



UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS
DE GRAN CANARIA

**ÓXIDO NÍTRICO INHALADO EN EL
TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN
PULMONAR CRÓNICA GRAVE**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS**

**GREGORIO MIGUEL PÉREZ PEÑATE
UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA**

2015



Agradecimientos

En primer lugar, mi más sincero agradecimiento a los pacientes, quienes con su confianza, actitud colaboradora y participación desinteresada, nos enseñan el camino a seguir.

Aprovecho este espacio, para ser justo y consecuente con las personas que han hecho posible este trabajo, expresando toda mi gratitud.

Al Dr. Gabriel Juliá, por su inestimable ayuda y paciencia desde mis inicios como residente; por su soporte científico y humano a lo largo de toda mi trayectoria profesional. Sin su inmenso esfuerzo y perseverancia, este trabajo, al igual que otros muchos, no hubiesen visto la luz. Muchas gracias Gabriel por tu entusiasmo sin límites.

Al Dr. Pedro Cabrera, mi más sincero y afectuoso agradecimiento, por facilitar mi desarrollo profesional, tendiéndome la mano en los momentos difíciles y estimulándome con tus sabios consejos. Muchas gracias Pedro por acompañarme en esta andadura.

Al Servicio de Neumología del Hospital “Dr Negrín”, mi agradecimiento a todos por la inestimable ayuda prestada para la realización de esta tesis y especialmente a los miembros de la Unidad Multidisciplinar de Circulación Pulmonar por su compromiso y dedicación.



A D. Vicente Morales por su apoyo incondicional en este y otros muchos proyectos, brindando los mejores cuidados a los enfermos en su domicilio.

Quiero reconocer muy especialmente a mis queridos hijos, Sara, Miguel y Julia, por facilitar el desarrollo de este trabajo y hacerlo más ameno. Gracias por el enorme amor, paciencia y comprensión que han demostrado.

A Desirée, sin cuyo estímulo, inspiración y entrega este trabajo no hubiera sido posible.

A todos los miembros de la estupenda y creciente familia de la que procedo por la ayudas domésticas y la comprensión demostrada

Muy especialmente a mis padres, Gregorio y Carmen, a quienes todo les debo, por su ejemplo y sacrificio personal en mi desarrollo como ser humano y profesional.

Índice

1) Introducción	1
1.1) Definición de hipertensión pulmonar	3
1.2) Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar	4
1.3) Patología y fisiopatología de la hipertensión pulmonar	9
1.4) Diagnóstico de la hipertensión pulmonar	11
1.4.a) Algoritmo diagnóstico	11
1.5) Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar	14
1.5.a) Medidas generales	14
1.5.b) Tratamiento convencional	15
1.5.c) Terapia farmacológica específica	16
1.6) Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar	21
1.7) Óxido nítrico inhalado	23
1.7.a) Introducción	23
1.7.b) Fisiología y farmacología del óxido nítrico	23
1.7.c) Vía del óxido nítrico y mecanismo de acción	24
1.7.d) Rol del óxido nítrico en la circulación pulmonar	25
1.7.e) Aplicaciones clínicas del óxido nítrico	26
2) Justificación	35
3) Objetivos	39
4) Material y métodos	43
4.1) Selección de pacientes	45
4.2) Criterios de inclusión en el protocolo de óxido nítrico inhalado	46
4.3) Criterios de exclusión del protocolo de óxido nítrico inhalado	47

4.4) Protocolo para el tratamiento con óxido nítrico inhalado	48
4.4.a) Fase hospitalaria del tratamiento con óxido nítrico inhalado	48
4.4.b) Fase domiciliaria del tratamiento con óxido nítrico inhalado	54
4.5) Análisis estadístico	56
5) Resultados	59
5.1) Características de los pacientes	61
5.2) Hemodinámica basal, test agudo de vasodilatación y test corto de supresión brusca de óxido nítrico inhalado	64
5.3) Tratamiento a corto plazo con óxido nítrico inhalado y test largo de supresión del óxido nítrico inhalado	68
5.4) Características de los pacientes tratados a largo plazo en domicilio con óxido nítrico inhalado	71
5.5) Tratamiento crónico domiciliario con óxido nítrico inhalado durante un año	76
5.6) Evolución de los pacientes con óxido nítrico inhalado a los cinco años	83
6) Discusión	89
6.1) Introducción	91
6.2) Pacientes con hipertensión arterial pulmonar	92
6.3) Pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica	94
6.4) Seguridad del tratamiento con óxido nítrico inhalado	95



6.4.a) Contaminación ambiental por óxido nítrico y dióxido de nitrógeno	95
6.4.b) Citotoxicidad por óxido nítrico y dióxido de nitrógeno	96
6.4.c) Metahemoglobinemia	97
6.4.d) Rebote hipertensivo tras tratamiento con óxido nítrico inhalado	99
6.5) Eficacia del tratamiento a corto plazo con óxido nítrico inhalado	105
6.6) Eficacia del tratamiento a largo plazo con óxido nítrico inhalado	106
6.7) Evolución a cinco años y supervivencia	114
7) Conclusiones	119
8) Bibliografía	123





Índice de Abreviaturas

ARE	Antagonistas de los receptores de la endotelina
BCC	Bloqueantes de los canales del calcio
CAP	Cateterismo arterial pulmonar
CF-WHO	Clase funcional de la <i>World Health Organization</i>
DE	Desviación estándar
EA	Ensayos clínicos randomizados
ECD	Ecocardiografía con Doppler
ECMO	<i>Extracorporeal membrane oxygenation</i>
EPVO	Enfermedad pulmonar veno-oclusiva
GC	Gasto cardíaco
GDP	Gradiente diastólico pulmonar
GTP	Gradiente transpulmonar
HAP	Hipertensión arterial pulmonar
HAPCC	Hipertensión arterial pulmonar asociada a cardiopatías congénitas
HAPD – T	Hipertensión arterial pulmonar asociada a drogas y toxinas
HAPEC	Hipertensión arterial pulmonar en enfermedad del tejido conectivo
HAPH	Hipertensión arterial pulmonar hereditaria
HAPI	Hipertensión arterial pulmonar idiopática
HCP	Hemangiomas capilar pulmonar
HP	Hipertensión pulmonar
HPCI	Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda
HPPRN	Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
HPTEC	Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NO	Óxido nítrico
PAD	Presión arterial diastólica
PAPm	Presión arterial pulmonar media
PASm	Presión arterial sistémica media
PPE	Presión pulmonar enclavada
PSVD	Presión sistólica ventricular derecha
REHAP	Registro español de hipertensión arterial pulmonar



RVP	Resistencia vascular pulmonar
SDRA	Síndrome de distress respiratorio agudo
TAPSE	<i>Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion</i>
TAVP	Test agudo de vasodilatación pulmonar
TLC	Capacidad pulmonar total
TM6M	Test de la marcha de 6 minutos
UCRI	Unidad de cuidados intermedios respiratorios



INTRODUCCIÓN

1.1) Definición de hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es el aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) ≥ 25 mmHg, en reposo, medida por cateterismo arterial pulmonar (CAP)¹. Desde el punto de vista hemodinámico, la HP se clasifica en HP precapilar, que incluye los grupos clínicos 1, 3, 4 y 5, HP postcapilar que corresponde al grupo clínico 2 (tabla 2) e hipertensión arterial pulmonar (HAP)¹ (tabla 1 y 2). Estas definiciones hemodinámicas se obtienen a partir de combinaciones de valores de PAPm, presión pulmonar enclavada (PPE), gasto cardiaco (GC), gradiente transpulmonar (GTP), gradiente diastólico pulmonar (GDP) y resistencia vascular pulmonar (RVP)^{1,2} (tabla 1).

Definición	Características	Grupos Clínicos
HP	PAPm ≥ 25 mmHg	Todos
HP precapilar	PAPm ≥ 25 mmHg PPE ≤ 15 mmHg	1.Hipertensión arterial pulmonar 3.HP por enfermedad respiratoria 4.HP tromboembólica crónica 5.HP multifactorial
HP postcapilar	PAPm ≥ 25 mmHg PPE ≥ 15 mmHg	2.HP por enfermedad cardíaca izq 5.HP multifactorial
HP postcapilar aislada	GDP < 7 mmHg y/o RVP < 3 UW	
HP precapilar y post capilar combinada	GDP > 7 mmHg y/o RVP > 3 UW	

Tabla 1. Descripción de las definiciones hemodinámicas.

1.2) Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

La HP puede presentarse en distintos procesos clínicos que se clasifican en los 5 grupos arriba mencionados, en base a mecanismos fisiopatológicos, presentación clínica y opciones terapéuticas comunes (tabla 2, pag. 7). En la clasificación actual, con ligeras modificaciones derivadas del 5º congreso mundial realizado en Niza en 2013³, encontramos: Grupo 1: HAP; Grupo 2: HP asociada a enfermedad cardiaca izquierda (HPCI); Grupo 3: HP asociada a enfermedad respiratoria y/o a hipoxemia; Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y Grupo 5: HP por mecanismos poco claros o multifactoriales.

1.2.a) Grupo 1. Hipertensión arterial pulmonar

La HAP agrupa a enfermedades heterogéneas (tabla 2) que comparten un cuadro hemodinámico análogo y cambios patológicos similares de la microcirculación pulmonar. La prevalencia de la HAP y HAP idiopática (HAPI) fluctúa, según los registros, entre 10,6 casos y 5,6 casos/millón y 26 y 9 casos/millón, respectivamente⁴⁻⁶. La estimación más baja de la incidencia de la HAP es de 2 casos/millón/año y la más alta de 7,6⁶. En lo que respecta a la supervivencia, la etiología de la HP es uno de los factores más determinantes, según los principales registros poblacionales⁴⁻⁶. Dentro del grupo de HAP encontramos los siguientes subgrupos:

-HAP idiopática. Como su nombre indica es un diagnóstico de exclusión.

-HAP hereditaria. En pacientes con HAP hereditaria (HAPH) se han observado alteraciones genéticas en el gen del receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 (BMP2) en el 75% de los casos⁷. En un 5%, se han descrito mutaciones en otros

genes, siendo las más importantes las que codifican el factor de crecimiento tumoral Beta (TGF β) como el *activin-like receptor Kinase-1* (ALK1) y la endoglina (ENG)⁷. Recientemente, se han identificado dos nuevas alteraciones, una mutación en la caveolina-1 (CAV1) que codifica una proteína de membrana abundante en las células endoteliales del pulmón, y otra en el KCNK3, un gen que codifica la familia de los canales del potasio K-3^{7,8}.

-HAP asociada a fármacos y tóxicos. En la HAP asociada a fármacos y toxinas (HAPD-T) han sido identificados como factores de riesgo: aminorex, fenfluramina, dexfenfluramina, aceite de colza tóxico, benfluorex y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina³.

- HAP asociada a otras entidades. Este grupo incluye enfermedades que pueden tener una presentación clínica y alteraciones histológicas similares a la HAP³.

Dentro de este subgrupo encontramos estas entidades:

HAP asociada a esquistosomiasis

La HAP asociada a esquistosomiasis es de origen multifactorial, e incluye el desarrollo de hipertensión portal e inflamación vascular causada por los huevos del esquistosoma⁹. Es la HAP más prevalente del mundo (5% de las esquistosomiasis)¹⁰ y presenta una mortalidad del 15% a los 3 años del diagnóstico^{9,10}.

HAP asociada a enfermedades del tejido conectivo

La HAP asociada a enfermedad de tejido conectivo (HAPEC) se describe en 7-12%^{11,12} de los pacientes con esclerodermias. Aunque es una complicación de mal pronóstico, éste ha mejorado gracias a protocolos de screening sistemáticos¹³. Los casos con una PAPm entre 21 y 24 mmHg requieren de un seguimiento estrecho por el alto riesgo de desarrollar HAP en los siguientes 3 años¹.

HAP asociada a infección por el VIH

La prevalencia de esta HAP se estima en un 0.5%¹⁴. Los antiretrovirales han disminuido la incidencia y mejorado su pronóstico.⁵ En el Registro Francés la supervivencia a 5 años es > 50%⁴. Los antiretrovirales y la terapia vasodilatadora específica han llegado a normalizar las presiones pulmonares en algunos casos¹⁵.

HAP asociada a hipertensión portal

Un 1-4% de los pacientes con hipertensión portal desarrollan HAP¹⁶. El riesgo de desarrollar HAP es independiente de la gravedad de la enfermedad hepática. El pronóstico a largo plazo está relacionado con el deterioro de la cirrosis y de la función cardíaca¹⁷.

HAP asociada a cardiopatías congénitas

Un 5-10% de los adultos con cardiopatías congénitas desarrollan HAP (HAPCC), siendo ésta uno de los principales determinantes de su pronóstico¹⁸. En las HAPCC, con shunt izquierda-derecha, el cierre del shunt puede determinar la curación del paciente o la transformación en un grupo de peor pronóstico si la HAP grave persiste tras la reparación¹⁹.

1.2.a') Grupo 1'. Enfermedad veno-oclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva (EPVO) y hemangiomatosis capilar pulmonar (HCP) son poco frecuentes (< 1 caso / millón)²⁰, pudiendo encontrarse juntas en un 70-80% de los casos²¹. En la EPVO se ha detectado la mutación del gen BMPR2²² y del EIF2AK4, esta última de transmisión recesiva²². En relación a la HAPI, la EPVO es de predominio masculino, responde peor a los tratamientos y tiene peor pronóstico²⁰.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (NIZA 2013)

1. Hipertensión arterial pulmonar

1.1. Idiopática

1.2. Hereditaria

1.2.1. BMPR2

1.2.2. ALK-1, endoglin, ENG, SAMD 9, CAV1, KCNK3

1.2.3. Desconocido

1.3. Inducida por fármacos y tóxicos

1.4. Asociada a:

1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo

1.4.2. Infección por VIH

1.4.3. Hipertensión portal

1.4.4. Enfermedad cardíaca congénita

1.4.5. Esquistosomiasis

1' Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar

1'' Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1. Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda

1.5. Disfunción sistólica

1.6. Disfunción diastólica

1.7. Enfermedad valvular

1.8. Cardiopatías congénitas con obstrucciones congénitas o adquiridas en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y miocardiopatías congénitas

2. Hipertensión pulmonar por enfermedades pulmonares y/o hipoxia

1.9. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

1.10. Enfermedad pulmonar intersticial

1.11. Otras enfermedades pulmonares con patrones mixtos restrictivos y obstructivos

1.12. Trastorno respiratorio del sueño

1.13. Trastorno de hipoventilación alveolar

1.14. Exposición crónica a alta altitud

1.15. Anomalías del desarrollo

3. Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica y otras obstrucciones arteriales pulmonares

4. Hipertensión Pulmonar por mecanismos poco claros o multifactoriales

1.16. Alteraciones hematológicas

1.17. Alteraciones sistémicas

1.18. Alteraciones metabólicas

Tabla 2. Clasificación clínica de la hipertensión pulmonar

1.2.a”) Grupo 1’’: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

La HP persistente del recién nacido (HPPRN) se produce en un 2/1000 de los recién nacidos vivos, por retraso o alteración en la relajación de los vasos pulmonares²³. Este cuadro se asocia a patologías como: síndrome de aspiración meconial, hernia diafragmática congénita o síndrome de distres respiratorio. Recientemente, un estudio constató un aumento del riesgo de HPPRN en mujeres tratadas con inhibidores de la recaptación de serotonina durante la gestación²⁴.

1.2.b) Grupo 2: Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda

Es la causa más frecuente de HP. Estos pacientes son de mayor edad, mujeres, con comorbilidad cardiovascular y síndrome metabólico²⁵. Se detecta en un 60% de los pacientes con disfunción sistólica grave, en un 70% con fallo cardiaco con fracción de eyección conservada, en un 65% con estenosis aórtica sintomática y en todos los que presentan enfermedad valvular mitral sintomática grave²⁶⁻²⁸.

1.2.c) Grupo 3: Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar e hipoxia

Es la HP causada por las enfermedades respiratorias, hipoxemia y/o situaciones de hipoxia alveolar. En la enfermedad pulmonar intersticial y EPOC avanzadas, la HP es muy prevalente aunque raramente grave^{29,30}, no así en el síndrome de combinación de fibrosis pulmonar y enfisema donde es frecuente encontrarnos HP grave³¹.

1.2.d) Grupo 4 : Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

La HPTEC es una enfermedad consecuencia del remodelamiento vascular por obstrucción arterial pulmonar tras un tromboembolismo de grandes vasos. La prevalencia e incidencia real de la HPTEC, según el registro español de HAP (REHAP),

se estima en 3,2 casos por millón de habitantes y 0,9 por millón y año³². Otros estudios han establecido una incidencia mayor que se situaría en 5 casos por millón y año³³. En los dos años posteriores a una embolia pulmonar sintomática se detecta HPTEC en 0,1-9,1%³⁴. El tratamiento de elección en la HPTEC es la endarterectomía pulmonar, siendo factible en un 50-75% de los casos, según las series³⁵.

1.2.e) Grupo 5: Hipertensión arterial pulmonar por mecanismos multifactoriales

Este grupo comprende una serie heterogénea de enfermedades que incluye procesos hematológicos, sistémicos y metabólicos a los que se asocia HP.

1.3) Patología y fisiopatología de la hipertensión pulmonar

1.3.a) Grupo 1: Hipertensión arterial pulmonar

Las lesiones histológicas involucran a las arterias pulmonares distales (< 500 µm de diámetro) y se caracterizan por hipertrofia medial, cambios proliferativos y fibróticos en la íntima y engrosamiento de la adventicia con moderado infiltrado inflamatorio perivascular. Además, encontramos lesiones trombóticas y plexiformes.

La fisiopatología de la HAP es multifactorial y afecta a varias vías bioquímicas y tipos de célula. La disfunción endotelial disminuye la producción de mediadores vasodilatadores y antiproliferativos [óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PC)] y aumenta las sustancias proliferativas y vasoconstrictivas (tromboxano A₂ y endotelina-1). Secundariamente, a través de mecanismos como vasoconstricción, remodelamiento obstructivo de la pared de los vasos pulmonares, inflamación y trombosis se incrementa la RVP, que conduce a la disfunción ventricular derecha (VD) y muerte precoz.

1.3.a') Grupo 1': Enfermedad veno-oclusiva y hemangiomas capilar pulmonar

En la EPVO y HCP se afectan por un lado, las venas septales y las vénulas pre-septales con lesiones fibróticas oclusivas y muscularización de la íntima, y por otro los capilares con frecuentes cambios proliferativos. Estas lesiones provocan en el pulmón edema, hemorragia alveolar oculta, dilatación linfática con aumento del tamaño de los ganglios linfáticos e infiltrado inflamatorio.

1.3.b) Grupo 2: Hipertensión pulmonar por cardiopatía izquierda

Los cambios histológicos en este grupo se caracterizan por el aumento de tamaño y el ensanchamiento de las venas pulmonares, la dilatación capilar pulmonar, el edema intersticial, la hemorragia alveolar y el aumento de tamaño de los vasos y ganglios linfáticos. La HP es consecuencia de la transmisión pasiva retrógrada de las presiones de llenado². Además, este fenómeno puede promover vasoconstricción pulmonar y remodelamiento vascular microarterial^{2,37}, dando lugar a un incremento en la postcarga y fallo VD. La determinación de una RVP > 3 unidades Wood (UW) y de un GDP > 7 mmHg, representan la mejor forma de determinar la presencia de enfermedad vascular pulmonar en estos casos^{2,38}.

1.3.c) Grupo 3: Hipertensión pulmonar por enfermedad pulmonar e hipoxemia.

Los cambios histológicos incluyen hipertrofia medial y proliferación oclusiva de la íntima de las arterias pulmonares distales. Los mecanismos fisiopatológicos implicados incluyen la vasoconstricción hipóxica, la tensión mecánica de los pulmones hiperinsuflados, la pérdida de capilares, la inflamación y los efectos tóxicos del tabaco. La presencia de HP en estos pacientes es un dato de gravedad y mal pronóstico³⁶.

1.3.d) Grupo 4: Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Las lesiones patológicas se caracterizan por trombos organizados adheridos a la capa media arterial pulmonar en las arterias elásticas, sustituyendo a la íntima normal. Este fenómeno puede ocluir la luz por completo o formar estenosis, membranas o bandas³⁹. En las zonas no ocluidas, se puede desarrollar una arteriopatía pulmonar indistinguible de la que existe en la HAP⁴⁰. Los vasos colaterales de la circulación sistémica (arterias bronquiales, costales, diafragmáticas y coronarias) pueden crecer para reperfundir las zonas distales a los vasos obstruidos. El proceso fisiopatológico más importante en la HPTEC es la falta de resolución de masas embólicas agudas, que más adelante experimentan fibrosis y acaban obstruyendo las arterias pulmonares⁴¹.

1.3.e) Grupo 5: Hipertensión pulmonar por mecanismos multifactoriales

En este grupo se incluyen enfermedades heterogéneas con diferentes cuadros patológicos cuya etiología resulta poco clara o multifactorial.

1.4) Diagnóstico de la hipertensión pulmonar

1.4.a) Algoritmo diagnóstico

El algoritmo se inicia con la sospecha de HP que proviene de un síntoma, signo físico, hallazgo circunstancial en el electrocardiograma o en la radiografía de tórax⁴². Los síntomas más comunes incluyen disnea, fatiga, dolor torácico, síncope y palpitaciones durante el esfuerzo físico. La HP forma parte del diagnóstico diferencial en todo enfermo con disnea de esfuerzo no explicada. En el electrocardiograma, puede aparecer dextro-rotación del eje, bloqueo de rama y datos de hipertrofia o dilatación de cavidades derechas. Los cambios del segmento ST de V1 a V4, como reflejo de la

sobrecarga sistólica, son también característicos¹. En la radiografía de tórax, la cardiomegalia, la prominencia del tronco y la dilatación de las arterias pulmonares centrales son relevantes.

La ecocardiografía–Doppler (ECD) es una prueba obligada en la evaluación del paciente con sospecha de HP, además de una excelente herramienta para cribar poblaciones en riesgo¹. La ECD nos informa del nivel de probabilidad y del tipo HP (cardiopatía congénita y enfermedad cardíaca izquierda), aunque no suficiente para tomar decisiones terapéuticas¹. La probabilidad (baja, intermedia y alta) se determina con la velocidad de la insuficiencia tricuspídea en reposo ($\leq 2,8$ m/s; 2,9-3,4 m/s; $>3,4$ m/s), con la presencia de variables relacionadas con la arteria pulmonar (diámetro > 25 mm, tiempo de aceleración pulmonar < 105 ms, velocidad de insuficiencia pulmonar $> 2,2$ m/s), las cavidades derechas (AD > 18 cm²; índice de excentricidad $> 1,1$; diámetro basal VD/VI >1) y la vena cava inferior (diámetro > 21 mm con descenso del colapso inspiratorio)^{42,43} (tabla 3). La ECD provee también información del estado funcional del VD, existencia o no de foramen oval y presencia de derrame pericárdico, de valor pronóstico⁴³.

Regurgitación Tricuspídea (m/s)	Otros Signos Ecográficos	Probabilidad Ecográfica de Hipertensión
$\leq 2,8$ o no medible	No	Baja
$\leq 2,8$ o no medible	Si	Intermedia
2,9-3,4	No	Intermedia
2,9-3,4	Si	Alta
$>3,4$	No requerido	Alta

Tabla. 3. Probabilidad ecográfica de hipertensión pulmonar

Con una sospecha clínica y ECD compatibles con HP, se consideraran las dos causas más comunes; la cardiopatía izquierda (Grupo 2) y la enfermedad pulmonar crónica¹ (Grupo 3). Por una parte, la ECD establece el estado funcional del ventrículo izquierdo (disfunción sistólica o diastólica) y de sus válvulas (aórtica y mitral). Por otra parte, las pruebas de función respiratoria que incluyen espirometría, la difusión de monóxido de carbono, gases arteriales y estudios de imagen como la tomografía de alta resolución valoran el compromiso parenquimatoso pulmonar.

Una vez descartada la presencia de cardiopatía izquierda y enfermedad pulmonar crónica, se realiza una gammagrafía pulmonar de ventilación / perfusión, método de alta rentabilidad para el cribaje de HPTEC⁴⁴. Un resultado positivo, sugestivo de HPTEC, aconseja la práctica de una angiotomografía de tórax y un CAP con angiografía pulmonar, prueba fundamental para confirmar el diagnóstico y evaluar la endarterectomía pulmonar⁴⁵. Un resultado negativo descartará el diagnóstico de HPTEC y conducirá a la realización de un CAP⁴².

El CAP es un procedimiento de baja morbilidad y mortalidad (0,1/0,055 %) ⁴⁶, que confirma el diagnóstico, determina la gravedad y orientar el tratamiento¹. Los parámetros a medir son: PAPm, PPE, presión en aurícula derecha (PAD) y presión en VD. Además, se determina el gasto cardíaco (GC) (termodilución / método Fick) y la oximetría (mínimo vena cava superior, vena cava inferior y AP). También, se calculan las variables derivadas como: RVP, GTP y GDP⁴². Con estos parámetros se establece el diagnóstico de HP, los subtipos hemodinámicos pre, post-capilar e HAP. El test agudo de vasodilatación pulmonar (TAVP), indicado para establecer el tratamiento con bloqueantes de los canales del calcio (BCC), sólo se efectúa en pacientes con HAPI, HAPH o HAPD-T⁴². El fármaco de elección para su realización es el óxido nítrico (NO) inhalado (20 ppm). El TAVP es positivo si hay un descenso de la PAPm >10 mmHg,

siempre que el valor absoluto de la PAPm sea < 40 mmHg, y el GC mejora o no se modifica.

La caracterización del tipo de HAP en el grupo 1 conlleva: ecocardiograma y cateterismo cardíaco para la enfermedad cardíaca congénita, clínica y anticuerpos específicos para las enfermedades del tejido conectivo, historia de exposición en la asociación a drogas o tóxicos, ecografía con Doppler abdominal, pruebas de función hepática y cateterismo hepático en la hipertensión portopulmonar. En zonas endémicas, la clínica, los anticuerpos específicos o la biopsia pueden establecer el diagnóstico de esquistosomiasis, y de la misma forma, el perfil de riesgo y la serología específica en el VIH. Cuando estas pruebas resulten negativas, aceptaremos el diagnóstico de HAPI o bien, ante una historia familiar de HP y estudios genéticos pertinentes, el diagnóstico HAPH⁴². En los casos de EVOP y/o HCP, las técnicas de imagen como la tomografía de alta resolución son fundamentales, sin embargo en estas condiciones puede requerirse el estudio histopatológico para el diagnóstico definitivo⁴².

El proceso diagnóstico involucra también evaluar el estado funcional del paciente. En este sentido son importantes las variables derivadas del CAP, ECD, clase funcional de la *World Health Organization* (CF-WHO), test de la marcha de los 6 minutos (TM6M), ergometría cardiopulmonar y análisis clínicos (NT-proBNP)⁴².

1.5) Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

1.5.a) Medidas generales

-Actividad Física

Los pacientes deben permanecer activos dentro de los límites de sus síntomas⁴². Además, se recomienda que aquellos con una condición física deficiente inicien un programa de rehabilitación cardiopulmonar supervisado⁴⁷.

-Procedimientos invasivos y cirugía electiva

Los procedimientos invasivos conllevan un alto riesgo dada la predisposición de estos pacientes a presentar reacciones vagales con bradicardia e hipotensión sistémica. En la cirugía electiva, probablemente es preferible la anestesia epidural⁴⁸.

-Prevención de infecciones

Los pacientes con HAP son susceptibles a neumonía (7% de mortalidad)⁴⁹, por lo que se recomienda la vacunación contra la gripe y el neumococo.

-Viaje y Altitud

La hipoxia agrava la vasoconstricción en la HAP por lo que es conveniente evitar grados leves de hipoxia hipobárica que comienza en altitudes entre 1500-2000 metros. En los vuelos comerciales, presurizados a una altitud de 1600-2500 metros, debería considerarse el uso de O₂ suplementario en los pacientes con HAP en CF-WHO III-IV o si presentan una PaO₂ basal < 60 mmHg⁵⁰.

-Embarazo

El embarazo supone un considerable riesgo de mortalidad. No obstante, un trabajo reciente indica una mejoría en la mortalidad cuando la HAP está controlada y especialmente cuando las pacientes son respondedoras a largo plazo a los BCC⁵¹.

1.5.b) Tratamiento convencional

Oxigenoterapia Domiciliaria

La oxigenoterapia domiciliaria es el tratamiento de elección en los pacientes del Grupo 3. En la HAP, el O₂ ha demostrado reducir la RVP, aunque no hay ensayos que

sugieran que su administración a largo plazo pudiera ser beneficiosa. La indicación de O₂ se establecerá cuando la PaO₂ arterial basal sea < 60 mmHg⁵⁰.

-Anticoagulantes orales

En autopsias de pacientes con HAP idiopática encontramos una alta prevalencia de lesiones vasculares trombóticas⁵². Además, también se han descrito alteraciones de la coagulación y fibrinólisis⁵³⁻⁵⁵. La evidencia a favor del tratamiento anticoagulante es retrospectiva, basada en la experiencia de un solo centro y limitada a pacientes con HAPI, HAPH e HAPD-T^{52,5}.

-Diuréticos

Los pacientes con fallo VD mejoran tras la administración de diuréticos por reducción de la precarga. En general, debe evitarse la reducción brusca de la presión de llenado del VD ya que puede hipotensar y limitar el uso de fármacos vasodilatadores⁵⁷. La espirolactona y los diuréticos de asa están especialmente recomendados.

-Digoxina

La digoxina mejora de forma aguda el gasto cardíaco en pacientes con HAP idiopática, aunque su eficacia es desconocida cuando es administrada crónicamente⁵⁸.

1.5.c) Terapia farmacológica específica

1.5.c.1) Bloqueantes de los canales del calcio

Un 5% de los pacientes con HAPI y TAVP positivo responde favorablemente, a largo plazo, al tratamiento con BCC⁵⁶. En otros subgrupos de HAP es menos probable esta respuesta. Los BCC más recomendados son nifedipino, diltiazem y amlodipino^{56,59}. Utilizaremos nifedipino o amlodipino si el paciente presenta bradicardia relativa y diltiazem si tiene tendencia a la taquicardia. El tratamiento a largo plazo con BCC

debería conseguir una CF-WHO I-II y la casi normalización hemodinámica, en caso contrario será necesario iniciar tratamiento vasodilatador específico.

1.5.c.2) Vía de la endotelina: antagonistas de los receptores de la endotelina

La endotelina-1 (ET-1), descubierta en 1988⁶⁰, es uno de los vasoconstrictores y mitogénicos más potentes del organismo. Es producida por el endotelio vascular, músculo liso vascular y fibroblasto^{61,62}, en respuesta a estímulos como hipoxia, fuerzas de roce sobre el endotelio. Su síntesis es inhibida por la PC y el NO⁶¹. El efecto de la ET-1 se produce a través de su unión con dos receptores en la célula de músculo liso vascular, el receptor A (REA) y el receptor B (REB).

-Ambrisentan

Es un antagonista de los receptores de la endotelina (ARE) que bloquea preferentemente el REA. Dos ensayos aleatorizados (EA) han demostrado su eficacia en síntomas, capacidad de ejercicio, parámetros hemodinámicos y tiempo hasta el empeoramiento clínico en HAPI, HAPEC e HAP asociada al VIH⁶³. Los efectos secundarios más importantes son edemas y alteración de la función hepática (0,8-3%), por lo que se recomienda el seguimiento mensual con enzimas hepáticos.

-Bosentan

Primer ARE oral en ser sintetizado, capaz de antagonizar a los REA y B. En 6 EA en HAPI, HAPEC y HAPCC, bosentan mejoraba clase funcional, capacidad de ejercicio, variables ecocardiográficas, hemodinámica y el tiempo hasta el empeoramiento clínico⁶⁴⁻⁶⁹. La dosis habitual es de 125 mg /12 horas, y puede producir toxicidad hepática, reversible y dosis dependiente, en un 10% de los casos, por lo que se aconseja el seguimiento mensual con enzimas hepáticos.

-Macitentan

Es un ARE dual, que en un EA de 100 semanas de duración, fue capaz de reducir el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta un objetivo compuesto de mortalidad y morbilidad (septostomía atrial, trasplante pulmonar, prostanoïdes parenterales y empeoramiento de la HAP)⁷⁰. Además Macitentan consiguió mejorar la capacidad de ejercicio y la hemodinámica. Entre los efectos secundarios se constató una reducción en la hemoglobina ≤ 8 gr/dl en un 4,3 % de los pacientes.

1.5.c.3) Vía del óxido nítrico: inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y estimuladores de la enzima guanilato ciclasa soluble.

Entre los mecanismos fisiopatológicos de la HAP destaca la disminución en la producción de NO en el endotelio vascular y el aumento en la expresión y actividad de la enzima fosfodiesterasa 5 (PDE-5), en las células de músculo liso vascular y del miocardio VD⁷⁰⁻⁷³. El NO, identificado en 1986⁷⁴, juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea, respuesta inflamatoria y neurotransmisión. La acción de NO se lleva a cabo en el músculo liso vascular donde estimula la producción de guanilato ciclasa soluble (GCs). La GCs a su vez, aumenta los niveles del segundo mensajero, guanosin monofosfato cíclico (GMPc), produciendo relajación y antiproliferación en el músculo liso vascular⁷⁶. El GMPc es rápidamente hidrolizado por las PDE-5.

-Sildenafil:

El sildenafil es un potente inhibidor de la PDE-5 (iPDE-5) que en cuatro EA, en pacientes con HAP⁷⁷⁻⁸⁰, demostró mejorar síntomas, capacidad de ejercicio y hemodinámica. Además en un EA, cuando se asoció a epoprostenol, aumentó la capacidad de ejercicio y tiempo hasta el empeoramiento clínico⁸¹. Los efectos

secundarios más comunes están principalmente relacionados con la vasodilatación (cefaleas, epistaxis y enrojecimiento cutáneo).

-Tadalafilo:

iPDE-5 de dosis única diaria con un perfil de seguridad, similar al sildenafil. Un EA con 406 pacientes con HAP (53% con bosentan) mostró mejoría en capacidad de ejercicio, hemodinámica y tiempo hasta el empeoramiento clínico^{82,83}.

-Riociguat:

Riociguat es un potenciador de la vía del NO/GMPc que aumenta la producción de GMPc mediante la estimulación y sensibilización de la GCs⁸⁴. Riociguat a una dosis oral de 2,5 mg/8 horas ha demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la clase funcional, la hemodinámica y retardar el tiempo al empeoramiento clínico en un EA con 443 pacientes con HAP⁸⁵ (44% y 6% en tratamiento previo con ARE y prostanoides respectivamente). En un 4% de los pacientes puede producir síncope y está contraindicada su combinación con iPDE-5 por hipotensión sistémica⁸⁶.

1.5.c.4) Vía de la prostaciclina, análogos y agonistas de los receptores de la prostaciclina:

La PC, descubierta por Moncada en 1976, es un metabolito del ácido araquidónico producido por el endotelio vascular, con acción vasodilatadora y antiagregante plaquetaria⁸⁷. En estudios en HAP se ha observado un déficit de PC y un exceso de tromboxano A₂, su antagonista fisiológico⁸⁸. Además en las arterias pulmonares de estos pacientes, existe evidencia histológica de una expresión reducida de la prostaciclina sintetasa⁸⁹. Los efectos vasodilatadores de la PC están mediados por la estimulación de la adenilato ciclasa, que incrementa los niveles de AMPc, que mediante la activación de los canales de potasio produce vasodilatación⁸⁹.

-Epoprostenol:

El epoprostenol es un análogo de PC endovenosa, de vida media corta (3-5 minutos), estable ocho horas a temperatura ambiente, que requiere para su administración de una bomba de infusión continua y un catéter central. La eficacia del epoprostenol ha sido probada en tres EA en la HAPI e HAP asociada a esclerodermia⁹⁰⁻⁹². En la actualidad sigue siendo el único tratamiento que ha demostrado reducir la mortalidad en la HAPI⁹¹. Un metaanálisis mostró una reducción del riesgo de mortalidad del 70%⁹⁰⁻⁹². La infusión se inicia con una dosis de 2-4 ngr/kgr/min, que se incrementa paulatinamente en función de los efectos secundarios (enrojecimiento, cefalea, diarrea y dolor en piernas) hasta 20-40 ngr/kgr/min⁹³. El cese brusco de la perfusión (mal funcionamiento de la bomba u obstrucción del catéter) es de riesgo vital por la posibilidad de rebote hipertensivo pulmonar.

-Iloprost:

Análogo de la PC que ha constatado su utilidad vía inhalada (6-9 dosis diarias, 2,5-5 ugr / inhalación) en un EA en la HAP y HPTEC⁹⁴. Es bien tolerado, siendo el enrojecimiento y el dolor mandibular los efectos secundarios más frecuentes.

-Treprostinil:

Análogo de administración subcutáneo de la PC que se administra con una bomba de micro-infusión y un catéter subcutáneo. En un EA el treprostinil mostró mejoría de síntomas, de tolerancia al esfuerzo y de la hemodinámica en los pacientes más graves y en los que toleraron mayor dosis⁹⁵. Su efecto secundario más limitante es el dolor en el sitio de infusión que puede obligar a su retirada (8% de los casos) o a una limitación en la escalada de dosis⁹⁵. El treprostinil endovenoso fue evaluado en un EA que finalizó prematuramente por consideraciones de seguridad, de ahí que sus conclusiones no sean determinantes⁹⁶. La utilidad treprostinil inhalado fue testada en un

EA en pacientes con HAP que recibían tratamiento con bosentan o sildenafil, demostrando que mejoraba capacidad de esfuerzo, calidad de vida y NT-proBNP⁹⁷.

-Selexipag:

Agonista oral selectivo del receptor IP de la PC. Un EA con 1156 pacientes, mostró que sólo o en combinación con mono o doble terapia con ARE y/o iPDE-5 era capaz de reducir en un 39% un objetivo compuesto de mortalidad y morbilidad⁹⁸.

1.6) Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar

Tras la confirmación del diagnóstico de un paciente con HAP en un centro experto, lo primero será la adopción de medidas generales y el inicio de tratamiento de soporte, en caso de ser necesario (figura 1).

El paciente que presente vasoreactividad deberá ser tratado con altas dosis de BCC, precisándose confirmar la buena respuesta 3-4 meses después. En caso de respuesta inadecuada, se comenzará tratamiento específico para la HAP. En los pacientes sin vasoreactividad, de riesgo intermedio o bajo, se considerarán tanto la monoterapia como la terapia de combinación inicial. A día de hoy, no están disponibles comparaciones entre los diferentes fármacos, por lo que no hay evidencias para proponer una primera línea de tratamiento. No obstante, dadas las evidencias favorables para la combinación tadalafilo más ambrisentan¹⁰², en el caso de iniciar un tratamiento combinado, deberá recomendarse este primero.

En los pacientes sin vasoreactividad, de riesgo alto, se efectuará una combinación inicial que incluya una PC endovenosa. El epoprostenol debe ser priorizado pues ha demostrado reducir la mortalidad a los tres meses, en HAPI de alto riesgo incluso como monoterapia¹⁰³.

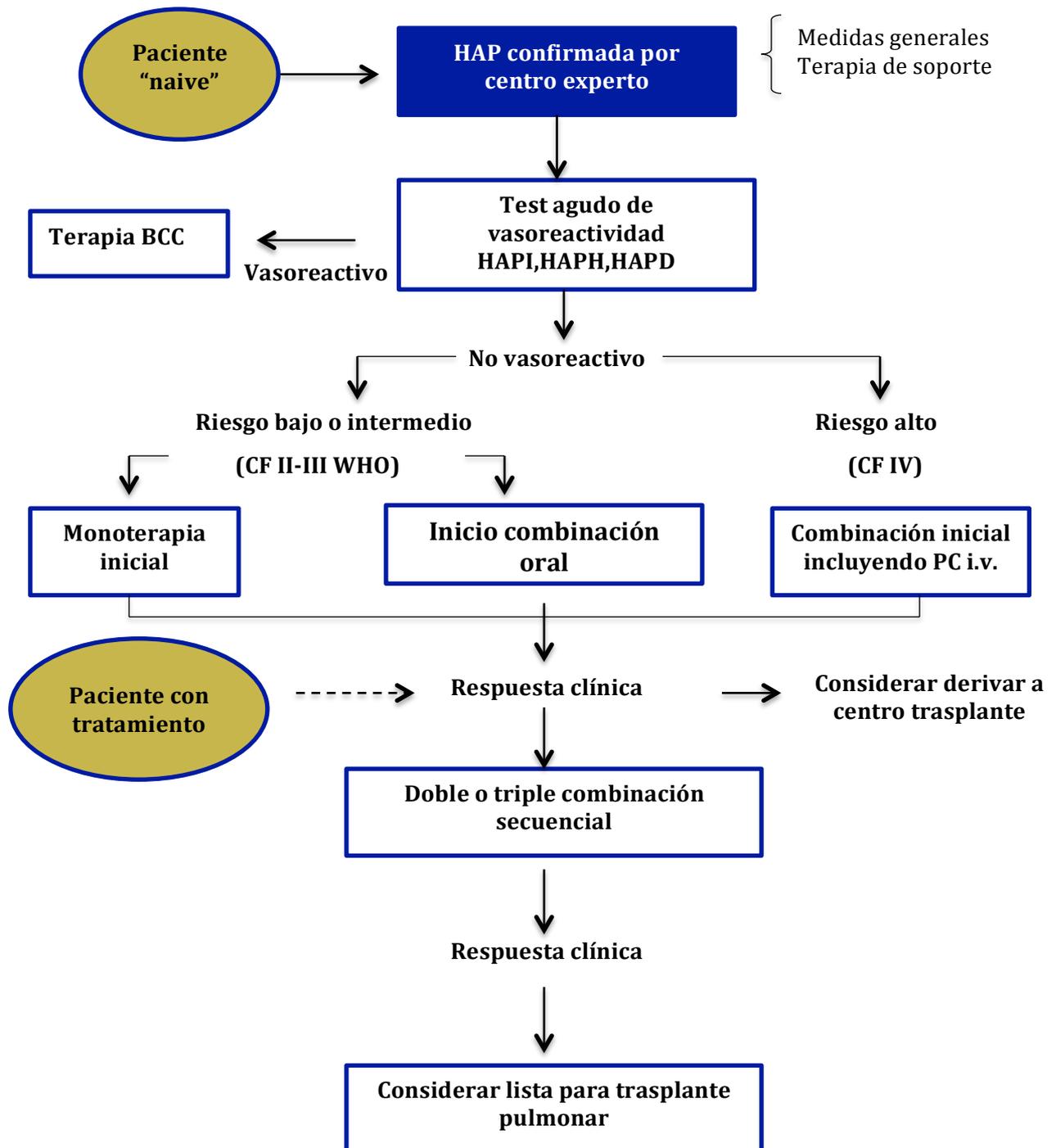


Figura1. Algoritmo terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar

En el caso de respuesta clínica inadecuada a la monoterapia o terapia de combinación inicial, se recomendará la doble o triple terapia de combinación secuencial. La combinación entre el sildenafil y el riociguat está contraindicada. Si la respuesta a una doble terapia no fuera la esperada, se administrará la triple terapia de combinación.

Se considerará el trasplante pulmonar en el caso de una mala respuesta inicial a la monoterapia o terapia de combinación. La septostomía atrial se considerará como procedimiento puente o paliativo en caso de evolución desfavorable a pesar de la máxima terapia médica.

1.7) Óxido nítrico inhalado

1.7.a) Introducción

En 1987 el NO es reconocido como “factor relajante derivado del endotelio”⁷⁵ y desde entonces la investigación de su rol biológico ha demostrado que es una pieza importante en la regulación de la presión y el flujo sanguíneo, la respuesta inflamatoria y la neurotransmisión, tanto en el individuo sano como en el enfermo.

1.7.b) Fisiología y farmacología del óxido nítrico

El NO es un molécula inestable, gaseosa sin olor ni color, poco soluble en agua. Aunque la concentración atmosférica de NO es de 10-500 partes por billón (ppb), ésta puede alcanzar hasta 1,5 ppm en zonas de mucho tráfico¹⁰⁴. Asimismo, la concentración de NO en el humo del tabaco puede llegar hasta 1000 ppm¹⁰⁵. La mayoría del NO exhalado en personas sanas es derivado de la flora bacteriana nasal (25-64 ppb) y en un menor porcentaje de la vía aérea inferior (1-6 ppb)¹⁰⁶. El NO cuando se inhala (NOi)

con altas concentraciones de O_2 reacciona lentamente con éste, para formar dióxido de nitrógeno (NO_2), molécula biológicamente reactiva¹⁰⁷. Una vez que el NO alcanza la vía aérea, se disuelve en el fluido que la recubre, pudiendo unirse a radicales libres derivados del oxígeno como el anión superóxido para formar peroxinitrito, radical fuertemente oxidante y citotóxico¹⁰⁸. No obstante, la formación de peroxinitrito en situaciones fisiológicas es insignificante¹⁰⁹ debido a su dismutación por la enzima superóxido dismutasa. El NO es un gas lipofílico que difunde libremente a través de las membranas y más soluble en solución acuosa que los otros ligandos de la hemoglobina como el O_2 y el CO y menos que el CO_2 . Aunque en plasma se descompone en nitróxidos inactivos como los nitritos (NO_2^-) y los nitratos (NO_3^-), esta molécula fundamentalmente se une a la oxihemoglobina con la que reacciona para formar metahemoglobina y nitrato¹¹⁰. La mayor parte de esta metahemoglobina es recuperada gracias a la acción de la enzima eritrocitaria citocromo b5 reductasa. Para hacernos una idea del metabolismo del NOi, su inhalación a una concentración de 80 ppm durante una hora produce en sujetos sanos un aumento en cuatro veces la concentración basal de nitrato en plasma, siendo éste excretado en orina en las siguientes 48 horas¹¹⁰.

1.7.c) Vía del óxido nítrico y mecanismo de acción

El NO endógeno es producido en el endotelio gracias a la conversión de L-arginina en citrulina que cataliza la enzima NO sintasa (NOS). Existen tres isoformas de NOS denominada según la célula en la que fue primeramente clonada y caracterizada, la NOS endotelial, la neuronal y la inducible de los macrófagos. El gen que da lugar a esta enzima humana se ha localizado en el cromosoma 7¹¹¹. Tanto el NO endógeno como el NO exógeno difunden rápidamente al interior del músculo liso vascular para interaccionar con una molécula diana, la enzima GCs citosólica⁷⁶. La estimulación de

esta enzima por el NO incrementa los niveles del segundo mensajero, GMPc, a partir de la guanosina trifosfato, lo que promueve la vasodilatación gracias a la activación de una proteína quinasa dependiente de GMPc. La acción que origina esta última enzima se realiza gracias a la disminución tanto de la sensibilidad de la miosina al calcio como de la concentración intracelular de este ión. Las acciones fisiológicas de la GMPc son reguladas por su hidrólisis a GMP gracias a la PDE-5. En el pulmón, la inhibición de PDE-5 potencia el efecto vasodilatador del NOi¹¹². Además de la PDE-5, la acción del NOi puede estar controlada por una disminución de la expresión de la GCs¹¹³, por una bajada de la síntesis de NO endógeno y por una elevación de la endotelina-1¹¹⁴.

El incremento del GMPc intracelular es capaz de mediar otras acciones atribuidas al NO como la inhibición tanto de la proliferación de las células musculares lisas y de los fibroblastos, como de la agregación plaquetaria y la transcripción nuclear de las moléculas de adhesión leucocitaria en el endotelio¹¹⁵. Además el NO produce un cierto grado de broncodilatación¹¹⁶ y tiene una acción antiinflamatoria¹¹⁷.

1.7.d) Rol del óxido nítrico en la circulación pulmonar

La liberación de NO es importante en el mantenimiento del tono vascular pulmonar en condiciones de normoxia, de forma que cuando se inhibe la producción de NO con análogos de la L-arginina¹¹⁸ se incrementa la RVP. Por otro lado, el NOi no tiene efecto reseñable sobre el flujo sanguíneo pulmonar en personas sanas, salvo que se que respiren O₂ al 12 %, circunstancia en la que el NO revierte la HP generada sin afectar a la hemodinámica sistémica¹¹⁹. Además, tanto en la hipoxia aguda como en la crónica existe un aumento en la producción de NO gracias a un incremento en la expresión de la NOS¹¹⁹.

1.7.e) Aplicaciones clínicas del óxido nítrico

1.7.e.1) Ventajas terapéuticas del óxido nítrico inhalado

El NOi relaja las arterias pulmonares, lo que disminuye la PAPm, la RVP y la postcarga VD. Esta acción es selectiva para la circulación pulmonar, debido a su rápida desactivación mediada por la hemoglobina. Se evita así el descenso inapropiado de las resistencias vasculares sistémicas, que sí producen la mayoría de los fármacos usados en la HP¹²⁰. El NOi debido a su corta vida media (segundos), tiende a vasodilatar preferentemente las arterias intraacinares de las unidades pulmonares mejor ventiladas, lo que evita desequilibrios en las relaciones de ventilación-perfusión (V/P) y minimiza alteraciones en el intercambio de gases¹²¹.

1.7.e.2) Administración del óxido nítrico inhalado

La ventilación mecánica es el modo más frecuente de administración del NOi. En estos casos es importante minimizar la mezcla de NO con altas concentraciones de O₂ inspirado con el objeto de reducir la formación de NO₂. Para ello, se administra el NO en la tubuladura inspiratoria del ventilador, lo más cerca posible del paciente¹²² y se sincroniza la inyección de NO con la inspiración¹²³. El NOi también puede ser administrado con mascarilla facial, cánula nasal o tubo endotraqueal¹²³. Con cánulas nasales es posible liberar NOi con dispositivos sincronizados con la respiración, con lo que se ahorra gas y se minimiza la liberación ambiental de NO y NO₂¹²³. Además, en el tratamiento con NOi se recomiendan detectores quimioluminiscentes o electroquímicos de NO y NO₂ con alarma, que garanticen la seguridad ambiental del tratamiento. Las normas reguladoras de administración de NOi sugieren que la concentración de NO y NO₂ ambiental no debe exceder de 25 y 2 ppm respectivamente¹²⁵, no obstante es improbable que estos niveles puedan acumularse con

la administración de NOi a las dosis terapéuticas. Consecuentemente, el uso de monitorización ambiental y equipos de absorción de NO es raramente necesario.¹²².

1.7.e.3) Toxicidad y efectos secundarios del óxido nítrico inhalado

La inhalación de NO lleva aparejada la formación de NO₂ en el gas inhalado. En concentraciones bajas (1,5 ppm) este gas puede producir un incremento en la reactividad de la vía aérea¹²⁶ y en concentraciones altas un edema pulmonar¹²⁷. Por tanto el NO y NO₂ son potencialmente citotóxicos para el tejido epitelial alveolar y endotelial. Por este motivo, el NO es almacenado en combinación con nitrógeno y mezclado con oxígeno en el momento de su administración para prevenir su oxidación a NO₂ que deberá mantenerse en unos niveles <5 ppm^{128,129}.

Cuando se combina el NO con la hemoglobina se genera metahemoglobina que en una alta cantidad puede generar hipoxia tisular. Aunque la administración de menos de 100 ppm de NOi a pacientes sin deficiencia de metahemoglobin reductasa, no causa metahemoglobinemia significativa, si se ha comunicado este problema con administraciones de 80 ppm durante más de 18 horas^{130, 131}.

La retirada brusca del NOi tras días de tratamiento puede dar lugar a una crisis de HP que provoque hipotensión sistémica y un agravamiento de la relación V/Q con descenso de la PaO₂^{131, 132}. Este fenómeno es bien conocido y ha sido documentado en neonatos, en pacientes postoperados de cirugía cardiopulmonar y en el SDRA^{112,132}. La retirada gradual del NOi en el ámbito de la UMI es útil en controlar el potencial rebote de HP¹³³. Davidson et al describieron un método para la retirada segura del NOi en el que recomendaban la disminución paulatina de la concentración de NOi hasta 1 ppm¹³⁴. Entre las causas de este rebote hipertensivo se han sugerido la regulación negativa de la síntesis endógena de NO (NOS) y la elevación de los niveles de endotelina-1^{135,136}.

Estudios adicionales han implicado la rápida degradación del GMPc del músculo liso intracelular por las enzimas PDE como mecanismo primario de este rebote hipertensivo. De hecho, una aproximación inicial se focalizó en el uso de dipiridamol, un iPDE-5, como método para reducir este problema ¹³⁷.

Entre los efectos secundarios potenciales menos conocidos del NOi encontramos la alteración en la agregación plaquetaria y la prolongación del tiempo de sangrado ^{138,139}. No obstante, no está claro que estas alteraciones aumenten los episodios de sangrado ¹²⁸.

1.7.e.4) Utilidad diagnóstica del óxido nítrico inhalado: test agudo de vasodilatación pulmonar

El TAVP es la única indicación bien establecida y aceptada del NOi en adultos con HAP. Habitualmente, se realiza tras la medición de los parámetros hemodinámicos basales, con la inhalación entre 10-40 ppm durante 5-10 min, aunque en algunos pacientes es posible observar una respuesta adicional con 80 ppm de NOi ¹⁴⁰. La capacidad del TAVP con NOi de predecir vasodilatación pulmonar con nifedipino ha sido confirmada por varios autores. Uno de estos estudios demostró que el NOi a la dosis de 80 ppm predecía la respuesta al nifedipino con una sensibilidad, especificidad y seguridad del 88, 100 y 94%, respectivamente ¹⁴¹. No obstante, el test no indica que pacientes con un TAVP positivo experimenten mejoría clínica a largo plazo con los BCC. En una serie de pacientes con HAPI, sólo el 50% con vasoreactividad positiva mostraron un beneficio clínico de al menos un año. Se observó que estos pacientes durante el TAVP disminuían la PAPm < 40 mmHg ¹⁴². Por último, el TAVP informa del pronóstico, de hecho en un estudio retrospectivo en pacientes con HAP, aquellos que disminuían la RVP > 30% presentaban una mejor supervivencia. ¹⁴³

1.7.e.5) Utilidad terapéutica del óxido nítrico inhalado

NO inhalado en la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido.

El NOi fue aprobado por la FDA para su uso en recién nacidos a término o casi a término con HPPRN en 1999. Varios EA multicéntricos¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ demostraron que el NOi en la HPPRN disminuía la necesidad de rescate con oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO) aunque no la mortalidad.

Un metanálisis con siete EA reveló que el 58% de las respuestas al NOi en la HPPRN se producían entre los 30 y 60 min¹⁴⁷. Además, en torno a un 40% de los niños con HPPRN, o no responden o la respuesta al NOi no es mantenida. Un estudio en pacientes con HPPRN tratados con NOi, realizado con CAP, estableció que 20 ppm era la dosis mínima de NOi que conseguía la mejor relación entre la presión sistémica y pulmonar¹⁴⁸. Una dosis más alta producía un pequeño incremento en la respuesta vasodilatadora, pero más efectos secundarios como la metahemoglobinemia^{147,149}. Con respecto a cuando comenzar el NOi, una aceptable indicación sería la presencia de un índice de oxigenación ($OI = \text{presión de la vía aérea media en cmH}_2\text{O} \times FiO_2 \times 100 \div PaO_2 \text{ en mmHgr}$) >15-25, con evidencia ecocardiográfica de HPPRN o un índice más alto con o sin shunt derecha-izquierda¹⁴⁴. Antes de iniciar NOi, se realizará una adecuada expansión pulmonar con PEEP, ventilación de alta frecuencia y tratamiento con surfactante. Si a pesar de todas estas medidas, incluido el NOi, la oxigenación permanece baja se iniciará ECMO.

Entre las complicaciones asociadas al uso del NOi está el rebote HP por la retirada brusca del NOi¹³³. La retirada paulatina por pasos, antes de la supresión, desde 20 ppm hasta 5 ppm primero y 1 ppm después, previene el rebote hipertensivo¹⁵⁰.

NO inhalado en situaciones clínicas agudas con hipertensión pulmonar

El NOi ha sido usado con éxito en la estabilización de algunas situaciones clínicas agudas en las que existía un compromiso hemodinámico por HP grave^{129,151-7}. En estas situaciones, el NOi mejora rápidamente los parámetros hemodinámicos, mientras el proceso agudo es revertido, y el tratamiento crónico vasodilatador es instaurado con seguridad. Las situaciones agudas en las que el NOi podría ser beneficioso en adultos serían: (1) HAP que empeora por una enfermedad aguda; (2) HP que sigue al trasplante pulmonar o endarterectomía pulmonar; (3) HP consecuencia de un recambio valvular mitral; (4) Síndrome agudo del VD en el que un súbito deterioro de la función VD disminuye el volumen telediastólico del VI causando hipotensión.

NO inhalado como tratamiento perioperatorio.

El NOi es utilizado en ocasiones en contextos perioperatorios como: cirugía cardíaca, cirugía reparadora en enfermedad cardíaca congénita, trasplante pulmonar y cardio-pulmonar, y endarterectomía.

-Endarterectomía pulmonar

La endarterectomía pulmonar es el tratamiento de elección de la HPTEC. En el postoperatorio inmediato las presiones pulmonares suelen permanecer elevadas y la disfunción VD tolera mal cualquier pequeño incremento en éstas. Además, a veces el procedimiento ocasiona disfunción endotelial vascular, fenómeno que da lugar a un edema pulmonar no cardiogénico, que origina hipoxemia grave e incremento en la RVP. En estas situaciones graves, algunos estudios han constatado la eficacia del uso de NOi¹⁵⁸⁻¹⁵⁹.

- Cirugía cardíaca y trasplante cardíaco

La HP y el fallo VD agudo pueden complicar el manejo de los pacientes durante y después de la cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar. Estudios no controlados

han descrito que NOi (20-40 ppm) disminuye la PAPm cuando la cirugía coronaria o valvular se complican con HP perioperatoria¹⁶⁰. La HP en el receptor de un trasplante cardíaco es causa de fallo VD y muerte precoz. Se ha comunicado que el NOi en estos casos reduce la postcarga y mejora el volumen latido del VD tras el trasplante cardíaco¹⁶¹. Por tanto, es necesario que previamente al trasplante, se valore si los candidatos presentan elevación significativa de la RVP, lo que contraindicaría el procedimiento. Un test de vasodilatación positivo para el NOi se ha usado como criterio para la selección de pacientes con HP para el trasplante cardíaco¹⁶².

Trasplante pulmonar

Las lesiones de isquemia-reperfusión (I-R) son una de las causas principales del fallo temprano del órgano injertado después del trasplante. La adhesión y secuestro de los leucocitos por activación del endotelio pulmonar podría contribuir al desarrollo de estas lesiones. El NO posee propiedades antiinflamatorias y su inhalación ha mostrado que atenúa las lesiones de isquemia-reperfusión en estudios realizados con animales de experimentación¹⁶³. Un EA realizado con 49 pacientes trasplantados de pulmón, demostró que el NOi (10 ppm) disminuía significativamente mediadores inflamatorios, (IL-8, 9 y 10) en las muestras del líquido de lavado broncoalveolar, y reducía significativamente la incidencia de disfunción primaria del injerto¹⁶⁴. Sin embargo, no disponemos de datos que demuestren una disminución de la morbilidad o mortalidad. Por lo tanto, son necesarios más trabajos para definir el rol del NOi, en pacientes que desarrollan lesiones I-R después del trasplante pulmonar.

Síndrome de distres respiratorio agudo

El SDRA presenta un deterioro grave del intercambio gaseoso, una disminución de la distensibilidad pulmonar y en muchos casos HP asociada a disfunción VD. El NOi reduce la PAPm, aumenta la fracción de eyección del VD y mejora la oxigenación al

disminuir el shunt intrapulmonar derecha-izquierda¹⁶⁵. En el estudio de Gerlach et al¹⁶⁶, los pacientes tratados con NOi presentaron menor hipoxemia lo que permitió disminuir la utilización de ECMO. No obstante, esta mejora en la oxigenación ($\geq 20\%$), que aparece en 2/3 de los pacientes, presenta una corta duración (24-48 horas)^{165,166}. El NOi también podría ser útil en el SDRA gracias a una variedad de efectos antiinflamatorios. En modelos animales, el NO reduce la IL-1 inducida por acumulación neutrofílica y el daño causado por los derivados reactivos del O₂¹⁶³. A pesar de todas estas ventajas, en ninguno de los EA multicéntricos, el NOi ha demostrado disminuir la mortalidad, el número de días de soporte ventilatorio o la estancia hospitalaria¹⁶⁷.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC grave es una enfermedad pulmonar en la que frecuentemente aparece HP e hipoxemia. La hipoxemia es debida fundamentalmente a alteraciones de la V/Q. En la EPOC, el NOi produce vasodilatación de zonas pobremente ventiladas lo que reduce la oxigenación sistémica¹⁶⁸. Sin embargo, cuando el NOi es combinado con un flujo bajo de O₂, la PaO₂ se incrementa en un nivel mayor que cuando el paciente respira O₂ solo¹⁶⁹. En 2003, se publicó un EA en pacientes con EPOC, que demostró que el uso combinado de O₂ y NOi durante 3 meses, con un sistema de liberación pulsado disminuía la PAPm y la RVP e incrementaba el GC sin disminuir la oxigenación sistémica¹⁷⁰.

Edema pulmonar de altura

En situaciones de gran altura, la hipoxia alveolar da lugar a HP y en individuos susceptibles a edema pulmonar no cardiogénico. En un laboratorio de altitud, se constató como el NOi atenuaba la HP y mejoraba la oxigenación, en aquellos montañeros que desarrollaban edema pulmonar¹⁷⁰.

NO inhalado en la hipertensión arterial pulmonar grave del adulto

En la HAPI se ha constatado un defecto en la expresión de la NOS3 en las arteriolas pulmonares y por tanto en la vasodilatación inducida por NO¹⁷². En consecuencia, el NOi podría ser una alternativa al mediador deficiente. Al igual que el eprostenol, el NOi tiene entre sus potenciales beneficios, la inhibición de la proliferación del músculo liso vascular y la agregación plaquetaria, elementos importantes en la patogénesis y progresión de la enfermedad¹¹⁵.

El NOi ha sido administrado a corto plazo en pacientes con HAP utilizando un sistema de flujo continuo con mascarilla facial, o pulsado con cánulas nasales^{124,173,174}. Los estudios comparativos de ambos sistemas constataron como el sistema pulsado producía una escasa concentración de NO y NO₂ en el aire espirado y era igual de efectivo en la mejora de la hemodinámica^{124,173,174}. El sistema pulsado consta de un cilindro NO/N₂, cuya concentración varía según los estudios entre 80-800 ppm, y una válvula a demanda que al comienzo de cada inspiración emite un flujo preseleccionado de NO hacia unas cánulas nasales. Este dispositivo de NOi pulsado ha sido utilizado a largo plazo en estudios observacionales en pocos pacientes^{124,173,175,176}. En estos estudios, los pacientes mejoraban la hemodinámica (PAPm y RVP) y los parámetros clínicos (síntomas, CF-WHO y tolerancia al esfuerzo), sin que se observaran efectos adversos significativos (rebote HP, metahemoglobinemia o citotoxicidad pulmonar)^{124,173-6}. El NOi ha sido empleado en un paciente con HAPI grave como puente al trasplante pulmonar,¹⁷⁷ y en otro como tratamiento para diferir el mismo¹⁷⁵. En un artículo se describe la eficacia de asociar un iPDE-5 como el dipiridamol al NOi, con el objeto de mantener la respuesta clínica y hemodinámica¹⁷⁶. Finalmente, Ivy et al establecieron cuatro condiciones para realizar un tratamiento a largo plazo con un sistema pulsado de NOi: (1) mantener una suficiente liberación de NO; (2) constatar una



mejora de las alteraciones hemodinámicas con un flujo bajo de NO; (3) reducir la liberación de NO al ambiente y (4) minimizar el consumo de NO¹⁷³.

En la actualidad los avances tecnológicos en la liberación de NOi y las estrategias para optimizar su dosificación están permitiendo la realización de un EA que abrirá las puertas al tratamiento de enfermedades crónicas como la HAP^{178,179}. Por lo tanto, hasta no tener más datos sobre éste y otros ensayos que establezcan el potencial impacto a largo plazo en pacientes con HAP, su uso como agente de primera línea en el tratamiento de la HAP no está aceptado.



JUSTIFICACIÓN

La HAP es una enfermedad rara con alta mortalidad, especialmente si se diagnostica en fases avanzadas. El desarrollo terapéutico experimentado en los últimos años ha mejorado las expectativas vitales de estos pacientes. Sin embargo, es necesario seguir avanzando en los enfermos más graves. En estos casos, el epoprostenol es el medicamento indicado, no obstante no está exento de complicaciones potencialmente graves relacionadas con su sistema de infusión endovenosa continua.

La HPTEC no operable es una entidad progresiva y grave, consecuencia de un remodelado vascular obstructivo tras un tromboembolismo de grandes vasos, para la que sólo recientemente se ha aprobado un fármaco, el riociguat.

La vía terapéutica del NO se ha desarrollado de manera notoria en los últimos años. A partir de ella, han surgido fármacos como los iPDE-5 y los estimuladores de la GCs. Sin embargo, el NO per se, agente principal de esta vía, sólo ha sido aprobado en la HPPRN y en situaciones de HP aguda con disfunción VD, en el ámbito perquirúrgico cardiopulmonar. La necesidad de contar con fármacos para la HAP e HPTEC no operable grave, y de tener una alternativa terapéutica al epoprostenol en pacientes no subsidiarios del mismo, hizo que se elaborara un protocolo para el uso compasivo del NOi.

Esta tesis describe nuestra experiencia en el tratamiento con NOi, en pacientes graves diagnosticados de HAP e HPTEC. El objetivo que se planteó fue el de recopilar información acerca de la seguridad, tolerancia y eficacia de este fármaco. Con los resultados derivados de este estudio, esperamos contribuir al desarrollo futuro de este tratamiento, lo que supondría mejorar las alternativas terapéuticas de estos enfermos.



OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Analizar los resultados de la experiencia de la Unidad de Circulación Pulmonar del Hospital Universitario General de Gran Canaria “Dr Negrín” en el tratamiento con óxido nítrico inhalado, en pacientes con hipertensión arterial pulmonar e hipertensión tromboembólica crónica no operable, en el ámbito hospitalario y ambulatorio.

Objetivos secundarios

1. Describir los resultados de un sistema de liberación pulsado de NO inhalado, su posibilidad de combinación con O₂ y los sistemas de seguridad empleados.
2. Describir la eficacia del método seguido para descartar el rebote hipertensivo pulmonar por retirada brusca del NO inhalado. Establecer los parámetros clínicos y hemodinámicos que podrían predecirlo, así como su frecuencia de aparición.
3. Definir cual debería ser el perfil de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, potencialmente subsidiarios de tratamiento con NO inhalado.
4. En el caso de deterioro clínico de los pacientes inicialmente tratados con NO inhalado, describir los resultados de la asociación con los inhibidores de la fosfodiesterasa 5, dipiridamol y sildenafil. Analizar la evolución posterior y la necesidad de llevar a cabo otras combinaciones secuenciales.
5. Describir la supervivencia de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar e hipertensión tromboembólica crónica no operable con NO inhalado a largo plazo en su domicilio.



MATERIAL y MÉTODOS

4.1) Selección de pacientes

Se trata de estudio observacional y retrospectivo, realizado a partir de la recogida de datos clínicos y terapéuticos de pacientes con HAP (HAPI, HAPD-T, HAPCC e HAPEC) e HPTEC no operables, graves. Estos enfermos habían recibido tratamiento compasivo con NOi, siguiendo el protocolo para el tratamiento hospitalario y domiciliario de este fármaco del Hospital Universitario General de Gran Canaria “Dr Negrín”.

La mayoría de pacientes recogidos en este estudio fueron tratados con NOi entre el año 1999 y 2008, no obstante un último paciente fue incluido en 2015. La información del presente estudio fue obtenida de la base de datos de la Unidad Multidisciplinar de Circulación Pulmonar de este hospital. A partir de este registro, se recopilaron los casos y las variables relevantes del estudio (demográficas, clínicas, hemodinámicas y terapéuticas). Además, se revisaron las historias clínicas de cada uno de los pacientes para completar la información que faltaba.

Los pacientes que precisaron tratamiento compasivo con NOi habían sido diagnosticados de HAP e HPTEC, siguiendo los criterios en ese momento vigentes de las reuniones de Evián (1998)¹⁸¹, Venecia (2003)¹⁸², Dana Point (2008)¹⁸³ y Nice (2013)³, por un equipo multidisciplinar de médicos con experiencia en este tipo de patología, que incluía a neumólogos, cardiólogos y reumatólogos.

El primer objetivo del protocolo fue garantizar, a partir de unos criterios de inclusión y exclusión, que los pacientes con HAP e HPTEC no operable susceptibles de ser tratados con NOi, estuvieran en una situación clínica grave, con escasas alternativas terapéuticas. Además, para los pacientes con HPTEC no operable, no existían tratamientos

que estuvieran aprobados con esa indicación. El segundo objetivo fue vigilar que la administración se llevara a cabo con la máxima seguridad.

4.2) Criterios de inclusión en el protocolo de óxido nítrico inhalado

Los criterios de inclusión fueron lo siguientes:

1. Estar diagnosticado de HAP y HPTEC de acuerdo con los criterios internacionales vigentes en el momento.

2. En el caso HPTEC, se había descartado la endarterectomía pulmonar, por la presencia de lesiones vasculares no accesibles a la cirugía., deterioro hemodinámico grave y desproporcionado a la obstrucción vascular o por excesiva comorbilidad.

3. Presentar criterios de gravedad clínica: CF-WHO III y IV, a pesar del tratamiento convencional (anticoagulantes, diuréticos, digital y oxigenoterapia domiciliaria) y en algunos casos, de haber recibido BCC y vasodilatadores específicos (ARE y prostanoides), recomendados en los algoritmos terapéuticos vigentes.

4. Presentar gravedad hemodinámica:

-PAPs > de 35 mmHg

-RVP > 400 dy.s.cm⁻⁵ (5 UW)

5. Imposibilidad de iniciar epoprostenol endovenoso:

-Por un rechazo del paciente

-Por fracaso terapéutico previo (deterioro clínico o efectos secundarios)

-Por ausencia de los requerimientos necesarios para el manejo de su sistema de dispensación.

4.3) Criterios de exclusión del protocolo de óxido nítrico inhalado:

Entre los criterios de exclusión se establecieron:

1. Presentar una PPE > 15 mmHg
2. La presencia de una enfermedad cardíaca izquierda significativa (disfunción sistólica definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 50\%$, disfunción diastólica mayor que ligera, e ligera, cardiomiopatía o pericarditis).
3. La existencia de una enfermedad pulmonar restrictiva (capacidad pulmonar total (CPT) o capacidad vital forzada (CVF) $\leq 70\%$ del valor predicho) u obstructiva (volumen espiratorio en el primer segundo (VEMS) $\leq 60\%$ del valor predicho).
4. En el caso de paciente no “naive” para BCC u otros vasodilatadores específicos, no haber retirado, al menos un mes antes, estos tratamientos. Se trataba de evitar interferencias farmacológicas en la evaluación de los resultados con el NOi. En el periodo de tiempo en el que transcurre el estudio, la monoterapia de inicio era de elección en la HAP. Los fármacos vasodilatadores específicos habían sido suspendidos por efectos secundarios, escasa eficacia inicial o empeoramiento clínico.
5. No estar recibiendo o no precisar tratamiento con β -bloqueantes. Este criterio de exclusión guarda relación con la interferencia que produce esta familia de fármacos con la función del VD.
6. Presencia de inestabilidad clínica, hemodinámica o respiratoria que obligara a iniciar tratamiento con catecolaminas endovenosas, oxigenoterapia con sistemas de alto flujo o bien ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).

7. Adherencia inapropiada del paciente y su entorno familiar a los tratamientos y seguimiento médico. Aunque a priori, el manejo del NOi no tiene los requerimientos del epoprostenol, no está exento de efectos secundarios, en especial si no se utiliza con los cuidados necesarios.

8. Imposibilidad física o psíquica de efectuar los tests de seguimiento requeridos. Sin la realización de las pruebas complementarias, no sería posible evaluar la eficacia de este tratamiento compasivo.

4.4) Protocolo para el tratamiento con óxido nítrico inhalado

El protocolo para el uso compasivo hospitalario y domiciliario de NOi, en pacientes con HAP e HPTEC, fue aprobado por el comité ético del hospital y cada enfermo dio el consentimiento informado antes del comienzo del tratamiento.

4.4.a) Fase hospitalaria del tratamiento con óxido nítrico inhalado:

En esta fase se valoraron los pacientes, la seguridad (rebote hipertensivo pulmonar por retirada brusca del NOi, metahemoglobinemia y citotoxicidad pulmonar) y la eficacia del NOi.

4.4.a.1) Proceso de valoración de los candidatos

En esta fase inicial, se evaluó a los pacientes candidatos a recibir tratamiento con NOi. Para ello se recogieron todas las variables que establecieran la situación clínica,

funcional y hemodinámica basal de los pacientes. En el caso de ser finalmente incluidos, estas variables servirían para medir la eficacia del NOi.

En cada uno de los pacientes se realizó un estudio hemodinámico que incluyó: (1) TAVP, (2) titulación del NOi, (3) test corto (2 horas) de supresión brusca del NOi, (4) determinación de la metahemoglobina basal y momentos antes de finalizar el test corto de supresión brusca de NOi.

Concluido el cateterismo, se inició el tratamiento con NOi en el hospital, durante tres días, a la dosis previamente titulada. Pasado este periodo, se realizó una nueva evaluación clínica y funcional de la eficacia del NOi, 30 minutos antes de ser suspendido (test largo de supresión brusca del NOi) y 15 minutos después de su retirada.

4.4.a.2) Variables utilizadas:

Las variables utilizadas en la valoración inicial y seguimiento posterior se agrupan en los siguientes epígrafes:

1. Capacidad funcional

La valoración funcional del paciente se valoró mediante con la clase funcional CF-WHO, la escala de Borg de disnea¹⁸⁴ y el TM6M¹⁸⁵. Todos los pacientes habían realizado al menos un test de la marcha antes de iniciar el protocolo.

2. Tiempo hasta el empeoramiento clínico

Variable de seguimiento utilizada tras el inicio del NOi que mide el tiempo hasta un suceso definido por muerte, hospitalización por HP, deterioro en el TM6M, necesidad de añadir un nuevo tratamiento y trasplante de pulmón. Se registraron los eventos en el primer año y entre el primero y el quinto.

3. Biomarcadores

Los biomarcadores fueron el NT-proBNP y ácido úrico.

4. Pruebas de función pulmonar

Todos los pacientes realizaron una gasometría arterial basal y una exploración funcional completa, con el objetivo de descartar la presencia de enfermedad intersticial y fibrosis pulmonar por citotoxicidad del NOi.

La espirometría forzada con curva flujo-volumen se realizó mediante un neumotacografo (Master Jaeger, Jaeger, Wurzburg, Alemania), y las variables utilizadas fueron CVF, VEMS e índice Tiffeneau.

La Pletismografía (Master Jaeger, Jaeger, Wurzburg, Alemania) se empleo para el cálculo de los volúmenes pulmonares: CPT, capacidad residual funcional (CRF) y volumen residual (VR).

La Difusión de CO (DLCO) fue medida con por el método de respiración única (Jaeger Compact-transfer, Wurzburg, Alemania).

5. Pruebas de imagen: ecocardiografía con Doppler

Dos cardiólogos expertos en ecocardiografía con Doppler realizaron un examen completo de los pacientes en reposo, utilizando las ventanas acústicas estándar. Para efectuar estos estudios, se utilizó un ecógrafo Philips iE33 Ultrasound (Philips Healthcare, Massachusetts, EEUU).

La HP fue valorada, desde el punto de vista ecográfico, con la determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPs), estimada mediante la ecuación simplificada de Bernoulli (PAPs: presión sistólica ventricular derecha (PSVD= $4V^2$) + PAD mmHg), donde V es la máxima velocidad de regurgitación tricuspídea (m/s). La PAD se determinó

en función de las dimensiones y variaciones respiratorias de la vena cava inferior. Un tiempo de aceleración pulmonar $<$ de 100 ms también fue considerado como un umbral de sospecha de HP.

En el seguimiento de los pacientes, más que la PAPS, se consideró la dilatación de las cavidades derechas (diámetro mayor de la aurícula derecha $>$ 53 mm, diámetro medio del VD $>$ 35 mm o si el operador consideraba que éstas eran mayores que las cavidades cardíacas izquierdas), la presencia de derrame pericárdico y los parámetros de función VD. Entre estos últimos, encontramos la interdependencia entre ambos ventrículos valorada con el índice de excentricidad VI en diástole y el TAPSE (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion*). Estas determinaciones fueron muy útiles en el estudio del rebote hipertensivo pulmonar por retirada brusca del NOi. En el resto del estudio, dada la disponibilidad de la hemodinámica, se reflejó más la funcionalidad VD con el IC y la PAD.

6. Hemodinámica: cateterismo arterial pulmonar

-Hemodinámica basal y TAVP:

En todos los pacientes se realizó un cateterismo pulmonar con un catéter de 3 luces (modelo SP 5107H, laboratorios Abbot, Maidenhead, Reino Unido) y un test de vasodilatación agudo con la inhalación de NO a una concentración de 80 ppm durante 15 min.

El sistema de liberación del NO durante el test de vasodilatación incluía un cilindro de 200 ppm de NO en N₂ junto con un segundo cilindro de aire comprimido (Air Products SA, Barcelona, España). Los gases de ambos cilindros se mezclaron en una bolsa de Douglas para conseguir una concentración de 80 ppm de NO. Se añadió O₂ a la mezcla de gas, para mantener la concentración inspirada de O₂ que, antes del estudio, tenía el

paciente. Los enfermos inspiraban la mezcla de NO a través de una pieza bucal conectada a una válvula unidireccional (Hans Rudolph, Kansas City, MO, EEUU). Durante el test, se monitorizó el electrocardiograma (Minimon 7132; Kontrom Instrument, Watford, Reino Unido); NO y NO₂ concentración (Printer Nox; Micro Medical, Rochester, Reino Unido); FIO₂ (Max O₂ Oxygen Analyzer OM25-A; Gerematec, Pau, Francia) y alarmas ambientales de NO/NO₂ (NO/NO₂ sensors; Medical, Rochester, Reino Unido).

Durante el cateterismo pulmonar, se recogieron las siguientes variables antes y después de la inhalación del NO: PAD, presión sistólica, diastólica y media de la arteria pulmonar y PPE. El GC fue monitorizado por termodilución y el método de Fick, y el IC fue determinado como GC/área de superficie corporal (Litros/minuto/metro²). La RVP se calculó como $(PAPm - PPE) \cdot 80 / GC$ (dyne.s.cm⁻⁵).

-Titulación del sistema pulsado con NOi:

Tras la determinación de la hemodinámica basal y el TAVP, se realizó la titulación del sistema pulsado NOi. Durante la misma, se administró a los pacientes NOi mediante un sistema de liberación de NO, similar al que tendrían en el domicilio. El dispositivo pulsado permitía que se liberara NO al comienzo de la inspiración ahorrando y evitando la fuga de gas al ambiente. Este sistema consistía en cánulas nasales unidas a un sistema de liberación pulsado (Demand Flow-62; Air Products and Chemical, Allentown, PA, EEUU), conectado a un cilindro de 200 ppm de NO en N₂. El sistema era activado a demanda, al inicio de la inspiración, con una presión de -1,5 cm H₂O. En el caso de precisar de oxígeno, éste se administraba conjuntamente con el NOi, mediante una cánula nasal de doble luz. Una de estas luces administraba NO y la otra O₂, de forma que ambos gases no se mezclaban entre si, antes de ser inhalados por el enfermo.

Una vez ensamblado el sistema y bajo monitorización hemodinámica en el laboratorio de cateterismo, se inició la titulación de NOi a un flujo de 0,25 litros por minuto. Este flujo se incrementaba progresivamente cada 10 minutos hasta conseguir el mayor descenso en la RVP, equivalente al valor observado durante el test agudo de vasodilatación, que no produjera deterioro en la PaO₂ basal.

-Test corto de supresión brusca de NOi:

Una vez titulado el NOi se iniciaba el test corto de supresión brusca del NOi. Para ello, se mantenía la dosis titulada hasta 2 horas, tras este espacio de tiempo y manteniendo la monitorización hemodinámica, se suspendía bruscamente el tratamiento. Diez minutos más tarde, se recogían nuevamente los parámetros hemodinámicos.

4.4.a.3) Inicio hospitalario del óxido nítrico inhalado y test largo de supresión

En esta fase se evaluó la eficacia terapéutica del NOi así como su seguridad.

Tras finalizar las pruebas en el laboratorio de CAP, el paciente iniciaba el tratamiento con el sistema pulsado de NOi a la dosis titulada, de forma ininterrumpida durante 3 días.

Antes del inicio del NOi en la planta de hospitalización se registraban: las constantes vitales (TA; FC; FR), escala de Borg de disnea, electrocardiograma, gasometría arterial basal, analítica con biomarcadores, hemograma, función renal y hepática, espirometría forzada y ecocardiografía con Doppler.

Transcurridos los tres días sin incidencias y 30 minutos antes de la supresión del NOi, se registraban nuevamente las constantes vitales y se realizaban las mismas determinaciones.

Diez minutos después de la supresión se volvían a registrar las constantes vitales, la escala de Borg y se efectuaba un electrocardiograma. El test largo de supresión brusca de NOi se realizó en presencia de médico, enfermera y con el paciente monitorizado en la UCRI (Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios). En el caso de aparición brusca de síntomas como disnea de reposo, empeoramiento significativo de la escala de Borg (más de 3 puntos de la escala), síncope, pre-síncope, dolor torácico, palpitaciones, taquiarritmia en el EKG, hipotensión ó hipoxemia (caída SaO₂ > 20%), se consideraba el test como positivo y se procedía de inmediato a reiniciar el tratamiento con NOi.

4.4.b) Fase domiciliaria del tratamiento con NO inhalado

En la fase anterior, se decidió la inclusión del paciente candidato en el protocolo, se constató la seguridad del tratamiento y se evaluó su eficacia a corto plazo. Antes de pasar a la fase siguiente, se estableció si el paciente además presentaba un alto riesgo vital (morbilidad y mortalidad). Esta valoración del riesgo era la que decidía el momento de inicio del tratamiento, y para ello se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- a. Síntomas y signos (disnea grave, síncope y signos de fallo VD)
- b. Capacidad de esfuerzo (< 350 metros en el TM6M)
- c. Variables ecocardiográficas (dilatación y disfunción del VD)
- d. Variable hemodinámicas (GC < 2,5 lpm, PAD > 10 mmHg)
- e. Marcadores biológicos (NT-proBNP > 1400 pgr/ml)
- f. Juicio de los médicos integrantes de la Unidad de Circulación Pulmonar

Una vez constatado el grave riesgo vital, se iniciaba el tratamiento domiciliario con NOi pulsado. Para ello un enfermero y un técnico cualificados adiestraban al paciente y su

familia en su manejo, en nuestro centro hospitalario. En el domicilio, el mismo personal se encargaba de la adaptación del sistema a la vivienda, adaptando el sistema pulsado a un cilindro estacionario de 11 m³ y otro portátil (1 m³) para la deambulación de, provisto de una funda y un carrito adaptado para los desplazamientos.

Se instalaron alarmas ambientales idénticas a las hospitalarias en la residencia de los pacientes. el flujo del sistema pulsado fue asegurado mediante un mecanismo de seguridad, de forma que el paciente, voluntaria o accidentalmente no pudiera cambiarlo. Finalmente, para el control domiciliario se ofreció un teléfono de contacto las 24 horas del día.

La evolución del paciente y la seguridad del tratamiento se supervisaron en el domicilio y en una consulta monográfica hospitalaria, mensualmente durante el periodo de un año. En estas visitas, se evaluaba capacidad funcional (CF-WHO, escala de Borg para disnea y TM6M), biomarcadores (NT-proBNP) y parámetros ecocardiográficos (función VD). Se consideró agravamiento de la HP, en el caso de deterioro en la CF-WHO, la caída en el TM6M > de 20% y la necesidad de hospitalización. En estos casos, se reevaluaba al paciente desde el punto de vista clínico y se añadía un iPDE-5. El dipiridamol en primer lugar y en caso de insuficiente mejoría o reacciones adversas se cambiaba por sildenafil. Tras un año de seguimiento, se realizaba un segundo CAP para evaluar nuevamente la hemodinámica basal, la respuesta al NOi, al iPDE-5 y a la suma de ambos tratamientos.

Finalizado este periodo, los pacientes eran seguidos de forma convencional, como cualquier otro enfermo, de la Unidad de Circulación Pulmonar. En el caso de un nuevo episodio de deterioro clínico, como primera medida se incrementaba la dosis del iPDE-5 y, en la mayoría de los casos, se procedía a la combinación secuencial de los fármacos vasodilatadores específicos, empezando por un ARE y terminando con una PC inhalada.

Los pacientes que no entraron en la fase de tratamiento domiciliario, iniciaron vasodilatadores específico según el algoritmo terapéutico de la HAP vigente. En estos enfermos, el NOi quedó en reserva en el caso de empeoramiento clínico y fracaso farmacológico. Por último, independientemente del tratamiento iniciado, a los pacientes que podían ser incluidos en lista de trasplante pulmonar, se les informaba de ello. Los que aceptaban eran remitidos al centro de referencia para su valoración. En estos pacientes, el NOi fue considerado con el objetivo de mejorar su situación clínica basal de cara a un eventual trasplante.

4.5) Análisis estadístico

Los datos son presentados como medias con sus correspondientes desviaciones estándares (DE). Los resultados de las valoraciones y pruebas realizadas fueron comparados entre los subgrupos de pacientes HAP e HPTEC. Además también se compararon los resultados hemodinámicos entre los pacientes con y sin vasodilatación pulmonar. En ambos casos se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney. El análisis de los resultados de las pruebas de retirada brusca, del tratamiento a corto plazo hospitalario y a largo plazo domiciliario, se efectuó mediante el test no paramétrico de Wilcoxon. Para el análisis de la supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier. El paciente que fue trasplantado se censuró el día que fue trasladado al centro de referencia hospitalario. La significación estadística fue



establecida en una $p < 0,05$. Los análisis fueron realizados usando el software SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, EEUU).



RESULTADOS

5.1) Características de los pacientes

De un total de 71 pacientes incluidos en el registro de la Unidad de Multidisciplinar de Circulación Pulmonar del Hospital “Dr. Negrín”, se recogieron los datos de 33 casos que se ajustaron al protocolo de NOi entre los años 1999 y 2008 (figura 2). Un 67% de los pacientes estaba diagnosticado de HAP y un 33% de HPTEC no operable. Los pacientes con HAP pertenecían a los siguientes subgrupos: HAPI, HAPD-T, HAPEC e HAPCC (tabla 4).

Entre los pacientes con HPTEC, 6 (55%) habían sido rechazados para la endarterectomía, porque su riesgo quirúrgico era elevado (comorbilidad y enfermedad microvascular pulmonar) y 5 (46%), por presentar lesiones vasculares periféricas de difícil acceso quirúrgico (figura 2).

De los 22 pacientes con HAP, 12 (54%) rechazaron iniciar epoprostenol endovenoso; en un caso esta decisión fue reconsiderada poco después de finalizar el protocolo de NOi; 6 enfermos (27%) no reunían los requerimientos necesarios para este tratamiento y 3 (14%) habían sido tratados previamente con epoprostenol (en 2 había fracasado por trombopenia y edemas resistentes a los diuréticos, y en uno por negativa del paciente a continuar este tratamiento en su domicilio). Por otra parte 3 pacientes, al menos un mes antes, dejaron de recibir los tratamientos vasodilatadores por los motivos descritos en el protocolo (figura 2).

Los pacientes que entraron en el protocolo del NOi presentaban una clase funcional avanzada (WHO III 58% / WHO IV 42%) y alteraciones graves en los parámetros hemodinámicos, capacidad de esfuerzo y marcadores biológicos, que les confería un riesgo

moderado-alto de morbilidad y mortalidad ⁴² (tabla 4). Entre los dos grupos de pacientes únicamente se encontraron diferencias significativas en el IC aunque la edad presentó una significación limítrofe ($p=0,05$) (tabla 4).

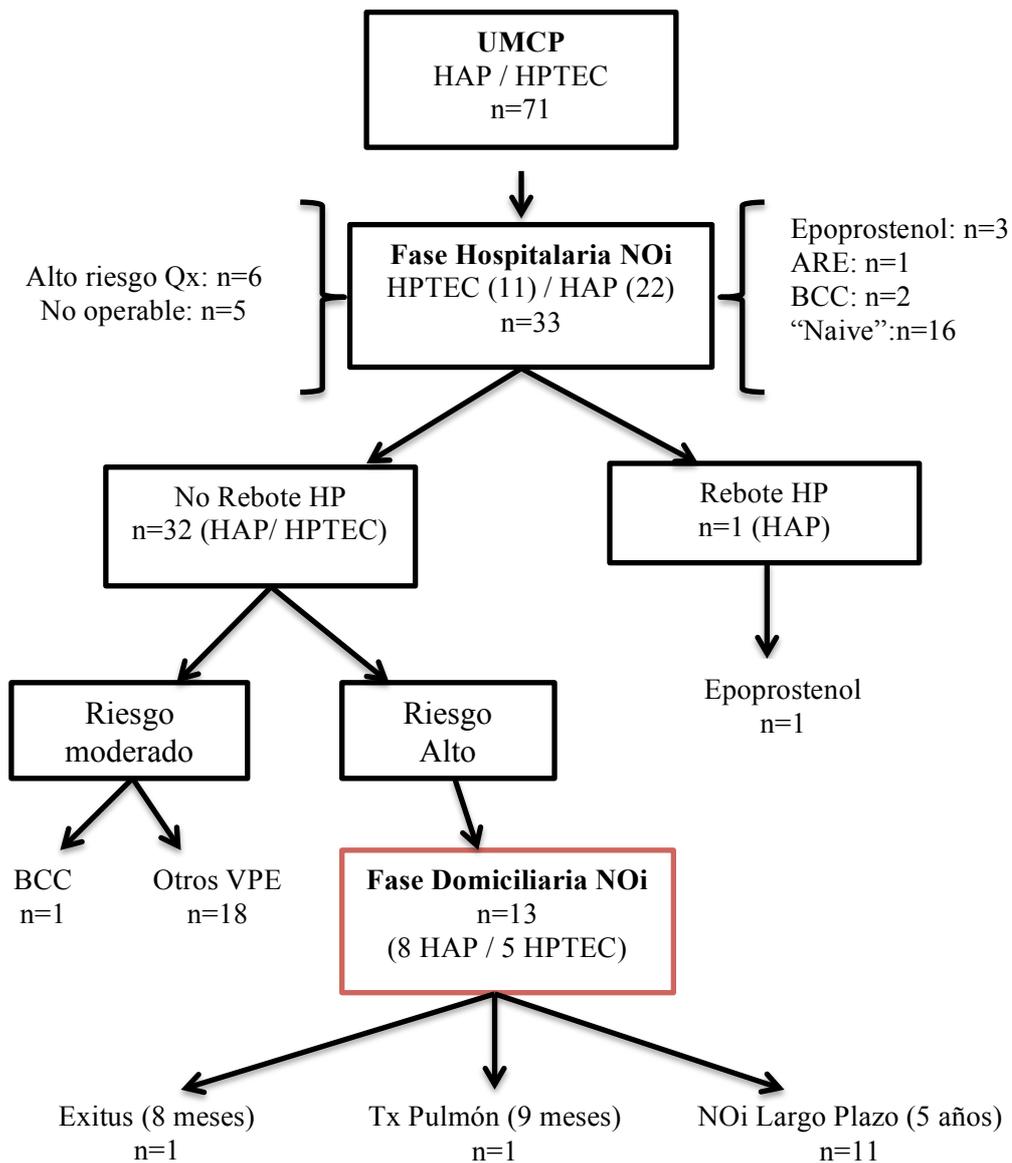


Figura 2. Algoritmo del protocolo del NO inhalado. VPE: tratamiento vasodilatador pulmonar específico. UMCP: unidad multidisciplinar de circulación pulmonar. Qx: cirugía. Tx: trasplante.

PARÁMETROS	HAP (n=22)	HPTEC (n=11)	AMBOS (n=33)
Edad (años)	53±4	66±5	57±18
Género (mujeres)	13 (59)	5 (45)	18 (55)
WHO clase funcional IV (%)	10 (45)	6 (55)	16 (48)
HAP idiopática	11 (50)		
HAP anorexígenos /tóxicos (%)	2 (9)		
HAP tejido conectivo (%)	5 (23)		
HAP cardiaca congénita (%)	4 (18)		
Medicación (%)			
Epoprostenol /ARE/BCC (previo)	6 (27)		6 (18)
Warfarina	15 (68)	11 (100)	27 (82)
Digoxina	14 (64)	6 (55)	20 (61)
Diuréticos	20 (90)	11 (100)	31 (94)
NT-proBNP (pgr/ml)	1653±444	2738±743	2078±2128
Test de la marcha 6 min (metros)	255±43	273±36	267±158
Hemodinámica			
PAD mmHg	9±1	11±1	10±5
PAPm mmHg	51±3	45±4	51±13
IC L·min ⁻¹ ·m ⁻²	2,7±0,1	2,1±0,3*	2.4±0.7
PaO ₂ basal mmHg	69±2	62±4	67±8
SVmO ₂ (%)	67±2	61±2	66±8
Vasodilatación aguda (%)	18±2	10±4	14±12

Tabla 4. Datos demográficos, clínicos, analíticos y hemodinámicos de los dos grupos de pacientes por separado y juntos. * Hace referencia a las diferencias entre los dos subgrupos según el test de Mann-Whitney (IC p=0,04). SVmO₂: saturación venosa mixta de oxígeno.

5.2) Hemodinámica basal, test agudo de vasodilatación y test corto de supresión brusca de óxido nítrico inhalado

En el CAP inicial, los datos hemodinámicos basales de los 33 pacientes fueron como se esperaba, de gravedad y algunos de mal pronóstico (tabla 2). Además, los pacientes presentaban hipoxemia moderada con tendencia a la hipocapnia. Se observó vasodilatación aguda significativa con el NOi (tabla 5).

Catorce pacientes (42%), 10 con HAP y 4 con HPTEC, tras la administración de NOi en el TAVP disminuyeron la PAPm $\geq 20\%$. Este grupo con respecto a los otros 19 pacientes, presentaba una mejor situación hemodinámica basal (IC y saturación venosa mixta de O₂ (SaVmO₂), p=0,02) (tabla 6). De este grupo sólo presentó un TAVP positivo una paciente diagnosticada de HAPI, por lo que tras completar el protocolo de NOi, inició tratamiento con BCC (figura 2). La evolución clínica en los años posteriores fue muy favorable, estando en la actualidad en clase funcional WHO I.

En el laboratorio de hemodinámica pulmonar, tras el TAVP y la titulación del NOi, se continuó con la inhalación del fármaco 2 horas más. En ninguno de los 33 pacientes la supresión súbita del NOi fue seguida de síntomas (disnea, dolor torácico, síncope o presíncope), alteraciones hemodinámicas relevantes (incremento brusco y llamativo de la PAPm, hipotensión arterial sistémica, taquicardia, etc) o deterioro grave en el intercambio de gases. En el análisis global de los datos hemodinámicos obtenidos inmediatamente después del test corto de supresión brusca del NOi, y con respecto a los datos basales, sólo destacaba un incremento ligero en la metahemoglobinemia y PAPm (tabla 5).

PARÁMETROS	Basal n=33	NOi 40 ppm	Post-NOi 2h	Test Wilcoxon
PAPm mmHg	51±13	44±13*	52±14**	<0,001 / 0,02
PAD mmHg	9±1	9±5	10±8	
IC L/min/m ²	2,4±0,7	2,6±0,8*	2,5±0,9	0,03
RVP dy.s./cm ⁵	874±484	671±388*	889±501	<0,001
SVmO ₂ %	66±8	67±7*	64±8	0,02
FC lpm	75±11	73±12	75±13	
PASm mmHg	89±14	91±14	89±16	
RVS dy.s./cm ⁵	1557±522	1458±397	1598±559	
PaO ₂ mmHg	67±8	71±18	69±13	
PaCO ₂ mmHg	34±6	35±5	33±5	
Met-hb %	0,5±0,2	0,7±0,2*	0,7±2**	0,03 / 0,02

Tabla 5. Hemodinámica basal, TAVP con NOi y test corto de supresión brusca de NOi, de los 33 pacientes del estudio. * Cambios significativos entre los datos basales y del TAVP de NOi. ** Cambios significativos entre los datos basales y del test corto de supresión brusca del NOi. Met-hb: metahemoglobinemia. FC: frecuencia cardiaca. Lpm: latidos por minuto.

En el grupo de los 14 pacientes más vasoreactivos (disminución de la PAPm \geq 20%) y específicamente en la paciente con un TAVP positivo, no se objetivaron alteraciones significativas en las variables hemodinámicas que sugirieran el fenómeno de rebote hipertensivo pulmonar (tabla 6).

PARÁMETROS	Basal n=14	NOi 40 ppm	Post-NOi 2h	Test Wilcoxon
PAPm mmHg	48±15	36±11*	47±16	0,01
PAD mmHg	9±4	6±4*	8±5	0,01
IC L/min/m ²	2,8±0,8	2,7±0,7	2,9±0,9	
RVP dy.sec/cm ⁵	733±476	492±275*	756±501	0,002
SVmO ₂ %	68±7	70±6	67±7	
FC lpm	77±12	76±13	79±15	
PASm mmHg	92±12	92±13	90±14	
RVS dy.sec/cm ⁵	1409±525	1376±306	1362±455	
PaO ₂ mmHg	68±13	68±4	65±4	
PaCO ₂ mmHg	34±7	33±6	33±1,6	
Met-hb %	0,5±0,2	0,7±0,2*	0,6±0,2	0,03

Tabla 6. Hemodinámica basal, TAVP con NOi y test corto de supresión brusca de NOi, de los 14 pacientes que disminuyeron $\geq 20\%$ la PAPm durante el TAVP. * Cambios significativos entre los datos basales y del TAVP con NOi.

Un análisis individualizado de los datos hemodinámicos obtenidos durante el test corto de supresión brusca de NOi, destacó a 4 pacientes (12%), tres con HAP y uno con HPTEC, que disminuyeron al menos un 20% el IC, redujeron la oxigenación, e incrementaron, en al menos un 30%, las RVP y de forma variable la PAPm (tabla 7).

Entre estos 4 pacientes, el paciente # 33 fue el que presentó más alteraciones hemodinámicas sugestivas de rebote HP; aumento del 12% y 46% en la PAPm y RVP,

respectivamente; y disminución del 20%, 15% y 10% en el IC, presión arterial sistémica media (PAsm) y PaO₂, respectivamente. El TAVP, aunque no reunía los criterios establecidos para considerarlo como positivo, destacaba especialmente (incremento del 47% en el IC y disminución del 27% y 43% de la PAPm y RVP, respectivamente) y por una clara mejoría en la oxigenación, (> 30% de su PaO₂ basal).

PACIENTES	# 5	# 11	#19	# 33
Género / Edad (años)	V/72	V/56	V/73	V/65
Diagnóstico	HPTEC	HAPI	HAPCC	HAPI
CF- WHO	IV	III	IV	IV
PAPm (mmHg) Pre/NO/post (%)	45/44/48 (7)	79/62/83 (5)	45/42/49 (9)	57/42/64 (12)
IC (L/min/m ²) pre/NO/post(%)	1,5/1,6/1,2 (-21)	2,7/2,3/2,1 (-22)	2,9/3,2/2,3 (-20)	1,5/2,2/1,2 (-20)
RVP (dyn.s/cm ⁵) pre/NO/post (%)	1322/1169/1811 (37)	912/869/1188(30)	478/386/680 (30)	1500/853/2189 (46)
PASm (mmHg) pre/NO/post (%)	74/67/70 (-5)	79/66/80 (5)	85/101/93 (9)	89/93/75 (-15)
PaO₂ (mmHg) pre/NO/post (%)	77/75/72 (-7)	66/75/63 (-5)	60/61/55 (-8)	61/85/55 (-10)

Tabla 7. Perfil hemodinámico sugestivo de rebote hipertensivo tras retirada brusca de NOi, en los 4 pacientes seleccionados. Las variables fueron registradas durante la valoración hemodinámica basal, el test agudo de vasodilatación y el test corto de retirada del NOi.

5.3) Tratamiento a corto plazo con óxido nítrico inhalado y test largo de supresión

Tras la fase anterior, los pacientes iniciaron tratamiento con NOi pulsado 24 horas al día, al menos 3 días, con la dosis titulada durante el CAP. Durante este periodo, no se objetivaron efectos secundarios ni complicaciones derivadas del sistema de inhalación pulsado. Las alarmas no señalaron niveles elevados de NO y/o NO₂ ambiental en ningún momento.

Trascurridos los tres días, la evaluación de los 33 pacientes reveló una mejoría significativa en la disnea de esfuerzo (escala de Borg de disnea), la distancia recorrida en el TM6M, la PaO₂ basal y los niveles de NT-proBNP (figura 3 y tabla 8).

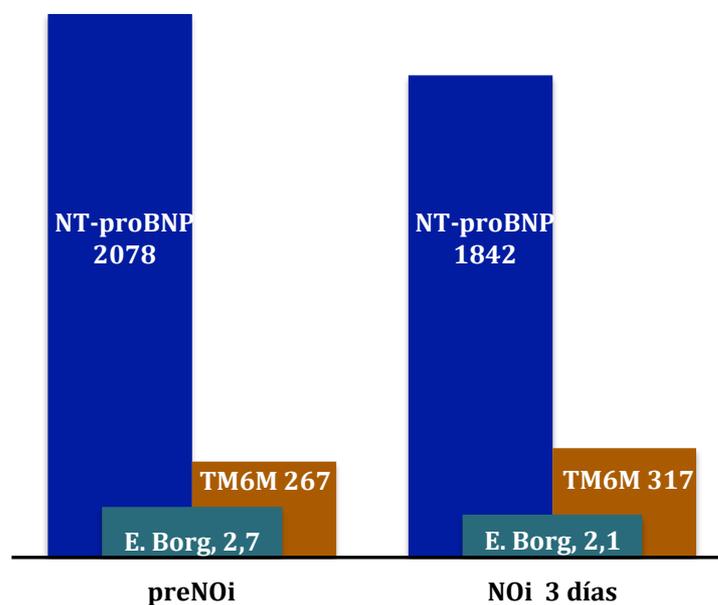


Figura 3. Representación de los parámetros significativos pre y post NOi (3 días): escala de Borg, p=0,02, TM6M, p=0,001 y NT-proBNP, p= 0,001.

Los niveles de metahemoglobina al final de este periodo se mantuvieron en rangos normales (tabla 8). Terminada la evaluación, se realizó el test largo de supresión brusca del NOi. La retirada súbita del fármaco se efectuó en la Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios (UCRI) y previa monitorización. En 32 de los 33 pacientes, no se constataron síntomas, alteraciones significativas de constantes vitales (frecuencia cardiaca y PASm) o del intercambio de gases (tabla 8) que hicieran sospechar el fenómeno de rebote hipertensivo y que obligarán a reiniciar rápidamente el fármaco.

Parámetros	Pre-NOi	NOi 3 días	Post-NOi	Test Wilcoxon
E. Borg	2,7±2	2,1±2*	2,3±2**	0,02 / 0,03
PASm mmHg	82±11	86±11*	82±18	
FC lpm	76±12	78±12	75±11	
PaO₂ mmHg	69±10	72±12*	70±13	0,01
PaCO₂ mmHg	36±6	35±5	33±9	
Met-hb %	0,5±0,2	0,8±0,2*	0,7±0,1**	0,002

Tabla 8. Variables de los 32 pacientes que no presentaron rebote hipertensivo pulmonar por NOi; al inicio del tratamiento (Pre-NOi), 30 minutos antes de su retirada (NOi 3 días) y 15 minutos después de su suspensión (Post-NOi) * y ** Significación estadística en relación con las variables antes del inicio del tratamiento.

El paciente # 33 con HAPI, 2 minutos después de la supresión brusca de NOi, experimentó un deterioro brusco de la disnea (escala de Borg de 3 a 6), la frecuencia cardiaca (75 a 125 lpm), la PAS media (90 a 57 mmHg) y del intercambio gaseoso (PaO₂ 72 a 49 mmHg, PaCO₂ 35 a 26 mmHg), requiriendo el reinicio rápido del NOi. Con esta maniobra, en minutos se revirtió la grave situación clínico-hemodinámica (figura 4).

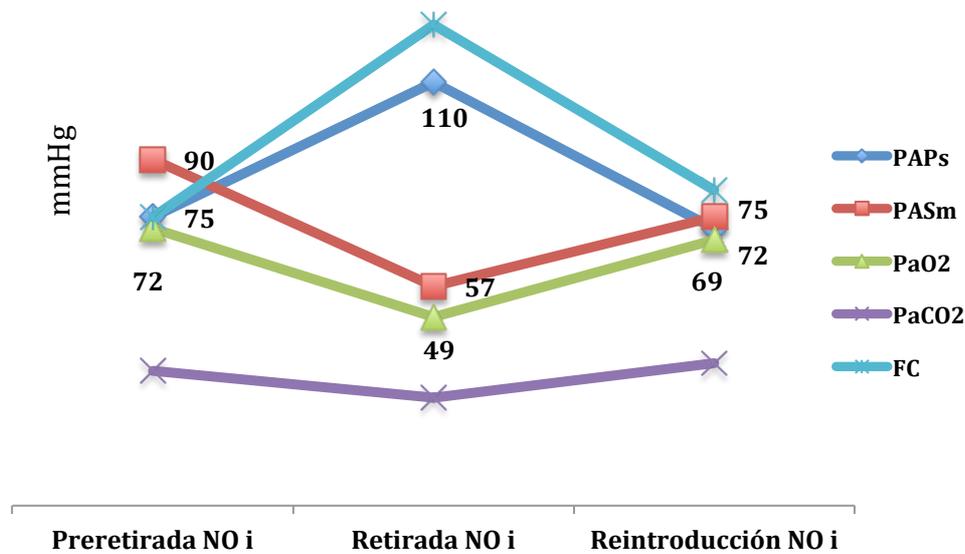


Figura 4. Descripción de las variables: PAPs (presión arterial pulmonar sistólica medida por ecocardiografía, mmHg), PAsm (mmHg), PaO₂ (mmHg); PaCO₂ (mmHg); y FC (latidos por minuto), del paciente #33, medidas antes, después y tras la reintroducción del NO inhalado.

Además en este paciente, se obtuvo el registro ecocardiográfico de este fenómeno, constatándose tras la supresión brusca del NOi un incremento súbito de la PAPs (75 mmHg hasta 110 mmHg), dilatación y disfunción del VD (TAPSE de 19 mm a 11 mm) y compresión VI por el VD (índice de excentricidad de 1,7 a 2,4). Tras el test, la retirada del NOi en este paciente tuvo que ser paulatina y acompañada tanto de altas dosis de sildenafil (60mg/8h) como de epoprostenol (15ng/kg/min). Las características hemodinámicas y los resultados del TAVP y el test corto de supresión brusca ya han sido comentados en el epígrafe anterior.

En relación a la situación clínica basal del paciente # 33, destacaba su gravedad, CF-WHO IV, TM6M 135 metros, NT-proBNP de 4232 pgr/ml. Por otro lado y como era de esperar, tanto los marcadores ecocardiográficos (TAPSE 14) como hemodinámicos (IC 1,4 L/min/m²) indicaban una función VD muy deteriorada. Por último, se llevó a cabo el estudio de la anatomía coronaria del paciente mediante una coronariografía que no reveló ningún hallazgo.

5.4) Características de los pacientes tratados a largo plazo en domicilio con óxido nítrico inhalado

De los 33 pacientes valorados, 13, ocho varones y cinco mujeres, recibieron tratamiento domiciliario con NOi pulsado, previa firma del consentimiento informado. Ocho pacientes habían sido diagnosticados de HAP y cinco de HPTEC no operable. Entre las características demográficas y clínicas destacaban: edad superior al grupo de origen, 62±15 y una comorbilidad variada.

Entre las condiciones clínicas más frecuentemente asociadas encontramos, HTA, dislipemia, hipotiroidismo y EPOC (tabla 9). Los datos clínicos mostraban disnea grave, dolor torácico y signos de insuficiencia cardiaca derecha; en definitiva una CF-WHO avanzada.

Los variables expuestas en las tablas 10 y 11 indican los escasos metros que recorrían en el TM6M, la elevación grave del NT-proBNP, y la presencia de una hemodinámica con IC bajos y PAD elevada.

El TAVP con NOi indujo una reducción significativa de la PAPm, RVP, e incremento del GC y el volumen sistólico (tabla 11). No obstante, en este grupo ninguno de los pacientes presentó un TAVP positivo.

En relación con las pruebas de función pulmonar, la espirometría forzada y la pletismografía, eran normales o exhibían una ligera alteración [CVF: 2.95 ± 1.1 L, (92 \pm 13%) / VEMS: 2.22 ± 0.85 L, (87 \pm 16%) / CPT 5.2 ± 1.31 L, (94 \pm 8.61%)]. Más alterada estuvo en algunos pacientes la DLCO aunque en su conjunto las medias estaban conservadas [DLCOc/VA: 1.47 ± 1.02 mmol/min/kPa/L, (76 \pm 19%)]. Por último, la oxigenación en la mayoría de los pacientes mostraba graves disminuciones: PaO₂ 57 ± 6.5 mmHg y PaCO₂ 33 ± 6 mmHg.

Paciente	Sexo	Edad (años)	IMC (Kg/m ²)	Diagnóstico	Síntomas Signos	Comorbilidad
1	V	35	25	HAPD-T	FVD	
2	V	77	28	HPTEC	FVD	IRC / EPOC
3	V	31	26	HAPI	FVD	
4	M	58	21	HAPCC	Disnea	DLP
5	M	66	30	HAPI	Disnea/ DT	DLP / GL
6	M	54	38	HAPD-T	Disnea /DT	HpT / DM
7	V	56	29	HAPI	Disnea	DLP / HTA
8	V	78	28	HPTEC	Disnea	Anemia pern
9	V	67	27	HAPI	Disnea/DT	HTA
10	V	72	27	HPTEC	Sincope /FVD	EPOC
11	M	67	24	HPTEC	Disnea	Urticaria
12	V	75	25	HPTEC	FVD	G. atrófica/PNP
13	M	72	25	HAPEC	Disnea	HTA / HpT
Mean ± DE		62±15	27±4			

Tabla 9. Datos demográficos y clínicos de los 13 pacientes que recibieron NO inhalado en el domicilio. FVD: fallo ventricular derecho. DT: dolor torácico. IRC: insuficiencia renal crónica. DLP: dislipemia. GL: glaucoma. HpT: hipotiroidismo. SAS: síndrome de apnea del sueño. DM: diabetes mellitus. HTA: hipertensión arterial. Anemia pern: anemia perniciosa. G. atrófica: gastritis atrófica. PNP: polineuropatía.

Paciente	Escala Borg	CF-WHO	TM6M (metros)	NOi (Lpm)	Duración (meses)	Terapia final
1	7	IV	0	0,75	8	NOi+Sil
2	9	IV	0	0,50	9	NOi+Dp
3	7	IV	0	0,50	12	NOi
4	4	IV	73	0,75	12	NOi+Sil
5	6	IV	62	0,75	12	NOi
6	3	III	310	0,50	12	NOi
7	6	IV	0	1	12	NOi+Sil
8	4	III	251	0,50	12	NOi+Dp
9	5	IV	210	0,75	12	NOi+Sil
10	4	IV	240	0,75	12	NOi+Sil
11	5	IV	227	0,25	12	NOi
12	7	IV	180	0,75	12	NOi+Sil
13	5	IV	131	0,5	12	NOi+Sil
Media ± DE	5,5±1,7		130±113	0,5±0.5	11,5±1	

Tabla 10. Datos clínicos y terapéuticos de los 13 pacientes que recibieron NO inhalado en el domicilio. Sil: sildenafil. DP: dipiridamol. Lpm: litros por minuto.

Pacientes	PAD (mmHg) Bs / Vt	PAPm (mmHg) Bs / Vt	IC (L/min/m ²) Bs / Vt	RVP (dyn.s/cm ⁵) Bs / Vt	SV (mL) Bs / Vt
1	5 / 4	52 / 42	2,2 / 2,7	693 / 421	53 / 71
2	12 / 12	57 / 44	1,8 / 1,6	1097 / 875	36 / 32
3	20 / 17	76 / 72	2,3 / 2,8	1109 / 857	50 / 66
4	13 / 14	66 / 53	2 / 2,4	1462 / 975	31 / 38
5	19 / 18	86 / 81	2,5 / 3	1494 / 1276	30 / 34
6	11 / 11	73 / 75	1,9 / 2,3	1525 / 1 251	41 / 56
7	13 / 7	79 / 62	2,7 / 2,3	912 / 869	67 / 78
8	6 / 7	39 / 36	1,9 / 2,3	827 / 6 17	48 / 5 6
9	10 / 10	52 / 44	2,2 / 2,1	762 / 609	65 / 67
10	12 / 12	55 / 54	2 / 2,2	1129 / 1037	46 / 50
11	14 / 14	67 / 60	1,4 / 1,5	1890 / 1500	56 / 56
12	11 / 10	46 / 40	2,2 / 2,3	648 / 571	48 / 57
13	4 / 5	56 / 49	2,3 / 2,3	926 / 822	36 / 40
Media± DE	12±5 / 11±4	62±14 / 55±14	2,1±0,3 / 2,3±0,4	1113±378 / 899±311	47±12 / 54±15
T.Wilcoxon	NS	p=0,002	p<0.05	p=0,001	p=0,005

Tabla 11. Datos hemodinámicos basales y del TAVP con NOi de los 13 pacientes que recibieron NOi en el domicilio. Bs: basal. Vt: vasodilatación

5.5) Tratamiento crónico domiciliario con óxido nítrico inhalado durante un año

Los 13 pacientes recibieron en su domicilio NOi con un sistema pulsado (figura 5) a un flujo de $0,6 \pm 0,2$ Lpm (tabla 6). Un mes más tarde del inicio del tratamiento los pacientes habían mejorado la CF-WHO, la disnea de esfuerzo medida mediante la escala de Borg (de $5,5 \pm 1,7$ a $2,9 \pm 1$; $p=0,001$), el NT-proBNP (de 3983 ± 1718 pg/ml a 2634 ± 1536 pg/ml; $p=0,008$) y la distancia recorrida en el TM6M (130 ± 113 metros a 265 ± 85 m; $p=0,001$) (figura 6 y 7).



Figuras 5. Sistema portátil domiciliario de NOi pulsado. A la izquierda se muestra el sistema pulsado con el cilindro de 800 ppm y las cánulas nasales, utilizadas durante la deambulaci3n. En la derecha se aprecia un peque1o carrito de transporte en el que se pod3a acoplar un concentrador de ox3geno.

Pasados tres meses, los pacientes se encontraban estables. A los seis meses, 11 de ellos seguían sin cambios y después de un año, sólo cuatro no habían presentado empeoramiento clínico.

Entre los tres y doce meses de iniciado el NOi, nueve pacientes requirieron la asociación de un iPDE-5. La introducción de dipiridamol y sildenafil en estos enfermos restauró la situación clínica previa al deterioro.

El dipiridamol fue sustituido por el sildenafil en tres casos, por la presencia de efectos secundarios (cefalea en dos pacientes y dispepsia en uno), y en cuatro pacientes por la escasa mejoría obtenida al asociar la primera medicación. No se observaron efectos secundarios importantes en relación con el sildenafil que obligaran a su retirada o a un ajuste de dosis. El paciente #2, aunque mejoró inicialmente con la asociación del fármaco, presentó 8 meses después del inicio del NOi insuficiencia cardiaca derecha refractaria al tratamiento siendo esta la causa de su fallecimiento. El paciente #1, en lista de espera para trasplante pulmonar, fue finalmente intervenido con éxito nueve meses después.

La situación clínica de los 11 pacientes restantes permaneció estable más de un año después del inicio del tratamiento con NOi. En este sentido, la mejoría en la CF-WHO, la disnea medida por la escala de Borg (1.9 ± 0.9 ; $p=0,001$), el NT-proBNP (2069 ± 1416 pg/ml; $p=0,008$) y los metros recorridos en el test de la marcha (280 ± 84 ; $p=0,001$) persistía en el tiempo (figura 6 y 7). A lo largo del primer año de seguimiento, no se detectaron efectos secundarios asociados a la medicación, signos de posible citotoxicidad, ni síndrome de rebote HP por retirada brusca accidental del NOi.

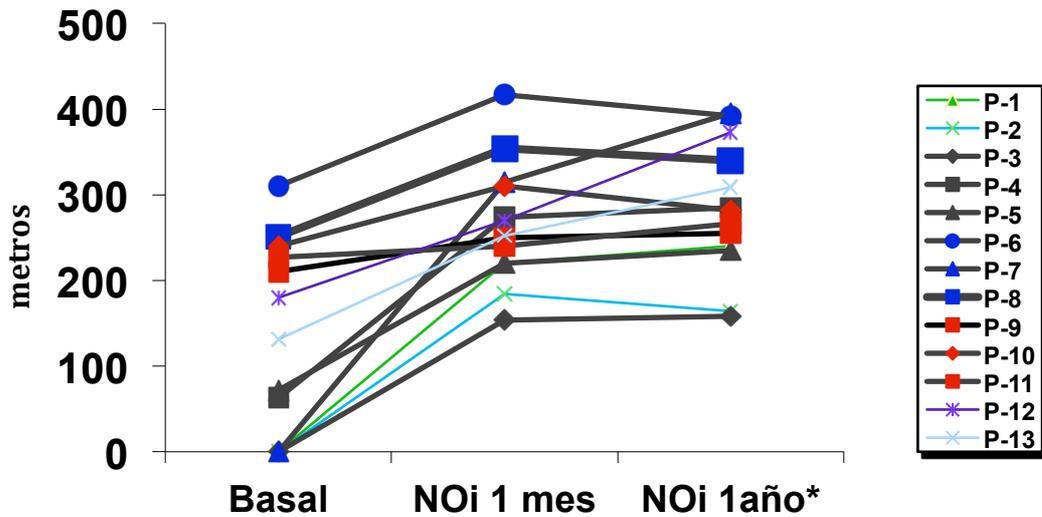


Figura 6. Metros recorridos en el test de la marcha de los 6 minutos basal, al mes y tras un año del comienzo del NO inhalado. *En los pacientes # 1 y # 2 las medidas del año fueron tomadas a los 6 meses.

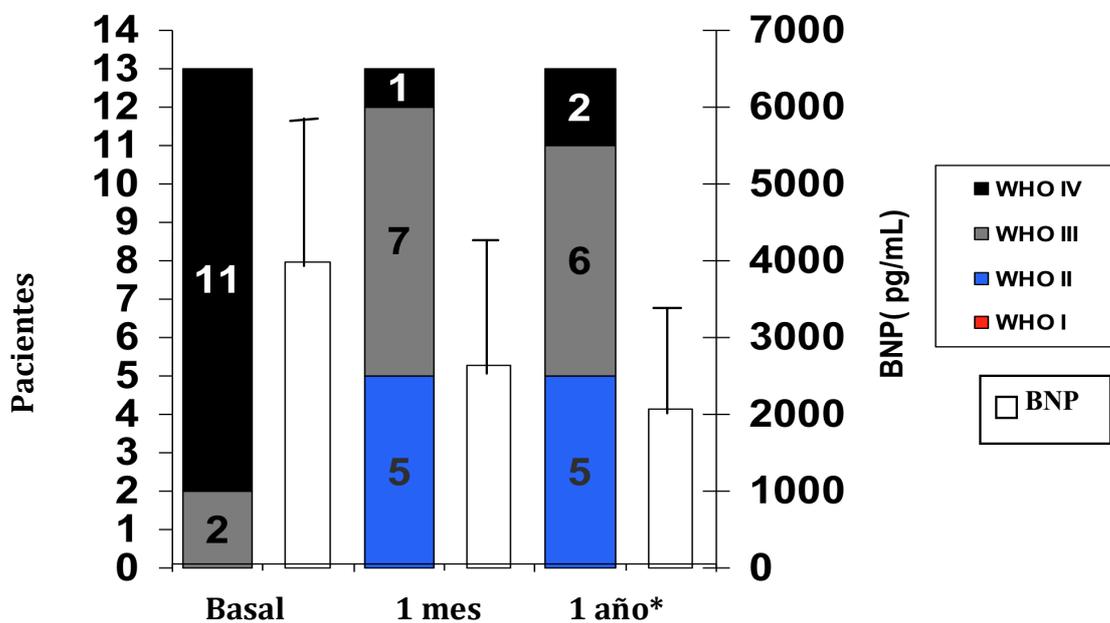


Figura 7. Medidas de la clase funcional WHO y el NT-proBNP basal, al mes y al año del comienzo del tratamiento con NO inhalado. * En los pacientes # 1 y # 2 las medidas del año fueron tomadas a los 6 meses.

Un segundo estudio hemodinámico no mostró cambios significativos en la PAPm, la RVP y el IC basal, ni en la respuesta vasodilatadora frente al NOi (tablas 12 y 13). Además, se constató una respuesta hemodinámica aguda con los iPDE-5 similar a la del NOi en los 7 pacientes que requirieron de la asociación de los dos fármacos (tablas 12 y 13). En estos pacientes la asociación dio lugar a un mejor resultado hemodinámico que el de los dos fármacos por separado (tablas 12 y 13, y figuras 8-11).

Pacientes	PAD mmHg			PAPm mmHg		
	Bs / NO	iPDE-5	Tto. Final	Bs / NO	iPDE-5	Tto. Final
3	20 /	--	16	76 / 70	-	47
4	9 / 7	7	7	57 / 50	55	47
5	15 /	--	15	86 / 84	-	84
6	9 / 10	--	10	75 / 75	-	75
7	12 / 8	7	7	78 / 64	73	56
8	6 / 4	5	4	36 / 32	34	32
9	12 /	11	12	53 / 41	40	39
10	12 /	10	12	45 / 44	44	43
11	14 /	--	14	69 / 63	-	63
12	5 / 5	6	5	42 / 38	37	38
13	5 / 5	4	5	52 / 48	46	45
Media ± DE	11±5 / 10±4		10±4	61±17 / 55±17		52±16
T. Wilcoxon		NS			p=0,005	

Tabla 12. Parámetros hemodinámicos tras un año de tratamiento con NOi. Se exponen los valores de la PAD y PAPm basales, tras una nueva vasodilatación con NOi, después de vasodilatación con iPDE-5 (en los pacientes que lo requirieron) y con el tratamiento conjunto (Tto. Final). El test de Wilcoxon se realizó entre los valores basales y los valores del tratamiento final.

Presión en Aurícula Derecha

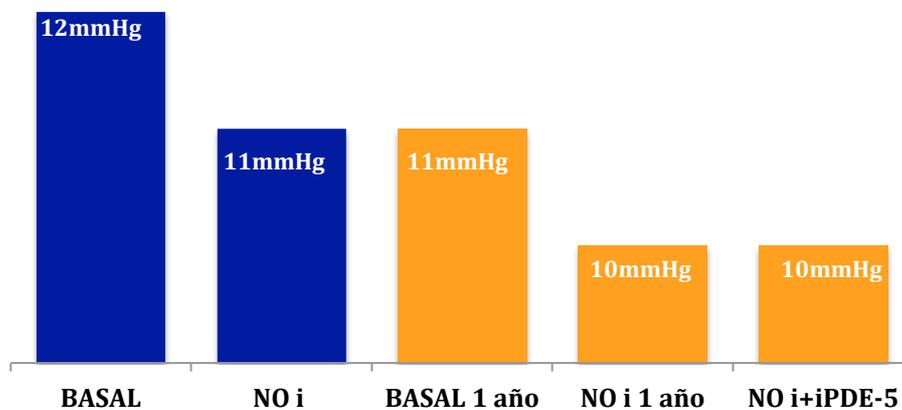


Figura 8. Variación de la PAD antes del comienzo del tratamiento con NO inhalado y un año después. Se evalúan los valores basales, tras la vasodilatación con NO inhalado y con el tratamiento final de los pacientes.

Presión Arterial Pulmonar Media

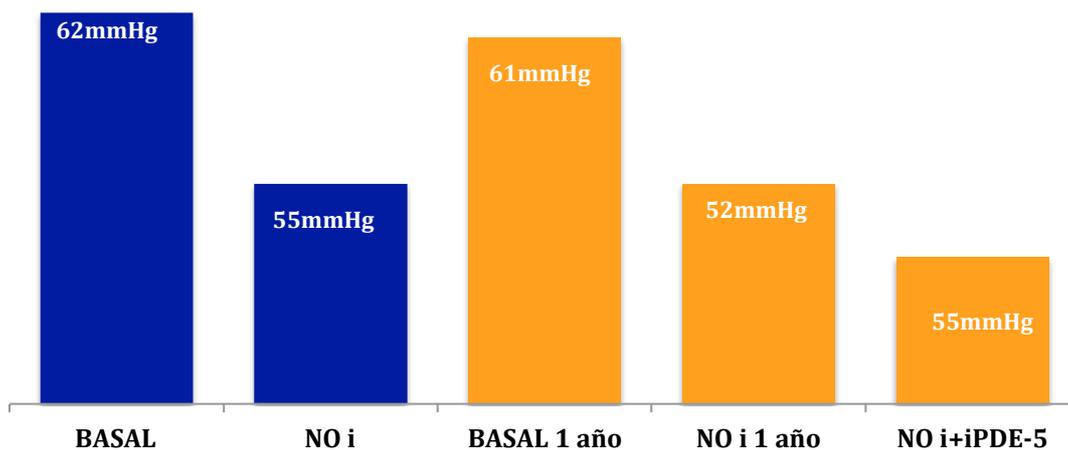


Figura 9. Variación de la PAPm entre el primer estudio realizado antes del comienzo del tratamiento con NOi y un año después. Se evalúan los valores basales, tras la vasodilatación con NO inhalado y con el tratamiento final de los pacientes.

Parámetros	IC(L/min/m ²)			RVP (dy.s/cm ⁵)		
	Bs / NO	iPDE5	Tto.Final	Bs / NO	iPDE-5	Tto. Final
3	2,3 / 2,3	-	2,3	1128 / 1079	-	1079
4	1,9 / 2,1	2,1	3	1146 / 1075	1075	633
5	2,4 / 2,6	-	2,6	1644 / 1476	-	1476
6	2,1 / 2,2	-	2,2	1400 / 1284	-	1284
7	2,7 / 2,4	2,3	2,3	1100 / 886	1043	765
8	2,2 / 2,1	2,2	2,1	581 / 500	525	525
9	2,2 / 2,5	2,5	2,6	780 / 494	483	441
10	2 / 2	2,1	2,8	1013 / 987	925	688
11	1,4 / 1,7	-	1,7	1963 / 1511	-	1511
12	2,3 / 2,4	2,4	2,4	615 / 540	520	495
13	2,3 / 2,4	2,4	2,4	888 / 737	737	695
Media ±DE*	2,2±0.3/ 2,2±0.3		2,4±0.4	1114±423/ 953±364		872±396
T. Wilcoxon		NS			p=0,003	

Tabla 13. Resultados hemodinámicos tras un año de tratamiento con NO inhalado. Se exponen los valores del IC y la RVP basales, tras vasodilatación con NO inhalado, después de vasodilatación con iPDE-5 (en los pacientes que lo requirieron) y con el tratamiento conjunto (Tto. Final). El test de Wilcoxon se realizó entre los valores basales y los valores del tratamiento final que recibieron los pacientes .

Índice Cardíaco (L/s/m²)

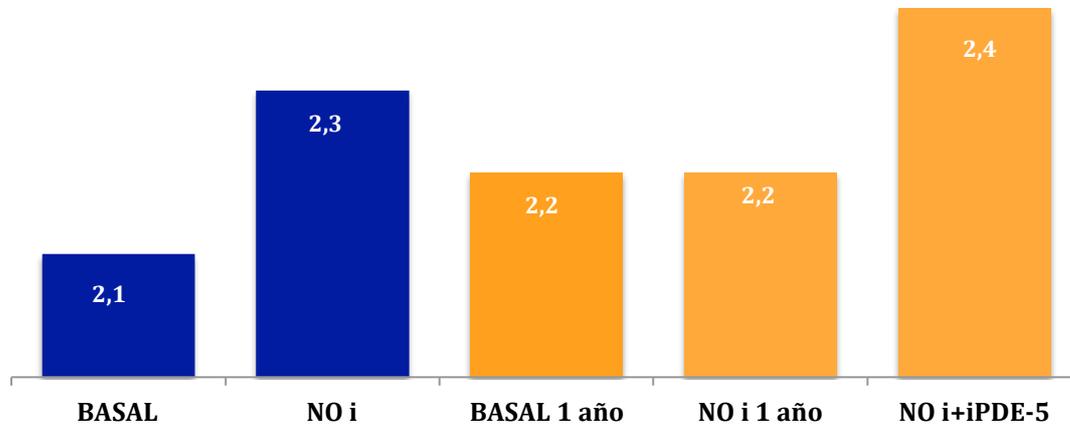


Figura 10. Variación de la IC entre el primer estudio realizado antes del comienzo del tratamiento con NO inhalado y un año después. Se evalúan los valores basales, tras la vasodilatación con NO inhalado y con el tratamiento final de los pacientes.

Resistencia Vascular Pulmonar (dy/s/cm⁵)

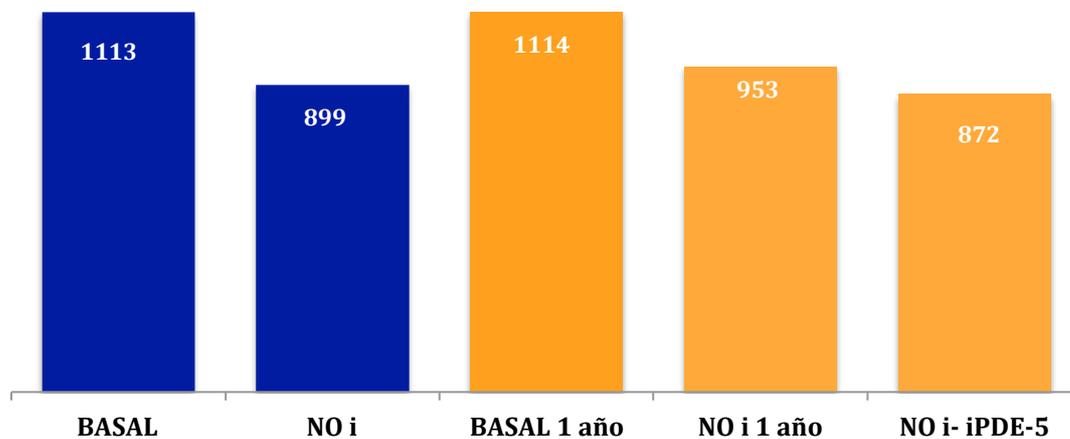


Figura 11. Variación de la RVP entre el primer estudio realizado antes del comienzo del tratamiento con NO inhalado y un año después. Se evalúan los valores basales, tras la vasodilatación con NO inhalado y con el tratamiento final de los pacientes.

Al final del primer año de tratamiento, ni las pruebas de función pulmonar ni el intercambio gaseoso reflejaron cambios significativos con respecto a las obtenidas al principio del mismo. Espirometría forzada pre//pos: CVF: 2.95 ± 1.1 L, (92 ± 13 %) // 2.96 ± 1.1 L, (93 ± 12 %); VEMS: 2.22 ± 0.85 L, (87 ± 16 %) // 2.19 ± 0.85 L (87 ± 16 %). Pletismografía pre//pos: CPT 5.2 ± 1.31 L, (94 ± 8.61 %) // 5.15 ± 1.32 L (94 ± 14 %). DLCOc/VA pre//pos: 1.47 ± 1.02 mmol/min/kPa/L, (76 ± 19 %) // 1.44 ± 0.96 mmol/min/kPa/L, (75 ± 17 %). Gasometría pre//pos: PaO₂ 57 ± 6.5 mmHg // 61 ± 6.5 mmHg; PaCO₂ 33 ± 6 mmHg // 34 ± 6 mmHg. En ningún momento se dispararon las alarmas de contaminación ambiental por NO/NO₂ y los niveles de metahemoglobina estuvieron siempre por debajo del 2%.

5.6) Evolución de los pacientes con óxido nítrico inhalado a los cinco años

El NOi fue administrado como monoterapia una media de 11 ± 6 meses (tabla 14). Durante el seguimiento a los 5 años, todos los pacientes experimentaron empeoramiento. La distribución y el número de los eventos sugestivos de empeoramiento sucedidos al año, y entre uno y cinco años (necesidad de asociación de nuevos fármacos, hospitalización, disminución en la capacidad de ejercicio, fallecimiento y trasplante) se describen en la figura 12. Con el paso del tiempo fueron necesarias más asociaciones farmacológicas y hospitalizaciones para controlar los episodios de deterioro de los pacientes, no obstante a pesar de estas medidas algunos fallecieron.

En relación a la asociación con otros fármacos vasodilatadores pulmonares, el primer fármaco prescrito fue un iPDE-5. El NOi en monoterapia o en combinación secuencial con un iPDE-5 fue administrado en estos pacientes una media de casi 4 años (32 ± 18 meses) (tabla 12). Con posterioridad, se fueron añadiendo otros fármacos (tabla 12 y figura 13), siendo el primero un ARE y el siguiente una PC inhalada. El tiempo medio de tratamiento de NOi, en monoterapia o combinación, en estos 5 años fue 44 ± 21 meses (tabla 12).

Entre las causas más frecuentes de exitus estuvieron el fallo VD refractario y la muerte súbita (figura 14). Por último, la supervivencia de nuestros pacientes con HAP e HPTEC tratados con NOi en monoterapia o combinación a 1, 3 y 5 años fue del 92%, 75% y 50%, respectivamente significativamente mejor que la calculada en base a datos hemodinámicos con la ecuación del *National Institute of Health* (NIH) (figura 15).

Paciente	Diagnóstico	WHO Inicio	NOi (meses)	+IPDE5 (meses)	+ARE (meses)	+PC (meses)	NOi + Otros (meses)	WHO Final
1	HAPD-T	IV	4	5	No	No	9	TP
2	HPTEC	IV	4	4	No	No	8	E
3	HAPI	IV	22	3	No	No	25	E
4	HAPCC	IV	10	27	No	22	49	E
5	HAPI	IV	18	42	No	No	60	III
6	HAPD-T	III	18	42	No	No	60	II
7	HAPI	IV	10	32	8	10	60	III
8	HPTEC	III	8	38	No	No	46	E
9	HAPI	IV	10	31	No	No	41	E
10	HPTEC	IV	11	21	No	No	32	E
11	HPTEC	IV	14	13	33		60	III
12	HPTEC	IV	9	6	6	42	60	IV
13	HAPEC	IV	6	3	49	No	60	IV
Mean±DE			11±6	32±18			44±21	

Tabla 14. Evolución posterior al año de los pacientes que iniciaron NO inhalado, con la escalada terapéutica posterior por empeoramiento clínico y el tiempo acumulado con NOi a medida que se asocian otros tratamientos. E: exitus. TP: trasplante pulmonar

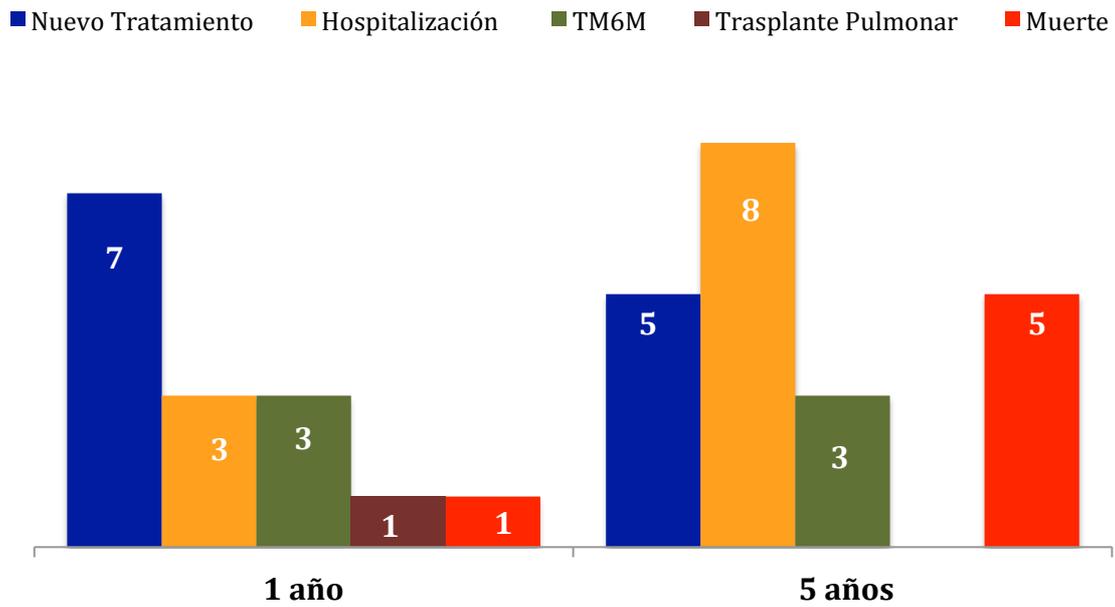


Figura 12. Distribución de los eventos de empeoramiento en el transcurso del primer año y entre este y los cinco años.

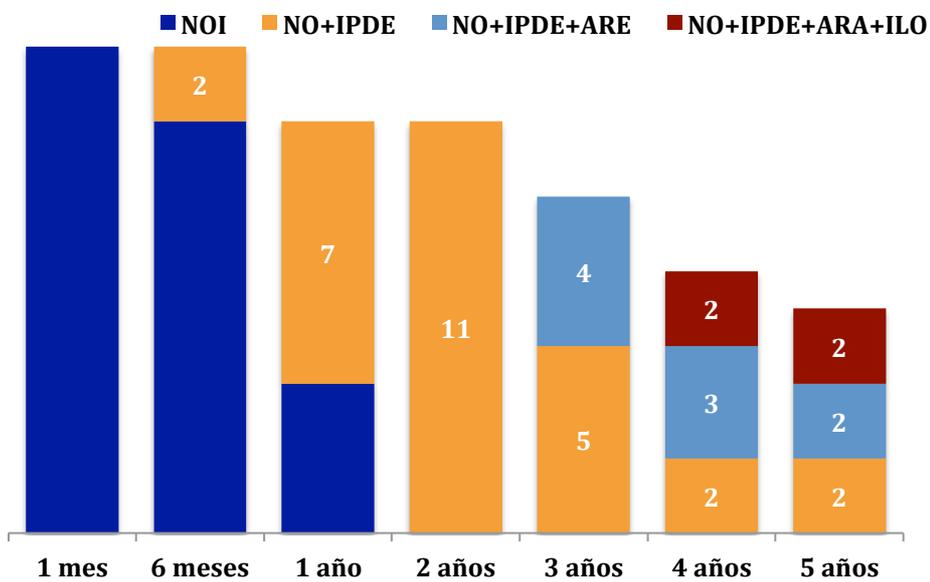


Figura 13. Evolución en el tiempo de la monoterapia con NO inhalado, la doble combinación secuencial con los iPDE-5 y de otras combinaciones posteriores.

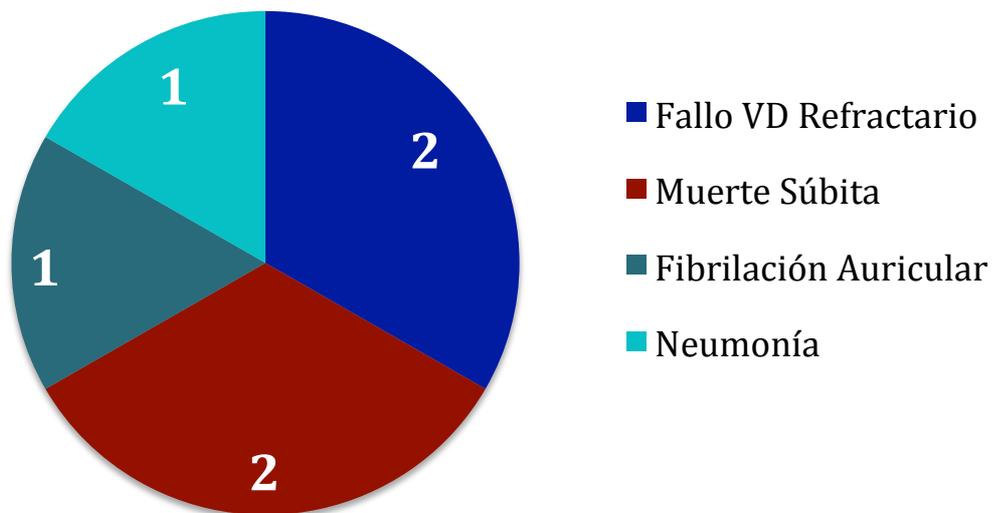


Figura 14. Causas y desencadenantes de fallecimiento

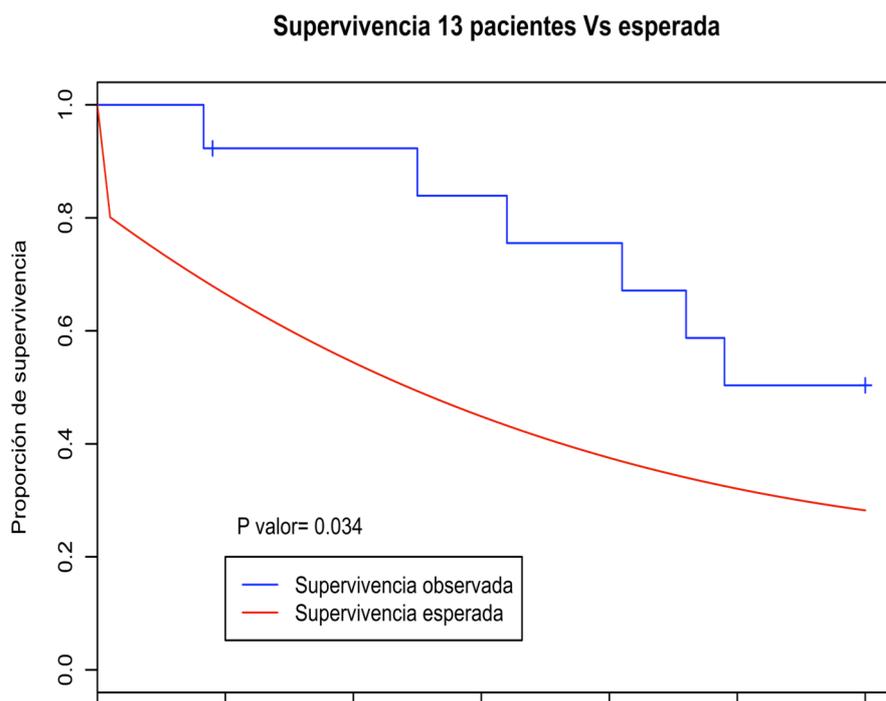


Figura 15 Supervivencia observada de la serie de pacientes tratados con óxido nítrico comparada con la esperada según la ecuación del NIH, según el análisis de Kaplan-Meier.



DISCUSIÓN

6.1) Introducción

El NOi es un vasodilatador selectivo pulmonar que ha sido aprobado en el tratamiento de la HPPRN,^{146,147} en el perioperatorio de la cirugía cardíaca¹⁵⁷ (fallo cardíaco derecho e hipoxemia) y como agente vasodilatador, en el TAVP de la HAP.^{59,143}

En este estudio retrospectivo se revisan los resultados del protocolo de uso compasivo de NOi, de la Unidad Multidisciplinar de Circulación Pulmonar del Hospital General Universitario de Gran Canaria “Dr Negrín”, para el tratamiento de la HAP e HPTEC grave.

Uno de los objetivos principales de este protocolo era garantizar la seguridad del fármaco y de su sistema de dispensación, tanto en su uso hospitalario como domiciliario. En este sentido, destacamos la baja incidencia de complicaciones encontradas tales como el rebote de HP tras la supresión brusca del fármaco, la contaminación ambiental, la metahemoglobinemia y la citotoxicidad por radicales oxidativos. El estrecho seguimiento de los pacientes permitió que estas potenciales complicaciones fueran descartadas o detectadas antes del inicio del tratamiento domiciliario con NOi.

En la actualidad, este estudio representa la mayor serie hasta ahora descrita de pacientes tratados con NOi a corto y largo plazo. Además, nunca se había comunicado un tiempo tan largo de tratamiento con NOi. Durante ese periodo se combinó con éxito el NOi con otros fármacos, especialmente con los iPDE-5. En este sentido, destacamos el papel de los iPDE-5 como terapia de rescate del NOi en los casos de empeoramiento clínico.

En la misma línea que otras series publicadas, se confirma que el NOi mejora la capacidad funcional, en términos de síntomas y tolerancia al ejercicio, y la hemodinámica. En el seguimiento a más largo plazo, y en combinación principalmente con los iPDE-5, posiblemente enlentece la progresión de la enfermedad y, contribuye a incrementar tanto la supervivencia como la calidad de vida relacionada con la salud.

6.2) Pacientes con hipertensión arterial pulmonar

Las variables de los 22 pacientes con HAP y de los 11 con HPTEC que siguieron el protocolo de NOi fueron recogidas de la base de datos de la Unidad de Multidisciplinar de Circulación Pulmonar del Hospital “Dr Negrín”. En el periodo de tiempo en el que transcurre el estudio estaban registrados un total de 71 casos con HAP e HPTEC.

Los pacientes de esta serie también forman parte del REHAP³². Según este registro, la prevalencia de HAP en España es de 16 casos por millón de habitantes y la incidencia de 3,7 por millón de habitantes y año. Por otra parte otros registros nacionales establecen una prevalencia entre 15-60 casos por millón de habitantes y una incidencia entre 3-10 casos por millón de habitantes y año⁵. Por tanto, parece que en los últimos años existe un aumento en los diagnósticos, en especial en pacientes más mayores, siendo la edad media en la mayoría de los registros de 50-65 años. Por otro lado, en la actualidad, la predominancia femenina existente en los registros podría no estar tan presente en los pacientes con más edad.

Las características demográficas y la distribución por subgrupos de los pacientes con HAP de esta serie guardan relación con estos registros^{32,5}. En este grupo de 21

pacientes con HAP observamos una edad media de 53 ± 4 años y una predominancia femenina (62%). Por otro lado, la distribución por subgrupos de HAP sigue el patrón de la mayoría de los registros publicados^{92,94}, existiendo un predominio de pacientes con HAPI e HAPD-T, seguido de HAPEC e HAPCC, por este orden.

El análisis de las características clínicas (clase funcional, capacidad de ejercicio y hemodinámica) del grupo de pacientes con HAP, en relación a la mayoría de los registros^{32,4}, parece indicar una mayor gravedad y riesgo de morbilidad y mortalidad en este grupo. De hecho los pacientes del estudio se presentaban en clases funcionales más avanzadas (CF-WHO IV 43%), con más baja tolerancia al esfuerzo (255 ± 43 metros) y con un importante deterioro de la función VD (Nt-proBNP 1653 ± 444 pgr/ml y PAD 11 ± 1 mmHg). Estas características nos indicarían que los pacientes seleccionados como candidatos para recibir NOi eran los más grave de nuestra Unidad.

En el subgrupo de 8 pacientes con HAP seleccionados para recibir NOi domiciliario, la gravedad y el riesgo de deterioro clínico era todavía mayor. Las características de estos enfermos se asemejaban más a las descritas en series de pacientes tratados con epoprostenol a largo plazo^{92,93,187-188}. Aún así, nuestros pacientes eran mayores, estaban en clases funcionales más avanzadas y recorrían menos metros en el test de la marcha.

Los casos publicados con HAPI, tratados con epoprostenol a largo plazo, no describen la comorbilidad de los pacientes, factor importante, cuando se valora morbilidad y mortalidad¹⁸⁹. En nuestra serie, se registraron las comorbilidades de los 8 pacientes con HAP que fueron tratados a largo plazo con NOi. Las principales condiciones asociadas (hipertensión sistémica, hipotiroidismo y EPOC) guardan relación con las establecidas en la

mayoría de los registros de pacientes con HAP¹⁸⁹. En general, en nuestra serie, las comorbilidades estuvieron bien controladas y pensamos que no fueron relevantes para el resultado final del estudio.

6.3) Pacientes con hipertensión pulmonar tromboembólica crónica

Las características demográficas de nuestros pacientes con HPTEC también guardan relación con los datos del REHAP³² (HPTEC operables y no operables) y del registro internacional (HPTEC no operables)³⁵. De esta forma, la edad media 66 ± 5 años, es similar al grupo de pacientes no operados del registro internacional y el REHAP. Con respecto al género, el predominio es de varones, tanto en nuestra serie como en el registro internacional. En cuanto a las características clínicas y en relación a estos mismos registros, destacamos nuestro alto número de pacientes en clase WHO IV, 58%, la gran limitación al esfuerzo (TM6M 273 ± 36 metros), y la presencia de una hemodinámica más deteriorada según variables como IC, PAD y RVP.

El grupo de cinco pacientes con HPTEC que finalmente recibió NOi a largo plazo, destacaba por una situación clínica más deteriorada que la del resto del grupo. Esta situación estaba más en consonancia con la descrita en los pacientes con HPTEC que recibieron epoprostenol a largo plazo¹⁹⁰. No obstante, los enfermos presentaban una edad de 72 ± 2 años, CF-WHO IV (cuatro de los cinco), 180 ± 45 metros en el TM6M y variables hemodinámicas que indicaban disfunción grave del VD. Además, como era de esperar por su edad, también sobresalían por su comorbilidad, mayor que la de los pacientes con HAP.

6.4) Seguridad del tratamiento con óxido nítrico inhalado

El NOi es un vasodilatador pulmonar potente, que ha demostrado su utilidad en varios ámbitos clínicos. Sin embargo, este fármaco no está exento de potenciales complicaciones, algunas de ellas graves. Debido a su alta reactividad tanto el NO con el NO₂ se catalogan como gases ambientales tóxicos, por este motivo en el estudio pusimos atención especial a la seguridad de su administración. Entre las medidas que se llevaron a cabo destacamos el bloqueo del selector de flujo de NO que evitaba su manipulación accidental, y las alarmas ambientales de NO y NO₂. Por otro lado, vigilamos de forma periódica en cada paciente la función pulmonar de forma completa. Antes de iniciar el tratamiento domiciliario descartamos la presencia de rebote hipertensivo pulmonar por cese súbito accidental de la inhalación de NO. Por último, debido a que la metahemoglobina puede afectar negativamente la oxigenación analizamos repetidamente sus niveles.

6.4.a) Contaminación ambiental por óxido nítrico y dióxido de nitrógeno

Las normas que regulan la administración de NOi sugieren que la concentración de NO y NO₂ ambiental no debe exceder de 25 y 2 ppm respectivamente¹²⁵. En este sentido la contaminación ambiental por NO y NO₂ encontrada durante el tratamiento con NOi tanto en las series publicadas de pacientes con HAP¹⁷³⁻¹⁷⁶ como los EA de niños con HPPRN^{147,149} ha sido despreciable. Por este motivo, el uso de monitorización ambiental y equipos de absorción de NO en el ámbito clínico es raramente necesario¹²². No obstante en nuestro protocolo, en aras de la seguridad de los pacientes y sus familias, se colocaron alarmas

quimioluminiscentes de NO y NO₂ en los domicilios. Estas alarmas no detectaron en ningún momento del tratamiento niveles elevados de estos gases. Una de las explicaciones de este hecho habría que buscarla en el escaso flujo de NO liberado por los sistemas pulsados, lo cual además de evitar la contaminación ambiental contribuye a ahorrar gas.

6.4.b) Citotoxicidad por óxido nítrico y dióxido de nitrógeno

La citotoxicidad es uno de los problemas teóricos asociados a la inhalación NO y sus derivados oxidados como el NO₂. Ambas moléculas pueden ser directamente tóxicas para el tejido epitelial bronquiolo-alveolar y endotelial. De hecho, una exposición a concentraciones bajas de NO₂ (< 1,5 ppm), puede incrementar la reactividad de la vía aérea¹²⁶ y alterar la composición y el metabolismo del surfactante alveolar (NO₂ < 5 ppm)¹⁹⁴. Sin embargo, el efecto toxicológico más grave del NO_i, en los casos de inhalación de concentraciones muy altas (500-1000 ppm), es el edema pulmonar¹²⁷. En la misma línea, se ha observado el desarrollo de fibrosis intersticial pulmonar en el seguimiento evolutivo de 5 especies distintas de animales tras una exposición aguda a NO₂¹⁹². Para evitar estas potenciales complicaciones se previene la oxidación de NO a NO₂ almacenándolo en combinación con nitrógeno y evitando su mezcla con O₂ hasta el momento de su administración.

Aunque los niveles de NO₂ deben mantenerse siempre < 5 ppm^{128,129}, lo cierto es que estas concentraciones no son fáciles de alcanzar. Un estudio de simulación con un modelo pulmonar, usando los ventiladores disponibles comercialmente, describió como la producción de NO₂ durante la inhalación de 20 ppm de NO era mínima (< 0,7 ppm), incluso empleando concentraciones de oxígeno del 95%¹²⁵. Además, trabajos realizados en

animales indican que la inhalación de < 40 ppm durante más de 6 meses apenas produce toxicidad pulmonar¹⁹³. En los EA con NOi realizados hasta la fecha, con concentraciones de NO de < 80 ppm, no se han constatado elevaciones significativas de NO₂, ni evidencia clínica de toxicidad por NO₂^{147,149}. Tampoco en los sistemas de liberación de NOi tanto continuos (mascarilla facial) como pulsados (cánulas nasales) se han descrito elevaciones significativas en el NO₂ inhalado ni en el NO/NO₂ exhalado^{124,174}.

Desde un punto de vista clínico en las series publicadas de pacientes tratados a largo plazo con NOi^{124,173} no se registraron problemas respiratorios que hicieran pensar en citotoxicidad por este fármaco. De la misma forma en este estudio, parcialmente publicado¹⁸⁰, de 13 pacientes con HAP e HPTEC en tratamiento con NOi pulsado, no se constataron síntomas respiratorios ni cambios significativos en la exploración pulmonar respiratoria completa (espirometría, pletismografía y DLCO). Destacamos la seguridad de la combinación de NOi con O₂ gracias a las cánulas de doble luz, sistema que impedía la mezcla previa de los gases. Por último, tanto en un paciente de esta serie con HAPD-T (8 meses de tratamiento)¹⁸⁰ como en otro publicado en 1996 con HAPI (2 meses de tratamiento)¹⁷⁷, en los que el NOi fue utilizado como puente al trasplante pulmonar, no se encontraron alteraciones histológicas en el pulmón explantado que hicieran sugerir toxicidad por el NOi.

6.4.c) Metahemoglobinemia

La combinación del NOi con la hemoglobina para formar metahemoglobina, es el mecanismo responsable de la selectividad vascular pulmonar de este fármaco. La metahemoglobina se genera en una reacción que depende de la concentración y el tiempo

de exposición al NO. Un nivel elevado de metahemoglobinemia produce hipoxia tisular debido a que desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. La cianosis aparece a partir de un nivel de metahemoglobina del 15-20%, y los síntomas clínicos de hipoxia cuando estos niveles superan el 30 %. La metahemoglobina vuelve a hemoglobina gracias a la acción de la enzima metahemoglobina reductasa. En un estudio en adultos sanos, Young et al, reportaron cómo los niveles máximos de metahemoglobina se alcanzaban entre las 3-5 horas del comienzo de la inhalación, siguiendo tanto su incremento como su aclaramiento una cinética de primer orden¹⁹⁴. La metahemoglobinemia, por tanto se produce, cuando la cinética de la reacción catalizada por la metahemoglobin reductasa es tal, que la ratio de formación excede a la de eliminación. Sin embargo, a las dosis habituales, la metahemoglobinemia será pequeña y aceptable, por lo que el riesgo de ésta es asumible.

Los niveles de metahemoglobinemia de la mayoría de los EA con pacientes tratados con < 100 ppm de NOi, han resultado insignificantes^{147,195}. De la misma forma, en ningún momento de este estudio nuestros pacientes elevaron de forma significativa los niveles de metahemoglobinemia.

Se han comunicado casos de elevaciones puntuales de metahemoglobinemia del 5% en pacientes tratados con 20 ppm, siendo muy pocos los casos de elevaciones superiores, normalmente asociadas a concentraciones de NOi > 40 ppm¹⁹⁶. Por tanto, es conveniente aplicar un protocolo que tenga en cuenta esta posible complicación, poniendo especial hincapié en la aparición de cianosis.

6.4.d) Rebote hipertensivo tras tratamiento con NO inhalado

La retirada brusca del NOi en algunos pacientes da lugar a una crisis de HP con hipotensión sistémica e hipoxemia grave que obliga a reiniciar rápidamente este tratamiento¹³². Este rebote de HP es bien conocido, y ha sido documentado en la HPPRN^{132,133}, en el SDRA¹⁹⁷, en el postoperatorio de cirugía cardíaca (trasplante cardíaco, cirugía de cardiopatía congénita en niños y cirugía de estenosis mitral y/o aórtica en adultos)^{137,198,199} y en el trasplante pulmonar²⁰⁰. Por lo tanto, son muy variadas y graves las patologías en las que aparece este fenómeno, pudiendo observarse en un contexto tanto agudo como crónico agudizado.

La crisis de HP por retirada súbita del NOi sólo ha sido descrita en un caso de HAP (HAPI grave), en una paciente en situación clínica y hemodinámica crítica. En este caso, la falta de respuesta al epoprostenol, hizo que la paciente precisara iniciar NOi como puente para el trasplante pulmonar. Una vez estabilizada la situación, los intentos de retirada del NOi fueron seguidos de síncope, desaturación arterial de oxígeno, hipotensión sistémica y taquicardia, por lo que precisó continuar con el fármaco hasta ser finalmente trasplantada.

En pacientes con HPTEC no ha sido descrito el rebote de hipertensivo por retirada brusca de NOi, ni siquiera en el postoperatorio de una endarterectomía.

Nuestro estudio es el primero que aborda el problema del rebote hipertensivo por NOi en pacientes adultos con HAP e HPTEC graves y estables; observamos como este fenómeno es probablemente menos frecuente que en las otras patologías ya mencionadas.

Aunque la mitad de los pacientes con HPPRN o SDRA tratados con NOi, a los 30 minutos de su retirada, experimentan alguna alteración en la hemodinámica u oxigenación como un incremento en la PAPm (en algunos casos > 20%), o una reducción en el GC

(incluso más de 10%) y/o la oxigenación ($\text{PaO}_2 > 5\%$)^{197,201}, pensamos que estas no son las alteraciones que definen este fenómeno. Lo que realmente define a estas crisis de HP, es la necesidad de reinstaurar prontamente el NO (1-10 minutos de su retirada), por inestabilidad hemodinámica (hipotensión sistémica, acidosis metabólica, alteración de la perfusión periférica) e hipoxia grave. Esto hace que el porcentaje de pacientes que sufre este fenómeno sea más bajo. En nuestra serie, en el test corto de supresión brusca de NOi, también encontramos alteraciones hemodinámicas similares a las descritas en un 12% de los pacientes; sin embargo, el rebote hipertensivo como tal solo afectó a un paciente.

El porcentaje de pacientes que experimenta este rebote depende de la etiología de la HP. De esta forma, se ha descrito este fenómeno en el 28% de los niños con HPPRN²⁰¹, 37% de los niños tras cirugía cardiaca congénita²⁰², 37% de adultos con SDRA¹⁹⁷, y según los resultados de nuestro estudio el 5% de los adultos con HAP grave y estable. De entre estas patologías, este fenómeno parece mucho más probable y grave en aquellas con HP aguda (neonatos con HPPRN, pacientes de alto riesgo quirúrgico cardiopulmonar y SDRA) que crónica como HAP, HPTEC o HP asociada EPOC¹⁷⁰.

El tiempo de exposición al NOi y la concentración a partir de la cual aparece el rebote hipertensivo son desconocidos, pero importantes para la aparición de estas crisis. En un estudio con HAPCC, se describió como el 28% incrementaban $> 10\%$ de la resistencia pulmonar total, tras la retirada de NOi después de los 5 minutos de exposición del TAVP²⁰³. Los artículos publicados sobre el rebote hipertensivo relatan estas crisis tras más de 10 horas de tratamiento, con dosis que varían entre 10-80 ppm^{133,197}. En nuestro estudio, pudimos apreciar como el escaso tiempo que duraba el test corto de retirada brusca del NOi, (2 horas) no era suficiente para que se desarrollaran alteraciones clínicas sugestivas de

rebote hipertensivo. Esta circunstancia fue solventada en una segunda fase, en el test largo (3 días) de supresión de NOi, en el que los pacientes fueron expuestos mucho más tiempo al fármaco, a la dosis mínima efectiva titulada durante el CAP. El resultado de este último test detectó al único paciente de nuestra serie con rebote hipertensivo pulmonar.

La identificación de los pacientes susceptibles a este fenómeno es de especial interés. Un análisis de regresión logística en pacientes con SDRA encontró que, la edad avanzada, el fallo orgánico multisistema, y la elevación de la PAS junto con, la mejora de la relación presión pulmonar / flujo pulmonar al iniciar el NOi, eran factores independientes asociados al rebote hipertensivo¹⁹⁷. Los pacientes que sufrieron este fenómeno también tenían un IC más bajo y una diferencia arterio-venosa de O₂ más alta¹⁹⁷. En nuestro estudio, el análisis individualizado de los datos, detectó alteraciones hemodinámicas similares a estas últimas en algunos de nuestros pacientes, uno de ellos fue el que presentó el rebote hipertensivo.

En el perfil hemodinámico del paciente que sufrió este fenómeno encontramos una mayor variación, tras la suspensión del fármaco, en el IC y la RVP que en la PAPm. Esta respuesta vascular, probablemente se deba a la limitada vasoreactividad de los pacientes con HAP e HPTEC graves, debido a la presencia de un remodelamiento en los pequeños vasos pulmonares. En la HPPRN^{132,133}, encontramos una variación mucho mayor de la PAPm, debido a que se trata de un proceso más agudo en el que no existen estas alteraciones histológicas.

Continuando con el perfil hemodinámico, este paciente presentaba dos factores que consideramos claves para el desarrollo de este cuadro, por un lado una importante vasoreactividad al NO y por otro una función VD deteriorada. De esta forma, cualquier

variación en la postcarga no podía ser compensada por un VD disfuncionante. Un dato interesante, en línea con esta claudicación, es que de los cuatro pacientes, en tres hubo un incremento de la PAD $\geq 15\%$ con la retirada del NOi, siendo uno de ellos el paciente en cuestión.

Una posible explicación del origen de esta grave disfunción VD podría encontrarse en la presencia de isquemia VD¹⁹⁷. En base a esta sospecha, en nuestro enfermeo se realizó una coronariografía que descartó la existencia de obstrucción coronaria. No obstante, en ausencia de enfermedad arterial coronaria, un incremento agudo en la RVP podría provocar tal dilatación del VD que incrementara la tensión de su pared y disminuyera la presión de perfusión de la circulación coronaria, ocasionando así isquemia subendocárdica y más disfunción VD¹⁹⁷.

Dada las características fisiopatológicas de la HPTEC, en las que confluye una obstrucción del árbol vascular por trombos organizados no resueltos, y una arteriopatía de pequeño vaso en las áreas no ocluidas, se podría esperar una respuesta clínica y hemodinámica distinta, en lo que respecta a vasodilatación aguda y a crisis hipertensiva por retirada del NOi. Con respecto a la primera cuestión, estudios realizados en pacientes con HAP e HPTEC, indican la presencia de un grado de vasoreactividad y un porcentaje de pacientes seleccionados como positivos, similar en ambas patologías²⁰⁴⁻²⁰⁶. En relación a la segunda cuestión, no se ha descrito la presencia de rebote hipertensivo por NOi en HPTEC, ni en los pacientes tratados tras una endarterectomía pulmonar, ni en los pacientes no operables, que en nuestro estudio recibieron este fármaco¹⁸⁰. En nuestra serie, entre los pacientes con sospecha hemodinámica de rebote hipertensivo, destacó un caso con HPTEC

no operable. Este paciente presentaba una baja capacidad funcional y una hemodinámica basal con datos de deterioro de la función VD (PAD 12 mmHg e IC 1,5 L/min/m²). Durante el test corto de supresión brusca presentó un perfil hemodinámico similar al paciente con HAP y rebote hipertensivo, pero a diferencia de este solo había presentado un ligero grado de vasodilatación en el TAVP.

Entre las causas bioquímicas que generan la crisis de rebote hipertensivo por NOi se ha sugerido la regulación negativa de la actividad endógena de la NOS y la elevación de los niveles de endotelina-1.²⁰⁷ En este sentido un estudio realizado en un modelo animal de circulación pulmonar mostró como el NOi producía un incremento de los niveles de endotelina-1 y una disminución de los niveles de actividad de la NOS. Sin embargo, otro estudio también en un modelo animal de HP describió como el tratamiento durante 24 horas con NOi, elevaba los niveles de endotelina-1, sin que variara la actividad de la NOS²⁰⁸. Además, también constató una disminución de los niveles de la GCs, manteniendo los niveles de PDE-5. Estas alteraciones disminuyeron la concentración de GMPc responsable última del incremento agudo en las RVP de los animales tras la supresión brusca de NOi.

En un estudio prospectivo realizado en pacientes adultos y pediátricos con HAPCC tratados con NOi, (2-60 ppm) durante un periodo de tiempo variable (23-188 horas), se objetivaron elevaciones significativas (> 100%) de los niveles previos de endotelina -1. Estos niveles disminuyeron hasta aproximadamente el 50% a las 24 horas de la supresión del NOi, por lo que este mediador podría tener un rol como vasoconstrictor en el rebote de hipertensión pulmonar¹³⁶.

En otros trabajos, el mecanismo primario del rebote hipertensivo se ha relacionado con la rápida degradación del GMPc intracelular del músculo liso por PDE locales. De

hecho, una aproximación inicial se focalizó en el uso de dipiridamol, un iPDE-5, como método para reducir este rebote hipertensivo. Ivy et al fueron los primeros en demostrar este concepto en un estudio prospectivo de 23 niños tratados con NOi, después de la cirugía por enfermedad cardíaca congénita en los que utilizó dipiridamol para su retirada¹³⁷. Estudios posteriores examinaron el rol del sildenafil, otro PDE-5i, mostrando que su introducción previa a la retirada del NOi, facilitaba su supresión, previniendo o suprimiendo el rebote HP en niños tras cirugía cardíaca congénita, HPPRN e HP asociada a otras condiciones^{201,202}.

En resumen, antes de comenzar un tratamiento con NOi, es necesario conocer bien la existencia de esta posible y grave complicación, así como, las características del paciente, que hacen más o menos probable no sólo su existencia sino su gravedad.

En nuestra serie de pacientes con HAP e HPTEC, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, fue necesario hacer un test largo de supresión brusca, en el ámbito de la Unidad de Cuidados Intermedios Respiratorios (UCRI), para descartar la posibilidad de rebote hipertensivo. Una vez descartado la existencia del rebote hipertensivo, y ya el paciente en el domicilio, tampoco se registró ningún suceso sugestivo de este fenómeno^{124,173,175}. La asociación de un iPDE-5 a los pacientes que en su evolución experimentaron empeoramiento clínico, creemos que aportó el beneficio de protegerlos de un rebote hipertensivo.

La ausencia de rebote hipertensivo en los pacientes tratados con NOi abre la puerta al uso intermitente de este fármaco, tal y como sucede con la oxigenoterapia domiciliaria²⁰⁹. Por último, en la HAP existen tratamientos intermitentes como el iloprost que han demostrado su eficacia, por lo que el NOi podría tener este tipo de administración

y evitar así parte de las limitaciones que producen su sistema de dispensación.

6.5) Eficacia del tratamiento a corto plazo con óxido nítrico inhalado

En este apartado, discutimos los resultados del tratamiento a corto plazo (al menos de tres días) con NOi de 33 pacientes diagnosticados de HP grave, 21 con HAP y 12 con HPTEC. Aunque el objetivo principal era descartar el rebote hipertensivo, esta fase sirvió para la valorar la eficacia clínica de un tratamiento a corto plazo con NOi en ambas condiciones clínicas. Dada las escasas diferencias entre las características demográficas, funcionales y hemodinámicas entre ambos grupos (HAP e HPTEC), decidimos valorar los resultados de esta fase de manera conjunta.

En nuestro estudio, en un intervalo de tres días, el NOi pulsado dio lugar a cambios significativos en los síntomas medidos mediante la escala de Borg, los metros recorridos en TM6M y los niveles de NT-proBNP. Es importante resaltar no sólo estos cambios sino la rapidez con que se producen. De hecho, el NOi es el fármaco indicado en el TAVP porque genera una rápida y completa vasodilatación a los 10 minutos de comenzar su inhalación⁴⁰. Por el contrario la mayoría de los tratamientos aprobados para la HAP necesitan un tiempo para actuar, por ejemplo el epoprostenol precisa de una titulación lenta y en los pacientes más graves soporte con catacolaminas⁴². Esta característica implica que una de las utilidades más frecuentes y reconocidas del NOi en adultos, sea la HP aguda con deterioro o fallo VD, en especial en un contexto periquirúrgico. De hecho, el NOi, ha sido usado con éxito en enfermos con compromiso hemodinámico debido a HP aguda grave ó agudización

de una HP crónica, aunque con datos de limitada calidad^{151,152,155-160}. En este contexto, el NOi mejora rápidamente los parámetros hemodinámicos, mientras el proceso que ha provocado la HP aguda y el fallo VD es revertido. Además, en situaciones de agudización de una HP crónica, el NOi es utilizado hasta que el tratamiento vasodilatador crónico específico empieza a actuar. Teniendo en cuenta todo esto y concretando, entre las situaciones candidatas al uso de NOi encontraríamos el deterioro de una HAP por otra enfermedad aguda (sepsis, arritmia, etc)¹⁵¹, la HP que sigue a un trasplante pulmonar¹⁵⁵, la HP que se añade en el recambio valvular mitral a una HP crónica preexistente¹⁵⁷, la HP que provoca un síndrome agudo del VD¹⁵² en el contexto de un embolismo pulmonar (situación que hace disminuir el volumen telediastólico ventricular izquierdo y causar hipotensión) y la HP asociada a situaciones de hipoxemia en el SDRA, en el que el NOi disminuye la presión pulmonar y aumenta la oxigenación, aunque sin mejorar la supervivencia¹⁵².

6.6) Eficacia del tratamiento a largo plazo con óxido nítrico inhalado

En este apartado discutimos los resultados del tratamiento a largo plazo (más de un año) con NOi de 13 pacientes diagnosticados de HP grave, ocho con HAP y cinco con HPTEC. Inicialmente, en los primeros 6 meses, la evolución fue favorable desde el punto de vista clínico, a nivel de CF-WHO, capacidad de esfuerzo (test de la marcha de los 6 minutos) y marcadores biológicos (Nt-proBNP). No obstante, con posterioridad entre los 6 meses y el año, 9 pacientes requirieron de la asociación de un iPDE-5 (dipiridamol o sildenafil) por empeoramiento clínico. A pesar de esta asociación, uno de los pacientes

con HPTEC no operable, con comorbilidad asociada (EPOC leve, dislipemia e insuficiencia renal ligera) y en una situación basal previa al inicio del NOi de alto riesgo falleció a los 9 meses por fallo cardíaco derecho refractario. Otro paciente, previamente en lista de espera para el trasplante pulmonar también requirió de la asociación con un iPDE-5, siendo finalmente trasplantado con éxito a los 8 meses de comenzar el NOi. Tras un año del inicio del NOi, los restantes 11 pacientes mantenían la mejora conseguida en el primer mes en los parámetros clínicos, y un segundo cateterismo cardíaco mostró la persistencia del beneficio hemodinámico.

El planteamiento inicial del tratamiento con NOi pulsado era el de servir de alternativa eficaz al epoprostenol, dada la escasa disponibilidad de tratamientos efectivos para la HAP en esos momentos, y los limitados recursos asistenciales para la dispensación de PC parenterales.

Entre las ventajas que aporta el NOi con respecto a la prostaciclina endovenosa, está la selectividad vascular pulmonar y la optimización de las relaciones de V/Q. Esta optimización es aún mayor con la dispensación de NO mediante un sistema liberación pulsado. Esto es debido a que los bolos de NO generados al comienzo de la inspiración tienden a llenar preferentemente las unidades pulmonares más aireadas¹²¹. Además, este dispositivo limita el volumen de NO liberado al aire ambiente, lo que disminuye el consumo de gas y la producción de N₂.

En relación a su vía de administración, el NOi no presenta las peligrosas complicaciones del epoprostenol, derivadas de la manipulación de un catéter venoso central durante largos periodos de tiempo. Entre estas complicaciones, potencialmente mortales, están la sepsis por catéter, la embolización paradójica y la presencia de rebote hipertensivo

pulmonar por mal funcionamiento de la bomba de infusión, obstrucción o pérdida del catéter⁴². Por el contrario, el NOi, una vez adiestrado el paciente, tal y como se refleja en nuestra serie y en otras publicadas^{124,173,175,176,180}, se manejó ambulatoriamente sin complicaciones (enfermedad respiratoria, metahemoglobinemia o rebote hipertensivo) sobre todo en aquellos pacientes que utilizaban la oxigenoterapia continua domiciliaria.

Entre los fundamentos teóricos que avalan el uso del NOi en la HAP figuran algunos estudios que indican que existe una liberación reducida de NO endotelial. En este sentido, ensayos no controlados han encontrado una disminución en la expresión de la NOS 3 en el endotelio de las arteriolas pulmonares¹⁷². Por lo tanto, la demostración del déficit de esta enzima en determinados pacientes, abriría la puerta a la administración de NOi a largo plazo como terapia de reemplazo.

En la actualidad, la utilidad clínica del NOi en la HP está limitada al screening de los pacientes subsidiarios de ser tratados con BCC y al tratamiento, de la HPPRN y la disfunción VD que, en ocasiones, complica la cirugía cardíaca. No obstante, el NOi también se ha empleado con éxito en la HP secundaria a la EPOC y prueba de ello es el estudio realizado por Vonbank et al en el que la administración ambulatoria de NOi junto con O₂ durante 3 meses, mediante un sistema de liberación pulsado, disminuía la HP y mejoraba el GC, sin empeorar la oxigenación³¹.

En lo que respecta a la HAP del adulto, la experiencia terapéutica a medio-largo plazo (entre 1 mes y 2 años) se restringe a series de casos clínicos de pacientes muy graves, en los que el NOi fue utilizado en distintas situaciones^{124,173,175,176,180}. Por ejemplo, Channick et al en 1996¹²⁴ describen un primer sistema de inhalación pulsado de NO conectado a un cilindro de 80 ppm con el objetivo de llevar este tratamiento al domicilio.

En este trabajo, se constataba como 15 minutos de NOi disminuía significativamente la PAPm, PAD y RVP de ocho pacientes con HAPI. Uno de los pacientes fue tratado con este sistema durante 24 horas y otro fue trasladado con él a su domicilio. Nueve meses después, el paciente permanecía con estabilidad clínica sin que se registraran síntomas adversos ó metahemoglobinemia.

En otro caso clínico publicado en el 2001 por nuestro grupo¹⁷⁵, se planteó el uso del NOi como alternativa al epoprostenol. El paciente con HPAI en situación de fallo VD, fue tratado con monoterapia con un sistema de inhalación pulsado de NO, en cilindro de 800 ppm conectado a cánulas nasales. Veinte días después de su inicio se conseguía estabilizar la situación clínica, controlar la anasarca y la hipoxemia. Doce meses más tarde, el paciente permanecía estable, manteniendo la mejoría hemodinámica, sin taquifilaxia y sin signos de toxicidad por NO.

En otra serie posterior de 26 pacientes, niños y adultos, publicada por Ivy et al¹⁷³, se demostró como un sistema pulsado de NOi, en cilindro de 100 ppm, era igualmente efectivo en disminuir la PAPm y la RVP, que un sistema de inhalación continua con mascarilla facial, que mantenía constante la concentración del gas (20 ppm). Este sistema de liberación generaba un flujo de entre 15-60 ml de NO por respiración para los adultos y, entre 3-10 ml de NO por respiración para los niños. Dos pacientes fueron enviados a su domicilio con este sistema, 7 meses y 2 años, respectivamente. El segundo paciente requirió combinar el NOi con epoprostenol por deterioro clínico y presentó varios episodios de epistaxis que precisaron de cauterización.

El NOi también ha servido de puente al trasplante cardio-pulmonar. Una paciente con HAPI requirió NOi para poder controlar una situación clínica crítica y ser finalmente

trasplantada. El NO almacenado en un cilindro 900 ppm fue administrado a 40 ppm gracias a un rotámetro de alta precisión, a través de una mascarilla facial primero y un catéter transtraqueal después. Con esta medida se consiguió estabilizar la situación, permitir la participación de la paciente en un programa de rehabilitación respiratoria y 68 días después el trasplante cardio-pulmonar¹⁷⁷. En dos momentos de especial inestabilidad clínica, al inicio del tratamiento con NOi y días antes del trasplante, la paciente fue también tratada con epoprostenol, dando muestra de la eficacia clínica de la combinación de estos dos potentes vasodilatadores pulmonares. De la misma forma, que en este caso clínico, en nuestra serie, un paciente con HAPT-D requirió NOi para poder ser trasplantado meses después.

Por último, en otro artículo publicado por nuestro grupo, dos pacientes con HAP (idiopática y cardiopatía congénita), tratadas a largo plazo con NOi pulsado requirieron un año después la asociación de un iPDE-5 (dipiridamol) por empeoramiento clínico. Dos años más tarde, ambas pacientes mantenían la mejoría hemodinámica y clínica, y no presentaban signos de deterioro en la exploración funcional respiratoria¹⁷⁶.

En resumen, en base a la experiencia clínica descrita, los potenciales usos del NOi pulsado en la HAP serían: servir de puente o incluso diferir el trasplante de pulmón, sustituir al epoprostenol en los casos en que su administración no fuera posible y ser utilizado en combinación con otros de fármacos aprobados en la HAP, sobre todo con los que tuviera efectos aditivos o sinérgicos¹⁷⁸.

El tratamiento de elección de la HPTEC es la endarterectomía pulmonar⁴². En estos pacientes, el tratamiento médico con fármacos vasodilatadores-antiremodelamiento está justificado en los casos técnicamente no operables (trombos organizados no accesibles) o

en los que presentan un riesgo quirúrgico inaceptable (comorbilidad y grave vasculopatía pulmonar). También tendrían un papel en los casos con HP recurrente o persistente tras la endarterectomía⁴². El objetivo de estos fármacos estaría dirigido a tratar la enfermedad microvascular pulmonar. En la actualidad, sólo existe un tratamiento vasodilatador específico pulmonar aprobado para su uso en la HAP y en la HPTEC no operable, el riociguat²¹⁰. El riociguat realiza su acción mediante la estimulación y sensibilización de la acción de la enzima GCs²¹⁰. Por tanto, este fármaco utilizaría la misma vía enzimática que NOi para aumentar la producción de GMPc y producir así vasodilatación pulmonar. Sin embargo, a diferencia del riociguat y debido a su vía de administración y selectividad pulmonar, el NOi no tiene sus efectos secundarios (hipotensión y síncope). El otro fármaco de la vía del NO que se ha utilizado en la HPTEC no operable como tratamiento a largo plazo, es el sildenafil, con el que parece conseguirse una mejoría significativa en la hemodinámica y en la capacidad de ejercicio²¹¹. El NOi es el primer representante de esta vía terapéutica y en pacientes con HPTEC ha demostrado producir vasodilatación aguda²⁰⁵. Desde hace tiempo el NOi se usa en el tratamiento de las complicaciones de la endarterectomía pulmonar, en especial el edema de reperfusión y la HP postquirúrgica^{158,159}. Por lo tanto, este fármaco sólo o en combinación con los iPDE-5 (sildenafil), podría representar una alternativa terapéutica. Este estudio es el primero que utiliza un sistema de liberación pulsado con NO como tratamiento a corto y largo plazo en la HPTEC no operable. Los resultados clínicos y hemodinámicos de este tratamiento fueron favorables y similares al resto de los pacientes con HAP.

A partir del sexto mes de tratamiento con NOi pulsado, nueve pacientes experimentaron empeoramiento clínico. En este momento, se barajaron dos hipótesis, la

progresión de la microvasculopatía hipertensiva pulmonar y la tolerancia a los efectos vasodilatadores del NOi. Mientras que el epoprostenol consigue superar la pérdida de eficacia vasodilatadora con el incremento de dosis, el NOi precisa de otras estrategias. En este sentido, la tolerancia al NOi parece estar relacionada, al igual que sucede con el rebote hipertensivo, con un aumento en la liberación de endotelina -1, una disminución en la expresión de la NOS (generadora de NO endógeno) y/o GCs (generadora de GMPc), y por un incremento de la actividad de la enzima PDE-5²¹². De esta manera, se ha comprobado como la asociación de fármacos iPDE-5 (dipiridamol y sildenafil) aumenta y prolonga los efectos vasculares del NOi, al estabilizar los niveles de la GMPc^{198,201}.

El sildenafil, a pesar de su amplio uso en varones con disfunción eréctil, sanos y con enfermedades subyacentes, exhibe un excelente perfil de seguridad⁷⁷. Este fármaco ha sido utilizado en la HAP grave a medio plazo solo o combinado con PC, con buen resultado clínico y escasos efectos secundarios⁸¹. Por su parte, el dipiridamol, empleado en la HPPRN en el proceso de retirada de este gas y para mejorar la respuesta al NOi, ha sido escasamente utilizado a largo plazo en la HAP¹³⁷.

Uno de los problemas que se ha planteado en el uso domiciliario del NOi, es la restricción que el sistema de dispensación impone a la movilidad y la calidad de vida del paciente. En este sentido, nuestros pacientes siempre dispusieron de un cilindro de transporte de pequeño tamaño asociado a un carrito que permitía su cómodo desplazamiento, incluso acompañado de oxigenoterapia (en el caso de ser requerida). Este sistema consiguió, a nuestro juicio, que el NOi no mermara significativamente la calidad de vida más allá de lo que lo hacía la propia enfermedad. Los 11 pacientes mantuvieron una vida activa, con salidas casi diarias y cuatro realizaron algún tipo de actividad laboral. La evaluación de la

calidad de vida, con cuestionarios específicos, que nos permitieran comparar los diferentes tratamientos que reciben nuestros pacientes, aportaría mayor información sobre este tema.

El punto más débil que presenta el tratamiento con NOi, en la HAP y la HPTEC, es la falta de EA que demuestren claramente su eficacia clínica. La experiencia acumulada en su uso ambulatorio a largo plazo es escasa, con lo que queda pendiente la determinación de la seguridad del fármaco. Finalmente, son necesarios sistemas de liberación de gas más pequeños y manejables que faciliten una mayor aceptación del tratamiento. En esta línea un EA en fase 2, con el objetivo de determinar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de un sistema de NOi pulsado, está pendiente de comunicar resultados¹⁷⁹.

Entre las limitaciones de nuestro estudio resaltamos su diseño no aleatorizado, la escasa muestra de pacientes tratados a largo plazo y la existencia de dos grupos distintos de pacientes con HP.

Por tanto, concluimos que el NOi presenta varias características que a priori lo hacen un buen fármaco vasodilatador-antiremodelamiento, en el manejo de la HAP grave: selectividad vascular pulmonar, poca afectación de la relación V/Q, administración no invasiva nada compleja, y escasos efectos secundarios. Además destacamos la posibilidad de combinación con fármacos que siguen su misma vía terapéutica (iPDE-5), con una acción sinérgica.

Consideramos, a falta de EA, que el NOi podría ser una alternativa eficaz y segura al epoprostenol en la HAP e HPTEC no operable, en especial en aquellos pacientes que no pudieran ser tratados con este fármacos por efectos secundarios indeseables, vasodilatación sistémica contraproducente o mal manejo de su sistema de dispensación.

6.7) Evolución a cinco años y supervivencia

Este es el primer estudio de tratamiento largo plazo con NOi, en pacientes con HAP e HPTEC no operable, en el que se aportan resultados de supervivencia.

En este trabajo, fueron seguidos durante 56 ± 42 meses, 13 pacientes con HAP e HPTEC graves, con un riesgo alto de morbilidad y mortalidad. Inicialmente todos recibieron NOi pulsado, sin embargo por empeoramiento clínico, fue necesaria la combinación con un iPDE-5 primero y con otros vasodilatadores específicos después, tal y como recomendaban las guías terapéuticas⁴².

La monoterapia con NOi fue administrada en nuestros pacientes con buenos resultados clínicos y hemodinámicos una media de 11 ± 6 meses. La combinación con un iPDE-5 (dipiridamol o sildenafil) consiguió que los pacientes se recuperaran de la situación de empeoramiento clínico y que permanecieran estables una media de casi 4 años (32 ± 18 meses). Además, la asociación de estos dos fármacos no incrementó los efectos secundarios, que fueron prácticamente inexistentes. A tenor de los estudios publicados^{198,201} y de nuestra propia experiencia¹⁸⁰, pensamos que la asociación entre NOi e iPDE-5 es superior al resto de las posibles combinaciones, aunque esta apreciación tendrá que ser confirmada en ulteriores estudios.

Este estudio también abre la puerta a otra posible combinación de fármacos de la vía del NO, riociguat y NOi. La otra combinación posible, riociguat y sildenafil quedó descartada en el estudio PATENT PLUS²¹³. En este estudio, un alto porcentaje de los

pacientes abandonó la medicación por hipotensión y tres fallecieron, sin que pudiera relacionarse el evento al tratamiento administrado.

El NOi se ha combinado ocasionalmente con otras vías terapéuticas. De hecho, la asociación de NOi a pacientes con HAPI tratados crónicamente con epoprostenol mejora la hemodinámica (GC y RVP)²¹⁴. Además la asociación de los dos fármacos fue útil en la estabilización de una paciente con HAPI que fue finalmente trasplantada⁹¹.

En los más de 5 años de seguimiento, algunos pacientes que habían respondido a la combinación con iPDE-5, precisaron de una triple asociación de fármacos. En nuestro estudio para generar una adecuada asociación, se eligió primero un fármaco oral, un ARE y posteriormente otro inhalado, iloprost. El epoprostenol fue utilizado como último recurso en algunos pacientes con deterioro grave de su situación clínica y hemodinámica, siendo en estas situaciones poco efectivo.

En este estudio es complejo obtener conclusiones sobre la supervivencia dado el escaso número de pacientes y la presencia de dos patologías distintas, HAP e HPTEC no operable. En conjunto, los 13 pacientes con HAP e HPTEC graves (casi todos en clase CF-WHO IV) tratados a largo plazo con NOi presentaron una supervivencia a 1, 2, 3 y 5 años del 92%, 92%, 75% y 50%, respectivamente. Este análisis de la supervivencia estuvo basado en un estudio retrospectivo sin grupo control o serie histórica propia con la que poder comparar y obtener conclusiones sólidas. No obstante, los resultados descritos parecen demostrar una mejor supervivencia de los pacientes que fueron tratados con monoterapia con NOi y combinación secuencial con iPDE-5. Para llegar a esta conclusión, examinamos la supervivencia de otras series de pacientes con HAP⁹³ y HPTEC⁹⁷ que fueron tratados con epoprostenol. De esta manera, los 27 pacientes con HPTEC no

operable, en CF-WHO III/IV que recibieron tratamiento con epoprostenol entre 1996-2003, sobrevivieron a uno, dos y tres años un 74%, 66% y 52%, respectivamente⁹⁷. En este trabajo, la supervivencia se correlacionó con la distancia recorrida en el TM6M, de forma que los pacientes que antes del epoprostenol recorrían < 240 metros sobrevivían sólo una media de 23 meses.

En otra serie 178 pacientes, con HAPI fueron tratados con epoprostenol entre 1992-2001. La supervivencia media a uno, dos, tres y cinco años fue del 85%, 70%, 63% y 55%, respectivamente. Un análisis multivariante estableció los factores que empeoraban la supervivencia: presencia de fallo cardíaco derecho, la persistencia de una CF- WHO III-IV a los 3 meses y la ausencia de una caída de la resistencia pulmonar total mayor de un 30 % con relación a la basal.

Dada la ausencia de un grupo control y una serie histórica con la que comparar supervivencias, una opción que teníamos era calcular la supervivencia esperada de cada paciente, basándonos en una ecuación predictiva del pronóstico. La ecuación más conocida y utilizada es la del NIH²¹⁵ basada en el registro americano de HAPI. Esta ecuación fue elaborada antes de la era terapéutica actual y está basada en parámetros hemodinámicos (PAPm, PAD e IC). La supervivencia histórica calculada en este estudio a 1, 3 y 5 años fue de 68%, 48% y 34%, respectivamente²¹⁵. Utilizando la ecuación NIH en nuestros pacientes, encontramos una diferencia significativa en la supervivencia calculada a 1, 3 y 5 años. Sin embargo, la utilización de esta ecuación es cuestionable dado que fue realizada con enfermos diagnosticados de HAPI y los pacientes de nuestra serie presentaban HAP e HPTEC.

A la hora de sacar conclusiones, con respecto a la supervivencia, hemos de tener en cuenta que los pacientes de este estudio requirieron de la asociación de un iPDE5 cuando empeoraron. Por su parte, los enfermos que en las series descritas recibían epoprostenol, cuando se deterioraban, únicamente incrementaban la dosis endovenosa. Este detalle pensamos que es importante, ya que en la actualidad, se obtienen peores resultados con monoterapia que con un tratamiento combinado secuencial o de inicio. En este sentido, destacamos un estudio observacional francés ¹⁸⁸ que describe una supervivencia global a uno, dos y tres años del 84%, 73% y 69%, respectivamente, en pacientes con HAPI, HAPH e HAPD-T que recibían tratamiento con epoprostenol. Lo interesante de este estudio fue encontrar en el subgrupo de pacientes que estaba en tratamiento combinado de inicio con epoprostenol, una mejor supervivencia (90%, 85% y 81% a uno, dos y tres años, respectivamente).



CONCLUSIONES

1. El uso continuo a largo plazo de NOi pulsado, en monoterapia o como parte de un tratamiento combinado, no produjo eventos adversos significativos, elevación del niveles de metahemoglobina o contaminación ambiental por NO o NO₂; por lo que, a falta de ensayos clínicos definitivos, estos datos avalarían la seguridad del NOi para uso en el domicilio.
2. A diferencia de otras patologías, como la HPPRN o el SDRA, la incidencia de crisis hipertensiva pulmonar por retirada súbita de la inhalación del NO en la HAP e HPTEC es muy baja. No obstante, dada la gravedad de esta complicación, consideramos necesario que sea descartada en el ámbito hospitalario, antes de iniciar cualquier tratamiento con NOi pulsado.
3. La inhalación continua de NOi pulsado durante más de una año no produjo alteraciones significativas en las pruebas de función pulmonar, ni cambios radiológicos ó histológicos, que nos hicieran sospechar la presencia de fibrosis intersticial pulmonar.
4. El tratamiento continuo a corto plazo con NOi pulsado es capaz de mejorar rápidamente los parámetros clínicos en pacientes con HAP e HPTEC grave, por lo que podría ser de gran utilidad como soporte en pacientes con HP aguda grave con compromiso hemodinámico, en el intervalo de tiempo en el que la terapia crónica es instaurada.

5. El tratamiento continuo a largo plazo con NOi, en la HAP e HPTEC grave, podría representar una eficaz y segura alternativa al epoprostenol, en pacientes sin condiciones óptimas para el manejo de una bomba de infusión o una vía venosa central, y en los que prostaciclina endovenosa hayan fracasado.

6. La combinación del NOi pulsado con iPDE-5, parece potenciar y estabilizar los efectos del primero y podría ser útil, tanto como estrategia de rescate en el manejo de la HAP e HPTEC, como para evitar una potencial crisis de rebote hipertensivo por supresión brusca del NOi.

7. Aunque con una serie muy corta para sacar conclusiones claras, la supervivencia de los pacientes con HAP e HPTEC tratados con terapia combinada secuencial con NOi pulsado, iPDE5 y otros fármacos vasodilatadores pulmonares autorizados a largo plazo, no parece ser muy diferente de aquellos pacientes tratados con la misma estrategia terapéutica pero basada en el epoprostenol endovenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D42-50.
2. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA et al. Pulmonary hypertension due to left heart diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100-8.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34-41.
4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023–1030.
5. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30:104–109.
6. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:51-9.
7. Soubrier F, Chung WK, Machado R et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D13–D21.
8. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351–361.
9. Humbert M, Khaltaev N, Bousquet J, Souza R. Pulmonary hypertension: from an orphan disease to a public health problem. *Chest* 2007;132:365-7.
10. Lapa M, Dias B, Jardim C et al. Cardiopulmonary manifestations of hepatosplenic schistosomiasis. *Circulation* 2009;119:1518-23.
11. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3792–3800.

12. Avouac J, Airo P, Meune C et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37:2290–2298.
13. Opravil M, Pechere M, Speich R et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990–995.
14. Humbert M, Yaici A, de Groote P et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 2011;63:3522–3530.
15. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113.
16. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006;44:1502–1510.
17. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology* 2008;48:196–203.
18. Engelfriet PM, Duffels MGJ, Moller T et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007;93:682–687.
19. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A, Galie N. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital

- heart disease: a comparison between clinical subgroups. *Eur Heart J* 2014;35:716–724.
20. Montani D, Achouh L, Dorfmuller P et al. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology. *Medicine* 2008;87:220–233.
 21. Lantuejoul S, Sheppard MN, Corrin B, Burke MM, Nicholson AG. Pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:850–857.
 22. Eyries M, Montani D, Girerd B, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65–69.
 23. Van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, et al. Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011;124:1755–64.
 24. Huybrechts K, Bateman B, Palmsten K et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*. 2015;313:2142-51.
 25. Vachieri JL, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D100–D108.
 26. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55–S56.
 27. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *ClinChest Med* 2007;28:233–241.

28. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012;33:2451–2496.
29. Seeger W, Adir Y, Barberá JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D109–D116.
30. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292–1301.
31. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586–593.
32. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596–603.
33. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J* 2013;41:985–990.
34. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J* 2013;41:462–468.
35. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
36. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752.

37. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, 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.
38. Tedford RJ, Beaty CA, Mathai SC, et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2014;33:289–297.
39. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
40. Galie N, Kim NHS. Pulmonary microvascular disease in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:571–576.
41. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension—not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350:2236–2238.
42. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
43. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of

- Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685–713.
44. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy Is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680–684.
 45. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001;345:1465–1472.
 46. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546–2552.
 47. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;114:1482–1489.
 48. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J* 2013;41:1302–1307.
 49. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216–223.
 50. Weitzenblum E, Sautegeau 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;131:493–498.

51. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–885.
52. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580–587.
53. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001;22:451–458.
54. Hoepfer MM, Sosada M, Fabel H. Plasma coagulation profiles in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:1446–1449.
55. Huber K, Beckmann R, Frank H, Kneussl M, Mlczoch J, Binder BR. Fibrinogen, t-PA, and PAI-1 plasma levels in patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:929–933.
56. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76–81.
57. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001;111:577.
58. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787–792.
59. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105–3111.
60. Yanagisawa M, Kurihara K, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332: 411-415.

61. Markewitz BA, Farrukh IS, Chen Y, Li Y, Michael JR. Regulation of endothelin-1 synthesis in human pulmonary arterial smooth muscle cells. Effects of transforming growth factor- β and hypoxia. *Cardiovasc Res* 2001;49:200-206.
62. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac / phosphoinositide 3-kinase / Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell* 2004;15:2707-2719.
63. Galie' N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
64. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119–1123.
65. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
66. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353–359.
67. Galie N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.

68. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48–54.
69. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.
70. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:109-65.
71. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-21.
72. Schermuly RT, Pullamsetti SS, Kwapiszewska G, et al. Phosphodiesterase 1 up-regulation in Pulmonary Arterial Hypertension: Target for Reverse-Remodeling Therapy. *Circulation* 2007;115:2331-9.
73. Nagendran J, Archer SL, Soliman D, et al. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007;116:238-48.
74. Wharton J, Strange JW, Møller GM, et al. Antiproliferative effects of phosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. *Am J Resp Crit Care Med* 2005;172:105-13.
75. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric Oxide Release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6
76. Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.

77. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–2157.
78. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1149–1153.
79. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010;31:1124–1131.
80. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006;151:851-5.
81. Simonneau G, Rubin L, Galie` N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
82. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903.
83. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, et al. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183:1723–1729.
84. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214–221.

85. Ghofrani HA, Galie` N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340.
86. Galie N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. *Eur Respir J* 2015;45:1314–1322.
87. Moncada S, Gryglewski R, Bunting S., Vane J. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976;5579:663-5.
88. Jones DA, Benjamin CW, Linseman DA. Activation of thromboxane and prostacyclin receptors elicits opposing effects on vascular smooth muscle cell growth and mitogen-activated protein kinase signaling cascades. *Mol Pharmacol* 1995;48:890–896.
89. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003;2:123–137.
90. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann InternMed* 1990;112:485–491.
91. Barst R, Rubin LJ, Long WA, et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296–302.
92. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–434.

93. Sitbon O, Humbert M, Nunes H, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:780–788.
94. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322–329.
95. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800–804.
96. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137–149.
97. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, et al. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial. *Chest* 2006;129:683–688.
98. McLaughlin V, Rubin L, Benza RL, et al. Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1915–1922.
99. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, et al. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:380-386.
100. Fleming TR, Powers JH. Biomarkers and surrogate endpoints in clinical trials. *Statistic Med* 2012;31:2973–2984.

101. Fleming TR. Surrogate endpoints and FDA accelerated approval process. *Health Affairs* 2005;24:67–78.
102. Galie N, Barbera JA, Frost A, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *New Engl J Med* 2015;379:834–844
103. Galie N, Corris P, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60–D72.
104. Mourgeon E, Levesque E, Duveau C et al. Factors influencing indoor concentrations of nitric oxide in a Parisian intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1692-5.
105. Norman V, Keith CH. Nitrogen oxides in tobacco smoke. *Nature* 1965; 205: 915-916.
106. Steudel W, Hurford WE, Zapol WM. Inhaled nitric oxide: basic biology and clinical applications. *Anesthesiology* 1999;91:1090-121.
107. Pryor WA, Squadrito, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995;268:1699-1722.
108. Rubin Cohen. Nitric oxide and cardiopulmonary failure in sepsis. Scharf S, Pinsky M, Magder S editore. *Respiratory-Circulatory Interaccion in Health and Disease*. New York: Marcel Dekker 2001;763-792.
109. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1524-C1437.
110. Young JD, Sear JW, Valvini EM. Kinetics of methaemoglobin and serum nitrogen oxide production during inhalation of nitric oxide in volunteers. *Br J Anaesth* 1996;76:652-6.

111. Robinson LJ, Weremowicz S, Morton CC et al. Isolation and chromosomal localization of the human endothelial nitric oxide synthase (NOS3) gene. *Genomics* 1994;19:350-7.
112. Ichinose F, Adrie C, Hurford WE et al. Prolonged pulmonary vasodilator action of inhaled nitric oxide by Zaprinas in awake lambs. *J Appl Physiol* 1995;78:1288-95.
113. Filippov G, Bloch DB, Bloch KD: Nitric oxide decreases stability of mRNAs encoding soluble guanylate cyclase subunits in rat pulmonary artery smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1997;100:942-948.
114. McMullan DM, Bekker JM, Johengen MJ et al. Inhaled nitric oxide-induced rebound pulmonary hypertension: a role for endothelin-1. *Am J Physiol* 2001;280:H777-85.
115. Ignarro LI, Cirino G, Casini A et al. Nitric oxide as a signalling molecule in the vascular system: overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;34:8779-886.
116. Kacmarek RM, Ripple R, Cockrill BA, et al. Inhaled nitric oxide: a bronchodilator in mild asthmatics with methacholine-induced bronchospasms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:128-135.
117. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, et al. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. *Pediatr Res*. 1997;41:457-463.
118. Stamler JS, Loh E, Roddy M-A et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-40.
119. Frostell CG, Blomqvist H, Hedenstierna G, Lundberg J, Zapol WM. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993;78:427-35.

120. Rimar S, Gillis CN. Selective pulmonary vasodilation by inhaled nitric oxide is due to hemoglobin inactivation. *Circulation* 1993;88:2884-7.
121. Rossaint R, Falke KJ, Lopez F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1993;328:399-405.
122. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs: American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 1997;41:266-73.
123. Wesfelt UN, Lundin S, Stenqvist O. Nitric Oxide administration after the ventilator: evaluation of mixing conditions. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:266-73.
124. Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996;109:1545-9.
125. Executive HS. Occupational exposure limits 1996. London: HMSO, 1996.
126. Frampton MW, Morrow PE, Cox C, et al. Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:522-527.
127. Clutton-Brock J. Two cases of poisoning by contamination of nitrous oxide with higher oxides of nitrogen during anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1967;39:388-392.
128. Weinberger B, Laskin DL, Heck DE, et al. The toxicology of inhaled nitric oxide. *Toxicol Sci.* 2001;59:5-16.
129. Mizutani T, Layon AJ. Clinical applications of nitric oxide. *Chest* 1996;110:506-24.
130. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med* 1994;20:581-4.

131. Lum LC, Tan PS, Saville A, et al. Occult nitric oxide inhalation improves oxygenation in mechanically ventilated children. *J Pediatr.* 1998;133:613-616.
132. Miller OI, Tang SF, Keech A, Celermajer DS. Rebound pulmonary hypertension on withdrawal from inhaled nitric oxide. *Lancet* 1995;346:51-2.
133. Aly H, Sahni R, Wung JT. Weaning strategy with inhaled nitric oxide treatment in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76:F118-22.
134. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Safety of withdrawing inhaled nitric oxide therapy in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1999; 104:231-6.
135. Oishi P, Grobe A, Benavidez E et al. Inhaled nitric oxide induced NOS inhibition and rebound pulmonary hypertension: a role for superoxide and peroxynitrite in the intact lamb. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290:L359-66.
136. Pearl JM, Nelson DP, Raake JL et al. Inhaled nitric oxide increases endothelin-1 levels: a potential cause of rebound pulmonary hypertension. *Crit Care Med.* 2002;30:89-93.
137. Ivy DD, Kinsella JP, Ziegler JW, Abman SH. Dipyridamole attenuates rebound pulmonary hypertension after inhaled nitric oxide withdrawal in postoperative congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:875-82
138. George TN, Johnson KJ, Bates JN, Segar JL. The effect of inhaled nitric oxide therapy on bleeding time and platelet aggregation in neonates. *J. Pediatr.* 1998;132:731-734.

139. Gries A, Bode C, Peter K, et al. Inhaled nitric oxide inhibits human platelet aggregation, P-selectin expression, and fibrinogen binding in vitro and in vivo. *Circulation* 1998;97:1481–1487.
140. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein in nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:9265-9.
141. Ricciardi MJ, Knight BP, Martinez FJ, Rubenfire M. Inhaled nitric oxide in primary pulmonary hypertension: a safe and effective agent for predicting response to nifedipine. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1068.
142. Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105.
143. Malhotra R, Hess D, Lewis GD, et al. Vasoreactivity to inhaled nitric oxide with oxygen predicts long-term survival in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ* 2011;1:250.
144. . The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group. Inhaled nitric oxide in full-term and nearly full-term infants with hypoxic respiratory failure. *N Engl J Med.* 1997; 336:597–604.
145. Clark RH, Kueser TJ, Walker MW, et al. Low-dose nitric oxide therapy for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Clinical Inhaled Nitric Oxide Research Group. N Engl J Med.* 2000; 342:469–74.
146. Nair J, Lakshminrusimha S. Update on PPHN: mechanisms and treatment. *Semin Perinatol.* 2014;38:78-91.

147. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000399.
148. Tworetzky W, Bristow J, Moore P, et al. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet.* 2001;357:118–20.
149. Davidson D, Barefield ES, Kattwinkel J, et al. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. The I-NO/PPHN Study Group. *Pediatrics.* 1998;101:325–34.
150. Sokol GM, Fineberg NS, Wright LL, Ehrenkranz RA. Changes in arterial oxygen tension when weaning neonates from inhaled nitric oxide. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32:14–9.
151. Jeffery M, Taichman DB. Management of the acutely ill patient with pulmonary arterial hypertension. In: *Pulmonary Vascular Disease*, Mandel J, Taichman DB (Eds), Elsevier Science, Philadelphia 2006. p.254.
152. Bhorade S, Christenson J, O'connor M, et al. Response to inhaled nitric oxide in patients with acute right heart syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:571.
153. De Wet CJ, Affleck DG, Jacobsohn E, et al. Inhaled prostacyclin is safe, effective, and affordable in patients with pulmonary hypertension, right heart dysfunction, and refractory hypoxemia after cardiothoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1058.
154. Meade MO, Granton JT, Matte-Martyn A, et al. A randomized trial of inhaled nitric oxide to prevent ischemia-reperfusion injury after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1483.

155. Cornfield DN, Milla CE, Haddad IY, et al. Safety of inhaled nitric oxide after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:903.
156. Takaba K, Aota M, Nonaka M, et al. Successful treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension with inhaled nitric oxide after right ventricular thrombectomy. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;52:257.
157. Fattouch K, Sbraga F, Sampognaro R, et al. Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized, prospective, double-blind study. *J Cardiovasc Med* 2006;7:119.
158. Pinelli G, Mertes PM, Carieux JP et al. Inhaled nitric oxide as adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 1996;61:227-9.
159. Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M et al. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary Thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest* 2000;118:39-46.
160. Inglessis I, Shin JT, Lepore JJ, et al. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide in right ventricular myocardial infarction and cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:793–8.
161. Kirklin JK, Naftel DC, McGiffin DC, McVay RF, Blackstone EH, Karp RB. Analysis of morbid events and risk factors for death after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11:917-924.
162. Ardehali A, Hughes K, Sadeghi A, et al. Inhaled nitric oxide for pulmonary hypertension after heart transplantation. *Transplantation* 2001;72:638–41.

163. Guidot DM, Hybertson BM, Kitlowski RP et al. Inhaled NO prevents IL-1-induced neutrophil accumulation and associated acute edema in isolated rat lungs. *Am J Physiol* 1996;271:L225-9.
164. Moreno I, Vicente R, Pajares A, et al. Effects of inhaled nitric oxide on primary graft dysfunction in lung transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41:2210-2
165. Mehta S, Simms HH, Levy MM et al. Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *J Appl Res.* 2001;1:73-84.
166. Gerlach H, Kch D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1008-1015.
167. Rossaint R, Lewandoswsky K, Zapoli WM. Our paper 20 year later: Inhaled nitric oxide for the acute distress síndrome: discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med.* 2014;40:1649-1658.
168. Barbera JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436–40.
169. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:526–9.

170. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, 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;58:289-293.
171. Anand IS, Prasad BA, Chugh SS et al. Effects of inhaled nitric oxide and oxygen in high-altitud pulmonary edema. *Circulation*. 1988;98:2441-5.
172. Xue C, Johns RA. Endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:1642-4.
173. Ivy DD, Parker D, Doran A, Parker D, Kinsella JP, Abman SH. Acute hemodynamic effects and home therapy using a novel pulsed nasal nitric oxide delivery system in children and young adults with pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2003;92:886–90.
174. Kitamukai O, Sakuma M, Takahashi T, Nawata J, Ikeda J, Shirato K. Hemodynamic effects of inhaled nitric oxide using pulse delivery and continuous delivery systems in pulmonary hypertension. *Intern Med* 2002;41:429–34.
175. Pérez-Peñate G, Julia-Serda, Pulido Duque JM, et al. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hipertensión. *Chest* 2001;119:970-973.
176. Pérez-Peñate G, Cabrera-Navarro P, Ponce-Gonzalez M, et al. Long-term inhaled nitric oxide plus dipyridamol for pulmonary arterial hipertensión. *Respiration* 2005; 72:419-422.
177. Snell GI, Salamonsen RF, Bergin P, Esmore DS, Khan S, Williams TJ. Inhaled nitric oxide used as a bridge to heart-lung transplantation in a patient with end-stage pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1263–6.

178. Barst RJ, Channick R, Ivy D, Goldstein B. Clinical perspectives with long-term pulsed inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ.* 2012;2:139-147.
179. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01457781> (Accessed on August 01, 2015).
180. Pérez-Peñate GM, Juliá-Serdà G, Ojeda-Betancort N et al. Long-term inhaled nitric oxide plus phosphodiesterase 5 inhibitors for severe pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2008;27:1326-1332.
181. Hatano S, Strasser T, editors. Primary Pulmonary Hypertension. Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization, 1975:7–45.
182. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43 Supl:5S–12S.
183. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *JAmColl Cardiol* 2009;54:S43–54.
184. Ruiz de Oña L, Puente-Maestu, J, Rodríguez Hermosa E et al. Comparación de varias escalas de medición para valorar la disnea en las actividades diarias en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2000;36: 25-28.
185. ATS Statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am JRespir Crit Care Med* 2002;166:111–117
186. McLaughling, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation.* 2002;106:1477-82.
187. Badesch DB, Vallerie McLaughlin V, Delcroix M, et al. Prostanoid Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *JAm Coll Cardiol* 2004;43:56S– 61S.

188. Bergot E, Sitbon O, Cottin V, et al. Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: Data from the French pulmonary hypertension registry. *IJCard* 2014;172:561-567.
189. Poms A, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon M. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest* 2013;144:169-76.
190. Cabrol S, Souza R, Jais X et al. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2007;26:357-62.
191. Muller, B, Schafer, H, Barth, P, et al. Lung surfactant components in bronchoalveolar lavage after inhalation of NO₂ as markers of altered surfactant metabolism. *Lung* 1994;172:61–70.
192. Hine C, Meyers F, and Wright R. Pulmonary changes in animals exposed to nitrogen dioxide, effects of acute exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol*. 1970;16:201–213.
193. Hugod C. Effect of exposure to 43 ppm nitric oxide and 3,6 ppm nitrogen dioxide on rabbit lung: a light and electron microscopic study. *Int Arch Occup Environ Health* 1979;42:159-67.
194. Young J, Dyar O, Xiong L, et al. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med*. 1994;20:581–584.
195. Roberts, J, Fineman J, Morin F, et al. Inhaled nitric oxide and persistent pulmonary hypertension of the newborn. The Inhaled Nitric Oxide Study Group. *New Engl. J. Med*. 1997;336:605–610
196. Wessel D, Adataia I, Thompson J, Hickey P. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Crit. Care Med*. 1994;22:930–938.

197. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, et al. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1443-1449.
198. Klodell CT, Morey TE, Lobato EB et al. Effect of sildenafil on pulmonary artery pressure, systemic pressure, and nitric oxide utilization in patients with left ventricular assist devices. *Ann Thorac Surg.* 2007;83:68-71.
199. INOmax [package insert]. Clinton, NJ: INO Therapeutics, 2010.
200. Della Rocca G, Coccia C. Nitric oxide in thoracic surgery. *Minerva Anesthesiol.* 2005;71:313-318.
201. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:1042-1047.
202. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. *J Intensive Care Med.* 2008;23:329-334.
203. Post MC, Janssens S, Van de Werf F, Budts W. Responsiveness to inhaled nitric oxide is a predictor for mid-term survival in adult patients with congenital heart defects and pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2004;25:1651-1656.
204. Bloch KD, Ichinose F, Roberts JD, et al. Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res* 2007;75:339-48.
205. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Popov V, Maggiorini M. Chronic thromboembolic and pulmonary arterial hypertension share acute vasoreactivity properties. *Chest.* 2006;130:841-846.

206. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Koliçi R et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a pilot study. *Circulation*. 2009;119:298-305.
207. McMullan DM, Bekker JM, Johengen MJ et al. Inhaled nitric oxide-induced rebound pulmonary hypertension: role for endothelin-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H777-85.
208. Ross GA, Oishi P, Azakie A et al. Endothelial alterations during inhaled NO in lambs with pulmonary hypertension: implications for rebound hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005;288:L27-35.
209. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391–398.
210. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319–329.
211. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922–927.
212. Black SM, Sánchez LS, Mata-Greenwood E, et al. sGC and PDE5 are elevated in lambs with increased pulmonary blood flow and pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001;281:L1051-7.
213. Galiè N, Müller K, Scalise AV, Grünig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;45:1314-1322.

214. Saji K, Sakuma M, Suzuki J et al. Efficacy of acute inhalation of nitric oxide in patients with primary pulmonary hypertension using chronic use of continuous epoprostenol infusion. *Circ J.* 2005;69:335-338.
215. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115:343-349.