosis, etiology and severity.

No specific therapeutic strategies have been approved for treatment of pulmonary hypertension in group 2. The application of established therapies for heart failure is the only treatment recommended. However, the development of therapies with impact on morbidity and mortality in this population is imperative.

Keywords: Hypertension, Pulmonary - Ventricular Function, Left - Heart Diseases - Heart Failure.

REVISTA CONAREC 2014;30(124):77-82 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) secundaria a enfermedad cardíaca izquierda (ECI) es la causa más frecuente de HP.¹ Por otro lado, la presencia de HP en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección normal o reducida se asocia de manera di-

recta con síntomas más severos, peor tolerancia al ejercicio y consecuentemente provoca un impacto negativo en la mortalidad.²⁻⁴

A pesar de esta realidad, los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos de terapias farmacológicas y no farmacológicas dirigidas a este grupo de pacientes son menos numerosos que los dedicados a otras formas de HP, como la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Es por ello que la prevalencia real de la HP secundaria a ECI es incierta. El Dr Vachiéry, en el último Simposio Mundial de HP en Niza, atribuye esto a varios factores: (a) los datos actuales de esta entidad se obtienen a partir de estudios epidemiológicos de insuficiencia cardíaca en la comunidad o bien de centros de referencia de tercer nivel; (b) la definición de la presencia de HP se basa en valores ecocardiográficos con puntos de corte variables; (c) las poblaciones son heterogéneas en términos de síntomas, edad y fracción de eyección; (d) las mediciones de la presión arterial pulmonar y de la aurícula izquierda no son siempre evaluadas por cateterismo cardíaco derecho y/o izquierdo.

1. Instituto de Cardiología "Juana F. Cabral". Corrientes, Rep. Argentina.

Correspondencia: marialorecoronel@hotmail.com.ar

La autora declara no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 02/04/2014 | Aceptado: 27/04/2014

Tabla 1. Clasificación actual de la hipertensión pulmonar.*

2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad cardíaca izquierda
2.1 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
2.2 Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
2.3 Enfermedad valvular
2.4 Obstrucciones congénitas/adquiridas al tracto de salida del ventrículo izquierdo y cardiomiopatías congénitas

* 5º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar, Niza 2013

Como resultado de ello, la prevalencia de HP en ECI ha sido reportada en un rango que va desde el 25 al 100% de los pacientes estudiados.⁵

CLASIFICACIÓN

Este tipo de HP forma parte del grupo 2 de la actual clasificación de HP (Niza, 2013), en la que se define como grupo 1 a la HAP, como grupo 3 a la HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia, grupo 4 a la secundaria a enfermedad tromboembólica crónica y como grupo 5 la de etiología incierta o multifactorial. En la clasificación previa de HP (Dana Point, 2008), dentro del grupo 2 se encontraban sólo tres categorías de HP secundaria a ECI: la HP secundaria a ECI debido a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, la causada por disfunción diastólica y la originada por enfermedad valvular izquierda.⁶ En la actual clasificación se propone agregar un cuarto ítem que incluye a las obstrucciones congénitas/adquiridas al tracto de salida del ventrículo izquierdo y cardiomiopatías congénitas⁷ (Tabla 1).

DEFINICIÓN

La definición hemodinámica actual de la HP secundaria a ECI requiere de una presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg y una presión arterial de oclusión pulmonar (PAOP) > 15 mmHg, con un gasto cardíaco (GC) normal o reducido.⁸ También la última guía de HP⁸ propone utilizar el gradiente transpulmonar (GTP), que surge de la diferencia entre la PAPm y la PAOP, para distinguir la HP "pasiva" de la HP "reactiva", con un gradiente transpulmonar (GTP) ≤ 12 mmHg y > 12 mmHg respectivamente (Tabla 2).

En el último Simposio Mundial de Niza, 2013, se propone utilizar otros parámetros además del GTP para definir mejor al componente precapilar, en pacientes con HP secundaria a ECI, manifestación de enfermedad vascular pulmonar o remodelado vascular pulmonar. Para ello es importante conocer mejor la hemodinamia cardiopulmonar en la HP secundaria a ECI.

Hemodinamia cardiopulmonar

En los pacientes con HP secundaria a ECI, la HP es consecuencia de la transmisión hidrostática pasiva del aumento de la presión en la aurícula izquierda a los vasos pulmonares, caracterizada por un $GTP < 12$ mmHg. Esta HP pasiva se caracteriza por un aumento en la PAPm y el GTP. Cuando en el paciente con IC con disfunción sistólica, diastólica o de origen valvular se produce una elevación de la PAOP, ocurre un incremento pasivo de la PAPm con el objetivo de mantener un GTP normal que sea suficiente para facilitar el flujo de sangre hacia la aurícula izquierda. Sin embargo, la elevación crónica y sostenida de la presión en los vasos capilares pulmonares induce la puesta en marcha de mecanismos activos que afectan a los vasos precapilares como la vasoconstricción del árbol

arterial pulmonar o el remodelado vascular, o más frecuentemente ambos, que resultan en un incremento del $GTP > 12$ mmHg. Este componente reactivo tiene a su vez un componente dinámico producido por el estímulo de agentes vasoconstrictores y un componente fijo. El primero es en general reversible ante estímulos vasodilatadores, pero el componente fijo refleja remodelado en la musculatura lisa pulmonar, lo que se manifiesta histológicamente por hipertrofia de la capa media y fibrosis de la íntima.^{5,9} Estos cambios son los que definen la enfermedad vascular pulmonar y el componente precapilar de la HP secundaria a ECI. La cronicidad de la transición de una HP pasiva a una reactiva es muy variable de un paciente a otro y no parece estar relacionada de manera uniforme con la gravedad de la elevación de la presión de la aurícula izquierda² ni con el tipo de cardiopatía izquierda.

En el último simposio Mundial de HP, en Niza, se describen tres escenarios bien diferenciados para pacientes con HP secundaria a ECI en el marco de su presentación hemodinámica:⁵

1. PAOP elevada, pero sin cambios significativos en la circulación pulmonar, traducción de la transmisión transmural pasiva de la presión auricular izquierda (ausencia de enfermedad vascular pulmonar o remodelado vascular).
2. PAOP elevada, con un componente precapilar adicional, manifestación de enfermedad vascular pulmonar.
3. PAOP normalizada (previamente elevada) con un componente precapilar adicional persistente.

Ahora, ¿cómo estudiar y predecir este componente precapilar, expresión de la enfermedad vascular pulmonar y remodelado vascular? Una de las nuevas propuestas es incluir en la evaluación hemodinámica cardiopulmonar al gradiente diastólico pulmonar (GDP). La resistencia vascular pulmonar (RVP) que surge de la ecuación entre el GTP y el GC; el GTP y el GDP son variables fácilmente accesibles obtenidas en el cateterismo cardíaco derecho. En los dos primeros, la fórmula requiere de la PAPm, la cual es sensible a cambios en la PAOP y el GC. Sin embargo, la presión arterial pulmonar diastólica (PAPd) se ve menos afectada por estos parámetros. Por lo tanto, la ventaja principal del GDP (que surge de la diferencia entre la PAPd y la PAOP) es su independencia de las condiciones de presión, volemia y GC, que sí influyen de forma marcada en el gradiente transpulmonar.

En el último Simposio Mundial de HP se ha recomendado el empleo del GDP para identificar a pacientes con HP reactiva que presentan remodelado vascular significativo (enfermedad vascular pulmonar) e incremento en la mortalidad. Su rango normal oscila entre 1 y 2 mmHg; cifras mayores a 5 mmHg se consideran anormalmente elevadas, aunque no alcanzan un valor pronóstico desfavorable hasta los 7 mmHg.¹⁰ En el mismo simposio se propuso una modificación en la terminología clásica con el fin de unificar la nomenclatura, evitar confusiones y traducir más la fisiopatología. Para ello se recomienda abandonar las denominaciones "fija", "reactiva" y "fuera de proporción" y su reemplazo por HP poscapilar aislada, si la PAOP es > 15 mmHg con $GDP < 7$ mmHg, e HP combinada precapilar y poscapilar si la presión capilar pulmonar es > 15 mmHg con $GDP \geq 7$ mmHg⁵ (Tabla 3).

Cuanto mayor es la severidad de la ECI, más frecuente es la presencia de HP, y su presencia se asocia a un notable incremento de la morbilidad y

Tabla 2. Definición hemodinámica de la hipertensión pulmonar.*

Definición	Características	Grupo clínico de HP
Hipertensión pulmonar	PAPm \geq 25 mmHg	Todos los grupos: 1 a 5
Hipertensión pulmonar precapilar	PAPm \geq 25 mmHg PAOP \leq 15 mmHg GC normal o reducido	Grupo 1: hipertensión arterial pulmonar Grupo 3: HP secundaria a enfermedad pulmonar y/o hipoxia Grupo 4: HP tromboembólica crónica Grupo 5: HP de mecanismo incierto/multifactorial
Hipertensión pulmonar poscapilar Pasiva Reactiva	PAPm \geq 25 mmHg PAOP $>$ 15 mmHg GC normal o reducido GTP \leq 12 mmHg GTP $>$ 12 mmHg	Grupo 2: HP secundaria a enfermedad cardíaca izquierda

*Todos los valores son evaluados en reposo. HP: hipertensión pulmonar. PAPm: presión arterial pulmonar media. PAOP: presión arterial de oclusión pulmonar. GC: gasto cardíaco. GTP: gradiente transpulmonar.

mortalidad.¹¹ La evolución hacia el fracaso del ventrículo derecho en estos casos implica un pronóstico adverso; en la fase terminal se produce una reducción de la presión sistólica de la arteria pulmonar pese a mantenerse las resistencias vasculares pulmonares elevadas, debido a una reducción del volumen de eyección del ventrículo derecho.

DIAGNÓSTICO

Como se ha comentado previamente, la definición hemodinámica de HP secundaria a ECI hace necesario una valoración invasiva mediante estudio hemodinámico que compruebe la presencia de una PAPm \geq 25 mmHg y una PAOP $>$ 15 mmHg.⁸

Sin embargo, no en todos los casos donde se identifique HP secundaria a ECI es necesario un estudio hemodinámico diagnóstico, ya que un interrogatorio exhaustivo, el electrocardiograma y el ecocardiograma pueden proporcionarnos información útil y suficiente para un manejo clínico adecuado.

Historia clínica

En comparación con la HAP los pacientes con HP secundarios a ECI son de mayor edad, de sexo femenino, con historia de hipertensión arterial,¹² diabetes, cardiopatía isquémica, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y con algunas características de síndrome metabólico.^{13,14} Debemos interrogar al paciente sobre factores de riesgo cardiovascular, antecedentes cardiológicos, exposición a fármacos cardiotóxicos o enfermedades sistémicas que pueden producir afectación cardíaca. Los síntomas más específicos de insuficiencia cardíaca izquierda son la ortopnea y la disnea paroxística nocturna. Los edemas periféricos y la fatiga son menos específicos y pueden observarse en HP de otras etiologías. En la exploración física es importante prestar atención a la presencia de soplos, choque de la punta desplazado, galope por tercero o cuarto ruido y rales crepitantes en la auscultación pulmonar.

Electrocardiograma

El hallazgo de un bloqueo de rama izquierda, ondas q, hipertrofia ventricular izquierda, sobrecarga de aurícula izquierda y fibrilación auricular debe hacer sospechar la presencia de cardiopatía izquierda.

Radiografía de tórax

Es posible apreciar la presencia de cardiomegalia, edema intersticial o alveolar y derrame pleural, todos ellos más prevalentes en ECI, especialmente pacientes con IC.

Tabla 3. Definición y clasificación de la HP secundaria a ECI.*

Terminología	PAOP	GDP
HP postcapilar aislada	$>$ 15 mmHg	$<$ 7 mmHg
HP combinada precapilar y postcapilar	$>$ 15 mmHg	\geq 7 mmHg

* Propuesta realizada en el último Simposio de HP, Niza 2013. HP: hipertensión pulmonar. ECI: enfermedad cardíaca izquierda. PAOP: presión arterial de oclusión pulmonar. GDP: gradiente diastólico pulmonar.

Laboratorio

Los niveles de péptidos natriuréticos en plasma pueden estar aumentados en cualquier tipo de HP, pero tienden a estar más elevados en la HP del grupo 2, especialmente cuando existe deterioro de la fracción de eyección.¹⁵

Ecocardiograma

Es una prueba fundamental en la detección y el estudio de esta entidad. Permite estimar la presión sistólica pulmonar y valorar signos indirectos de HP. La presencia de una valvulopatía izquierda (principalmente mitral), una fracción de eyección reducida o de alteraciones significativas en el flujograma mitral (patrón restrictivo) hacen más probable el origen izquierdo de la HP.

En los pacientes con HP secundaria a ECI por disfunción sistólica, los hallazgos ecocardiográficos generalmente hacen obvia la causa de HP, y con la herramienta del Doppler tisular, a través del cociente E/e' se puede obtener una aproximación adecuada a la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Sólo en circunstancias en que sea necesario evaluar la severidad y/o reversibilidad de la HP (pacientes candidatos a trasplante cardíaco o cardiopulmonar o asistencia ventricular) se hace necesario un estudio hemodinámico mediante cateterismo cardíaco derecho.

La mayor dificultad diagnóstica reside en los casos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, teniendo en cuenta que la presencia de algún grado de disfunción diastólica puede observarse en algunos casos de HP de otras etiologías, principalmente la HAP asociada a colagenopatías. No obstante, el grado de disfunción diastólica suele ser mayor en los casos secundarios a cardiopatía izquierda, especialmente si existe un patrón diastólico restrictivo en el flujograma mitral, dilatación de la aurícula izquierda y/o hipertrofia del ventrículo izquierdo.¹⁶ En este grupo de pacientes, y aunque el estudio ecocardiográfico proporciona información muy valiosa, se precisa, a veces, la determinación mediante cateterismo cardíaco de la PAOP o la presión telediastólica del ventrículo izquierdo.

Tabla 4. Recomendaciones para el tratamiento de la HP secundaria a ECI.*

Indicación	Recomendación	Nivel de evidencia
El tratamiento óptimo de la ECI subyacente está recomendado en pacientes con HP secundaria a ECI	I	C
Pacientes con HP "fuera de proporción" secundaria a ECI deberían ser enrolados en ECR para evaluación de terapia específica para HP	IIa	C
Un incremento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo podrían ser estimadas con ecocardiograma Doppler	IIb	C
La medición invasiva de la PAOP o de la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo, podría considerarse para confirmar el diagnóstico de HP secundaria a ECI	IIb	C
El cateterismo cardíaco derecho estaría considerado en pacientes con signos ecocardiográficos sugestivos de HP severa en pacientes con ECI	IIb	C
El uso de terapia específica para HAP no está recomendada en pacientes con HP secundaria a ECI	III	C

*Recomendaciones de la Guía de HP 2009 (8)

HP: hipertensión pulmonar; ECI: enfermedad cardíaca izquierda; ECR: ensayos clínicos randomizados; PAOP: presión arterial de oclusión pulmonar; HAP: hipertensión arterial pulmonar

Las alteraciones ecocardiográficas en el ventrículo derecho son más inespecíficas, y cuando se presentan de forma aislada hacen más probable un origen izquierdo de la HP.

Resonancia nuclear magnética y tomografía computarizada

La resonancia nuclear magnética es una técnica de imagen con gran futuro en la HP. Permite obtener información precisa sobre el grosor, las dimensiones y la función sistólica del ventrículo derecho, al igual que posibilita el diagnóstico de otras entidades como las enfermedades infiltrativas, valvulopatías y cardiopatías congénitas.

La tomografía computarizada de tórax de alta resolución puede mostrar áreas con un patrón en vidrio deslustrado, correspondientes a edema intersticial crónico.

La tomografía computarizada y la resonancia nuclear magnética permiten además descartar otras causas de hipertensión pulmonar, como la tromboembólica.

Cateterismo cardíaco derecho

La determinación exacta de la presión pulmonar mediante un cateterismo cardíaco derecho es fundamental en el diagnóstico, sobre todo cuando de ello depende la toma de decisiones terapéuticas. Esto se debe a que la correlación entre los datos ecocardiográficos y los obtenidos con métodos invasivos es modesta ($r=0,7$).¹⁷

El cateterismo derecho permitirá, además, realizar otras mediciones como el GC y la PAOP, y con ello el cálculo del GTP, de las resistencias vasculares pulmonares y del recientemente mencionado GDP.

En los casos de HP combinada precapilar y poscapilar, a veces es necesaria la realización de un test de reactividad vascular pulmonar para determinar si la HP es reversible, información fundamental en el estudio previo al trasplante cardíaco. En este caso se deben evitar vasodilatadores pulmonares específicos como el epoprostenol y el sildenafil, que pueden provocar un edema agudo de pulmón. Los fármacos más utilizados son el nitroprusiato y los inotrópicos con efectos vasodilatadores como milrinona o dobutamina. En el contexto del trasplante cardíaco, la hipertensión pulmonar se asocia a un marcado descenso de la supervivencia a corto y largo plazo, y puede llegar a ser una contraindicación absoluta,¹⁸⁻²⁰ por cuya razón es fundamental contar con una evaluación hemodinámica en aquellos pacientes en valoración para trasplante cardíaco.

En casos donde es alta la sospecha de HP secundaria a ECI por disfunción diastólica, se ha propuesto el estudio hemodinámico con ejercicio aeróbico o bien una sobrecarga de volumen con solución salina para "desenmascarar" la disfunción diastólica. Sin embargo, estas herra-

mientas no están estandarizadas, continúa sin estar claro cuál es su respuesta normal y requieren por lo tanto una mejor evaluación para su validación.^{21,22}

PRONÓSTICO

La presencia y el grado de HP constituyen un factor pronóstico bien establecido en pacientes con ECI.^{3,11,23-25} Se ha descrito un aumento de las tasas de mortalidad y de hospitalización en los pacientes con insuficiencia cardíaca que presentan HP estimada por ecocardiografía,²⁶ y la presión arterial pulmonar constituye un factor predictivo independiente para evaluar la necesidad y viabilidad de un trasplante cardíaco.²⁷

TRATAMIENTO

La HP secundaria a ECI no tiene un tratamiento específico. Los objetivos de la terapia pasan por conseguir una mejoría sintomática, reducir la morbimortalidad o servir como terapia puente para el trasplante cardíaco. Para ello, y de acuerdo con las guías vigentes de práctica clínica para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, se utilizarán las dosis máximas toleradas de inhibidores de la enzima de conversión/antagonistas del receptor de angiotensina II, betabloqueantes y antagonistas del receptor de aldosterona, así como las dosis necesarias de diuréticos y en pacientes seleccionados terapia de resincronización cardíaca y cardiodesfibrilador. También es importante resaltar que ninguna de las drogas para el tratamiento de la IC están contraindicadas en pacientes con HP secundaria a IC.²⁸ De acuerdo con el tipo de ECI, el tratamiento pasará por corregir la causa: cirugía de reemplazo valvular mitral o aórtico, en el caso de valvulopatías severas, cirugía de revascularización miocárdica, trasplante cardíaco o asistencia ventricular en los casos que así lo precisen.

El empleo de vasodilatadores pulmonares específicos ha presentado resultados decepcionantes en los ensayos clínicos realizados en pacientes del grupo 2, y al día de la fecha no presentan ninguna indicación formal en estos pacientes, llegando algunos de ellos a ser perjudiciales⁸ (Tabla 4).

Prostaglandinas: algunos estudios pequeños no aleatorizados han sugerido efectos beneficiosos sobre la hemodinamia de pacientes con HP del grupo 2, especialmente en el marco del posoperatorio de cirugía cardíaca.²⁹ Sin embargo, su administración crónica mediante infusión intravenosa continua se asoció a una tendencia a un incremento de la mortalidad, lo que motivó la interrupción del ensayo clínico FIRST con epoprostenol.³⁰

Óxido nítrico: el óxido nítrico inhalado se ha evaluado en concentraciones de entre 5 y 80 partes por millón en el tratamiento de la HP del grupo 2, tras la colocación de un dispositivo de asistencia ventricular y tras un trasplante cardíaco. En los primeros, el óxido nítrico redujo los valores de presiones pulmonares y aumentó el flujo del dispositivo.³¹ En el tratamiento de la HP postrasplante, en comparación con prostaglandinas intravenosas y nitroprusiato de sodio, provocó una reducción selectiva de la resistencia vascular pulmonar, sin producirse cambios en las resistencias sistémicas.³² Por lo tanto, podría ser una opción terapéutica exclusivamente para estos escenarios.

Inhibidores de fosfodiesterasa 5: el sildenafil fue valorado en varios y pequeños estudios demostrando que su administración aguda y crónica reduce la presión arterial pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares, sin causar grandes cambios en las resistencias sistémicas.^{33,34} A pesar de estos hallazgos prometedores sobre la hemodinamia cardiopulmonar, el sildenafil ha fallado en el recientemente publicado ensayo RELAX en demostrar beneficio sobre la capacidad de ejercicio en pacientes con IC con fracción de eyección preservada luego de 24 semanas de tratamiento.³⁵

En España se encuentra actualmente en marcha el estudio SIOVAC (*Sildenafil for improving Outcomes after Valvular Correction*), ensayo clínico aleatorizado para valorar el efecto de la administración de sildenafil sobre la morbimortalidad y la capacidad funcional en pacientes sometidos a una corrección quirúrgica o percutánea de una enfermedad valvular en los que, habiendo transcurrido al menos 12 meses desde la intervención, se demuestre la persistencia de HP.

Antagonistas del receptor de endotelina: los antagonistas del receptor de endotelina han demostrado, en modelos experimentales de IC, que mejoraban la hemodinamia pulmonar y el remodelado ventricular.³⁶ Tanto el tezosentan en los ensayos RITZ³⁷ como posteriormente el darusentan^{36,38} han fallado en demostrar beneficios clínicos en pacientes con IC, asociándose en algunos casos a un incremento significativo de las transaminasas.³⁸

Nuevos fármacos: actualmente están en estudio nuevas dianas terapéuticas, como los activadores de la guanilato ciclasa soluble (riociguat) en pacientes con HP y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (estudio LEPHT). Los resultados del estudio LEPHT fueron publicados el año pasado: ³⁹ de 201 pacientes con HP y fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 40%, la mitad recibieron riociguat durante 16 semanas, el resto placebo. El grupo tratado con riociguat no mostró una reducción significativa de la presión pulmonar, pero sí un incremento en el índice cardíaco, una reducción en la RVP, una mejoría en la calidad de vida y, lo que parece más atractivo, una prolongación del tiempo hasta la aparición del deterioro clínico.

En función de todo lo expuesto, actualmente ninguno de los fármacos vasodilatadores específicos ha demostrado eficacia para el tratamiento de la HP secundaria a ECI, por lo que su utilización al día de hoy no está recomendada. Sin embargo, teniendo en cuenta el pronóstico ominoso que la HP imprime en pacientes con ECI, se hace necesaria y obligatoria la evaluación de terapias eficaces y seguras, con beneficio sobre la morbimortalidad en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La HP supone una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con ECI. La hemodinamia cardiopulmonar juega un rol fundamental donde se ponen en juego mecanismos vasoconstrictores y proliferativos que son responsables de la elevación crónica y sostenida de la presión en los capilares pulmonares y el remodelado vascular pulmonar.

El ecocardiograma es una prueba esencial para la detección de la HP y para el estudio de la cardiopatía izquierda, y el estudio hemodinámico, mediante el cateterismo cardíaco derecho, es necesario en ocasiones para confirmar el diagnóstico, su etiología y severidad.

El objetivo terapéutico es la cardiopatía izquierda responsable. A diferencia de lo observado en la HAP, los agentes vasodilatadores pulmonares específicos no han demostrado un beneficio significativo a largo plazo. Es entonces imperiosa la evaluación mediante ensayos multicéntricos aleatorizados de drogas dirigidas al tratamiento de esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame E, et al. World Health organization Pulmonary Hypertension group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult – a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 913-933.
2. Guazzi M, Borlaug B. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation* 2012;126: 975-990.
3. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183-188.
4. Grigioni F, Potena L, Galie N, Fallani F, Bigliardi M, Coccolo F, et al. Prognostic implications of serial assessments of pulmonary hypertension in severe chronic heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1241-1246.
5. Vachiéry J, Adir Y, Barberá J, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, et al. Pulmonary Hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62.
6. Simmoneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43-S4.
7. Simmoneau G, Gatzoulis M, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
8. Galie N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for 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), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.

9. Delgado JF, Conde E, Sánchez V, López-Ríos F, Gómez-Sánchez MA, Escribano P, et al. Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005;7:1011-1016.
10. Gerges C, Gerges M, Lang M, Zhang Y, Jakowitsch J, Probst P, et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension. *Chest* 2013;143:758-766.
11. Abramson S, Burke J, Kelly J, Kitchen JG 3rd, Dougherty MJ, Yih DF, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992;116:888-895.
12. Thenappan T, Shah S, Gombert-Maitland M, Collander B, Vallakati A, Shroff P, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-265.
13. Robbins I, Newman J, Johnson R, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, et al. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest* 2009;136:31-36.
14. Leung C, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010;106:284-286.
15. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:742-748.
16. Paulus W, Tschope C, Sanderson J, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-2550.
17. Janda S, Shahidi N, Gin K. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:615-621.
18. Chen J, Levin H, Michler R, Prusmack CJ, Rose EA, Aaronson KD. Reevaluating the significance of pulmonary hypertension before cardiac transplantation: determination of optimal thresholds and quantification of the effect of reversibility on perioperative mortality. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1997;114:627-634.
19. Costard-Jackle A, Fowler M. Influence of preoperative pulmonary artery pressure on mortality after heart transplantation: testing of potential reversibility of pulmonary hypertension with nitroprusside is useful in defining a high risk group. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:48-54.
20. Costard-Jackle A, Hill I, Schroeder J, Fowler MB. The influence of preoperative patient characteristics on early and late survival following cardiac transplantation. *Circulation* 1991;84:III329-337.
21. Hoepfer M, Barberá J, Channick R, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85-96.
22. Pacold I, Hwang M, Palac R, Scanlon PJ, Loeb HS. The effects of rapid volume expansion on the right and left cardiac filling pressures after coronary artery by-pass surgery. *Chest* 1988;93:1144-1147.
23. Butler J, Chomsky D, Wilson J. pulmonary hypertension and exercise intolerance in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1802-1806.
24. Saxon L, Stevenson W, Middlekauff H, Fonarow G, Woo M, Moser D, et al. Predicting death from progressive heart failure secondary to ischemic or idiopathic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;72:62-65.
25. Cappola T, Felker G, Kao W, Hare JM, Baughman KL, Kasper EK. Pulmonary hypertension and risk of death in cardiomyopathy: patients with myocarditis are at higher risk. *Circulation* 2002;105:1663-1668.
26. Damy T, Gooke K, Kallvikbacka-Bennet A, Lewinter C, Hobkirk J, Nikitin NP, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patient with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:2280-2289.
27. Rickenbacher P, Trindade P, Haywood G, Vagelos RH, Schroeder JS, Willson K, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1192-1197.
28. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012; 33:1787-1847.
29. Harladsson A, Kieler-jensen N, Ricksten S. Inhaled prostacyclin for treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery or heart transplantation: a pharmacodynamic study. *J Cardiothorac vasc Anesth* 1996;10:864-868.
30. Califf R, Adams K, McKenna W, Gheorghiadu M, Uretsky BF, McNulty SE, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997;134:44-54.
31. Argenziano M, Choudhri A, Moazami N, Rose EA, Smith CR, Levin HR, et al. Randomized, double-blind trial of inhaled nitric oxide in LVAD recipients with pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 1998;65:340-345.
32. Kieler-jensen N, Lundin S, Ricksten S. Vasodilator therapy after heart transplantation: effects of inhaled nitric oxide and intravenous prostacyclin E1 and sodium nitroprusside. *J heart Lung Transplant* 1995;14:436-443.
33. Guazzi M, Tumminello G, Di Marco F, Fiorentini C, Guazzi MD. The effects of phosphodiesterase-5 inhibition with sildenafil on pulmonary hemodynamics and diffusion capacity, exercise ventilatory efficiency, and oxygen uptake kinetics in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2339-2348.
34. Lepore J, Maroo A, Bigatello L, Dec GW, Zapol WM, Bloch KD, et al. hemodynamic effects of sildenafil in patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension: combined administration with inhaled nitric oxide. *Chest* 2005; 127: 1647-1653.
35. Redfield M, Chen H, Borlaug B, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction. A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268-1277.
36. Rich S, McLaughlin V. Endothelin receptor blockers in cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108:2 184-2190.
37. Torre-Amione G, Young J, Colucci W, Lewis BS, Pratt C, Cotter G, et al. Hemodynamic effects of tezosentan, an intravenous dual endothelin receptor antagonist, in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 140-147.
38. Packer M, Mc Murray J, Massie B, Caspi A, Charlon V, Cohen-Solal A, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* 2005;11:12-20.
39. Bonderman D, Ghio S, Felix S, Ghofrani HA, Michelakis E, Mitrovic V, et al. Riociguat for Patients with Pulmonary Hypertension Caused by Systolic Left Ventricular Dysfunction: A Phase IIb Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Ranging Hemodynamic Study. *Circulation* 2013; 128:502-511.