

# COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DE LAS ENFERMEDADES PULMONARES INTERSTICIALES

---

Robinson Emmanuel Robles Hernández, Alan Bedolla  
Tinoco, Esmeralda Gordillo Valdés

*Espérame en el cielo corazón,  
si es que te vas primero,  
espérame que pronto yo me iré  
ahí donde tú estés.*

*Lucho Gatica*

## RESUMEN

Las complicaciones cardiovasculares asociadas con las enfermedades pulmonares intersticiales se aprecian cada vez más como un factor ligado a la morbilidad y a la propia evolución natural de la enfermedad. El desarrollo de dichas complicaciones está inmerso en un innumerable conjunto de mecanismos fisiopatogénicos que ilustran de manera antinatural la pérdida de la interacción corazón pulmón. Esta revisión de orientación clínica se centra en los conceptos actuales sobre la patogenia de las complicaciones cardiovasculares desde la hipertensión pulmonar y los cambios del ventrículo izquierdo, hasta el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

## INTRODUCCIÓN

A lo largo del desarrollo de la enfermedad intersticial, la insuficiencia y los síntomas respiratorios suelen ser el foco inicial de atención por parte de los clínicos; sin embargo, el

deterioro y los cambios cardiovasculares inician junto con la aparición de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). El deterioro cardiovascular, dominado por el aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar (RVP), la hipertensión pulmonar (HP) y la insuficiencia cardíaca derecha, se aprecia cada vez más como un factor importante que contribuye a la carga de la enfermedad.

La HP debida a EPID está incluida en el grupo 3 (HP debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxia) en la clasificación clínica actualizada de HP.<sup>1</sup> La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) ha sido el arquetipo y la fuente de la mayor parte del conocimiento actual sobre este fenómeno, pero, por lo general, los pacientes con EPID secundaria a enfermedad sistémica, principalmente enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis, también se ven afectados y su curso clínico puede tener diferentes matices. El curso de las complicaciones cardiovasculares en EPID menos comunes se han informado en casos y series confirmando el desarrollo de HP en condiciones más raras, como la histiocitosis de células de Langerhans pulmonar (PLCH, por sus siglas en inglés) y la linfangioleiomiomatosis.<sup>2</sup>

Examinar el espectro de las EPID en su conjunto resulta desafiante, pues dentro de este término general se engloban más de 300 condiciones diferentes, con fisiopatologías e historias naturales variables. Por lo tanto, los hallazgos en ciertas poblaciones no siempre pueden extrapolarse a todos los tipos de EPID. Además, la combinación heterogénea de compromiso del parénquima pulmonar y deterioro vascular pulmonar convierte a esta población de pacientes en un difícil objeto de estudio.

La cuestión de qué grado de HP puede esperarse en el contexto de la enfermedad pulmonar es de gran importancia, ya que aquella no siempre es su única causa. No es raro que se necesiten más procedimientos de diagnóstico para descartar comorbilidades causantes, entre las que destacan las enfermedades del corazón izquierdo, la hepática y la pulmonar tromboembólica crónica. Incluso es posible que la HP sea una “verdadera” hipertensión arterial pulmonar (HAP, hipertensión pulmonar del grupo 1) con una enfermedad pulmonar coexistente, sin importancia causal, lo que conlleva importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.<sup>3</sup>

El objetivo de la presente revisión es analizar la patogenia y las interacciones del deterioro vascular pulmonar y cardíaco en las EPID.

## EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que entre 8 y 15% de los pacientes con FPI en estadio inicial tienen mPAP  $\geq$ 25 mmHg y de 30 a 50% de los pacientes en estadios más avanzados presentan HP. En la mayoría de los pacientes, la HP se encuentra en grados de leve a moderada, pero también pueden presentarse casos graves. Un estudio longitudinal sugirió que la mPAP aumenta alrededor de 1.8 mmHg por año, aunque se ha informado una progresión rápida en pacientes con FPI en etapas tardías.<sup>3-7</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

### CIRCULACIÓN DERECHA

El corazón derecho y la circulación pulmonar son el blanco de afectación en las EPID, pues incrementan la RVP y esto conduce a una presión arterial pulmonar (PAP) elevada y al desarrollo de HP. Dichos cambios en la vasculatura pulmonar son mediados por la hipoxia, que es el estímulo más importante para la vasoconstricción que afecta principalmente a los pequeños vasos precapilares.<sup>2-4</sup> El lecho pulmonar es el único que reacciona con vasoconstricción ante el estímulo hipóxico, además de desencadenar la liberación de otros mediadores como los factores inducibles de hipoxia 1 y 2 (HIF-1 y HIF-2).<sup>2,3</sup>

Así mismo, los cambios estructurales de un parénquima pulmonar fibrótico producen reducción de la compliancia de los vasos sanguíneos ocasionando su colapso y disminución de la densidad vascular. Esto se asocia a otros factores que favorecen desarrollo de la hipoxemia, tales como trastornos en la ventilación/perfusión (V/Q) y espacio muerto con desarrollo de hipoventilación en las fases terminales de las EPID. Además, los cambios anatómicos microscópicos fijos (remodelación) de la vasculatura pulmonar, incluida la hipertrofia de la media, la proliferación y fibrosis obstructivas de la íntima, contribuyen a un mayor estrechamiento del lecho vascular pulmonar y aumento de la RVP.<sup>4</sup> En algunos casos especiales como la sarcoidosis, se ha descrito una vasculopatía causada por invasión granulomatosa primaria y remodelación, e incluso compresión vascular extrínseca por los granulomas.<sup>5</sup>

Otros fenómenos identificados, principalmente hallazgos en FPI, sugieren que los cambios en el lecho vascular están mediados por anomalías complejas en la función endotelial con alteración de la homeostasis normal en apoptosis, angiogénesis, factor de crecimiento endotelial vascular y expresión de citocinas e incremento de la actividad de la cascada de coagulación.<sup>4,6,7</sup>

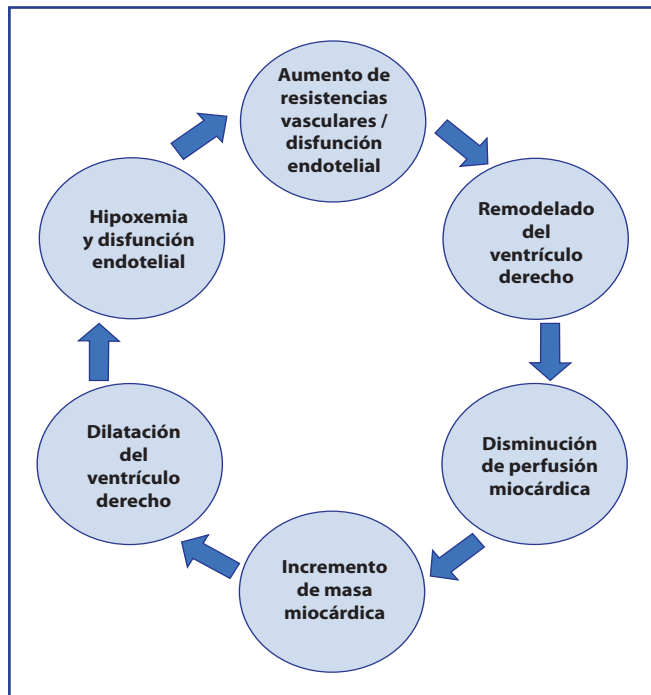
Finalmente, incluso después del ajuste por edad, los pacientes con EPID parecen estar inusualmente predisuestos a una serie de comorbilidades que pueden provocar HP de forma independiente, como enfisema, apnea obstructiva del sueño (AOS) y tromboembolismo pulmonar.<sup>2,3,6</sup>

El grado de HP suele ser de leve a moderado (mPAP en reposo  $\geq 25$  mmHg, a  $< 35$  mmHg).<sup>3</sup> Sin embargo, un subconjunto de pacientes en todo el espectro desarrolla HP grave que no puede explicarse por completo por el grado de hipoxia y defecto ventilatorio restrictivo, como lo indica la escasa o nula correlación con tensión arterial de oxígeno y volúmenes pulmonares.<sup>2,3</sup> Se cree que es secundario a la remodelación de la arteria pulmonar que acompaña a la enfermedad del parénquima. Sin embargo, la gravedad de la HP en algunas patologías del conjunto, como la esclerodermia y la sarcoidosis, se correlaciona significativamente con la baja capacidad de difusión del monóxido de carbono del pulmón (especialmente con valores  $< 40\%$  del valor teórico)<sup>5,8</sup> que refleja el deterioro de la perfusión, presentando remodelación de la arteria pulmonar y las arteriolas.

El fenómeno mecánico que ocasiona la vasoconstricción de la circulación pulmonar ante la hipoxemia se caracteriza por la transmisión retrógrada de la PAP elevada, que incrementa

la presión intraluminal y aumenta la tensión de la pared del ventrículo derecho (VD). La presión sobre la pared aumenta la demanda de oxígeno del miocardio, disminuye la fase de relajación y, a su vez, puede disminuir la perfusión miocárdica, lo que conlleva a una adaptación del ventrículo, que aumenta el grosor de su pared mediante hipertrofia miocárdica y asume una forma más redondeada.<sup>4,9,11</sup> Sin embargo, cuando estos mecanismos son insuficientes, el VD claudica y se dilata, estableciendo un círculo vicioso con mayor aumento en la presión de la pared, mayor demanda de oxígeno e insuficiente entrega de este, intensificando la falla de la cavidad y manifestándose clínicamente por edema, limitación significativa del ejercicio, disnea y aumento de la mortalidad.

En realidad, la salida de flujo del VD está limitada mucho antes de que ocurra la dilatación, ya que la insuficiencia del VD en la HP es un proceso continuo desde una función sistólica insuficiente hasta un aumento de las dimensiones de la misma cavidad. En teoría, la función del corazón derecho también puede verse comprometida por la rigidez del parénquima pulmonar debido a la restricción del llenado diastólico del VD y, a su vez, la prevención de un aumento compensatorio en el volumen sistólico por el mecanismo de Starling.<sup>9-11</sup> (Figura 1).



**Figura 1.** Interacción del ventrículo derecho y cambios inducidos por hipoxemia.

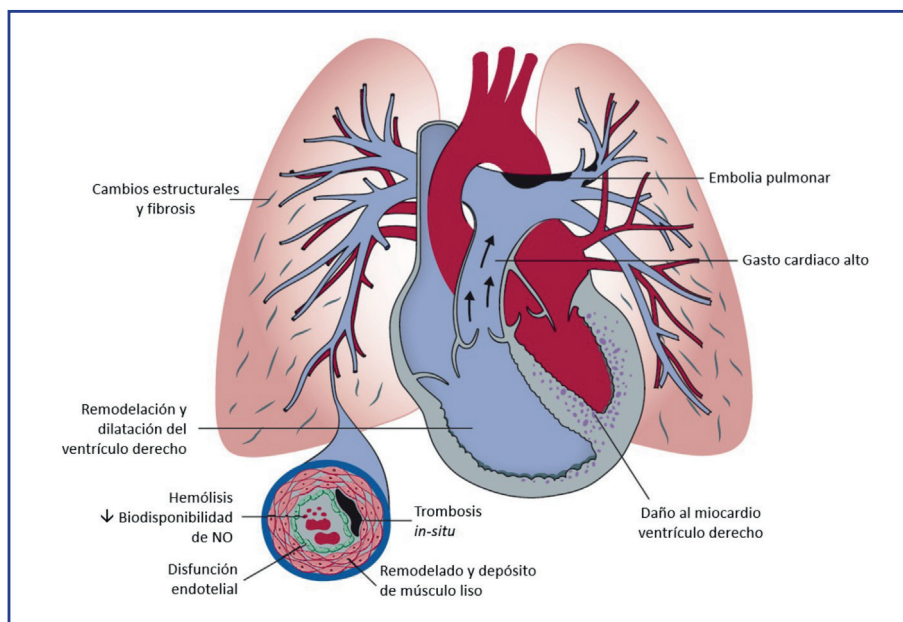
Fuente: elaborada por los autores.

Además de estos mecanismos, también se ha encontrado la participación de procesos protrombóticos *in situ*, lo que incrementa las resistencias vasculares pulmonares precapilares. Se ha descrito, además, mayor prevalencia de tromboembolia pulmonar (2.8-8.7% en algunas cohortes).<sup>7</sup>

## CIRCULACIÓN IZQUIERDA

En presencia de HP, la disfunción biventricular ocurre cada vez con mayor frecuencia y gravedad. A medida que disminuye la función del VD, se desarrolla un llenado insuficiente del ventrículo izquierdo (VI) como resultado de la disminución del volumen sistólico y del aumento del tiempo de contracción del VD. La contracción prolongada del VD produce asincronía ventricular y desviación del tabique interventricular hacia la izquierda (movimiento septal paradójico), alterando el volumen de llenado del VI durante la diástole temprana.<sup>12</sup>

Al igual que las alteraciones en la circulación derecha, la afectación en el VI y circulación izquierda puede ser mediada por mecanismos heterogéneos en las EPID; por ejemplo, en la esclerosis sistémica o la alveolitis fibrosante, las lesiones cardiacas isquémicas, fibróticas e inflamatorias ocurren comúnmente y pueden conducir a disfunción ventricular izquierda diastólica subclínica o clínica.<sup>13-15</sup> Los pacientes con sarcoidosis también pueden sufrir afectación miocárdica directa con infiltración granulomatosa del miocardio, que puede dar lugar a disfunción del ventrículo izquierdo (**Figura 2**).<sup>5</sup>



**Figura 2.** Mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad pulmonar intersticial y sus implicaciones cardiovasculares.

Fuente: tomada y adaptada de Anthi et al., 2013.<sup>16</sup>

En general, los pacientes con EPID pueden sufrir cambios cardiovasculares tempranos y ser identificados desde su diagnóstico. En un análisis del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) con 97 pacientes que padecían FPI, neumonía por hipersensibilidad (NH) y EPID asociada a autoinmunidad, se evaluaron los cambios cardiovasculares mediante ecocardiografía, holter, monitorización continua de la oxigenación de 24 horas y monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), se compararon síntomas y cambios estructurales según su grado de eventos de hipoxemia intermitente (IDO) mayor a cinco eventos por hora, encontrándose que los pacientes con IDO >5 mostraban mayor diámetro basal del VD ( $38.02 \pm 5.49$ ,  $p=0.520$ ), PSAP elevada ( $39.66 \pm 10.95$  vs.  $32.77 \pm 7.48$ ,  $p=0.14$ ), mayor frecuencia de complejos ventriculares prematuros (29.41%,  $p=0.004$ ). En las alteraciones hemodinámicas también existieron diferencias significativas, con una tendencia a la hipertensión arterial sistémica (PAM  $87.76 \pm 6.68$  vs.  $80.85 \pm 8.0$   $p=0.002$ ). Con respecto al riesgo de presentar elevada probabilidad para HP, la caminata <350 m otorgó un OR 2.79 (IC 0.72-10.87,  $p=0.0137$ ), seguido de la bendopnea con OR 2.35 (IC 0.84-6.57,  $p=0.101$ ).

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR Y ASPECTOS GENÉTICOS

Existe evidencia actual sobre la asociación de la fisiopatología de esta complicación, específicamente de la remodelación cardiaca y arterial pulmonar, con la reactivación de patrones de genes y vías fetales/embrionales encargados de promover el crecimiento rápido de tejidos, que en etapa postnatal se encuentran normalmente reprimidas. Una de las vías de importancia es la *The Wingless and INT-1 (Wnt)* por la estabilización de la beta-catenina, ampliamente relacionada con la tenascina C (TnC), ambas involucradas en la diferenciación de células musculares lisas de arterias pulmonares (PASMC) durante la morfogénesis pulmonar. La sobreexpresión de TnC está relacionada con la mutación de *BMPR2*. Otra de las vías implicadas en la proliferación de PASMC es la *NOTCH*, específicamente el receptor *NOTCH3*; mientras que el *NOTCH1* se asocia con una mayor proliferación de células endoteliales. Otras moléculas involucradas en dicha proliferación y resistencia a la apoptosis son la Forkhead Box Protein M1 (*FOXM1*), Paired-Related Homeobox 1 (*PRX1*), Homeobox A5 (*HOXA5*) y las deacetilasas de histonas (HDAC).<sup>17</sup>

Además, se ha descrito una cantidad considerable de mutaciones genéticas relacionadas con la patogénesis de la HAP, la más relacionada es la del receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2 (*BMPR2*), responsable de aproximadamente 75% de los casos de HAP familiar; entre otros como el del receptor activina A tipo II tipo quinasa I (*ACVRL1ALK1*), endoglin/*ENG*, *SMAD9*, *KCNK3* y *CAV1*. Todos estos genes tienen en común su intervención con la vía de TFG-B; se les describe alta plausibilidad, pero penetrancia reducida, por lo que, por sí solas, se asocian a una mínima cantidad de casos de HAP, otorgando un campo amplio de investigación de los factores capaces de elevar dicha penetrancia, entre las que destacan los estrógenos y, por lo tanto, el sexo femenino, así como aspectos epigenéticos.<sup>18</sup>

## DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR EN EPID

Las modalidades no invasivas que podrían despertar la sospecha de la presencia de HP en la EPID incluyen biomarcadores circulantes, pruebas de función pulmonar, ecocardiografía e imagen multimodal (**Figura 2**). Los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP) o pro-BNP N-terminal están elevados en la HPC-HP grave, pero tienen menos sensibilidad y especificidad para la HP moderada y pueden confundirse con anomalías del corazón izquierdo. En la EPID, la HP generalmente se asocia con una prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO) más baja, capacidad de ejercicio disminuida e intercambio de gases más deteriorado en reposo o durante el ejercicio de lo esperado en función de las deficiencias ventilatorias.<sup>19</sup>

Los hallazgos sugestivos de HP incluyen:

- 1) Síntomas y signos: disnea desproporcionada, S2 reforzado, signos de insuficiencia cardíaca derecha, desviación del eje a la derecha en el ECG, niveles elevados de péptido natriurético.
- 2) Anomalías en las pruebas de función pulmonar: DLCO baja; por ejemplo, <40% del valor teórico, bajo cociente de Krogh (KCO).
- 3) Hallazgos en una prueba de esfuerzo: caminata de seis minutos con menor distancia recorrida, disminución de la saturación arterial de oxígeno o aumento del índice de Borg, disminución de la reserva circulatoria, reserva ventilatoria conservada en la prueba de ejercicio cardiopulmonar.
- 4) Hallazgos de imagen por tomografía de tórax: tronco de la arteria pulmonar con un diámetro mayor a 30 mm, relación de diámetro de arteria pulmonar/aorta aumentada > 1 en la tomografía computarizada (TC).
- 5) La ecocardiografía se considera la mejor modalidad no invasiva para detectar HP y estadificar el riesgo de HP según la propuesta de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Sin embargo, la capacidad de determinar la velocidad máxima de regurgitación tricúspidea para estimar la presión sistólica del ventrículo derecho es limitada en estos pacientes. En la FPI y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se han recomendado medidas ecocardiográficas alternativas, como el diámetro del tracto de salida del VD, la excursión sistólica del plano anular tricúspideo y la evaluación cualitativa de la estructura y función de las cavidades derechas.<sup>19</sup>

### ¿CUÁNDO REALIZAR CATETERISMO CARDIACO DERECHO?

La prueba definitiva para el diagnóstico de HP será el cateterismo cardíaco derecho (CCD), que continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de HP, sólo si influyen en consideraciones terapéuticas o de manejo.

**Tabla 1.** Criterios a favor de la hipertensión pulmonar Grupo 1 frente al grupo 3\*

Criterio a favor del grupo 1 (HAP)	Prueba	Criterio a favor del grupo 3 (HP debida a enfermedad pulmonar)
<b>Extensión a la enfermedad pulmonar</b>		
Normal o levemente alterado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 &gt;60% del predicho (EPOC)</li> <li>• FVC &gt;70% del predicho (FPI)</li> <li>• Baja capacidad de difusión en relación con cambios obstructivos/restrictivos</li> </ul>	Pruebas de función pulmonar	Moderado a severamente alterado: <ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV1 &lt;60% del predicho (EPOC)</li> <li>• FVC &lt;70% del predicho (FPI)</li> <li>• La capacidad de difusión "corresponde" a cambios obstructivos/restrictivos</li> </ul>
Ausencia o anomalías modestas de las vías respiratorias o del parénquima	Tomografía computarizada de alta resolución**	Anormalidades características de las vías respiratorias y/o del parénquima
<b>Perfil hemodinámico</b>		
HP moderada a severa	Cateterismo del corazón derecho Ecocardiograma	HP leve a moderada
<b>Pruebas auxiliares</b>		
Presente	Otros factores de riesgo de HAP (VIH, enfermedad de tejidos conectivos, mutaciones de <i>BMPR2</i> , etc.)	Ausente
Características de la reserva circulatoria agotada: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reserva respiratoria preservada</li> <li>• Saturación de oxígeno reducida</li> <li>• GC/V'O<sub>2</sub> en pendiente</li> <li>• Saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> en límite inferior</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> sin cambio o disminución durante el ejercicio</li> </ul>	Test de ejercicio cardiopulmonar***  PaCO <sub>2</sub> es particularmente relevante en EPOC	Características de la reserva ventilatoria agotada <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reserva respiratoria reducida</li> <li>• Saturación de oxígeno normal</li> <li>• GC/ V'O<sub>2</sub> normal</li> <li>• Saturación venosa mixta de por arriba del límite inferior</li> <li>• PaCO<sub>2</sub> incrementado durante el ejercicio</li> </ul>
Perfil predominante hemodinámico		Perfil predominante obstructivo/restrictivo

HAP: hipertensión arterial pulmonar; HP: hipertensión pulmonar; FEV1: volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FVC: capacidad vital forzada; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; GC: gasto cardiaco; V'O<sub>2</sub>: consumo de oxígeno; PaCO<sub>2</sub>: presión arterial de dióxido de carbono. \*Los grupos 2 y 4 de pacientes fueron excluidos con base en el criterio diagnóstico; \*\*Los cambios parenquimatosos relacionados con la enfermedad venoclusiva pulmonar pueden ser discriminados de los asociados con enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas; \*\*\*En EPOC-HP y FPI-HP severas podrían observarse características de una reserva circulatoria limitada.

Fuente: Nathan et al., 2019.<sup>19</sup>



La realización de CCD se indica cuando hay sospecha de HP significativa y el manejo del paciente se verá influido, probablemente, por los resultados de la prueba, incluidos la derivación a trasplante, la inclusión a ensayos clínicos o registros, el tratamiento de la disfunción cardíaca izquierda detectada por cateterismo o el uso de terapia paliativa (**Tabla 1**).<sup>19</sup>

Puede considerarse CCD cuando:

- 1) El empeoramiento clínico, la limitación progresiva del ejercicio y/o las anomalías en el intercambio de gases no se atribuyen a la insuficiencia ventilatoria.
- 2) Se vuelve necesaria una evaluación pronóstica precisa.

### *Mediciones de presión durante CCD*

Como resultado de cambios exagerados en las presiones intratorácicas durante el ciclo respiratorio en pacientes con enfermedad pulmonar, se sugiere un promedio durante varias respiraciones (sin contener la respiración) para medir las presiones medias, incluida la presión de enclavamiento capilar pulmonar.<sup>2,3</sup>

Se aconseja adaptar la definición de HP en el contexto de EPID-HP:

- 1) EID sin HP (PAPm <21 mmHg o PAPm 21-24 mmHg con resistencia vascular pulmonar [PVR] <3 Unidades Wood [WU]).
- 2) EPID con HP (mPAP 21-24 mmHg con PVR  $\geq$ 3 WU, o mPAP 25-34 mmHg) (EPID-HP).
- 3) EPID con HP severa (mPAP  $\geq$ 35 mmHg, o mPAP  $\geq$ 25 mmHg con índice cardíaco bajo (<2.0 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>) (EPID-HP severa).<sup>19</sup>

## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Las recomendaciones para el tratamiento de complicaciones diferentes a la HP son iguales que para pacientes sin EPID; es decir, se dirigen al control de la presión arterial, al tratamiento para dislipidemia o riesgo vascular, entre otros. Sin embargo, el tratamiento de HP y EPID parecen mantenerse en una zona gris, pues no está definido específicamente.<sup>4,19,20</sup>

### *Tratamiento de HP en pacientes con EPID*

Se requiere de un equilibrio riesgo-beneficio de la terapia dirigida a la HP y las recomendaciones actuales indican que la enfermedad pulmonar subyacente debe tratarse de manera óptima de acuerdo con las pautas actuales. El tratamiento con oxígeno a largo plazo (OLP) se recomienda en pacientes con enfermedad pulmonar que están hipoxémicos. Sin embargo, sólo se ha evaluado prospectivamente en la EPOC. La evidencia del efecto benéfico de la OLP en la EPID es menos clara que en la EPOC y no hay estudios que soporten el impacto de la OLP en la HP asociada con este grupo de enfermedades.<sup>21</sup>

**Tabla 2.** Estudios que evaluaron las terapias dirigidas a hipertensión pulmonar en enfermedad pulmonar intersticial difusa

Estudio	Resultados
ARTEMIS-IPF	Se terminó prematuramente porque un análisis provisional indicó que los pacientes con FPI tratados con ambrisentán tenían más probabilidades de progresión de la enfermedad, en particular hospitalizaciones debido a eventos respiratorios. <sup>22</sup> Por lo tanto, ambrisentán está contraindicado en pacientes con FPI
Ensayo RISE-IIP	Evaluó el efecto de riociguat en la 6MWD en pacientes con NII. El estudio se terminó antes de tiempo sobre la base de resultados provisionales que mostraban un aumento de la mortalidad y el riesgo de eventos adversos graves en el grupo de riociguat. <sup>23,24</sup> Por tanto, riociguat está contraindicado en pacientes con FPI e HP
STEP-IPF	Incluyó pacientes con FPI e HP subyacente mediante la inclusión de pacientes con DLCO <35%, se evaluó el sildenafil como tratamiento para HP; aunque no logró alcanzar el criterio principal de valoración de un aumento de 20% en la distancia de la PM6M, el sildenafil demostró un efecto positivo en la calidad de vida en comparación con el grupo placebo <sup>25</sup>
INSTAGE	Este ensayo analizó pacientes con FPI y alteración grave del intercambio gaseoso. La combinación nintedanib + sildenafil demostró beneficios numéricos en la puntuación total del Cuestionario Respiratorio de St. George, BNP y FVC disminución vs. nintedanib solo <sup>26</sup>
Bosentan en hipertensión pulmonar asociada con FPI	Este es el primer estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la terapia específica de hipertensión arterial pulmonar con bosentan, en la HP asociada con neumonía intersticial idiopática fibrótica. Este estudio no mostró diferencias en la hemodinámica pulmonar invasiva, la capacidad funcional o los síntomas entre los grupos tratados con bosentan y placebo durante 16 semanas <sup>27</sup>

HP: hipertensión pulmonar; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; NII: neumonía intersticial inespecífica; DLCO: prueba de difusión de monóxido de carbono; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; BNP: péptido natriurético cerebral; FVC: capacidad vital forzada.

Fuente: elaborado con información de Raghu et al., 2013,<sup>22</sup> Hoepfer et al., 2013,<sup>23</sup> Nathan et al., 2017,<sup>24</sup> Collard et al., 2007,<sup>25</sup> Behr et al., 2019<sup>26</sup> y Corte et al., 2014.<sup>27</sup>

La seguridad y eficacia de la terapia dirigida a la HP en EPID ha sido evaluada en los últimos años; sin embargo, sólo ha habido unos pocos ensayos clínicos en EPI, EPOC y sarcoidosis (**Tabla 2**).

### Efectos sobre la hemodinámica pulmonar

Estudios no controlados han demostrado mejoría en la hemodinámica pulmonar en pacientes con HP-FPI con el uso de riociguat y treprostínil.<sup>23</sup> Sin embargo, los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) no han podido corroborar tal mejoría en esta población, incluso parecen incrementar la mortalidad, por lo que no se sugiere su prescripción.<sup>24</sup> El estudio BPHIT<sup>27</sup> no mostró cambios

significativos en la hemodinámica pulmonar en pacientes con IIP-PH tratados con bosentan durante 16 semanas. El ensayo ARTEMIS-IPF tampoco demostró ningún efecto significativo de ambrisentán sobre la hemodinámica pulmonar en el subgrupo de pacientes que se sometieron a una segunda evaluación con CCD.<sup>22</sup> También se ha probado el macitentan en ensayos clínicos prospectivos aleatorizados, en los que básicamente no se observaron diferencias en los desenlaces de disminución del empeoramiento de la enfermedad, muerte o pruebas de función respiratoria.<sup>28</sup>

### **Análisis de supervivencia retrospectivo en el grupo 3 PH**

El impacto de la terapia dirigida a la HAP sobre la supervivencia en el grupo 3 se evaluó en estudios retrospectivos que incluyeron pacientes con diferentes enfermedades pulmonares crónicas (EPC) y, por lo general, con HP grave.<sup>29</sup> Un estudio encontró beneficio en la supervivencia de pacientes con HP-EPOC grave con una respuesta hemodinámica y funcional favorable después de tres meses de terapia, mientras que dos estudios mostraron una supervivencia más prolongada en pacientes tratados con terapia dirigida a HAP (principalmente inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5) en comparación con pacientes que no recibieron tratamiento dirigido a la HAP.<sup>29</sup> En uno de estos estudios, el beneficio en supervivencia fue evidente en pacientes con HP severa, pero no con HP leve/moderada.<sup>30,31</sup> Estos estudios deben interpretarse con cautela, dada la naturaleza de su diseño de estudio sin ningún ECA que hasta el momento certifique un beneficio en la supervivencia.

## *Conclusión*

En resumen, puede señalarse que riociguat y ambrisentán están contraindicados en EPID-HP (específicamente para pacientes con FPI). No hay evidencia de beneficio para otros antagonistas de los receptores de endotelina en NII-PH. Quizá algunos datos que podrían ser alentadores se encuentran en el uso de sildenafil, mientras que la evidencia para la terapia con prostanoides es limitada para las recomendaciones actuales.

## **RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DE DIFERENTES GRUPOS DE PACIENTES CON EPC E HP**

Debido a las múltiples EPID, las respuestas al tratamiento deben individualizarse e incluso estimar subgrupos fenotípicos y dirigir tratamientos:

- 1) Pacientes con enfermedad pulmonar restrictiva leve (FVC >70%), en quienes el análisis de TC no muestra anomalías macroscópicas del parénquima o de las vías respiratorias y que refieren HP clínicamente relevante. En tales pacientes sigue siendo un dilema si se pueden catalogar como HP grupo 1 con enfermedad pulmonar concomitante o HP debida a enfermedad pulmonar del grupo 3.<sup>19</sup>

2) Pacientes con enfermedad pulmonar grave (por ejemplo, FPI con FVC <70% del valor teórico) y HP menos grave acompañante (mPAP 20-24 mmHg con PVR  $\geq 3$  WU, o PAPm >25-30 mmHg). La mayoría de los pacientes con EPID-HP pueden clasificarse en estos grupos. Actualmente no es posible determinar si estos pacientes se benefician del tratamiento para HP; sin embargo, los cambios vasculares pueden contribuir a la progresión de la enfermedad y quizá podría justificarse el inicio de fármacos para HP.<sup>19</sup>

3) EPID avanzada y HP grave (mPAP  $\geq 35$  mmHg, o mPAP  $\geq 25$  mmHg) con índice cardiaco bajo (<2.0 l·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>). Estos pacientes tienen mal pronóstico y deben ser derivados a un centro con experiencia tanto en HP como en EPOC para una atención individualizada; incluso podrían ser candidatos para ensayos clínicos.

4) Pacientes con EPID en fases “terminales” e HP asociada. En estos casos avanzados, las medidas de supervivencia, como la ventilación mecánica o el soporte de oxigenación por membrana extracorpórea, sólo deben considerarse como un puente al trasplante. En algunos de estos grupos, la terapia para HP puede ser una opción siempre y cuando salgan del algoritmo de manejo, si todo lo demás falla, buscar si los fármacos aprobados para HAP pueden mejorar la capacidad funcional, la calidad de vida, prolongar el tiempo hasta el empeoramiento clínico, mejorar la supervivencia o proporcionar un puente para el trasplante. En ausencia de dichos ensayos, las decisiones sobre la atención individualizada de los pacientes deben tomarse en el contexto de los centros expertos.<sup>19</sup>

## CONSIDERACIONES PARTICULARES

### ESCLERODERMA

Estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar HAP aislada, pero también pueden presentar enfermedad pulmonar significativa y/o un componente de enfermedad cardiaca izquierda. A menudo hay dificultad para discriminar la HAP del grupo 1 del grupo 3 PH, ya que con bastante frecuencia estos pacientes tienen evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa, que puede o no estar acompañada de fisiología restrictiva. Los pacientes con esclerosis sistémica con fibrosis pulmonar combinada e HP tienen un riesgo de mortalidad particularmente alto. Los pacientes con HP precapilar y fibrosis leve generalmente se clasifican como con HAP, y se han incluido en la mayoría de los ECA de medicamentos para HAP. Sin embargo, la evaluación del grado de fibrosis se basa, por lo regular, en pruebas de función pulmonar y no en la tomografía computarizada de alta resolución. Los pacientes con volúmenes pulmonares preservados pueden ser tratados de manera segura con fármacos para HAP.<sup>32</sup>

### SARCOIDOSIS

Para los pacientes con sarcoidosis no existe un tratamiento específico; pese a que se han probado diversos fármacos, los resultados no son concluyentes, por lo tanto, la recomendación para el inicio de fármacos en HP y sarcoidosis debe ser bajo ensayos clínicos.

## PRONÓSTICO

Es sabido que, cuando se detecta HP asociada a enfermedad pulmonar intersticial, disminuye la calidad de vida asociada a la salud e incrementa la mortalidad; por ejemplo, en FPI, la presión arterial media de la arteria pulmonar 20 mmHg es óptima para predecir el pronóstico (HR=1.064; IC 95%: 1.015-1.116, p=0.010). Para otras EPID, la HP también se considera un factor de pronóstico negativo, como en esclerosis sistémica, sarcoidosis, linfangioleiomiomatosis, por mencionar algunas.

En la esclerosis sistémica, la hipertensión pulmonar relacionada con la EPI se asoció con una supervivencia significativamente menor que la HAP relacionada con esclerosis sistémica, a pesar de una hemodinámica pulmonar similar.<sup>32</sup>

## CONCLUSIONES GENERALES

La asociación entre HP y EPID es una interesante relación de múltiples mecanismos fisiopatológicos complejos, son entidades nosológicas que ejemplifican la interacción estrecha entre los sistemas cardiovascular y respiratorio y que al establecerse potencia el avance y el deterioro clínico de los pacientes. Aún existen áreas de oportunidad para su detección temprana e incluso para considerar intervenciones terapéuticas. Estas áreas son parte de las necesidades de investigación y dirección para un óptimo tratamiento.

## FUENTES CONSULTADAS

1. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
2. Seeger W, Adir Y, Barberà A et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl.25):D109-D116.
3. Caminati A, Cassandro R, Harari S. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev*. 2013;22(129):292-301.
4. Panagiotou M, Church AC, Johnson MK, Peacock AJ. Pulmonary vascular and cardiac impairment in interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160053.
5. Nunes H, Humbert M, Capron F et al. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax*. 2006;61(1):68-74.
6. Chapman Jr HA, Bertozzi P, Reilly Jr JJ. Role of enzymes mediating thrombosis and thrombolysis in lung disease. *Chest*. 1988;93(6):1256-1263.
7. Baranova OP, Novikova L, Speranzkaya A et al. Pulmonary thromboembolism (PE) in patients with interstitial lung diseases (ILD). *Eur Respir J*. 2016;48(Suppl60):PA3543.
8. Condliffe R, Howard LS. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *F1000Prime Rep*. 2015;7:06.
9. Naeije R, Manes A. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev*. 2014;23(134):476-487.
10. Zangiabadi A, De Pasquale CG, Sajkov D. Pulmonary hypertension, and right heart dysfunction in chronic lung disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014: 739674.
11. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl25):D22-33.
12. Clarson LE, Bajpai R, Whittle R et al. Interstitial lung disease is a risk factor for ischaemic heart disease and myocardial infarction. *Heart*. 2020;106(12): 916-922.
13. Hoepfer MM, Andreas S, Bastian A et al. Pulmonary hypertension due to chronic lung disease: updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154(Suppl1):S45-53.

- 14.** Renzoni EA, Walsh DA, Salmon M et al. Interstitial vascularity in fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167(3):438-443.
- 15.** Steen V, Medsger Jr TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum.* 2003;48(2):516-522.
- 16.** Anthi A, Organos SE, Armaganidis A. Pulmonary hypertension in  $\beta$  thalassaemia. *Lancet Respir Med.* 2013;1(6):488-496.
- 17.** Lemay SE, Awada C, Shimauchi T et al. Fetal gene reactivation in pulmonary arterial hypertension: good, bad, or both? *Cells.* 2021;10(6):1473.
- 18.** Chew JD, Loyd JE, Austin ED. Genetics of pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017; 38(5):585-595.
- 19.** Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801914.
- 20.** Gupta S, Padhan P, Subhankar S, Singh P. Cardiovascular complications in patients with interstitial lung disease and their correlation with 6-minute walk test and spirometry: A single-center study. *J Family Med Prim Care.* 2021;10(9):3330-3335.
- 21.** Bell EC, Cox NS, Goh N et al. Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143):160080.
- 22.** Raghu G, Behr J, Brown KK et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;158(9):641-649.
- 23.** Hoepfer MM, Halank M, Wilkens H et al. Riociguat for interstitial lung disease and pulmonary hypertension: a pilot trial. *Eur Respir J.* 2013;41(4):853-860.
- 24.** Nathan SD, Behr J, Collard HR et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):780-790.
- 25.** Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA. Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2007;131(3):897-899.
- 26.** Behr J, Kolb M, Song JW et al. Nintedanib and sildenafil in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right heart dysfunction. A prespecified subgroup analysis of a double-blind randomized clinical trial (INSTAGE). *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;200(12):1505-1512.
- 27.** Corte TJ, Keir GJ, Dimopoulos K et al. Bosentan in pulmonary hypertension associated with fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(2):208-217.
- 28.** Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J.* 2013;42(6):1622-1632.
- 29.** Han MK, Bach DS, Hagan PG et al. Sildenafil preserves exercise capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and right-sided ventricular dysfunction. *Chest.* 2013;143(6):1699-1708.
- 30.** Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1292-1301.
- 31.** Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(2):151-157.
- 32.** Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y et al. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration.* 2013; 85(6):456-463.