



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA

[www.archbronconeumol.org](http://www.archbronconeumol.org)



## EPOC e hipertensión pulmonar

María Asunción Nieto Barbero

Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Facultad de Medicina, Universidad Complutense, Madrid, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica  
Hipertensión pulmonar  
Remodelado vascular  
Oxigenoterapia continua domiciliaria

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación frecuente de las enfermedades respiratorias crónicas y, en concreto, de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), si bien su prevalencia no se conoce con exactitud. La HP supone un impacto en la capacidad funcional y en la supervivencia de estos pacientes. Suele ser moderada o leve en intensidad y aparecer cuando la obstrucción al flujo aéreo es grave. Sin embargo, algunos pacientes presentan una HP "desproporcionada", a pesar de tener una mínima afectación funcional y de seguir un tratamiento óptimo. Aunque clásicamente se ha considerado a la hipoxia alveolar como la causa principal, en los últimos años se han conocido otros mecanismos patogénicos, sobre todo los que producen un remodelado vascular, los cuales se revisan en este capítulo. Por último, se analiza el enfoque diagnóstico y el manejo terapéutico de la HP en los pacientes con una EPOC.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### COPD and pulmonary hypertension

#### ABSTRACT

**Keywords:**

Chronic obstructive pulmonary disease  
Pulmonary hypertension  
Vascular remodeling  
Chronic home oxygen therapy

Pulmonary hypertension (PHT) is a common complication in chronic respiratory diseases and specifically in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), although its prevalence has not been well determined. PHT affects functional capacity and survival in these patients. This complication is usually moderate or mild and develops when airflow obstruction is severe. However, some patients have "disproportionate" PHT, despite minimal functional involvement and optimal treatment. Although alveolar hypoxia has classically been considered to be the main cause, in the last few years other pathogenic mechanisms have been identified, especially those producing vascular remodelling, which are reviewed in the present article. Lastly, the diagnostic approach and therapeutic management of PHT in patients with COPD are analyzed.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Definiciones

La hipertensión pulmonar (HP) se define teniendo en cuenta el valor de la presión media existente en la arteria pulmonar (PAPm). Algunos autores ponen el límite en 20 mmHg<sup>1</sup>, si bien más recientemente se han considerado 25 mmHg<sup>2,3</sup>, siempre en condiciones de reposo y al nivel del mar. En los últimos simposios mundiales de HP celebrados en Venecia (Italia)<sup>1</sup> y en Dana Point (Estados Unidos) (este último aún no publicado), se clasifica a la HP asociada a las enfermedades pulmonares o a una hipoxemia en el tercer grupo. Aquí, aunque suele ser leve o moderada, la HP también puede ser grave e incluso existir sin necesidad de una obstrucción al flujo aéreo importante. En este último caso, se la ha denominado HP despropor-

cionada y ocurre en un subgrupo de pacientes que no encaja con ninguno de los grupos de la última clasificación de Venecia (Italia)<sup>1</sup>. En general, se ha considerado como una HP grave desproporcionada la que presenta una PAPm mayor de 35 mmHg, según algunos autores, o de 40 mmHg, según otros, a pesar de un tratamiento para la EPOC óptimo, que incluya la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD).

El *cor pulmonale* se define como el aumento del ventrículo derecho por una hipertrofia o una dilatación, consecuencia de las alteraciones del parénquima pulmonar, de la caja torácica o del control de la respiración. La causa más frecuente de *cor pulmonale* es la EPOC, sobre todo cuando existe una mayor alteración en la relación entre la ventilación y la perfusión pulmonares (V/Q).

### Epidemiología

La prevalencia exacta de la HP secundaria a la EPOC no se conoce, en parte por la dificultad de hacer estudios poblacionales a partir de

Correo electrónico: [mnietob.hcc@salud.madrid.org](mailto:mnietob.hcc@salud.madrid.org)

una prueba diagnóstica invasiva, como es el cateterismo derecho. La mayoría de los datos proceden de estudios en los que se ha empleado la ecografía, que es una prueba no exenta de errores<sup>4</sup>. A continuación se exponen los datos disponibles a partir de varias series de pacientes. En una de ellas, en la que se analizaba a 175 pacientes con una EPOC<sup>5</sup>, se observó que un 35% presentaba una PAPm > 20 mmHg. En 120 pacientes con un enfisema grave evaluados para participar en el estudio NETT (*National Emphysema Treatment Trial*)<sup>6</sup>, se observó en la media  $\pm$  desviación estándar de la muestra una PAPm de 26,3  $\pm$  5,2 mmHg. Así, aunque eran pacientes con una EPOC grave, la HP era leve o moderada, pero muy prevalente, pues un 91% presentaba una PAPm > 20 mmHg. En la serie de Vizza et al<sup>7</sup>, formada por 168 pacientes remitidos para la valoración de un trasplante pulmonar, se comunicaron resultados similares, con un intervalo de confianza del 95% de la PAPm entre 24,1 y 25,9 mmHg. En la serie francesa de Thabut et al<sup>2</sup>, se estudió a 215 pacientes remitidos para la valoración de una cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP) o un trasplante pulmonar. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) medio era del 24% del valor teórico. La mitad de los pacientes tenía una PAPm mayor de 25 mmHg; un 36,7% una PAPm entre 26 y 35 mmHg, un 9,8%, entre 36 y 45 mmHg y un 3,7% una PAPm mayor de 45 mmHg. Si nos referimos a las series de pacientes hospitalizados, aunque con una obstrucción al flujo aéreo no tan grave, el porcentaje de pacientes con una PAPm > 20 mmHg está en torno al 50%<sup>8</sup>. Sin embargo, si la serie es de pacientes en lista de espera para un trasplante pulmonar o una CRVP, la prevalencia oscila entre el 70 y el 90%.

Varias series han mostrado que hay un subgrupo de pacientes con una HP grave, a pesar de presentar una obstrucción al flujo aéreo moderada. Chaouat et al<sup>8</sup> encontraron que 27 de los 998 pacientes tenían una PAPm mayor o igual a 40 mmHg, y 11 (1,1%) no tenían otra causa de hipertensión pulmonar. En este grupo, el valor medio del FEV<sub>1</sub> fue del 50% del valor teórico. Sin embargo, el factor de transferencia del monóxido de carbono (DLCO) fue muy bajo y predominaba el enfisema en la tomografía computarizada (TC) de alta resolución. Resultados muy similares se obtuvieron en la serie de Thabut et al<sup>2</sup>, realizada en pacientes remitidos para la valoración de una cirugía o un trasplante, en la que se identificó a 16 de 215 pacientes con una PAPm de 40  $\pm$  10 mmHg y con un valor medio del FEV<sub>1</sub> de 49  $\pm$  12% del valor teórico. En ambas series los pacientes tenían una hipoxemia grave sin hipercapnia, estaban en situación clínica estable y recibían un tratamiento óptimo.

### Impacto de la hipertensión pulmonar en el pronóstico de la EPOC

A pesar de que, por lo general, la HP es leve o moderada, es evidente que influye de una manera determinante en la supervivencia de los pacientes. Lo que no está tan claro es si la HP es un predictor de la mortalidad independiente o el reflejo de una enfermedad grave. El grupo francés de Strasbourg<sup>9</sup> comunicó una tasa de supervivencia a los 5 años del 36% en los pacientes que tenían una PAPm mayor de 25 mmHg, comparada con una del 62% en los que no presentaban HP. Ni la función pulmonar ni las variables gasométricas eran factores predictivos de la supervivencia. En la serie de Chaouat et al<sup>8</sup> los pacientes con una PAPm mayor o igual a 40 mmHg tenían una tasa de supervivencia a los 5 años menor del 20%. En las 2 series, los pacientes estaban en situación clínica estable y recibían un tratamiento óptimo.

### Mecanismos patogénicos

La HP en la EPOC incluiría 3 mecanismos patogénicos potenciales, el remodelado vascular, la disminución del número de vasos pulmonares por la destrucción enfisematosa y la trombosis pulmonar<sup>10,11</sup>. El remodelado vascular es el que se ha estudiado más en los últimos años.

### Remodelado vascular

La falta de reversibilidad en respuesta al oxígeno o al óxido nítrico (NO) inhalados indica que la vasoconstricción hipóxica aguda no es el determinante principal de la HP y que debe haber cambios estructurales, como el remodelado vascular. Además, aunque muchos estudios han mostrado la relación existente entre la HP y la presión arterial parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), la correlación entre ambas es débil. Sin embargo, la hipoxia crónica induce la neomuscularización de las arteriolas pulmonares que previamente no estaban muscularizadas y la hipertrofia de la media de las arteriolas musculares. Estos cambios también se han observado en las personas que viven habitualmente en alta montaña.

Las alteraciones anatómicas de los vasos pulmonares se han estudiado a partir de necropsias de pacientes con una EPOC grave<sup>12,13</sup>. Las arteriolas prevasculares de menos de 80  $\mu$ m de diámetro no presentan capa muscular en los individuos normales. En la EPOC grave aparece un engrosamiento de la íntima causada por células de músculo liso orientadas longitudinalmente, con abundante depósito de colágeno y elastina. Esta disposición es diferente de la circunferencial que adoptan las células de músculo liso en condiciones normales. La muscularización de las arterias pulmonares se puede extender hasta los vasos precapilares menores de 20  $\mu$ m de diámetro, y también se ha observado en los vasos poscapilares. La neomuscularización se debe a la hipertrofia, la proliferación y la transformación de las células contráctiles denominadas pericitos, precursoras de las células de músculo liso. En las arterias pulmonares más grandes la media puede estar engrosada o focalmente atrofiada<sup>12,14,15</sup>. Estos cambios se han descrito, igualmente, en los pacientes con una EPOC leve, normoxémicos, que no tienen una HP y en los fumadores asintomáticos<sup>16</sup>. La hipertrofia de la media habitualmente se observa cuando la HP está establecida, pero puede verse también en ausencia de una HP<sup>17</sup>.

Por otro lado, se ha descrito un engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares musculares y de las arteriolas, tanto en los pacientes con una EPOC leve, como en los que están en un estadio final<sup>12,13</sup>. No se han encontrado lesiones complejas, como las lesiones plexiformes y angiomatoides que aparecen en la HP arterial<sup>18</sup>. Por último, se han descrito trombos o émbolos intravasculares.

### Mecanismos patogénicos del remodelado vascular

Muchos de los mecanismos patogénicos descritos en la HP arterial se han encontrado también en la HP asociada a las enfermedades respiratorias.

En los pacientes con una EPOC y una HP, se ha observado un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio *in vitro*. Se han comparado los anillos de la arteria pulmonar de los pacientes a los que se realizó un trasplante pulmonar con los de arterias procedentes de lobectomías de pacientes control, sin evidencia de enfermedad respiratoria. La relajación de los anillos arteriales en los pacientes con una EPOC mostró una relación inversamente proporcional con el engrosamiento de la íntima, directamente proporcional con la PaO<sub>2</sub> de la arteria pulmonar e inversamente con la PaCO<sub>2</sub>; sin embargo, no había relación con el porcentaje del valor teórico del FEV<sub>1</sub><sup>19</sup>.

La disfunción endotelial de las arterias pulmonares da lugar a cambios en la expresión o en la liberación de los mediadores vasoactivos y se pierde el equilibrio entre los vasodilatadores, como el NO o la prostaciclina, y los vasoconstrictores, como la endotelina 1 (ET-1) o la angiotensina<sup>20</sup>. La expresión de la sintasa del NO (eNOS) en el endotelio de la arteria pulmonar está disminuida en los pacientes con una enfermedad avanzada y en los fumadores asintomáticos, lo cual indica que la disminución en la síntesis del NO podría contribuir a las alteraciones en la estructura y la función endotelial de los vasos pulmonares en las enfermedades producidas por el tabaco<sup>21</sup>. Se ha demostrado una disminución del NO exhalado en los pacientes con una EPOC en relación con la gravedad de la enfermedad, con la pre-

sión sistólica pulmonar medida por ecocardiografía y con el diámetro del ventrículo derecho. La causa de esta disminución en el NO exhalado podría estar en la reducción de su liberación endotelial<sup>22</sup>. Se ha mostrado una relación entre ciertos polimorfismos de la eNOS y la presencia de una HP en la EPOC. Así, la presión en la arteria pulmonar (PAP) medida por ecocardiografía era mayor en los pacientes con un genotipo BB que en los que presentaban un genotipo no-BB<sup>23</sup>. Por otra parte, se ha observado una disminución en la excreción de los metabolitos de la prostaciclina en los pacientes con una EPOC y una HP y no en los pacientes que no tienen una HP<sup>24</sup>. También se ha comunicado un descenso en la expresión de la prostaciclina sintasa en las arterias pulmonares de los pacientes con un enfisema grave<sup>25</sup>. En cuanto a los valores circulantes de la ET-1, hay datos contradictorios, pero su expresión vascular pulmonar sí se ha mostrado que está aumentada en la HP establecida, tanto en las formas primarias como en las secundarias, incluidos los pacientes con una EPOC<sup>26</sup>.

En los fumadores con una EPOC moderada se ha comunicado un aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular en el músculo liso de los vasos, que se correlaciona con un engrosamiento muscular arterial pulmonar<sup>27</sup>. En cuanto a la serotonina (5-HT) y su transportador (5-HTT), también se ha indicado su importancia en la hiperplasia muscular de la HP. En concreto, se ha visto que el genotipo LL del gen del 5-HTT se asocia con una expresión mayor del transportador y con una PAP mayor en los pacientes con una EPOC<sup>28</sup>.

Otro hecho descrito es la asociación entre la inflamación y el remodelado vascular<sup>29</sup>. Se ha observado que la extensión del remodelado vascular se correlaciona con la infiltración en la vía aérea por células inflamatorias<sup>30</sup>. El infiltrado inflamatorio en la adventicia de los vasos está constituido fundamentalmente por linfocitos T activados, con un predominio de los linfocitos CD8<sup>31</sup>. Este infiltrado también se ha encontrado en los pacientes con una EPOC leve y en los fumadores con una función pulmonar normal. Esto ha sugerido la hipótesis de un posible efecto del tabaco en la musculatura vascular. Igualmente se ha comunicado<sup>32</sup> una relación entre los marcadores de la inflamación sistémica y la HP en la EPOC. Los valores de la proteína C reactiva (PCR) y el factor de necrosis tumoral alfa eran significativamente mayores en los pacientes con una EPOC y una HP que en los que no tienen una HP. No ocurría así con otro marcador como la interleucina 6. Por ello, se ha especulado sobre el efecto patogénico de un bajo grado de inflamación sistémica en la HP de los pacientes con una EPOC.

La hipoventilación alveolar y la hipercapnia producen una vasoconstricción sinérgica con la hipoxia y parecen influir también en el remodelado vascular. Parece que el factor clave es la concentración de los hidrogeniones<sup>33</sup>. Por otro lado, la hipercapnia produce en el ámbito renal una retención de agua y sal, con la aparición de edemas sin necesidad de que exista una afectación cardíaca.

#### Factores mecánicos

Inicialmente se creyó que la pérdida de los capilares secundaria a la destrucción parenquimatosa de las paredes alveolares era un mecanismo importante en la HP asociada al enfisema, pero este hecho sólo ha podido demostrarse en modelos experimentales. Sin embargo, la HP no se ha relacionado con el área de la superficie alveolar o la densidad radiológica<sup>33</sup>.

La PAPm representa la suma de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar, equivalente a la presión capilar pulmonar (PCP), y del producto del gasto cardíaco (GC) por la resistencia vascular pulmonar total (RVP), según la siguiente fórmula:  $PAPm = PCP + (GC \times RVP)$ . Así, la PAPm puede aumentar como consecuencia del aumento de cada una de estas 3 variables. La PCP está con frecuencia aumentada en los pacientes con una EPOC, incluso en reposo<sup>34,35</sup>. Este hecho puede reflejar una disfunción diastólica del ventrículo izquierdo debido a comorbilidades cardiovasculares. Otra hipótesis es que el au-

mento de la presión intratorácica, presente en el enfisema pulmonar, produzca un aumento de la PCP. De hecho, durante el ejercicio, se ha observado un incremento de la PCP en estos pacientes. Además, las presiones en la aurícula derecha, en la arteria pulmonar e intraesofágica aumentan en la misma proporción que la PCP. Por todo ello, se concluye que el aumento de la PCP puede deberse a la hiperinsuflación pulmonar<sup>36</sup>.

La obstrucción al flujo aéreo avanzada puede aumentar la presión intraalveolar y producir una compresión de los vasos intraalveolares. A diferencia de lo que ocurre en la circulación sistémica, en la que los capilares ofrecen una resistencia mínima, en la circulación pulmonar los capilares representan más de la mitad de la RVP total. Estos vasos alveolares pueden ser comprimidos a consecuencia de una presión alveolar alta. Además, la hiperinsuflación estiraría los vasos, produciendo un estrechamiento aún mayor. Este efecto se hace evidente durante la hiperventilación, cuando la PAP y la RVP aumentan de forma considerable<sup>37</sup>. Así, las RVP en los pacientes con una EPOC pueden estar aumentadas por varios mecanismos. Ahora bien, el análisis de las curvas presión/flujo, en situación de un flujo aumentado, bien por la oclusión con balón de la arteria pulmonar unilateral o bien por la infusión de dobutamina, muestra un aumento de la presión que indica un cierre vascular<sup>38,39</sup>. En estas circunstancias, la presión a lo largo de la circulación pulmonar no es la presión en la arteria pulmonar menos la presión en la aurícula izquierda, sino más bien la PAP menos esta presión crítica de cierre. A su vez, esta presión crítica de cierre puede estar aumentada como resultado de 2 factores: la presión intraalveolar o el remodelado vascular. Si se ignora una presión de cierre aumentada, puede llegarse a la conclusión de que hay un aumento de la RVP, cuando de hecho la pendiente de la curva presión/flujo es normal.

#### Hipoxia alveolar

La hipoxia alveolar es probablemente el factor más importante en el aumento de las RVP<sup>40</sup>. El aumento de la PAP y las RVP debido a la hipoxia aguda se denomina vasoconstricción pulmonar hipóxica (VPH)<sup>41</sup>. La VPH afecta fundamentalmente a las arterias pulmonares de resistencia menores de 500  $\mu$ m. En su mecanismo están implicados los canales de potasio de las células musculares lisas y los mediadores endoteliales. Se sabe que hay una variabilidad interindividual en la respuesta de la circulación pulmonar a la hipoxia aguda en individuos normales<sup>42,43</sup>. Aunque la VPH es menos activa en los pacientes con cambios estructurales en las arteriolas pulmonares, como los pacientes con una EPOC, ésta aún puede tener una importancia clínica en situaciones como las exacerbaciones, el sueño y el ejercicio.

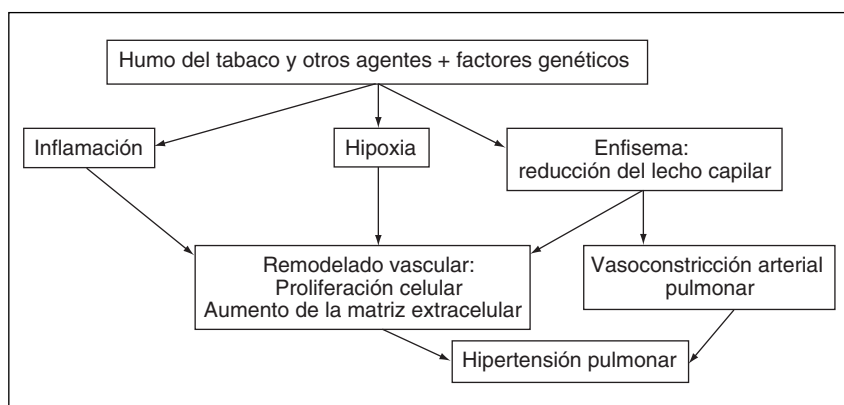
Las consecuencias de la hipoxia crónica en la circulación pulmonar se conocen a través de modelos animales y de estudios *in vitro*<sup>44</sup>, en los que se han observado cambios en todas las células y en la matriz extravascular de la pared de los vasos pulmonares. Así, se produce un desequilibrio a favor del incremento del tono vascular y del estado proliferativo celular, por un aumento de la síntesis de la ET-1 y la disminución del NO y la prostaciclina.

Todos los mecanismos patogénicos expuestos, tanto los confirmados como los sospechados, darían lugar a la hipótesis de la patobiología de la HP en los pacientes con una EPOC, representada en la figura 1.

#### Diagnóstico

##### Síntomas, signos y pruebas habituales

La identificación de la HP en los pacientes con una EPOC es importante por varias razones. Permite, en su caso, identificar otras posibles causas de HP y realizar un tratamiento adecuado, como por ejemplo en la disfunción del ventrículo izquierdo o en la enfermedad



**Figura 1.** Vía patogénica de la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

tromboembólica crónica. Da una información sobre el pronóstico y condiciona decisiones terapéuticas, como el trasplante pulmonar o la oxigenoterapia.

Los síntomas de la HP, como la disnea o la fatiga, pueden estar enmascarados por los de la propia EPOC. Sin embargo, los pacientes con una HP desproporcionada pueden tener un grado de disnea mayor de la esperada por su alteración en la función pulmonar.

Los signos característicos en la exploración, como el desdoblamiento del segundo tono cardíaco, con un componente pulmonar mayor y el murmullo pansistólico de la regurgitación tricuspídea, no son habituales en los pacientes con una EPOC, excepto en situaciones como las exacerbaciones graves. Los edemas periféricos pueden ocurrir en los pacientes con una EPOC y no ser sinónimos de un fallo del ventrículo derecho<sup>45</sup>.

El electrocardiograma puede mostrar datos de crecimiento del ventrículo derecho. Estas alteraciones tienen una especificidad buena, mayor al 85%, pero una sensibilidad mala, menor al 40%, en las pacientes con una HP leve<sup>46</sup>. Igualmente ocurre con los hallazgos en la radiografía de tórax (aumento de las arterias pulmonares con un diámetro de más de 16 mm de la rama descendente derecha, prominencia del cono de la arteria pulmonar y dilatación de las cavidades cardíacas derechas). Sin embargo, tanto la radiografía de tórax como el electrocardiograma pueden ser útiles y se deben realizar ante la sospecha clínica, dada su simplicidad y coste bajo.

#### *Función pulmonar y su relación con la hipertensión pulmonar*

Los valores espirométricos de la capacidad vital (CV), el FEV<sub>1</sub> y la relación FEV<sub>1</sub>/VC no son útiles para predecir la PAP. Sí se ha comunicado una relación de la PaO<sub>2</sub> y la saturación arterial de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) con la PAP. Sin embargo, las ecuaciones de predicción propuestas muestran que las correlaciones se pierden y la PaO<sub>2</sub> sólo podría explicar un 25% de la variancia de la PAP<sup>47</sup>, si bien este porcentaje mejora si se tienen en cuenta los volúmenes pulmonares. En cualquier caso, la predicción del valor de la PAP con estas variables es muy imprecisa.

El factor de transferencia del CO (DLCO) está disminuido en los pacientes con una HP grave; sin embargo, éste también disminuye como consecuencia del enfisema, por lo que no es útil para predecir una HP.

En 2 estudios recientes<sup>2,8</sup> se han mostrado unos patrones funcionales, habitualmente poco frecuentes, que aparecen en la mayoría de los pacientes con una HP desproporcionada. La mayoría de ellos presentan una mecánica pulmonar conservada, una PaO<sub>2</sub> muy disminuida, un aumento importante del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y una tendencia a la hipocapnia. Además, en uno de los estudios el valor del DLCO estaba más disminuido que lo que cabría esperar por el enfisema. Este patrón en la función pulmonar asociado a una disnea grave debe hacer sospechar una HP desproporcionada.

#### *Ecocardiografía Doppler*

La ecocardiografía Doppler es el mejor método de medida no invasiva que permite estimar la PAP, a partir de la medida de la velocidad máxima de la regurgitación tricuspídea. Pero la precisión diagnóstica del ecocardiograma es más baja en los pacientes con una EPOC y una HP que en los que tienen una HP<sup>4</sup>. En muchos pacientes es imposible estimar la presión sistólica en el ventrículo derecho por factores anatómicos, fundamentalmente por la hiperinsuflación, y cuando sí es posible hacerlo, hay hasta 20 mmHg de diferencia con la medida obtenida por un cateterismo cardíaco derecho. En una serie de 374 pacientes candidatos a trasplante de pulmón, en la que la mayoría presentaba una EPOC, la estimación de la PAP sistólica por ecocardiografía sólo fue posible en el 44%, y en un 52% la estimación fue inapropiada, en más de 10 mmHg de diferencia, comparada con la medida obtenida por un cateterismo cardíaco derecho.

La evaluación de la PAP se puede hacer a partir de la velocidad de las curvas de flujo pulmonar, calculadas por el Doppler<sup>48,49</sup>, ya que existe una correlación entre la PAP y el tiempo del pico de la velocidad del flujo pulmonar.

Por el contrario, la visualización del ventrículo derecho es posible en la mayoría de los pacientes. La ausencia de alteraciones en el ventrículo derecho tiene un buen valor predictivo negativo, hasta del 90%, aunque la especificidad es sólo del 57%, con un valor predictivo positivo del 39%. A diferencia de lo que ocurre en la HP arterial, las medidas ecocardiográficas de disfunción del ventrículo derecho, como el índice TEI o el desplazamiento del anillo tricuspídeo, no se ha establecido si tienen un valor pronóstico en los pacientes con una EPOC.

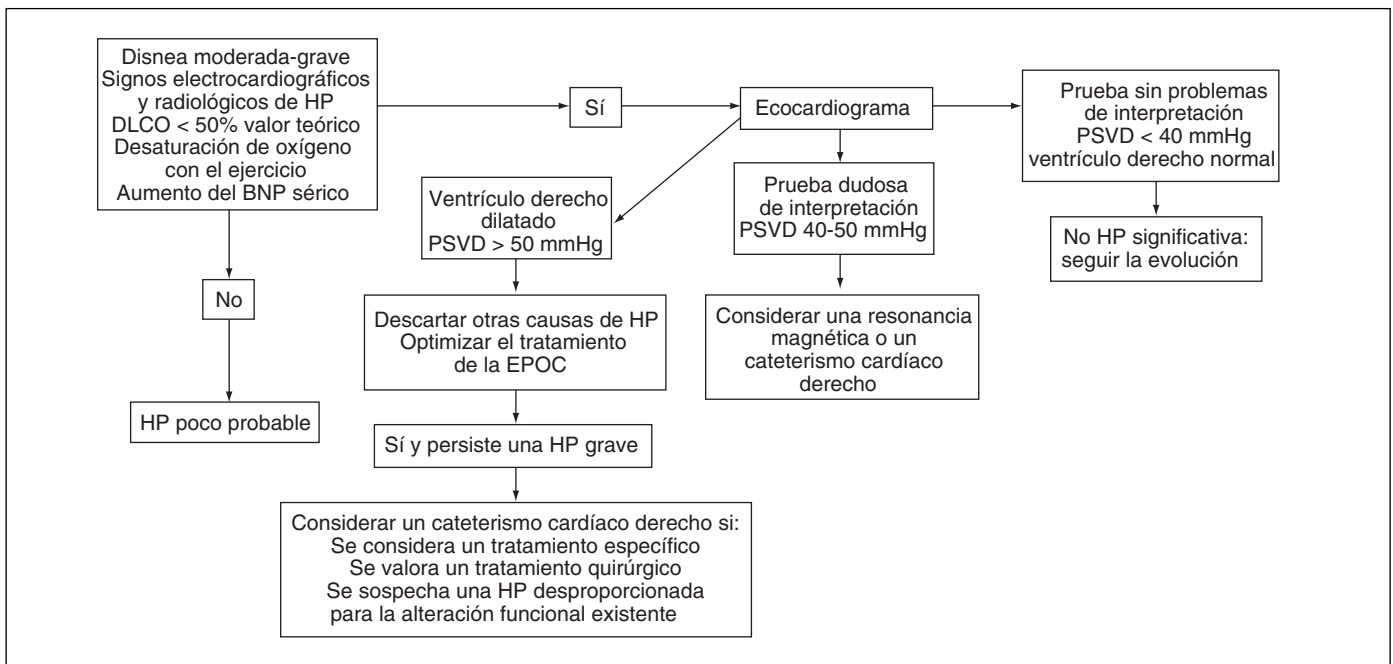
A pesar de todas las dificultades técnicas, la ecocardiografía doppler es el mejor método no invasivo para valorar la HP en los pacientes con una EPOC y complementa la información obtenida en el cateterismo cardíaco derecho, en las ocasiones en que sea necesaria su realización, como ocurre en la HP grave<sup>50</sup>.

#### *Resonancia magnética*

La resonancia magnética permite la medida de los volúmenes y del flujo sanguíneos en el tórax, sin que produzca artefacto alguno por los movimientos cardíacos. En el momento actual, se considera el mejor método para medir la fracción de eyección y la masa del ventrículo derecho<sup>51,52</sup> y podría ser un procedimiento ideal de valoración no invasiva, pero no se ha evaluado su utilidad en el diagnóstico de la HP en la EPOC.

#### *Péptido natriurético cerebral*

Los valores plasmáticos del péptido natriurético atrial (BNP) pueden ser útiles para determinar una HP en la EPOC. En un estudio rea-



**Figura 2.** Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

lizado a partir de pacientes con enfermedades respiratorias heterogéneas, los valores plasmáticos del BNP fueron de  $297 \pm 54$  pg/ml en los pacientes con una HP, comparados con  $26 \pm 4$  pg/ml de los pacientes sin HP<sup>53</sup>. Un punto de corte de 33 pg/ml mostró una capacidad de predecir una PAPm mayor de 35 mmHg, con una sensibilidad y una especificidad del 87 y el 81%, respectivamente. Este mismo punto de corte se mostró útil, además, para predecir la mortalidad de los pacientes con una HP y una EPOC. Sin embargo, en el momento actual se necesitan más estudios para confirmar la utilidad de la determinación del BNP en el plasma de estos pacientes.

#### Pruebas para descartar otras causas de hipertensión pulmonar

En los pacientes con una EPOC y una HP la gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión y la TC helicoidal con contraste angiográfico son útiles para excluir una enfermedad tromboembólica crónica.

Aunque la importancia de las desaturaciones de oxígeno durante la noche es controvertida en cuanto a la patogenia de la HP, parece lógico realizar una oximetría durante el sueño, al menos en los pacientes con una hipoxemia diurna moderada. Si se sospecha un síndrome de apneas hipopneas durante el sueño estaría indicada la realización, al menos, de una polisomnografía.

Las pruebas de ejercicio durante la realización del ecocardiograma o del cateterismo cardíaco derecho se pueden llevar a cabo cuando la hemodinámica pulmonar es normal en reposo. Sin embargo, no se ha establecido claramente cuál es el valor normal de la PAP durante el ejercicio y tampoco está claro el significado clínico de los picos de HP que se observan durante el esfuerzo<sup>54</sup>.

En los pacientes con una EPOC y una HP asociada es frecuente la presencia de desaturaciones de oxígeno con el esfuerzo, lo cual se ha relacionado con una supervivencia menor<sup>55</sup>. La distancia recorrida en la prueba de la marcha de los 6 min es menos sensible a los cambios clínicos que en el caso de la insuficiencia cardíaca o en las formas de HP arterial, probablemente porque la tolerancia al ejercicio, en la EPOC con HP, no depende sólo del rendimiento cardíaco. Sólo se ha realizado un estudio en 45 pacientes con una EPOC que muestra una distancia recorrida significativamente menor en los pacientes con una mayor PAPm<sup>56</sup>.

La realización de una prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede ser útil, fundamentalmente para distinguir entre una causa ventilatoria y una cardíaca de intolerancia al ejercicio.

#### Cateterismo cardíaco derecho

El cateterismo cardíaco derecho es necesario para confirmar el diagnóstico de la HP, sobre todo cuando las pruebas no invasivas muestran resultados no concluyentes. Además, este procedimiento es fundamental para conocer la gravedad de la HP y descartar, si la PCP está aumentada, una disfunción cardíaca izquierda. Sin embargo, esta prueba es invasiva y no está exenta de riesgos y molestias para el paciente. Además, su realización supone un coste no despreciable. Estos son los motivos por los que no se recomienda llevarla a cabo de forma sistemática, sino únicamente cuando sus resultados van a condicionar el tratamiento posterior del paciente, por ejemplo, la valoración preoperatoria de los candidatos a un trasplante pulmonar o a una cirugía de reducción de volumen pulmonar<sup>54,56</sup>. Igualmente, la prueba vasodilatadora carece de interés práctico en este caso. Su realización tiene como objetivo identificar a los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento con vasodilatadores antagonistas del calcio, y se sabe que estos fármacos no son útiles e incluso pueden llegar a ser perjudiciales en los pacientes con una EPOC con HP asociada.

En la figura 2 se recoge el conjunto de las actuaciones diagnósticas en forma de algoritmo.

#### Tratamiento

En este capítulo no se considera el tratamiento del *cor pulmonale*, ni el de la propia EPOC, que debe optimizarse en todos los pacientes con una HP asociada.

#### Oxigenoterapia continua domiciliaria

Clásicamente, el tratamiento de la HP en los pacientes con una EPOC se ha basado fundamentalmente en la OCD, al considerarse la hipoxia alveolar como una causa fundamental en el aumento de las RVP y la PAP. Los estudios *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT)<sup>57</sup> y *Medical Research Council* (MRC)<sup>58</sup> valoraron la utilidad de la OCD en los pacientes con una

insuficiencia respiratoria crónica secundaria a una EPOC y, aunque no fueron diseñados para conocer la evolución hemodinámica pulmonar, se dispone de los datos del cateterismo cardíaco derecho efectuado en todos los pacientes antes del estudio y, en la mayoría de ellos, en el seguimiento posterior. En el estudio MCR los datos del seguimiento, de más de un año, realizado en 42 pacientes mostraron que los pacientes tratados con oxígeno a largo plazo tenían una PAP estable, mientras que ésta aumentaba de forma significativa en el grupo no tratado. En el estudio NOTT se dispone de los datos hemodinámicos de seguimiento después de 6 meses de OCD en 117 pacientes<sup>59</sup>. El resultado fue una disminución significativa de las RVP y de la PAPm en reposo y en ejercicio, en los pacientes tratados con OCD durante al menos 18 h al día que incluyeran las horas del sueño, pero no en el caso de la OCD utilizada únicamente durante el sueño.

En otro estudio<sup>60</sup>, realizado en la década de 1980, se comparó la evolución hemodinámica antes y después de la OCD, en 16 pacientes que actuaron como sus propios controles. Se observó una reversión en el desarrollo de la HP, pues la rPAPm, aunque no se normalizó, volvió a los valores que tenía 6 años atrás. Al expresar los cambios de la PAPm por año de tiempo, también se mostró una diferencia estadísticamente significativa, con un aumento de la PAPm de 1,5 mmHg/año, antes del inicio de la OCD, en comparación con una disminución de 2,1 mmHg/año después de comenzar la OCD.

En un estudio más reciente<sup>61</sup>, realizado en 12 pacientes con OCD durante 15 h al día, se mostró que después de una disminución de la PAPm a los 2 años, hubo un aumento leve hasta llegar a los valores iniciales después de 6 años de evolución.

Los mejores resultados hemodinámicos se han observado en los casos en los que la OCD se indicaba al menos 17-18 h al día<sup>59,60</sup>, por lo que esto debe tenerse en cuenta al recomendar la OCD.

Los pacientes con una EPOC y una insuficiencia respiratoria diurna suelen presentar una hipoxemia mayor durante el sueño, sobre todo en las fases REM (*rapid eye movement*). Por este motivo se aconseja aumentar un litro/minuto la prescripción de oxígeno realizada durante el día. Algunos pacientes que no tienen una insuficiencia respiratoria durante el día, sino una hipoxemia moderada, presentan una hipoxemia mayor durante el sueño, con una SaO<sub>2</sub> transcutánea menor del 88-90%. Se ha indicado que estos pacientes podrían desarrollar una HP permanente durante el día. Sin embargo, los estudios de prescripción de la OCD nocturna en estos enfermos han sido contradictorios y no han podido confirmar una mejoría de la evolución hemodinámica pulmonar<sup>62</sup>. Por ello, en el momento actual no se recomienda la OCD nocturna en los pacientes con una EPOC.

#### *Tratamientos específicos de la hipertensión pulmonar*

Teniendo en cuenta el demostrado beneficio de los fármacos que actúan directamente en la circulación pulmonar en la HP, surge la hipótesis de si éstos podrán ser también útiles en otros grupos de HP, como el que nos ocupa. En el momento actual, no se dispone de ninguna evidencia que justifique el tratamiento de la HP con fármacos específicos en este grupo de pacientes y, sin embargo, sí hay datos que demuestran que este tratamiento puede ser perjudicial<sup>54,56</sup>. Los vasodilatadores no selectivos, como los antagonistas del calcio, pueden reducir la PAP y las RVP en los pacientes con una HP y con una EPOC, pero este efecto se ha mostrado provisional, no produce ningún beneficio clínico y empeoran el intercambio gaseoso. Los tratamientos vasodilatadores pulmonares atenuan la vasoconstricción de las unidades mal ventiladas, empeora la alteración ventilación/perfusión y, por tanto, la hipoxemia. Así ocurre, entre otros, con los prostanoideos, tanto intravenosos como nebulizados, que además también pueden dar una hipotensión arterial sistémica<sup>63</sup>. El NO es un vasodilatador pulmonar potente y selectivo que puede mejorar la hemodinámica pulmonar en los pacientes con una EPOC, así como su hipoxemia<sup>64</sup>. En un estudio a largo plazo realizado en pacientes con una EPOC que ya estaban tratados con oxígeno a largo plazo, se alea-

torizó a los pacientes a ser tratados o no con NO inhalado durante 3 meses<sup>65</sup>. Los pacientes tratados con NO tuvieron una mejoría significativa en la PAP, las RVP y el GC. Sin embargo, el tratamiento con NO nebulizado tiene importantes problemas técnicos y efectos tóxicos en su administración que, de momento, imposibilitan su uso. En esta línea de tratamiento, el sildenafil, que es un inhibidor de la fosfodiesterasa V y que aumenta la producción de NO a través de la vía del cGMP, se ha ensayado en algunos pacientes con una EPOC y una HP con algunos resultados favorables. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia. El documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax y la Sociedad Española de Cardiología<sup>66</sup> considera su uso como "experimental" en el contexto de una HP desproporcionada y siempre administrado por unidades de referencia en HP.

Recientemente, se han comunicado los resultados de un ensayo clínico aleatorizado para valorar la utilidad del tratamiento con un inhibidor de la ET-1 (Bosentan) en los pacientes con una EPOC grave y una HP medida por un ecocardiograma. El tratamiento no mostró cambios en la hemodinámica pulmonar ni en la función pulmonar. Por el contrario, sí se produjeron efectos perjudiciales en el grupo tratado, como el aumento de la hipoxemia y del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y un deterioro de la calidad de vida<sup>67</sup>.

#### *Cirugía de reducción de volumen y trasplante de pulmón*

Los pacientes con un enfisema grave podrían beneficiarse de la CRVP. Sin embargo, en general, los pacientes con una EPOC y una HP grave no se consideran candidatos a esta cirugía. En cuanto a su posible efecto en la evolución hemodinámica pulmonar, hay datos contradictorios<sup>68-70</sup>. En un estudio se mostró un efecto perjudicial en la PAPm, probablemente secundario a una reducción del lecho vascular pulmonar después de la resección del parénquima pulmonar<sup>71</sup>, aunque el aumento de la PAPm no se ha confirmado en otros estudios<sup>68,69</sup>. En un trabajo reciente, parte del estudio del NETT, no se observaron diferencias en la PAPm y las RVP en los pacientes tratados con una CRVP comparados con los tratados sin cirugía<sup>70</sup>.

Hay al menos un estudio que pone de manifiesto que los pacientes con una EPOC y una HP normalizan su situación pulmonar hemodinámica después del trasplante pulmonar unilateral<sup>72</sup>. En cualquier caso, el trasplante pulmonar debe considerarse en cualquier paciente con una HP grave menor de 65 años y sin comorbilidad asociada.

#### **Declaración de conflicto de intereses**

La autora ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

#### **Bibliografía**

1. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(Suppl 12):S5-12S.
2. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
3. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J*. 2007;30:914-21.
4. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MJ, Zisman DA, Nancy P, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:735-40.
5. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1981;36:752-8.
6. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:314-22.
7. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998;113:576-83.
8. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:189-94.
9. Oswald-Mammossier M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpen-

- tier C, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest*. 1995;107:1193-8.
10. Bignon J, Khouri F, Even P, Andre J, Brouet G. Morphometric study in chronic obstructive bronchopulmonary disease. Pathologic, clinical, and physiologic correlations. *Am Rev Respir Dis*. 1969;99:669-95.
  11. Wagenvoort CA, Mulder PG. Thrombotic lesions in primary plexogenic arteriopathy. Similar pathogenesis or complication? *Chest*. 1993;103:844-9.
  12. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med*. 1988;66:65-85.
  13. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1988;43:183-9.
  14. Dunnill MS. Fibrinoid necrosis in the branches of the pulmonary artery in chronic non-specific lung disease. *Br J Dis Chest*. 1960;54:355-8.
  15. Smith P, Rodgers B, Heath D, Yacoub M. The ultrastructure of pulmonary arteries and arterioles in emphysema. *J Pathol*. 1992;167:69-75.
  16. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Melgosa T, Roca J, Rodriguez-Roisin R, et al. Characterization of pulmonary vascular remodeling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J*. 2002;19:632-8.
  17. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:833-52.
  18. Pietra GS, Capron F, Stewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(Suppl 12):25S-32S.
  19. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1991;324:1539-47.
  20. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*. 2008;134:808-14.
  21. Barbera JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:709-13.
  22. Clini E, Cremona G, Campana M, Scotti C, Pagani M, Bianchi L, et al. Production of endogenous nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease and patients with cor pulmonale. Correlates with echo-Doppler assessment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:446-50.
  23. Yildiz P, Oflaz H, Cine N, Erginel-Uñaltuna N, Erzenin F, Yilmaz V, et al. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. *Respir Med*. 2003;97:1282-8.
  24. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1992;327:70-5.
  25. Nana-Sinkam SP, Lee JD, Sotto-Santiago S, Stearman RS, Keith RL, Choudhury Q, et al. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:676-85.
  26. Gaiad A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1993;328:1732-9.
  27. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, Morales-Blanchir J, Bastos R, Roca J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1250-6.
  28. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;108:1839-44.
  29. Barbera JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:892-905.
  30. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149:423-9.
  31. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1605-11.
  32. Joppa P, Petrasova D, Stančák B, Tkáčová R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;130:326-33.
  33. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:833-52.
  34. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:314-22.
  35. Chabot F, Schrijen F, Poincelot F, Polu JM. Interpretation of high wedge pressure on exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology*. 2001;95:139-45.
  36. Butler J, Schrijen F, Henriquez A, Polu JM, Albert RK. Cause of the raised wedge pressure on exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138:350-4.
  37. Harris P, Segel N, Green I, Housley E. The influence of the airways resistance and alveolar pressure on the pulmonary vascular resistance in chronic bronchitis. *Cardiovasc Res*. 1968;2:84-92.
  38. McGregor M, Sniderman A. On pulmonary vascular resistance: the need for more precise definition. *Am J Cardiol*. 1985;55:217-21.
  39. Naeije R, Barbera JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care*. 2001;5:286-9.
  40. Fishman AP. Hypoxia on the pulmonary circulation. How and where it acts. *Circ Res*. 1976;38:221-31.
  41. Fishman AP, Mc CJ, Himmelstein A, Courmand A. Effects of acute anoxia on the circulation and respiration in patients with chronic pulmonary disease studied during the steady state. *J Clin Invest*. 1952;31:770-81.
  42. Grover RF. Chronic hypoxic pulmonary hypertension. En: Fishman A, editor. *The pulmonary circulation: normal and abnormal*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1990. p. 283-99.
  43. Weitzenblum E, Schrijen F, Mohan-Kumar T, Colas des Francs V, Lockhart A. Variability of the pulmonary vascular response to acute hypoxia in chronic bronchitis. *Chest*. 1988;94:772-8.
  44. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: cellular and molecular mechanisms. *Circ Res*. 2006;99:675-91.
  45. Anand IS, Chandrashekar Y, Ferrari R, Sarma R, Guleria R, Jindal SK, et al. Pathogenesis of congestive state in chronic obstructive pulmonary disease. Studies of body water and sodium, renal function, hemodynamics, and plasma hormones during edema and after recovery. *Circulation*. 1992;86:12-21.
  46. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickle MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis*. 1987;71:419-29.
  47. Bishop JM, Cross KW. Use of other physiological variables to predict pulmonary arterial pressure in patients with chronic respiratory disease. Multicentre study. *Eur Heart J*. 1981;2:509-17.
  48. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasierski T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 1989;2:856-60.
  49. Boyd MJ, Williams IP, Turton CW, Brooks N, Leech G, Millard FJ. Echocardiographic method for the estimation of pulmonary artery pressure in chronic lung disease. *Thorax*. 1980;35:914-9.
  50. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J*. 1995;8:1445-9.
  51. Von-Noordegraaf A, Marcus JT, Holverda S, Roseboom B, Postmus PE. Early changes of cardiac structure and function in COPD patients with mild hypoxemia. *Chest*. 2005;127:1898-903.
  52. Wilkins MR, Paul GA, Strange JW, Tunariu N, Gin-Sing W, Banya WA, et al. Sildenafil versus endothelin receptor antagonist for pulmonary hypertension (SERAPH) study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:1292-7.
  53. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart*. 2003;89:225-30.
  54. Giris RE, Stephen C, Mathai SC. Pulmonary hypertension associated with chronic respiratory disease. *Clin Chest Med*. 2007;28:212-32.
  55. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six minute hallwalk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:803-9.
  56. Chaouat A, Naeije E, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:1371-85.
  57. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med*. 1980;93:391-8.
  58. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1981;1:681-6.
  59. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1985;102:29-36.
  60. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:493-8.
  61. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest*. 1998;113:65-70.
  62. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enrhart M, Schott R. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J*. 1999;14:1002-8.
  63. Archer S.L, Mike D, Crow J, Long W, Weir EK. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest*. 1996;109:750-5.
  64. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, Andriest M, Sediame S, Herigault R, et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:310-6.
  65. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, Stiebellehner L, Petkov V, Schenk P, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax*. 2003;58:289-93.
  66. Barberà JA, Escibano P, Morales P, Gómez MA, Oribe M, Martínez A, et al. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:87-99.
  67. Stolz D, Rasch H, Linka A, Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*. 2008;32:619-28.
  68. Oswald-Mammosser M, Kessler R, Massard G, Wihlm JM, Weitzenblum E, Lonsdorfer J. Effect of lung volume reduction surgery on gas exchange and pulmonary hemodynamics at rest and during exercise. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1020-5.
  69. Kubo K, Koizumi T, Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamada T, Haniyama M, et al. Effects of lung volume reduction surgery on exercise pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Chest*. 1998;114:1575-82.
  70. Criner GJ, Scharf SM, Falk JA, Gaughan JP, Sternberg AL, Patel NB, et al. Effect of lung volume reduction surgery on resting pulmonary hemodynamics in severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:253-60.
  71. Weg IL, Rossoff L, McKeon K, Michael Graver L, Scharf SM. Development of pulmonary hypertension after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:552-6.
  72. Bjortuft O, Simonsen S, Geiran OR, Fjeld JG, Skovlund E, Boe J. Pulmonary haemodynamics after single-lung transplantation for end-stage pulmonary parenchymal disease. *Eur Respir J*. 1996;9:2007-11.