

revista colombiana de neumología

ISSN - 0121 - 5426

TARIFA POSTAL REDUCIDA No.962

VOLUMEN 22 N° 2, JUNIO DE 2010

EDITORIAL

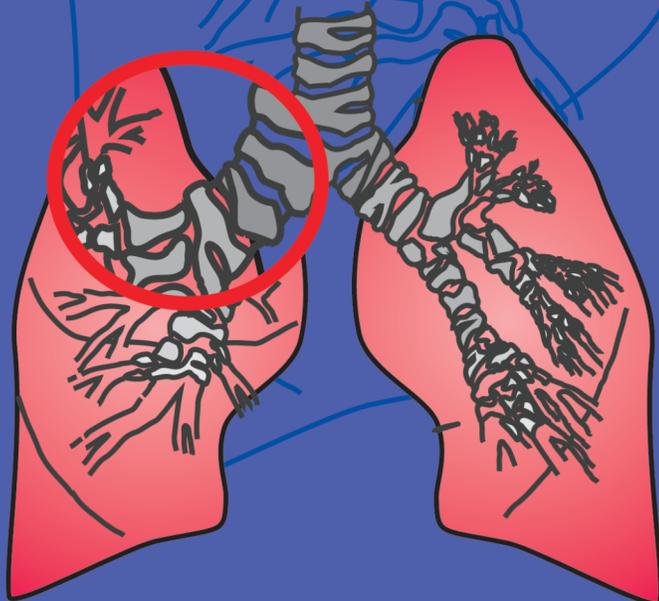
- ¿Qué se escondía detrás de la pandemia A (H1N1)?.....31
Robin Alonso Rada Escobar

PRESENTACIÓN DE CASO

- Neumonía por *Neisseria meningitidis*:
Reporte de un caso y revisión de la literatura.....33
Rafael Emiro Acosta Merlano; Robin Alonso Rada Escobar

REVISIÓN DE TEMA

- Medicamentos beta-agonistas de larga acción: perfil de riesgo-beneficio en pacientes con asma.....37
Rodolfo J Dennis
- Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.....42
Carlos E. Aguirre Franco; Carlos A. Torres-Duque
- Dolor torácico.....58
Juan Carlos Martínez Acosta, Óscar Sáenz Morales; Camilo Manrique Martínez; Francisco Gonzáles Acosta; José Nicolás Rocha Rodríguez; Erika Paola Vergara Vela; Alberto Mario Pereira Garzón



publicación oficial de la asociación colombiana
de neumología y cirugía de tórax

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 22 N° 2

Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, D.C. - Colombia
Telefax: (571) 623 18 68 - 6231798 Fax: 6231803 E-mail: asoneumocito@etb.net.co
www.asoneumocito.org / E-mail Editor: robinrada1@hotmail.com
Incluida en el Index Medicus Latinoamericano y su base de datos LILACS.
Incluida en SIBRA
Regida por las normas del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas

ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX JUNTA DIRECTIVA NACIONAL 2009 - 2011

PRESIDENTE
Gustavo Adolfo Hincapié Díaz
VICEPRESIDENTE
Carlos Saldarriaga Henao
SECRETARIO
Robin Alonso Rada Escobar
TESORERO
Jacqueline Pavia Albor
FISCAL
Luis F. Giraldo Cadavid

PRESIDENTE CAPÍTULO ORIENTAL
Carlos E. Garavito Barandica
PRESIDENTE CAPÍTULO COSTA NORTE
Patricia Osorio
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL SUR
Luis E. Sánchez Tapias
PRESIDENTE CAPÍTULO OCCIDENTAL NORTE
Diego Miguel Celis Mejía
PRESIDENTE CAPÍTULO CENTRAL
Rubén D. Contreras Páez
**PRESIDENTE XIV CONGRESO COLOMBIANO DE
NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TÓRAX**
Álvaro Morales González

EDITOR

Robin Alonso Rada Escobar

COMITÉ EDITORIAL

Carmelo Dueñas C.
Rubén Darío Contreras P.
José Ezequiel Mier O.
John Pedrozo Pupo
Darío Londoño T.
Franco Eduardo Montufar
Carlos Andrés Celis P.

IMPRESIÓN

EDITORIAL SERVIOFFSET LTDA.

COMITÉ CIENTÍFICO CONSULTOR

Gustavo Aristizábal D.
Juvenal Baena P.
José Gabriel Bustillo
Andrés Caballero A.
Hugo Caballero D.
Agustín Castillo B.
Fernando Londoño P.
Pablo Latorre T.

Darío Maldonado G.
Paulina Ojeda L.
Pedro M. Pacheco A.
Gilberto Rueda P.
Carlos Salgado T.
Carlos Torres D.
Humberto Varón A.

COORDINACIÓN EDITORIAL COMERCIAL Y DE PRODUCCIÓN



Cila María Russi
Tel.: 476 2800
E-mail: cilarussi@hotmail.com

Los contenidos emitidos son responsabilidad de los autores:
No comprometen el criterio del Comité Editorial o el de la Asociación
Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax.

TARIFA POSTAL REDUCIDA N° 962
de la Administración Postal Nacional

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 22 N° 2

CONTENIDO

EDITORIAL

- ¿Qué se escondía detrás de la pandemia A (H1N1)? 31
Robin Alonso Rada Escobar

PRESENTACIÓN DE CASO

- Neumonía por *Neisseria meningitidis*:
Reporte de un caso y revisión de la literatura 33
Rafael Emiro Acosta Merlano; Robín Alonso Rada Escobar

REVISIÓN DE TEMA

- Medicamentos beta-agonistas de larga acción: perfil de riesgo-beneficio en pacientes con asma . 37
Rodolfo J Dennis
- Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica 42
Carlos E. Aguirre Franco; Carlos A. Torres-Duque
- Dolor torácico 58
*Juan Carlos Martínez Acosta, Óscar Sáenz Morales; Camilo Manrique Martínez; Francisco Gonzáles Acosta;
José Nicolás Rocha Rodríguez; Erika Paola Vergara Vela; Alberto Mario Pereira Garzón*

revista colombiana de

neumología

VOLUMEN 22 N° 2

CONTENTS

EDITORIAL

- ¿Qué se escondía detrás de la pandemia A (H1N1)? 31
Robin Alonso Rada Escobar

CASE REPORT

- Pneumonia caused by *Neisseria meningitidis*:
Report of a case and review of the literature 33
Rafael Emiro Acosta Merlano; Robín Alonso Rada Escobar

TOPIC REVIEW

- Long-acting beta agonists: a risk-benefit profile in patients with asthma 37
Rodolfo J Dennis
- Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease 42
Carlos E. Aguirre Franco; Carlos A. Torres-Duque
- Chest pain 58
Juan Carlos Martínez Acosta, Óscar Sáenz Morales; Camilo Manrique Martínez; Francisco González Acosta; José Nicolás Rocha Rodríguez; Erika Paola Vergara Vela; Alberto Mario Pereira Garzón

¿Qué se escondía detrás de la pandemia A (H1N1)?

En el año 2009 publicamos en las páginas de esta revista la amenaza que podría constituir la pandemia de la influenza A H1N1, coincidía nuestra publicación con la elevación a nivel tres de alerta por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) tras su primera reunión el 25 de abril de 2009, el nivel de alerta 3 significa que se ha confirmado la presencia de un nuevo virus, pero que no hay evidencia de contagio de humano a humano, 2 días después el 27 de abril la OMS elevó la alerta a nivel 4 «transmisión sostenida de humano a humano» lo cual implica brotes por toda la comunidad, lo demás ya es historia conocida. El 11 de junio de 2009, se adoptó la medida de declarar la fase 6 de alerta de pandemia, la OMS declaró entonces que la fase 6 reflejaría el hecho que la enfermedad está propagándose geográficamente de manera exitosa, pero no se aclara cuán virulento es el nuevo agente infeccioso, ni cuál puede ser el impacto en mortalidad. Hacia el mes de julio de 2009 ya se sabía que la mortalidad producida por la influenza A H1N1 era mucho menor que la de la Influenza estacionaria, que produce aproximadamente quinientas mil muertes al año, pero sin embargo, seguían activándose planes de contingencia que corresponderían a una cepa de gran virulencia, utilizando a la prensa para difundir temores sobre el posible impacto de la enfermedad. Se alarmó a la población mundial para justificar el empleo desbordado de recursos.

Entre tanto en Colombia, el 3 de mayo el Ministerio de la Protección Social confirmaba el primer caso del virus en nuestro país, generándose la alarma entre la población y constituyéndose en la noticia del momento que sirvió para desviar la atención de los escándalos políticos y declarar el estado de emergencia que permitió destinar millonarios recursos para apaciguar el posible impacto de la pandemia. No entendemos cómo en el país se continuaban invirtiendo millonarias sumas de dinero con el objetivo de controlar una enfermedad con una mortalidad tan baja.

Más de un año después de conocerse que la pandemia no tendría el impacto en mortalidad predicho inicialmente, el 10 de agosto en Ginebra, Suiza, la OMS por fin declara el fin de la pandemia, por la cual han fallecido aproximadamente unas 19.000 personas en todo el mundo, muchas menos muertes que cerca de los nueve millones de niños menores de 5 años que mueren anualmente, la mayoría por causas de enfermedades que podrían evitarse, como la neumonía, la diarrea, el sarampión y la malaria según informe presentado por la organización Save the Children. Sin embargo, este desolador panorama no ocupa los titulares de las noticias ni son gastados ríos de tinta como los utilizados para hablar de la Influenza A H1N1, posiblemente porque estas enfermedades no generarían los ingresos que generó la pandemia mediática.

Hoy surgen muchos interrogantes, algunos de ellos planteados por la unión Europea.

¿Porque la «reticencia» de la OMS a compartir la información sobre la gestión de la pandemia, sobre todo en la declaración de conflicto de intereses de los miembros del Comité de Urgencia de la Organización, responsable de las recomendaciones?

¿Por qué la actitud «altamente defensiva» de la OMS, en el cambio de definición de pandemia?

¿Por qué la «falta de voluntad para revisar el pronóstico de la pandemia»?

¿Sería la declaración de la pandemia la respuesta a un «negocio»?

¿Porque si conocemos que la influenza A H1N1 en la mayoría de los casos es «benigna», la FDA ha autorizado un proceso de aprobación acelerada, tipo «fasttrack», para la vacuna contra la influenza tipo A H1N1, sin saber si es una vacuna segura?

Más allá de la aparente sobredimensión de la pandemia, las estadísticas demuestran que la influenza A H1N1 fue padecida por millones de personas en todo el mundo en el último año y que la mayoría auto resolvieron, pero no por

esto debemos bajar la guardia, al evaluar a nuestros pacientes, hay que individualizar cada caso para evitar complicaciones, pero también para evitar el despilfarro de recursos que deberían ser destinados a la prevención de las muertes producidas por otras enfermedades de mayor impacto en nuestro medio.

Robin Rada Escobar, MD

Internista-Neumólogo.

Editor, Revista Colombiana de Neumología

Neumonía por *Neisseria meningitidis*: reporte de un caso y revisión de la literatura

Pneumonia caused by Neisseria meningitidis: report of a case and review of the literature

Rafael Emiro Acosta Merlano⁽¹⁾; Robín Alonso Rada Escobar⁽²⁾

RESUMEN

Introducción: la neumonía causada por la bacteria *Neisseria meningitidis*, diplococo gram negativo que afecta exclusivamente a humanos, es una enfermedad infrecuente que se reconoce desde hace más de 60 años. La infección usualmente se manifiesta como meningitis y septicemia con manifestaciones cutáneas. El compromiso del tracto respiratorio bajo es mucho menos diagnosticado, en parte porque este microorganismo puede estar presente en la flora orofaríngea de hasta 10% de personas asintomáticas. Los serotipos más frecuentemente involucrados en infecciones neumónicas son: B, Y y W-135, el serotipo Y se ha considerado el principal. El diagnóstico en caso de neumonía debe hacerse con el aislamiento del microorganismo en sangre y/o líquido pleural. La mortalidad es baja y la transmisión de persona a persona, aunque se ha documentado es rara. Complicaciones como abscesos pulmonares, derrame pleural y pericarditis son infrecuentes.

Palabras clave: neumonía multilobar, *N. meningitidis*, falla ventilatoria hipoxémica, ventilación mecánica invasiva, ceftriaxona, profilaxis antibiótica.

ABSTRACT

Introduction: Pneumonia caused by *Neisseria meningitidis*, a gram-negative diplococcus affecting only humans, is a rare disease that was first recognized more than 60 years ago. The infection is usually manifested as meningitis and septicemia with cutaneous manifestations. Involvement of the lower respiratory tract is much less frequently diagnosed, partly because this microorganism can be present in the oropharyngeal flora of up to 10% of asymptomatic people. The serotypes most frequently involved in lung infections are: B, Y, and W-135. Serotype Y has been held to be most important. In cases of pneumonia, diagnosis has to be reached by isolation of the microorganism in blood and/or pleural fluid. Mortality is low, and person-to-person transmission, although documented, is rare. Complications such as pulmonary abscess, pleural effusion, and pericarditis are infrequent.

Key words: multilobar pneumonia, *N. meningitidis*, hypoxemic respiratory failure, invasive mechanical ventilation, ceftriaxone, antibiotic prophylaxis.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(2): 33-36.

⁽¹⁾ Residente de Medicina Interna Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Médico Internista y Neumólogo. Coordinador Programa Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada - Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Rafael Emiro Acosta Merlano, rafaellacosta@yahoo.es

Recibido: 11 de mayo de 2010. **Aceptado:** 25 de mayo de 2010.

REPORTE DEL CASO

Paciente masculino de 21 años, soldado previamente sano quien presenta cuadro clínico de 15 días de fiebre asociado a dolor torácico tipo pleurítico de predominio en hemitorax izquierdo, tos con expectoración verdosa y disnea de aumento progresivo, niega cefalea o dolor nucal. Fue manejado inicialmente en el Hospital de Tolemaida con penicilina cristalina por 3 días 4 millones cada 4 horas sin mejoría, ante evidencia de deterioro clínico y radiológico es remitido al Servicio de Urgencias del Hospital Militar Central. Al examen físico de ingreso se encuentra paciente con los siguientes signos vitales:

FC: 123x min TA: 116/63 FC: 68x min FR: 32 X
Sat O₂ 58% A FiO₂ del 50% T: 37°C

Con signos de dificultad respiratoria marcada dados por taquipnea, aleteo nasal y presencia de tirajes intercostales y supraclaviculares, a la auscultación se evidencia disminución de los ruidos respiratorios en ambos campos pulmonares con estertores diseminados. Con estos hallazgos clínicos en el servicio de urgencias de nuestro hospital se considera paciente en falla ventilatoria hipoxémica por lo que se decide entubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica invasiva y traslado a UCI. En la radiografía de tórax se evidencia infiltrados alveolares con compromiso multilobar (Figura 1). En los paraclínicos se observa leucopenia, cayademia, con elevación de PCR y VSG, Gram de esputo reporta la presencia de cocos Gram negativos (Tabla 1).

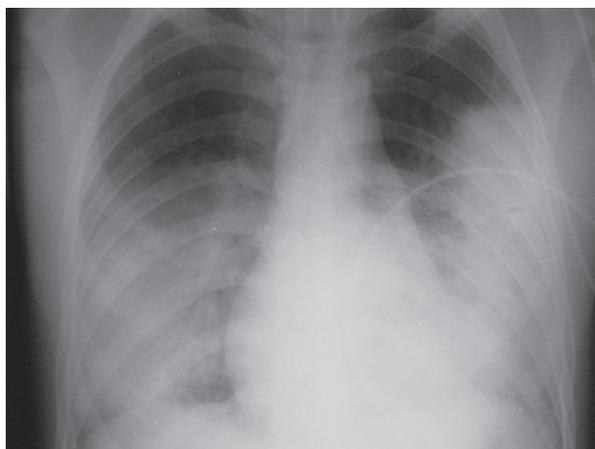


Figura 1. Rx de tórax: opacidad del tercio inferior del hemitorax izquierdo que hace signo de silueta con el ventrículo izquierdo en relación a consolidación. Opacidad a nivel del segmento anterior y lateral del lóbulo inferior derecho. Velamiento del ángulo costodiafragmático por presencia de líquido y/o engrosamiento pleural. Silueta cardíaca y pedículo vascular sin alteraciones. Óseo y tejidos blandos normales.

Los hemocultivos (Tabla 2) y cultivo de líquido pleural (Figura 2) documentan microscópicamente la presencia de diplococos Gram negativos (Figura 3) se identifica posteriormente que estos diplococos corresponden a *N. meningitidis* serogrupo Y como patógeno causal. Durante la evolución no se documentó lesiones en piel, compromiso del SNC o complicaciones asociadas a meningococemia. Se descartó algún tipo de comorbilidad o patología que implicara un estado de inmunosupresión.

El paciente recibió tratamiento con ceftriaxona hasta completar 7 días, presentando una adecuada respuesta clínica, con mejoría de los parámetros ventilatorios, ausencia de nuevos picos febriles y desaparición de los signos de respuesta inflamatoria sistémica. Concomitantemente al inicio del tratamiento antibiótico se realizó profilaxis con ciprofloxacina a los contactos directos. El paciente evoluciona satisfactoriamente con resolución completa de su cuadro infeccioso.

DISCUSIÓN

Las principales manifestaciones de la enfermedad meningocócica son la meningitis y la meningococemia. Sin embargo, podemos encontrar otras presentaciones clínicas menos frecuentes como la artritis, epiglotitis, otitis media, pericarditis y neumonía (Tabla 3). La *Neisseria meningitidis* es un Diplococo gram negativo, aerobio, inmóvil, capsulado, oxidasa positivo, productor de endotoxinas y con capacidad de mutar entre grupos. Presenta 13 grupos definidos por el polisacárido capsular; A, B, C, D, E29, H, I, K, L, X, Y, Z, W135. Los serotipos más frecuentemente involucrados en infecciones neumónicas son: B, Y y W-135, el serotipo Y se ha considerado el principal. Este microorganismo afecta exclusivamente a humanos, esto se debe principalmente a que sólo a partir del hombre es capaz de obtener el hierro, elemento esencial para su crecimiento. Su único

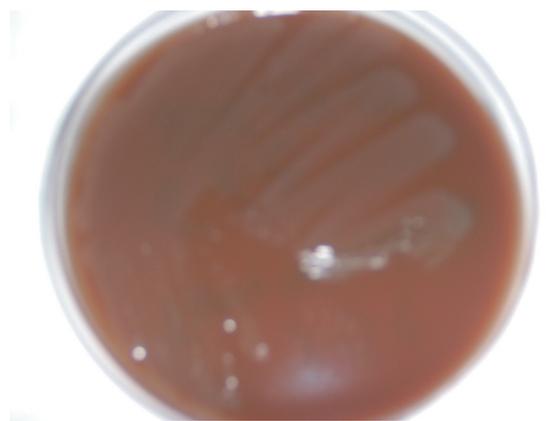


Figura 2. Cultivos de líquido pleural.

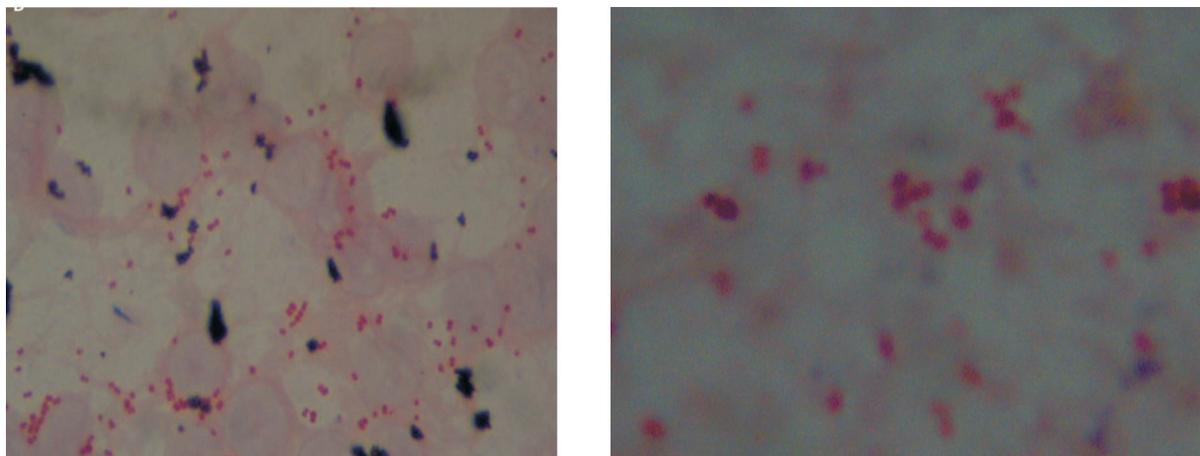


Figura 2. Cultivo de líquido pleural.
Visión microscópica de cultivo de líquido pleural en el que se observan *Diplococos* Gram negativos.

reservorio natural es la naso-oro faringe. Esta colonización es el primer paso en la patogénesis de la infección sistémica. El microorganismo es transmitido por contacto directo o gotas procedentes de las vías respiratorias a menos de 1 metro de distancia. Usualmente, causa infección subclínica de las mucosas, la invasión que llega a producir enfermedad sistémica es relativamente rara. Durante periodos de infección endémica, aproximadamente 10% de la población son hospedero de esta bacteria en la nariz, sin embargo 9/10 colonias aisladas en portadores son considerada no patógenas ya que no se asocian a clones cultivados en pacientes con enfermedad invasiva (2). El periodo de incubación de la bacteria varía entre 2 a 10 días y el periodo de contagio es de hasta 48 horas una vez instaurado el tratamiento.

Neisseria meningitidis es una causa poco común de neumonía, representa el 5% -15% de las formas de enfermedad meningococcica invasiva (6). Al menos 4

condiciones se presentan antes de que la forma invasiva ocurra, estas condiciones son: 1.) Exposición al patógeno 2.) Colonización de la mucosa naso-oro faríngea 3.) Paso a través de la mucosa (endocitosis) 4.) Sobrevida del meningococo en el torrente sanguíneo.

El meningococo sobrepasa las defensas del huésped y ataca las microvellosidades superficiales del epitelio columnar de la mucosa donde invade y se multiplica. Los pili son sus mayores adhesinas que se dirigen al receptor CD46, un cofactor proteico de la membrana, que facilita la colonización inicial, además de la producción de una proteasa específica para IgA que se une a la IgA secretoria del huésped. En muchas personas, se produce un proceso de inmunización que resulta en la formación de anticuerpos protectores tras la exposición asintomática a una gran variedad de cepas encapsuladas y no encapsuladas de *N. meningitidis*. Además, una variedad de microorganismos no meningococos como ce-

Tabla 1. Gram de esputo

>25 PMN / < 10 células epiteliales
Cocos gram negativos: ++
Negativo para BAAR
Reporte de Gram de esputo

Tabla 2. Reporte de hemocultivos

Hemocultivo 1: diplococcos gram negativos
Hemocultivo 2: diplococcos gram negativos
Germen aislado: *neisseria meningitidis*

Tabla 3. Síndromes infecciosos asociados con enfermedad meningococcica

Meningitis
Bacteremia meningococcica
Meningococemia: purpura fulminante y síndrome de waterhouse –Friderichsen
Infecciones del tracto respiratorio: otitis media – epiglotitis – neumonía
Infecciones focales: conjuntivitis – artritis – uretritis-pericarditis
Meningococemia crónica

pas de *E. coli* y *N. lactamica* estimulan la formación de anticuerpos protectores de reacción cruzada. La predisposición a la enfermedad meningococcica esporádica y ocasionalmente recurrente puede observarse en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de complemento en particular los componentes C5 a C8 y en los procesos de lisis mediada por anticuerpos

La presentación clínica de la Neumonía en pacientes infectados por *Neisseria meningitidis* no se diferencia de los demás patógenos involucrados con infecciones respiratorias bajas, los síntomas principales son fiebre y dolor pleurítico, de ahí la importancia de la búsqueda del germen causal en todo paciente con neumonía severa. Los casos reportados en la literatura son generalmente pacientes pediátricos o personas de edad avanzada con condiciones médicas asociadas o en pacientes inmunocomprometidos, hecho que difiere con el caso presentado.

Dentro de los factores predisponentes que se han relacionado con estas infecciones invasivas meningococcicas se encuentran la edad, inmunosupresión (esteroides, mieloma múltiple, linfoma, VIH etc) broncoaspiración e infecciones previas por adenovirus e influenza

El rol patogénico de la *Neisseria meningitidis* en infecciones del tracto respiratorio bajo se ha subestimado. Esto se debe principalmente al difícil aislamiento de este microorganismo. Se hace necesario el aislamiento del germen en sangre o líquido pleural, ya que la presencia de un cultivo de esputo positivo sólo puede reflejar la presencia del patógeno en la faringe como colonizador. Se ha demostrado que hasta 10% de personas asintomáticas pueden tener colonización de la nasofaringe por este microorganismo. El meningococo crece mejor en medio de Thayer Martin, agar chocolate y agar sangre, a temperatura de 35 y ambiente con 5% a 10% de CO₂. El crecimiento de diplococos gram negativos confirma el diagnóstico. Cuando se va a evaluar la sensibilidad del microorganismo, el medio de cultivo indicado es el Müller Hinton.

A pesar de la alta prevalencia de bacteriemia en pacientes con neumonía meningococcica la mayoría no desarrolla shock y tiene resultados favorables. El tratamiento ha cambiado en las últimas décadas, debido a la aparición de la resistencia a la penicilina, prefiriéndose ahora el uso de cefalosporinas de tercera generación. Además, sumándole a estas el hecho que además elimina el estado portador algo que no se alcanzaba con la penicilina. La profilaxis se realiza con rifampicina 600 mg vo cada 12 horas por 2 días o con Ciprofloxacina 500 mg vo dosis única. Las quinolonas son preferidas ya que penetran fácilmente el tejido faríngeo, las secreciones nasales y la saliva. Una sola dosis de Ciprofloxacina elimina el 97% de los portadores en 4 días y el 93% después de 2 meses. La quimioprofilaxis debe iniciarse lo antes posible en lo posible en las primeras 48 horas de aparecer el caso índice.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meningococcal Pneumonia: Characterization and Review of Cases Seen Over The Past 25 Years *Clinical Infectious Diseases* 2000; 30: 87-94.
2. Update on Meningococcal Disease with Emphasis on Pathogenesis and Clinical Management *Clinical Microbiology Reviews* 2000; 144-66.
3. Three Cases of Pneumonia due to *Neisseria meningitidis* Serogroup W135 *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1999; 18: 456-8.
4. Reddy TS, Smith D, Roy TM. Department of Internal Medicine, James H. Quillen College of Medicine, East Tennessee State University, Johnson City, USA. Meningococcal Pneumonia in Elderly Patients. *Am J Med Sci* 2000; 319(4): 255-7.
5. Rosenstein NE, Popovic T. Meningococcal Disease. *N Engl J Med* 2001 344(18): 1378-88.
6. The Role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in Meningococcal Arthritis, Pericarditis, and Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 1639-42.
7. Allan RC, Moghal M, Wijesuriya V, Melzer M. University – acquired pneumonia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 184.
8. Jones EM, Brown NM, Harvey JE. Three cases of meningococcal pneumonia. *Thorax* 1997; 52: 10; ProQuest Health and Medical Complete. 927

Medicamentos beta-agonistas de larga acción: perfil de riesgo-beneficio en pacientes con asma

Long-acting beta agonists: a risk-benefit profile in patients with asthma

Rodolfo J Dennis⁽¹⁾

RESUMEN

Existe evidencia que muestra que pacientes asmáticos con exposición a broncodilatadores beta-agonistas de larga acción (BALA), en quienes no se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo con corticoides inhalados (ICS), pueden presentar eventos de empeoramiento del asma muy infrecuentes, pero severos y potencialmente mortales. No es claro si este hallazgo puede ser debido a eventos adversos asociados con el mecanismo de acción de los BALA, o a enmascaramiento de la severidad del asma. No existe evidencia derivada de experimentos clínicos en seres humanos que sugiera que pacientes con exposición a BALA, en quienes se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo con ICS, puedan presentar eventos severos de empeoramiento del asma potencialmente mortales. De igual forma, tampoco hay evidencia conclusiva de presencia de riesgo derivada de meta-análisis y de estudios observacionales. Desafortunadamente, tampoco existe evidencia conclusiva de ausencia de riesgo. El juicio de valor que se le asigna al balance de riesgo-beneficio de los BALA+CSI puede variar entre médicos, pacientes, reguladores, y epidemiólogos. Este balance ha sido discutido extensamente. En general, hay consenso que este balance está a favor de mantener disponible las combinaciones de BALA+CSI para los pacientes con asma. En esta revisión se enuncian las principales recomendaciones con respecto a su utilización, basadas en la evidencia actual.

Palabras clave: broncodilatadores, asma, riesgo, beneficio, revisión.

ABSTRACT

There is evidence that patients with asthma exposed to long-acting beta-agonist bronchodilators (LABAs) in whom simultaneous anti-inflammatory treatment with inhaled corticoids (ICS) is not granted may present with events of worsening of their asthma. These events are very infrequent, but severe and potentially fatal. It is not clear whether this finding is due to adverse events associated with the mechanism of action of LABAs or to masking of the severity of the asthma. There is no evidence derived from clinical trials in human beings suggesting that patients exposed to LABAs in whom anti-inflammatory therapy with ICS is simultaneously administered might present with severe, potentially lethal events of worsening of their asthma. There is likewise no conclusive risk-evidence derived from meta-analyses or observational studies. Unfortunately, neither is there conclusive evidence of absence of risk. The judgment of value given to the risk-benefit of LABAs+ICS can vary among physicians, patients, regulators, and epidemiologists. This balance has been widely discussed. There is broad consensus that the balance is in favor of maintaining the availability of combinations of LABAs+ICS for patients with asthma. This review summarizes important recommendations regarding their utilization, based on current evidence.

Key words: bronchodilators, asthma, risk, benefit, review.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(2): 37-41.

⁽¹⁾ MD, MSc, PhD. Director Departamentos de Medicina Interna e Investigaciones, Fundación Cardioinfantil. Profesor Titular de Medicina, Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Dr. Rodolfo Dennis, Departamento de Medicina Interna, Fundación Cardioinfantil, Cra 13B No. 163-85, Bogotá, Colombia.

Recibido: 25 de junio de 2010. **Aceptado:** 27 de junio de 2010.

¿CUÁL PARECE SER EL PROBLEMA?

Durante los años 70 y hasta los 90, los medicamentos beta-agonistas de corta acción (BACA), eficaces bronco-relajantes, fueron asociados en varias publicaciones con eventos de muerte y casi muerte por asma (1, 2). Debido a la frecuencia muy baja de estos eventos, los estudios experimentales y no experimentales en sujetos humanos no pudieron diferenciar claramente si estos episodios se debieron a un efecto adverso directo de los BACA, o que enmascararan la severidad del asma al mejorar síntomas pero no la inflamación de la vía aérea (3, 4), o que simplemente fuesen un marcador de asma severa que debería haber tenido manejo diferente, especialmente manejo crónico con corticosteroides inhalados (5). Con el desarrollo de los medicamentos beta-agonistas de larga acción (BALA) en la década de los 90 (6, 7), esta polémica se trasladó a estos nuevos medicamentos.

¿EXISTE REALMENTE UN PROBLEMA DE RIESGO CON LOS BALA?

Desde el punto de vista *bio-molecular y funcional*, un meta-análisis (8) que evaluó tolerancia respiratoria al efecto de los medicamentos beta-agonistas (fecha de la búsqueda 2003, 22 experimentos, 353 sujetos en total, duración promedio de 3 semanas), encontró que sujetos que se exponen a dosis regulares de estos medicamentos por más de una semana pueden tener disminución significativa en la afinidad de unión al receptor beta y en densidad de receptores. A su vez, cuando comparado contra placebo, sujetos expuestos a broncodilatadores beta-agonistas pueden tener disminución significativa de la respuesta del VEF1 a dosis futuras del broncodilatador, en la relación dosis-respuesta a nuevas dosis de broncodilatador, y atenuación en la respuesta broncodilatadora a la broncoconstricción inducida. Una revisión sistemática y meta-análisis más reciente (fecha de la búsqueda diciembre 2006, 32 experimentos en 1.105 sujetos) no encontró que los medicamentos beta-agonistas tuvieran efecto anti-inflamatorio o pro-inflamatorio en la vía aérea de significancia clínica, ni se asociaran con cambios relevantes en las poblaciones celulares de la vía aérea (9).

Desde el punto de vista *clínico*, existen dos experimentos clínicos de gran tamaño, de corte pragmático, que aleatorizaron pacientes con asma a BALA versus placebo, y en donde la administración de corticosteroides inhalados no era criterio de inclusión ni su dosis controlada (10, 11). El resultado de estos estudios, aunque criticados por su diseño y otros aspectos, es consistente con exceso de riesgo de eventos casi fatales y de muertes respiratorias asociadas con asma, al utilizar BALA. La *magnitud* del riesgo de estos eventos, parece ser muy baja (alrededor de 8 muertes adicionales por

10.000 personas tratadas por 7 o más meses, o un número necesario para hacer daño de 1300 sujetos tratados durante 7 o más meses).

Desde el punto de vista *epidemiológico*, a partir de la década de los 90, varios estudios no experimentales trataron de evaluar la asociación entre uso de BALA y riesgo (12-15); desafortunadamente, estos estudios han estado cuestionados por insuficiente ajuste por severidad de la enfermedad, por confusión por la indicación, por la probabilidad de mala clasificación de los desenlaces (por ejemplo muertes atribuibles al asma), y no han sido considerados conclusivos (16). De otro lado, no hay evidencia de que la mortalidad por asma en el mundo y en los Estados Unidos este aumentando (17), ni se han encontrado tendencias en el tiempo que sustenten aumento paralelo de mortalidad por asma con el aumento en el uso de los BALA durante la década de los 90; cabe anotar que el uso de BALA como terapia sin uso concomitante con corticosteroides ha disminuido radicalmente en la década del 2000 (18).

En resumen, existe evidencia experimental, en seres humanos, que sugiere que pacientes con exposición a BALA, en quienes no se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo, pueden presentar eventos de empeoramiento del asma, muy infrecuentes pero severos y potencialmente mortales. Desafortunadamente, no es claro si este hallazgo puede ser debido a una reacción adversa directa de los BALA, o a enmascaramiento de la severidad del asma (lo que es sinónimo de tratamiento, educación y seguimiento inapropiado del sujeto asmático). Por ende, las siguientes recomendaciones serían lógicas y basadas en la evidencia actual:

- En pacientes con asma (no EPOC), de cualquier grupo de edad, estaría absolutamente contraindicada la utilización de BALA sin el uso concomitante de un medicamento controlador crónico (como corticosteroides inhalados);
- En pacientes asmáticos bien controlados con un medicamento controlador crónico (como corticosteroides inhalados a dosis bajas y moderadas), y con buena tolerancia, no estaría indicada la adición de BALA.

¿EXISTE UN PROBLEMA DE RIESGO CON LOS BALA CUANDO SE ADMINISTRAN SIMULTÁNEAMENTE CON CORTICOSTEROIDES INHALADOS (ICS)?

Desde el punto de vista biomolecular y funcional se ha entretenido que hubiese un efecto aditivo o sinérgico de la asociación BALA+ICS, ya fuese a través de dife-

rentes vías que se combinaban para obtener el efecto aditivo, o a través de un mecanismo sinérgico común e interrelacionado (19). Por otro lado, la revisión sistemática y meta-análisis ya citada (9), encontró 11 estudios experimentales que evaluaron el uso de BALA más ICS versus ICS solos, con duración entre 2 y 52 semanas. La combinación de BALA + ICS no se asoció con mejor o peor control de la inflamación que tuviese importancia clínica, comparada con ICS solos (9).

Desde el punto de vista clínico, no hay un experimento clínico pragmático, suficientemente empoderado estadísticamente y con suficiente duración para contestar de forma tajante la pregunta sobre la existencia de este riesgo. La necesidad de un estudio de esta magnitud se ha propuesto en varios editoriales desde hace más de cinco años (20-22), aunque no es uniforme la opinión sobre si es necesario o no (23). En consecuencia, se ha recurrido a meta-análisis de experimentos clínicos para este fin. Aunque la fortaleza de esta estrategia es obvia, la agregación de estudios en su mayoría pequeños, empoderados principalmente para desenlaces de eficacia en el ambiente experimental con cuidado médico estricto, tampoco parece haber contestado la pregunta de forma convincente (24-34).

El meta-análisis más completo parece ser el practicado por la misma FDA (35), debido a que reunió información individual de seguridad en los sujetos que participaron en experimentos clínicos aleatorizados, ciegos, con BALA hasta enero de 2008 (110 experimentos clínicos y casi 61.000 sujetos), en la indicación de asma. Para la comparación de los BALA con uso concomitante y mandatorio por aleatorización de ICS, comparado con ICS sin BALA, los resultados muestran que la diferencia de riesgos es cercana a 0 (ausencia de riesgo) y estadísticamente no significativa: 0,25, IC95%: -1,69 a 2,18 por mil sujetos (Tabla 1). Con respecto al uso de BALA sin ICS mandatorio, esto parece asociarse con mayor riesgo de desenlaces adversos serios pero infrecuentes (muerte por asma, muerte e intubaciones, hospitalizaciones). El meta-análisis confirma lo infrecuente que es este riesgo: para muerte por asma, por ejemplo, el número necesario a tratar para hacer daño es de 1.700 en seis meses de tratamiento en promedio.

En resumen, no existe evidencia derivada de experimentos clínicos en seres humanos que sugiera que pacientes con exposición a BALA, en quienes se garantiza el tratamiento controlador anti-inflamatorio simultáneo con ICS, puedan presentar eventos severos de empeoramiento del asma, potencialmente mortales. De igual forma, tampoco hay evidencia conclusiva de presencia de riesgo derivada de meta-análisis y de estudios observacionales. Por otro lado, tampoco existe evidencia conclusiva de ausencia de riesgo.

PERFIL DE RIESGO-BENEFICIO DE LA COMBINACIÓN BALA+ICS EN ASMA

Desde la inclusión en el mercado de los BALA en los años 90, su beneficio no ha estado realmente en duda, como tampoco el beneficio de las combinaciones BALA+ICS, demostrada a través de un número importante de estudios de alta calidad metodológica y con claras implicaciones sobre la práctica clínica (36-41):

- FACET (formoterol – budesonida)
- SLIC (salmeterol – triamcinolona)
- OPTIMA (formoterol – budesonida)
- GOAL (salmeterol – fluticasona)
- Serie SMART (formoterol – budesonida)
- BADGER (salmeterol – fluticasona)

Específicamente, cuando se comparan contra ICS solos, o contra aumento de las dosis de ICS, las combinaciones han mostrado beneficios significativos como mejoría sintomática y de puntaje de calidad de vida asociados con mejoría en la función pulmonar (VEF₁, flujo pico), disminución en despertares nocturnos, disminución de exacerbaciones que requieren corticosteroides sistémicos, y disminución en la necesidad de terapia de rescate con BACA (42). Adicionalmente, la adición de BALA a ICS tiene más beneficios que la adición de anti-leucotrienos a ICS (43).

Los potenciales *riesgos* con la utilización de las combinaciones BALA+ICS, han sido ampliamente discutidos en la sección anterior.

El *juicio de valor* que se le asigna al *balance de riesgo-beneficio* de los medicamentos en general, y los BALA+CSI en particular, claramente puede variar entre médicos, pacientes, reguladores, epidemiólogos, etc. Este balance ha sido discutido previamente, alrededor de las discusiones que se han dado al interior de la FDA (44). En resumen, hay consenso que este balance está *a favor* de mantener disponible las combinaciones de BALA+CSI para los pacientes con asma. Por lo cual, las siguientes recomendaciones serían lógicas y basadas en la evidencia actual (45):

- En pacientes asmáticos bien controlados con corticosteroides inhalados en dosis bajas y moderadas y con buena tolerancia, no estaría indicada la administración de BALA;
- La combinación CSI-BALA se indicaría en pacientes quienes estando con un medicamento controlador del asma a largo plazo (ICS), todavía no están adecuadamente controlados;

Tabla 1. Diferencias en riesgo para BALA versus no-BALA para el desenlace compuesto de muerte relacionada con asma, muerte o intubación (IOT), u hospitalización, por 1.000 sujetos (meta-análisis de la FDA)*

	BALA	No BALA	Diferencia de riesgo (IC95%)
Diferencias en riesgo para el desenlace compuesto	381/30.148	304/30.806	2,80 (1,1, 4,49)
Diferencias en riesgo paracada evento:			
Muerte por asma	16/30.148	4/30.806	0,57 (0,01, 1,12)
Muerte o IOT	44/30.148	27/30.806	2,57 (0,90, 4,23)
Hospitalización	369/30.148	299/30.806	2,80 (1,11, 4,49)
Diferencias en riesgo del desenlace compuesto estratificado por grupo de edad:			
4-11 años	61/1.626	39/1.789	14,83 (3,24, 26,43)
12-17 años	48/3.103	30/3.289	5,57(0,21, 10,92)
18-64 años	246/23.274	202/23.604	2,13(0,34, 3,91)
65 o mas	25/2.117	32/2.097	-3,58(-10,47, 3,32)
Diferencias en riesgo del desenlace compuesto estratificado por sexo:			
Hombre	133/12.830	123/13.121	0,96(-1,48,3,40)
Mujer	247/17.177	180/17.528	4,20(1,86,6,54)
Diferencias en riesgo del evento compuesto estratificado por raza:			
Afro-americano	75/3.424	47/3.428	8,13(1,88,14,38)
Blanca	240/21.558	201/22.150	1,98(0,09,3,88)
Asiático	12/1.116	12/1.029	0,94(-7,14,9,03)
Otra/desconocida	54/4.050	44/4.199	3,00(-1,64,7,65)
Diferencias en riesgo del desenlace compuesto estratificado por uso/no uso mandatorio de ICS:			
Estudios de BALA sin uso mandatorio, aleatorizado, de ICS, versus no BALA	350/22.286	279/24.474	3,63 (1,51, 5,75)
Estudios de BALA con uso mandatorio, aleatorizado de ICS, versus ICS	31/7.862	26/7.330	0,25 (-1,69, 2,18)

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-00-index.htm>

- Los pacientes deben ser evaluados periódicamente a intervalos regulares para establecer el grado de control del asma. Si es posible de lograr sin deterioro del asma, los pacientes se deben desescalonar hasta la mínima dosis de la combinación posible, e idealmente hasta sólo el uso de ICS a la menor dosis posible, para lo cual hay algunas estrategias disponibles validadas experimentalmente (46) y algunas recomendaciones basadas en experiencia, resumidas en guías de práctica clínica.

- Pacientes adolescentes y de edad pediátrica, que requieran la adición de BALA a ICS, deben usar la combinación en un mismo inhalador.

- Nuevos estudios en seres humanos asmáticos sobre el balance riesgo/beneficio de las combinaciones de ICS-BALA serían de gran importancia, especialmen-

te en adolescentes y niños. Sin embargo, no es claro que tipo de estudio sería más factible o viable (47), o su relevancia para sustentar políticas al respecto (23).

REFERENCIAS

1. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992; 326: 501-6.
2. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149: 604-10.
3. Mullen M, Mullen B, Carey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case-control studies. JAMA 1993; 270: 1.842-5.
4. Ernst P, Habbick B, Suissa S, et al. Is the association between inhaled beta-agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? Am Rev Respir Dis 1993; 148: 75-9.

5. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268: 3462-4.
6. Pearlman DS, Chervinsky P, La Force C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild to moderate asthma. *N Engl J Med* 1992; 327: 1420-5.
7. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, et al. Salmeterol Xinafoate as Maintenance Therapy Compared With Albuterol in Patients With Asthma. *JAMA* 1994; 271: 1412-6.
8. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004; 140: 802-13.
9. Sindi A, Todd DC, Parameswaran M. Anti-inflammatory effects of long-acting beta2-agonists in patients with asthma. *Chest* 2009; 136: 145-54.
10. Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J. Serevent nationwide surveillance study. *BMJ* 1993; 306: 1034-7.
11. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, et al. The salmeterol multicenter research trial. *Chest* 2006; 129: 15-26.
12. Meier CR, Jick H. Drug use and pulmonary death rates in increasingly symptomatic asthma patients in the UK. *Thorax* 1997; 52: 612-7.
13. Lanes SF, Lanza LL, Wentworth CE. Risk of emergency care, hospitalization, and ICU stays for acute asthma among recipients of salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 857-61.
14. Williams C, Crossland L, Finnerty J, et al. Case-control study of salmeterol and near-fatal attacks of asthma. *Thorax* 1998; 53: 1-2.
15. Anderson HR, Ayres JG, Sturdy PM, et al. Bronchodilator treatment and deaths from asthma: case-control study. *BMJ* 2005; 330: 117.
16. Drazen JM, O'Byrne PM. Risk of long-acting beta-agonists in achieving asthma control. *N Eng J Med* 2009; 360: 1671-2.
17. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, et al. International trends in asthma mortality rates in the 5 to 34 year age group. *Chest* 2009; 135: 1045-9.
18. Wijesinghe M, Perrin K, Harwood M, et al. The risk of asthma mortality with inhaled long acting beta-agonists. *Postgrad Med J* 2008; 84: 467-72.
19. Gyembycz MA, Kaur M, Leight R, et al. A holy grail of asthma management: toward understanding how long acting beta2 adrenoceptor agonists enhance the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1090-1104.
20. Martinez FD. Safety of long-acting beta-agonists: an urgent need to clear the air. *N Eng J Med* 2005; 353: 2637-2639.
21. Beasley R, Martinez FD, Hackshaw A, et al. Safety of long-acting beta-agonists: urgent need to clear the air remains. *Eur Respir J* 2009; 33:3-5.
22. Taylor DR. On and on it goes-the beta agonist saga and its clinical relevance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:976-8.
23. Sears MR. Safety of long-acting beta-agonists: are new data really required? *Chest* 2009; 136: 604-7.
24. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with formoterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane database syst rev* 2008 (4): CD006923.
25. Sears MR, Ottosson R, Radner F et al. Long-acting beta-agonists: a review of formoterol safety data from asthma clinical trials. *Eur Respir J* 2009; 33: 21-32.
26. Wijesinghe M, Weatherall M, Perrin K, et al. Risk of mortality associated with formoterol: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2009; 34: 803-811.
27. Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, et al. Safety of formoterol in patients with asthma: combined analysis of data from randomized control trials. *J Allergy and Clin Immunol* 2010; 125: 390-6.
28. Cates CJ, Cates MJ, Lasserson TJ. Regular treatment with salmeterol for chronic asthma: serious adverse events. *Cochrane database syst rev* 2008 (3): CD006363.
29. Bateman E, Nelson H, Bousquet J, et al. Meta-analysis: effects of adding salmeterol to inhaled corticosteroids on serious asthma-related events. *Ann Intern Med* 2008; 149: 33-42.
30. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, et al. Meta-analysis of the risk of mortality with salmeterol and the effect of concomitant inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 2010; 65:39-43.
31. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, et al. Meta-analysis: effect of long acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma related deaths. *Ann Intern Med* 2006; 144: 904-912.
32. Jaeschke R, O'Byrne PM, Mejza F, et al. The safety of long-acting beta-agonists among patients with asthma using inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1009-1016.
33. Rodrigo GJ, Plaza V, García L, et al. Safety of regular use of long-acting beta-agonists as monotherapy or added to inhaled corticosteroids in asthma. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2009;22: 9-19.
34. Salpeter SR, Wall AJ, Buckley NS. Long-acting beta-agonists with and without inhaled corticosteroids and catastrophic asthma events. *Am J Med* 2010; 123:322-8.
35. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-00-index.htm>
36. Pauwels R, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. *N Eng J Med* 1997; 337: 1405-1411.
37. Lemanske RF, Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol. *JAMA* 2001; 285: 2594-2603.
38. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1392-1397.
39. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The GOAL study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-844.
40. Edwards SJ, von Maltzhan R, Naya IP, Harrison T. Budesonide/formoterol for maintenance and reliever therapy of asthma. *Int J Clin Practice* 2010; 64: 619-27.
41. Lemanske RF, Mauger DT, Sorkness CA, et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Eng J Med* 2010; 362: 975-985.
42. Dennis RJ, Solarte I, and Rodrigo G. Asthma in adults. *Clin Evid* (Online). 2010 Jan 21; 2010. pii: 1501.
43. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *The Cochrane library*, issue 2, 2008. John Wiley & Sons Ltd. Search date 2006.
44. Kramer JD. Balancing the benefits and risks of long-acting beta-agonists – the influence of values. *N Eng J Med* 2009; 360: 1592-1595.
45. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm213836.htm>
46. The American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Randomized comparison of strategies for reducing treatment in mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2027-2039.
47. Weatherall M, Wijesinghe M, Perrin K, Beasley R. Long-acting beta-agonists and asthma death: how useful are different study designs to evaluate the potential association? *J Asthma*. 2010; 47:434-8.

Hipertensión pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease

Carlos E. Aguirre Franco⁽¹⁾; Carlos A. Torres-Duque⁽²⁾

RESUMEN

La hipertensión pulmonar (HP) es una complicación relativamente frecuente de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Su aparición en el curso clínico de la EPOC es un factor condicionante de peor pronóstico que se asocia con disminución de la supervivencia y mayor uso de recursos de salud. Aunque no hay una relación lineal bien definida, la prevalencia de HP en pacientes con EPOC aumenta a medida que es mayor el grado de obstrucción y la severidad de la enfermedad, siendo poco frecuente en casos de EPOC leve y moderada. La HP en la EPOC es, en general, leve o moderada y pocas veces afecta la función ventricular derecha. En muchos casos no es aparente en reposo y se manifiesta con el ejercicio. La HP puede llegar a ser severa o estar "fuera de proporción" para el grado de severidad de la EPOC. En esta situación debe explorarse la posibilidad de condiciones asociadas, si bien, con frecuencia, la única explicación final sea la EPOC. Poco se sabe de la prevalencia y el comportamiento de la HP en pacientes con EPOC residentes en alturas intermedias y grandes (>2.500 metros sobre el nivel del mar) que es una situación frecuente en Latinoamérica y Asia.

La HP en EPOC no está relacionada exclusivamente con la hipoxia/hipoxemia y la hipercapnia. Los trastornos mecánicos propios de la EPOC (hiperinflación y presión alveolar) y la inflamación pueden prevalecer como causa de la lesión endotelial y la remodelación de la circulación pulmonar contribuyentes al aumento de la presión y la resistencia vascular pulmonar.

La aparición de signos de cor pulmonale indica una condición avanzada de la HP, por lo cual esta condición debe sospecharse tempranamente cuando la disnea, la hipoxemia y el deterioro de la difusión son desproporcionados para el grado de obstrucción. La confirmación de la HP se hace mediante ecocardiografía doppler y el cateterismo derecho sólo se justifica en casos individualizados. La terapia a largo plazo con oxígeno es la única intervención que ha mostrado ser eficaz temporalmente. Los vasodilatadores convencionales no producen mejoría a mediano y largo plazo y pueden empeorar las relaciones ventilación-perfusión. De la misma forma, las nuevas terapias para HP no parecen ser una opción terapéutica salvo en los casos de "HP fuera de proporción" en los cuales otros factores diferentes de la EPOC podrían estar presentes. El desconocimiento del comportamiento de la HP en pacientes con EPOC residentes en alturas intermedias y grandes abre también un campo de investigación en el papel de las terapias con oxígeno y farmacológica en estas alturas.

Palabras clave: hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, altitud, vasoconstricción pulmonar hipóxica.

RESUMEN

Pulmonary hypertension (PH) is a relatively common complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Its appearance during the course of COPD is associated with a worsened prognosis, due to reduced life expectancy and greater use of healthcare resources. Although a well-defined lineal relationship has not been shown, the prevalence of PH in patients with COPD is higher in cases characterized by greater obstruction and severity. PH is infrequent in cases of mild and moderate COPD.

In cases of COPD, PH is generally mild or moderate, and seldom impairs right ventricular function. In many cases it is not apparent during rest, and manifests itself during exercise. PH can be severe or "out of proportion" with the severity

⁽¹⁾ Residente de Neumología de último año, Universidad de La Sabana, Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Neumólogo, Director Departamento de Investigación y Docencia. Fundación Neumológica Colombiana. Profesor, Universidad de La Sabana. Bogotá, Colombia

Correspondencia. Dr. Carlos Torres, Correo electrónico: ctores@neumologica.org

Recibido: 15 de junio de 2010. **Aceptado:** 18 de junio de 2010.

of COPD. In this situation, the possibility of associated conditions should be explored, although COPD might be the only final explanation. There is scarce knowledge about the prevalence and behavior of PH in patients with COPD residing at intermediate and high altitudes (>2.500 meters above sea level), which is a common situation in Latin America and Asia. PH in COPD is not exclusively related with hypoxia/hypoxemia and hypercapnia. The mechanical disturbances related with COPD (hyperinflation and high alveolar pressure) and inflammation may prevail as causes of endothelial injury and remodeling of pulmonary circulation, which contribute to increased pulmonary vascular pressure and resistance.

The appearance of signs of cor pulmonale indicates advanced PH. This condition should therefore be suspected early when dyspnea, hypoxemia, and impairment of diffusion are not in keeping with the degree of obstruction. PH is confirmed by Doppler echocardiography. Right heart catheterization may be justified in selected cases. Long-term oxygen therapy is the only intervention proven to be temporarily useful. Conventional vasodilators do not produce medium- or long-term improvement and can be detrimental to the ventilation-perfusion relation. Neither do the newer therapies for PH appear to be a therapeutic option, except in cases of "out of proportion" PH, in which other factors besides COPD could be present. Lack of knowledge about the behavior of PH in patients with COPD residing at intermediate and high altitudes opens a field for research on oxygen- and drug-therapies in these conditions.

Key words: pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, altitude, hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(2): 42-57.

INTRODUCCIÓN

Según la Iniciativa Global en Enfermedad Pulmonar Obstructiva (GOLD por su sigla en inglés) (1), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) "es una enfermedad prevenible y tratable, con efectos extrapulmonares significativos" (no limitada al pulmón) que pueden contribuir a la severidad de la enfermedad. El compromiso pulmonar se caracteriza por limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible, y es usualmente progresivo y asociado a una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas nocivas o gases". La exposición crónica al humo del cigarrillo (tabaco) y de los combustibles de biomasa usados para cocinar y para calefacción es la causa más reconocida de la EPOC.

La prevalencia de la enfermedad, definida en la mayoría de los estudios para la población de adultos mayores de 40 años, es variable alrededor del mundo siendo mayor la registrada en Sudáfrica, en donde la cifra está alrededor de 20%, y una de las menores es la observada en México en donde sólo alcanza el 7,8% (2). Globalmente, la prevalencia de la EPOC puede situarse alrededor del 10% (3).

En Colombia, en el estudio PREPOCOL (4), recientemente desarrollado, se encontró que la prevalencia de EPOC en las cinco ciudades más grandes del país es de 8,9%, siendo Medellín la ciudad con las cifras más altas (13,5%). El porcentaje encontrado en Bogotá fue de 8,5%.

En las últimas décadas la prevalencia de la EPOC ha crecido de manera exponencial (5) al igual que sus índices de morbilidad y mortalidad, comportamiento que va en contra de la tendencia mundial descendente que tienen la mayoría de las enfermedades crónicas (6, 7).

La hipertensión pulmonar (HP), definida como una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo (8), es causada por diversas condiciones patológicas. Recientemente, la HP ha sido clasificada en varios grupos de acuerdo con sus mecanismos fisiopatológicos (8). En el grupo 3 se incluyen la HP relacionada o causada por enfermedades respiratorias o por condiciones que causan hipoxemia. Igualmente se incluyen en este grupo a la EPOC, la enfermedad pulmonar intersticial, la hipoventilación alveolar, la apnea del sueño y la exposición crónica a la altitud (condición de quienes residen en alturas intermedias o grandes) (8).

La presencia de hipertensión pulmonar en la EPOC es relativamente frecuente (9-13) y se ha relacionado claramente con la reducción de la sobrevida y el aumento del número de exacerbaciones y la tasa de hospitalizaciones (14-16), causando un impacto negativo sobre la calidad de vida y sobre el sistema de salud.

EPIDEMIOLOGÍA

El patrón de referencia o patrón de oro para el diagnóstico de la HP es la medición directa de la presión en la arteria pulmonar. Este procedimiento es invasivo, cos-

tosos y de riesgo no despreciable, por lo cual, se ha propuesto el uso de la ecocardiografía doppler como método diagnóstico alternativo de elección para el diagnóstico de la HP. La mayoría de los estudios recientes sobre prevalencia de HP en pacientes con EPOC han utilizado la ecocardiografía como el método diagnóstico.

Algunos de los estudios más representativos en los que se ha utilizado el cateterismo cardiaco se han realizado a nivel del mar en poblaciones de pacientes con EPOC severa (9, 10), candidatos a cirugía de reducción de volumen o a trasplante pulmonar (9-13), lo que hace que los resultados no sean confiablemente extrapolables a otras poblaciones. En pacientes con EPOC severa a nivel del mar, la prevalencia se ha informado entre el 0% y 90%, siendo la HP generalmente leve a moderada (9-13, 17).

Una consideración especial merece un grupo de pacientes con EPOC, que puede estar entre el 1% y el 5% (13), y que cursan con hipertensión pulmonar con presión media en la arteria pulmonar mayor a 40 mmHg. Dado que en la mayoría de los casos, la HP en pacientes con EPOC es leve o moderada se ha considerado que el grupo con PMAP > 20 mmHg (y se ha propuesto usar esta denominación) tiene una HP "fuera de proporción" o "desproporcionada" y se ha destacado la necesidad de buscar en ellos condiciones asociadas como apnea del sueño, hipoventilación, hipoventilación-obesidad o embolismo pulmonar crónico (13, 18) y de considerar factores de susceptibilidad para el desarrollo de HP.

Hay poca información sobre la prevalencia de HP en EPOC leve y la mayoría de autores la considera muy baja. Sin embargo, en un estudio en el cual el diagnóstico se realizó por ecocardiografía, la prevalencia de HP fue de 25% en EPOC leve y 42% en moderada (19). Estos resultados se deben interpretar con sumo cuidado ya que la muestra fue muy pequeña. Se desconoce la prevalencia de HP en pacientes con EPOC que residen a altitudes diferentes del nivel del mar.

FISIOPATOLOGÍA

La HP en pacientes con EPOC tiene diversas causas y mecanismos fisiopatológicos y la importancia de cada uno de ellos podría variar de paciente a paciente (20). Por muchos años se ha considerado que el mecanismo fisiopatológico central de la HP en la EPOC es la vasoconstricción pulmonar hipóxica y, secundariamente, la hipercapnia y la acidosis. Aunque la importancia de estos mecanismos no se discute, recientemente ha ganado importancia el papel de la mecánica respiratoria y la inflamación como causantes o contribuyentes importantes a la lesión endotelial y la remodelación obser-

vadas en estos pacientes (20, 21). Arbitrariamente separaremos el proceso en cuatro fases, para realizar una descripción de los fenómenos que ocurren en la circulación pulmonar y en el lado derecho del corazón en los pacientes con EPOC que desarrollan HP: 1) génesis, 2) remodelación vascular pulmonar, 3) progresión de la HP y 4) cor pulmonale. En el apartado que se enfoca en la génesis de la HP se abordará el tema de las condiciones patológicas asociadas que pueden contribuir al desarrollo de HP en pacientes con EPOC, con énfasis en la coexistencia de apnea del sueño, lo que se ha llamado síndrome de sobreposición.

1. Génesis de la hipertensión pulmonar en la EPOC

Factores y mecanismos descritos:

- Hipoxia y vasoconstricción pulmonar hipóxica (VCPH): es un mecanismo fundamental en la vida intrauterina para asegurar la perfusión sanguínea de los órganos fetales y luego, en la vida extrauterina, permite la reducción del flujo sanguíneo pulmonar a través de las áreas del pulmón pobremente ventiladas que tienen una presión alveolar de oxígeno (PAO₂) disminuida. Este mecanismo, protector en principio, busca reducir el desequilibrio ventilación-perfusión como medida para limitar la hipoxemia. La vasoconstricción persistente, debida a una PAO₂ disminuida como consecuencia de las alteraciones propias de la EPOC, conduciría a remodelación vascular (arteriolas precapilares) y podría ser el factor etiológico más fuerte de la HP en EPOC (16). La PAO₂ baja es el principal factor condicionante de la VCPH. Se requiere una PAO₂ inferior a 60 mmHg para que la VCPH sea desencadenada. El segundo estímulo en importancia es la presión venosa de oxígeno (PVO₂). Sin embargo, aún en presencia de una PVO₂ baja (incluso menor de 10 mmHg), la VCPH no se presenta o es muy débil si la PAO₂ no es menor de 60 mmHg (22). Aunque la VCPH puede ser localizada en un segmento pulmonar y ésta sostenerse por horas con poca repercusión sobre la presión en la arteria pulmonar, cuando el estímulo es bilateral y difuso, aunque no sea simétrico y homogéneo, como sucede en la EPOC, la vasoconstricción es generalizada y rápidamente se eleva la resistencia en los capilares pulmonares y por ende la presión en la arteria pulmonar.

La revisión de los mecanismos moleculares que median la VCPH se aparta de los objetivos de este artículo. En resumen, se ha documentado que la hipoxia afecta directamente la conductibilidad iónica para el potasio en la membrana citoplasmática de los miocitos de la pared de los vasos, produciendo la despolarización de la membrana celular y permitiendo así el ingreso de

calcio al citoplasma y la consecuente contracción miofibrilar (22).

Adicionalmente, se ha propuesto que el aumento persistente de flujo sanguíneo hacia las zonas más ventiladas, ocasionado por la vasoconstricción hipóxica, podría causar remodelación vascular en estas zonas. Este mecanismo se ha propuesto también para el caso de la derivación de flujo causada por hiperinflación y aumento de la presión alveolar que se produce en diferente magnitud en las diversas zonas del pulmón en la EPOC (20, 23).

- **Hipercapnia:** se ha comprobado que la hipercapnia que puede estar presente en algunos pacientes con EPOC, a través de un aumento secundario de los hidrogeniones, potencia el efecto vasoconstrictor de la baja PAO_2 (24, 25).

- **Factor inducible por la hipoxia 1 (Hypoxic inducible factor 1 [HIF1]):** la hipoxia induce la expresión molecular del HIF 1, factor de transcripción de genes que se expresan en todas las células del pulmón (26) y que codifican algunas de las proteínas encargadas de generar los mecanismos de defensa en la hipoxia. Dentro de éstas se encuentran proteínas que intervienen en la angiogenesis como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés) y su receptor; proteínas involucradas en la producción de energía como la fosfofructoquinasa, la fosfogliceratoquinasa y la piruvatoquinasa; en la eritropoyesis y en la cinética del hierro (EPO, transferrina), en la remodelación muscular y en la respuesta vasomotora como es el caso del receptor adrenérgico alfa 1B, la adrenomedulina (27) y la endotelina1 (ET1) que además de ser un potente vasoconstrictor (16) incrementa la síntesis de DNA en las células musculares de las pequeñas arteriolas pulmonares (27, 28).

- **Policitemia:** inducida por la hipoxemia a través de la activación del HIF1, según se describió, produce directamente aumento de la resistencia vascular pulmonar. Adicionalmente, los glóbulos rojos pueden captar cantidades significativas de óxido nítrico (ON), el mayor vasodilatador conocido, produciendo el efecto contrario: vasoconstricción. La hipoxemia y el estrés hemodinámico que produce el exceso de masa eritrocitaria también reducen la producción tisular de ON (29-31).

- **Destrucción tisular:** el daño que se produce en el enfisema no solamente se manifiesta por destrucción de las paredes alveolares sino que también por destrucción y disminución de los vasos sanguíneos funcionales reduciendo el área de sección transversal de la circulación pulmonar (que es resultado de la suma de los diá-

metros de todos los vasos que la conforman). La reducción del área de sección transversal produce aumento de la resistencia y de la presión pulmonar (32).

- **Inflamación:** a nivel sistémico, la presencia de marcadores como la IL-1, la IL-6 y el TNF en pacientes con EPOC, presumiblemente provenientes del pulmón, ha sido relacionada con la ocurrencia de HP en algunos estudios (33, 34). Sin embargo, la relación de causalidad entre la elevación de estas proteínas y el desarrollo de hipertensión pulmonar no es fácil de establecer (35). A nivel local, se ha observado que la manifestación inflamatoria en el pulmón esta mediada principalmente por infiltración de linfocitos CD8, sin mayores variaciones del número de CD4, linfocitos B, neutrófilos y macrófagos (36). Se ha encontrado además que la magnitud de dicha infiltración inflamatoria se correlaciona con el grado de daño pulmonar y que la inflamación probablemente se inicia en el fumador desde antes que la enfermedad se manifieste con obstrucción (36, 37).

- **Disfunción endotelial:** como resultado de las noxas descritas anteriormente y en aparente relación con el grado de inflamación pulmonar y de hipoxemia, el endotelio vascular pierde progresivamente su capacidad de producir balanceadamente las sustancias que regulan la vasoconstricción (ET1) y la vasodilatación (ON, prostaciclina) ante el estímulo que producen la hipoxia y los cambios de flujo sanguíneo (36). Se ha documentado disminución de la producción de ON en pacientes con EPOC, al igual que en individuos fumadores antes del inicio de la obstrucción (38, 39), así como cambios inflamatorios y estructurales del endotelio.

- **Atrapamiento aéreo.** Los pacientes con EPOC presentan atrapamiento aéreo secundario a varias condiciones cuyo impacto individual no es fácil de discernir en cada caso: obstrucción bronquial por inflamación (bronquiolitis e hipersecreción mucosa), destrucción de tejido elástico y de soporte con disminución del retroceso elástico y pérdida del soporte de la vía aérea y, consecuentemente, migración distal del punto de presiones iguales. Estas condiciones producen aumento del gas intratorácico y de la presión alveolar comprimiendo los capilares alveolares y las arteriolas precapilares aumentando la resistencia vascular (40, 41). El hecho de que la cirugía de reducción de volumen en el enfisema no reduzca la presión en la arteria pulmonar en el ejercicio no le quita importancia al atrapamiento aéreo como cofactor en el desarrollo de esta condición ya que para el momento de la cirugía los fenómenos de remodelación vascular ya están presentes (40).

- **Efecto tóxico del humo de tabaco:** se ha descrito que el humo del tabaco, incluso antes de producir el suficiente daño estructural para que la obstrucción sea

evidente, es capaz de inducir inflamación, disfunción endotelial y, como se mencionará, remodelación vascular (42, 43).

- **Coexistencia con otras patologías:** aunque los mecanismos fisiopatológicos subyacentes pueden ser los mismos, se han descrito varias condiciones contribuyentes al desarrollo de HP en pacientes con EPOC como la coexistencia de apnea del sueño (síndrome de sobreposición) o de hipoventilación (con o sin obesidad).

Síndrome de sobreposición: por su uso extendido, usamos el término sobreposición en vez de superposición como término correcto en español. Aunque la apnea obstructiva del sueño no parece ser más prevalente en las personas con EPOC que en la población general, estadísticamente se puede esperar que coexistan en el 0,5% a 1% de la población mayor de 40 años lo que ha sido denominado "síndrome de sobreposición". En comparación con la población con apnea del sueño sin EPOC, en estos pacientes se ha documentado mayor desaturación durante las noches y, tanto en las noches como durante el día, mayor PaCO₂ y menor PaO₂. Los cambios gasimétricos en la ventilación y la oxigenación pueden potencialmente explicar el aumento de la prevalencia y severidad de HP en los pacientes con síndrome de sobreposición incluso con pequeños grados de obstrucción (44).

- **Obesidad:** los pacientes obesos con hipoventilación alveolar asociada, desarrollan HP con mayor frecuencia y de mayor severidad incluso que aquellos con síndrome de sobreposición (44). Es biológicamente plausible suponer que en el contexto de un paciente con EPOC, la mayor hipoventilación e hipoxemia descrita en los hipoventiladores obesos puedan facilitar la aparición de HP y aumentar su severidad aunque ésto no se haya confirmado objetivamente.

- **Predisposición genética:** como se ha anotado, no se conoce un marcador ideal que sea capaz de predecir si un paciente con EPOC desarrollará hipertensión pulmonar y se considera, como para cualquier enfermedad crónica, que tanto la EPOC como la HP tienen determinantes genéticos de su aparición y, probablemente, de su progresión. Desde hace varios años se reconocen por lo menos dos fenotipos de la EPOC que, con seguridad, representan genotipos diferentes. De igual manera, se describen individuos "predispuestos" a la hipoxemia y a la HP. El polimorfismo de genes como EPHX1 (vinculado al metabolismo de hidrocarburos aromáticos), SERPINE 2 (vinculado a la alvéolo-génesis) y SFTPB (proteína B de la sustancia tensoactiva [surfactante]) se ha relacionado con la aparición de HP en pacientes con EPOC moderada y severa (45). Otros polimorfismos de genes relacionados con HP en pacientes con EPOC son

el del SCL6A4 (variante del gen del transportador de serotonina) y el del NOS3 (variante del gen de la óxido nítrico sintetasa endotelial) (46, 47).

2. Remodelación vascular pulmonar

Además de la remodelación vascular desencadenada por la vasoconstricción pulmonar hipóxica o por el incremento persistente de flujo por derivación, la exposición a sustancias conocidas como agentes etiológicos de la EPOC, principalmente el humo del cigarrillo, posiblemente a través de la activación de procesos inflamatorios, induce cambios estructurales en la pared de los vasos sanguíneos. Estos cambios inician en la íntima, la cual muestra proliferación, para luego comprometer la media y la adventicia las cuales terminan aumentando su grosor y, disminuyendo la luz del vaso. Estos cambios pueden estar presentes en pacientes con EPOC leve a moderado o incluso en individuos fumadores sin EPOC (48, 36). Aunque parte de la mencionada remodelación vascular está relacionada con la activación de algunos genes como el de la ET1 y VEGF, la intensidad de la respuesta descrita es poco predecible.

3. Progresión de la hipertensión pulmonar

Predecir el desarrollo de HP en un individuo con EPOC no es fácil. El seguimiento a casi 7 años de pacientes con EPOC sin HP encontró que la PSAP en reposo, aun siendo normal, fue significativamente mayor en los individuos que desarrollaron hipertensión pulmonar. Así mismo, los sujetos que presentaron HP durante el ejercicio físico en el momento de ingreso al seguimiento mostraron mayor probabilidad de desarrollar HP en reposo posteriormente. Por último, en 25% de los individuos que desarrollaron HP se encontró una PaO₂ en reposo y durante ejercicio significativamente menor. En síntesis, la mayor presión sistólica en la arteria pulmonar (PSAP) en reposo y durante ejercicio y la menor PaO₂ en reposo y durante ejercicio predicen el desarrollo de hipertensión pulmonar en sujetos con EPOC (12).

Una vez se presenta, la HP progresa en promedio 0,5 mmHg por año dependiendo del grado de hipoxemia y del uso de oxigenoterapia crónica, siendo la progresión más lenta en el grupo de pacientes con menor grado de hipoxemia (12, 49). El uso de oxígeno a largo plazo disminuye la progresión de la HP en los pacientes con EPOC. El estudio NOTT informó una reducción del 10% en la resistencia vascular pulmonar en los individuos que recibieron oxigenoterapia domiciliaria continua a largo plazo (17 horas diarias en promedio) frente a un incremento de 7% en el grupo de pacientes con oxígeno nocturno 12 horas (50, 51).

Un estudio de seguimiento a 6 años encontró que el uso de oxigenoterapia durante 15 horas al día en promedio en individuos con EPOC, HP e hipoxemia de leve a moderada (PaO_2 promedio de 55 mmHg) disminuía discretamente la PSAP en el control a los 2 años, retornando posteriormente a los niveles basales para estabilizarse hacia los 6 años de seguimiento (52).

Las descripciones previas sugieren que a nivel del mar, la HP que acompaña la EPOC y, en general, la enfermedad respiratoria crónica es leve o a lo sumo moderada apoyando el concepto de la progresión lenta. Por esta razón en los casos de HP "fuera de proporción" o "desproporcionada", término ya descrito, en los que podría suponerse una progresión más rápida, es importante que el clínico busque condiciones que como la apnea del sueño o el embolismo crónico puedan favorecer la progresión de la HP.

4. Cor pulmonale

El término cor pulmonale o "corazón pulmonar" se refiere a los cambios hemodinámicos y estructurales que se presentan en el ventrículo derecho (VD) por efectos de la hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades que afectan la estructura o la función de los pulmones (53, 54). La EPOC es la etiología más frecuente del cor pulmonale (53).

El aumento de la resistencia vascular pulmonar secundaria a la enfermedad respiratoria crónica aumenta la poscarga del VD y, consecuentemente, la tensión sobre sus paredes. A diferencia del ventrículo izquierdo (VI), el VD tiene poca masa muscular y compensa el aumento de la poscarga dilatándose. La dilatación busca mantener el volumen sistólico, lo cual se logra transitoriamente. Si la resistencia vascular pulmonar se mantiene elevada y el volumen sistólico se reduce, se produce un aumento persistente y significativo de la frecuencia cardiaca que busca mantener el gasto cardiaco. La taquicardia es una manifestación frecuente en los pacientes con EPOC por disminución del gasto cardiaco y vasodilatación periférica debida a hipercapnia e hipoxemia (excepto en las arteriolas renales). Finalmente, al agravarse la disfunción se produce una disminución del gasto cardiaco del VD. La disfunción del VD podría ser la principal explicación, pero no la única, de algunos síntomas y signos como el edema (55).

La secuencia fisiopatológica de HP, hipertrofia y dilatación y disfunción del VD, congestión venosa y aumento de la presión hidrostática en la circulación venosa es plausible pero definitivamente incompleta para explicar el edema del paciente con EPOC el cual ocurre con frecuencia antes de la aparición de disfunción ventricular

derecha. Dentro de las causas de formación de edema se ha planteado que la hipoxemia y la poliglobulia inducen vasoconstricción de las arteriolas renales aferentes disminuyendo la función renal y activando el sistema renina-angiotensina-aldosterona el cual, posiblemente por intermedio de la angiotensina II, aumenta los niveles de hormona anti-diurética que pueden llegar a ser desproporcionados para el nivel de osmolaridad. Adicionalmente, la hipoxemia lleva a las células a producir ácido láctico y acidosis metabólica que es atenuada con la salida de agua desde la célula hasta el espacio extra celular. La hipercapnia también ha sido implicada en la formación del edema en estos pacientes. Un alto nivel sanguíneo de CO_2 genera acidosis respiratoria y aumenta el umbral renal para la eliminación de bicarbonato facilitando su reabsorción en los túbulos renales la cual es dependiente de la acción de la aldosterona y de la disponibilidad de potasio y cloro. La aldosterona produce reabsorción de bicarbonato, sodio, cloro y agua en los túbulos renales. La alcalosis metabólica secundaria puede producir reducción de la respuesta central a la hipercapnia aumentando el grado de hipoventilación alveolar y disminuyendo más la PAO_2 (53-55). Un tercer factor contribuyente al desarrollo de edema es la disminución del flujo sanguíneo renal aparentemente producida por disminución del gasto cardiaco, activación simpática y vasoconstricción secundaria del lecho esplácnico (56, 57).

Aunque no en todos los estudios se ha documentado la disfunción del VI en individuos con EPOC, una investigación reciente encontró que a mayor grado de enfisema y obstrucción al flujo de aire, incluso en poblaciones con grados leves de estas condiciones, hay una reducción lineal del volumen de final de diástole del VI, el volumen sistólico y el gasto cardiaco (56). En este mismo estudio, aquellos sujetos con edema que desarrollaron hipoxemia durante el ejercicio presentaron un mayor grado de disfunción del ventrículo izquierdo (56). Las causas de la alteración funcional del VI en reposo en pacientes con EPOC pueden ser varias: hipoxemia, acidosis, enfermedad coronaria oculta y desviación del septo interventricular con restricción de la cavidad ventricular izquierda en casos de HP severa. En ejercicio, el aumento de "swing diafragmático" con el consecuente aumento de la presión negativa intratorácica en la fase inspiratoria aumentaría el retorno venoso al lado derecho del corazón con el consecuente incremento de la presión en las cavidades produciendo desplazamiento del septo interventricular hacia el lado izquierdo. Dicho desplazamiento aumenta la presión de fin de diástole del VI disminuyendo la presión de perfusión miocárdica y el llenado ventricular.

DIAGNÓSTICO

La historia clínica y el examen físico son la base para sospechar la presencia de HP en pacientes con EPOC y, en muchos casos, son suficientes para sustentar el diagnóstico.

La HP, definida como una presión media en la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg, se puede confirmar con precisión mediante la medición directa por cateterismo derecho lo que hace de este examen el patrón de referencia o «de oro» para el diagnóstico (8). Sin embargo, su carácter invasivo no exento de riesgos, ha llevado a la búsqueda de mediciones indirectas y ha convertido a la ecocardiografía doppler en el método diagnóstico más recomendado a pesar de sus limitaciones (58, 59).

Historia clínica y examen físico: en pacientes con EPOC, la sospecha temprana de HP (cuando ésta comienza a desarrollarse) no es fácil. El empeoramiento de la sensación de disnea con estabilidad en el grado de obstrucción sugiere el inicio o el incremento de la presión en la arteria pulmonar (59). En el paciente con EPOC y sospecha o confirmación de HP es muy importante buscar otros factores condicionantes de HP como apnea del sueño (síndrome de sobreposición) (44), hipoventilación, asociada o no a obesidad, enfermedad autoinmune o hepática, enfermedad cardíaca izquierda y consumo de anorexígenos.

El edema de miembros inferiores y el dolor en el hipocondrio derecho sugieren la presencia de cor pulmonale y disfunción del VD.

En el examen físico se pueden encontrar signos de hipertensión pulmonar como el reforzamiento del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco que no siempre es fácil de apreciar en razón del atrapamiento de aire retroesternal frecuente en el paciente con EPOC; signos de aumento del tamaño de las cavidades derechas del corazón como el latido epigástrico o la desviación del punto de máximo impulso hacia la línea media; y signos de disfunción del VD o incremento de las presiones hidrostáticas en dichas cavidades como ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, hepatomegalia, edema de miembros inferiores o galope por S4. No se conoce a ciencia cierta cuáles son las características operativas de cada uno de estos síntomas y signos de manera individual o colectiva que permita establecer la probabilidad de que un paciente con EPOC tenga HP cuando están presentes (58, 59).

Radiología del tórax: se han utilizado varias mediciones, hechas por radiografía simple o por tomografía, como marcadores de HP y de algunas de ellas se han establecido sus características operativas (Tabla 1) (60, 61).

- El índice hilio-torácico (60) que es el cociente de la distancia comprendida entre la primera división de las dos arterias pulmonares principales (a) y el diámetro transversal mayor del tórax (b) (Figura 1).

- La medición del diámetro de la arteria interlobar inferior derecha debe ser tomada tan proximal como sea posible visualizarla (Figura 2). Aunque no hay acuerdo en relación con el punto de corte de normalidad ya que los estudios disponibles toman diferentes parámetros y

Tabla 1. Mediciones radiográficas que sugieren HP.

Índice hilio-torácico	S:	62%
> 0,36 (59)	E:	100%
	VPP:	100%
	VPN:	20%
Diámetro de la arteria interlobar inferior derecha	S:	52%
> 17 mm (61)	E:	100%
Diámetro mayor de la arteria pulmonar principal en la TAC* > 29 mm	S:	87%
	E:	89%
	VPP:	97%
*El grado de dilatación y de HP no se correlacionan.		
RAB > 1 en tres o más lóbulos (60)	S:	56%
	E:	100%

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RAB: relación arteria/bronquio.

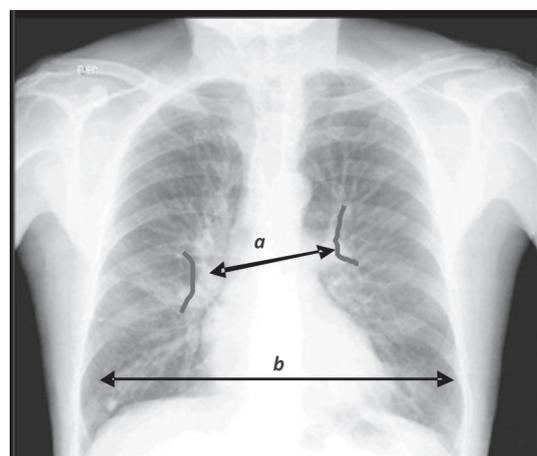


Figura 1. Radiografía PA que muestra la medición del índice hilio-torácico que es el cociente de la distancia comprendida entre la primera división de las dos arterias pulmonares principales (a) y el diámetro transversal mayor del tórax (b).

mediciones de comparación (60, 62), un punto de corte de 17 mm parece ofrecer las mejores características operativas (62). La corrección de la medida de acuerdo con la capacidad pulmonar parece aumentar la sensibilidad de la medición (62).

- Medición del diámetro de la arteria pulmonar izquierda: se toma en la proyección lateral desde el límite (borde) superior del bronquio para el lóbulo superior izquierdo (borde inferior de la arteria) hasta la parte más superior de la arteria (borde superior). El límite superior de lo normal es de 17 mm (62) (Figura 2).

- El diámetro mayor de la arteria pulmonar principal por tomografía que debe ser tomada justo antes de su división en las dos ramas principales (61) (Figura 4).

- La relación arteria-bronquio segmentario (RAB) evaluada por TAC mayor que 1 se considera significativa (marcadora de HP) si está presente en tres o más lóbulos.

Electrocardiograma: aunque no hay consenso en relación a las características operativas del electrocardiograma como herramienta diagnóstica del crecimiento de las cavidades derechas del corazón como marcador de HP, se acepta que es más específico que sensible (63-65). El crecimiento de la aurícula derecha se observa en las derivaciones bipolares DI y DII principalmente. Cuando la masa muscular de la aurícula derecha (AD) aumenta sin que ocurra lo mismo con la aurícula izquierda (AI), el vector resultante se dirige más hacia adelante, abajo y a la derecha haciendo que la onda P tenga mayor voltaje en D2, D3 y AVF (Figura 3) y disminuya su tamaño, incluso se vuelva negativa, en D1 y AVL. El aumento del voltaje (mayor que 2,5 mv) se acompaña de cambios en la morfología de la onda la cual se torna picuda (63).

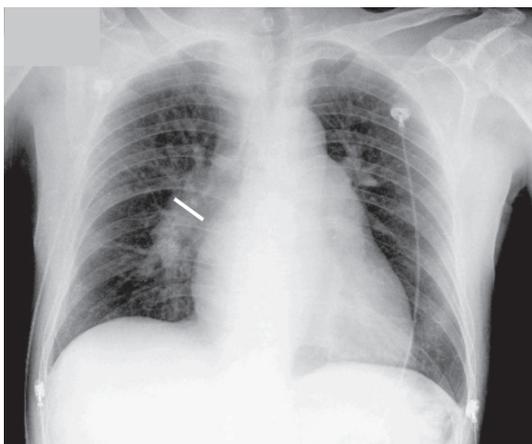


Figura 2. Radiografía de tórax en la cual se mide la arteria interlobar inferior derecha.

El diagnóstico eléctrico de crecimiento del VD es generalmente tardío ya que éste debe ser lo suficientemente importante como para contrarrestar o sobrepasar el predominio de voltaje del VI. La desviación del eje eléctrico del corazón hacia la derecha es el signo electrocardiográfico principal y más temprano de crecimiento VD. Para la evaluación de los demás signos de sobrecarga o crecimiento del VD, la derivación V1 es la clave del diagnóstico ya que en ella se puede observar la reducción progresiva de la profundidad de la onda S y posteriormente el aumento del tamaño de la onda R haciendo que la relación R:S anormalmente sea ≥ 1 . Algu-

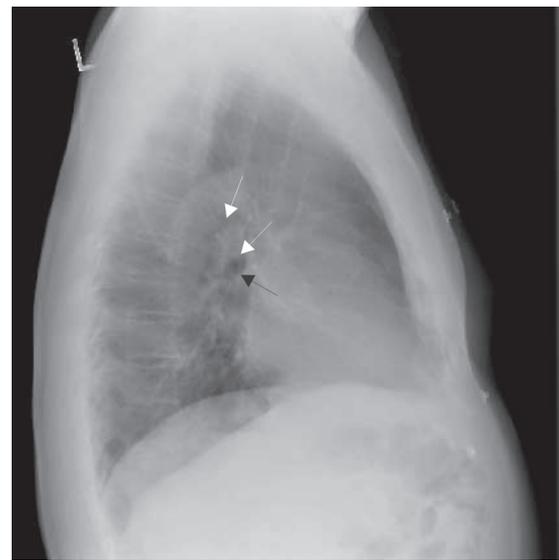


Figura 3. Radiografía lateral que muestra el bronquio para el lóbulo superior izquierdo (flecha negra) y los límites de la arteria pulmonar izquierda (flechas blancas).

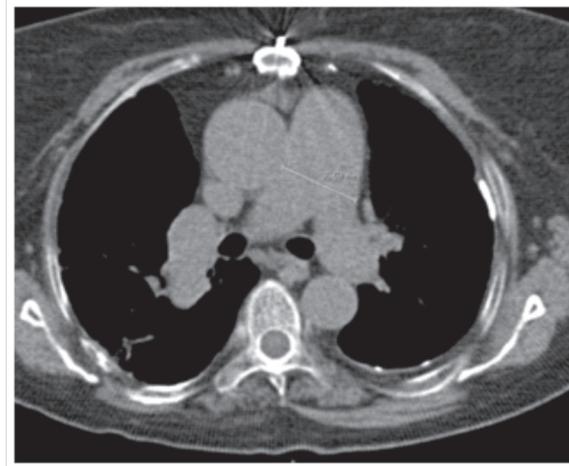


Figura 4. Imagen tomográfica de la medición del diámetro mayor de la arteria pulmonar principal.

nas veces se puede ver una pequeña onda Q en V1 con dos ondas R (RR'). Si la duración del complejo QRS es menor que 120 ms se denomina patrón de bloqueo de rama derecha y si es mayor constituye un bloqueo completo de rama derecha, en ambos casos, si existe hipertrofia del VD, la relación R:S es ≥ 1 (QRS "positivo"). La sobrecarga sistólica del VD se determina por la presencia de ondas T negativas y asimétricas en las derivaciones V1 a V3 (65). En casos de sobrecarga significativa las ondas T se hacen también negativas en las derivaciones que visualizan la pared inferior (DII, DIII, AVF) (Figura 2).

Ecocardiograma: por su accesibilidad, bajo costo e inocuidad, el ecocardiograma es el método recomendado para la confirmación del diagnóstico de HP (66, 67). Por intermedio de señales acústicas se puede evaluar la estructura y la función cardiaca, la circulación pulmonar y hacer una aproximación indirecta a la presencia de HP y a su cuantificación (66, 67).

La técnica ecocardiográfica más frecuentemente utilizada, pero no la única, es la medición de la velocidad máxima del flujo de regurgitación tricuspídea (V) cuyo valor es utilizado en la ecuación de Bernoulli en la cual se considera que el delta de presión (a través de la válvula tricúspide) es igual a $4V^2$. Si bajo estas condiciones se conoce el delta de presión entre la AD y el VD y se asume que la presión en la AD es constante y cercana a 5 mmHg, la presión sistólica del VD sería igual a $4V^2 + 5$. Para que la premisa anterior sea cierta debemos aceptar que la presión en la AD es constante en 5 mmHg y que la presión sistólica en el VD es igual a la PSAP. Esto último es cierto si no hay ningún obstáculo al flujo entre el VD y la arteria pulmonar. La presión de la AD es habitualmente ajustada según el tamaño y el grado de colapsabilidad de la vena cava inferior (68).

Habiéndose demostrado su utilidad en la evaluación de la HP en otro tipo de pacientes (69-72), a final de la década de los ochenta se comenzó a proponer la utilización de la ecocardiografía para la evaluación de la HP en pacientes con EPOC comparándola contra el cateterismo cardiaco (72). A partir de ese momento han aparecido varias publicaciones que han permitido contestar algunas preguntas relevantes:

¿En qué porcentaje de pacientes con EPOC un ecocardiograma permite el diagnóstico de HP?

En el primer informe al respecto se pudo identificar la regurgitación tricuspídea y hacer una adecuada medición de la PSAP en 66% de los pacientes (72). Sin embargo, el autor no informó el grado de severidad de la EPOC en sus sujetos de investigación. En una siguiente publicación (73), la cuantificación de la PSAP por medición de la regurgitación tricuspídea sólo se pudo hacer en 30% de los casos. En informes posteriores en

poblaciones con severidad variable de la EPOC (74) y en otras dos constituidas por candidatos a trasplante pulmonar (75, 76), la estimación de la PSAP por este método fue posible en 77%, 64% y 44% respectivamente. En los pacientes del estudio NETT la medición fue posible en 38% de los casos (77). Como se ve, la primera limitación de la ecocardiografía para evaluar la PSAP es el relativamente bajo porcentaje en el cual es posible detectar regurgitación tricuspídea (RT) y derivar mediciones adecuadas, factor que puede estar determinado por la severidad de la EPOC.

Ahora bien, la medición de la RT no es el único método ecocardiográfico que permite la evaluación de la presión en la arteria pulmonar; las mediciones por doppler de la velocidad del flujo sanguíneo en el tracto de salida del VD y del tiempo de relajación isovolumétrica del VD pueden ser útiles particularmente en los casos en los cuales la RT no puede ser adecuadamente evaluada. Si estos tres métodos se usan en conjunto, hasta el 98 % de los pacientes pueden ser evaluados en busca de HP (78). Adicionalmente, se ha encontrado que la aplicación de solución salina agitada por una vena periférica puede permitir o mejorar la visualización de la regurgitación tricúspide (79) facilitando el diagnóstico.

¿Cuáles son las características operativas del ecocardiograma al compararlo con el cateterismo cardiaco?

En el estudio inicial de Laaban (72), usando un corte de 35 mmHg para definir HP, la sensibilidad del ecocardiograma fue de 94%, la especificidad de 66% y los VPP y VPN de 85%. Sobre este trabajo es importante anotar que en los pacientes en quienes la PSAP por ecocardiograma fue menor que 35 mmHg o no se identificó el jet de regurgitación tricuspídea solamente uno tuvo HP por cateterismo cardiaco. En una población con enfisema severo (77) estas características son menos favorables con una sensibilidad de 60%, especificidad de 74%, VPP de 68% y VPN de 67%. Posiblemente la diferencia sustancial entre estas dos poblaciones se deba a la severidad de la enfermedad de base.

La correlación entre los valores estimados por ecocardiografía y los medidos por cateterismo derecho en pacientes con EPOC, aunque es menor que la observada en otras condiciones patológicas, se puede considerar buena: 0,63 (72), 0,69 (67) 0,73 (73), 0,8 (75). Sin embargo, hay que anotar que en pacientes severamente enfermos candidatos a trasplante pulmonar, Fisher encontró que esta correlación no fue buena (77). La concordancia, expresada como SEE (error estándar estimado), varía entre 7,4 mmHg (71) y 15 mmHg (67), en este último caso en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (66% con EPOC).

Como se anotó, la utilización de otros signos indirectos de HP, de manera adicional a la estimación de la PSAP a partir de la regurgitación tricuspídea, mejora la posibilidad de hacer un diagnóstico y las características operativas del ecocardiograma. El VPP del tiempo de flujo ventricular derecho menor que 90 ms para predecir una presión media en la arteria pulmonar mayor que 20 mmHg es de 80% (R: -0.65 y SEE: 7.4 mmHg). Si se incluyen en la valoración ecocardiográfica los signos de anomalía del VD, la sensibilidad del estudio para el diagnóstico de HP se ha estimado en 82%, con especificidad de 57%, VPP de 39% y VPN de 90%.

A pesar de las limitaciones anotadas, el examen básico para la confirmación del diagnóstico de HP en el paciente con EPOC es el ecocardiograma lo cual es sustentado por una posibilidad alta de lograr una valoración adecuada del VD y por ser un examen completamente inocuo para el paciente.

Doppler de vena yugular: otro método poco usado pero aparentemente útil para el diagnóstico de la HP, es la medición del flujo yugular medido por ecografía doppler con un transductor de 7,5 MHz. En este estudio se cuantifica el flujo de la vena yugular en sístole y en diástole. Lo normal en personas sanas es tener un flujo sistólico mayor al diastólico. Las personas con HP moderada tienen flujos iguales en sístole y en diástole y aquellos con HP severa el flujo en diástole es mayor al flujo en sístole. Este método demostró tener una muy buena correlación con la presión media en la arteria pulmonar medida por cateterismo derecho (R: 0,84) con la gran ventaja que se pueden obtener imágenes útiles en todos los pacientes con EPOC independientemente de la severidad de la enfermedad de base (80).

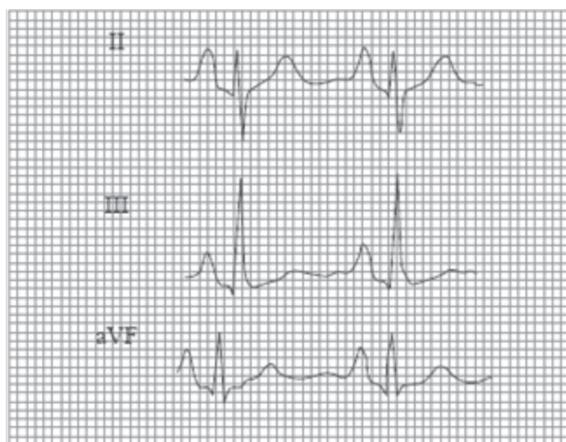


Figura 5. Imagen de un electrocardiograma en el cual se aprecia el crecimiento de la aurícula derecha.

Cateterismo cardíaco derecho (Figura 4): dado que permite la medición directa de las presiones en la arteria pulmonar, es el parámetro de referencia (patrón de oro) para el diagnóstico de HP. Sin embargo, es un examen invasivo que puede venir acompañado de complicaciones, por lo cual, tiene indicaciones muy precisas que prácticamente no incluyen el diagnóstico de HP en pacientes con EPOC.

La falta de correlación entre la severidad de la EPOC, la severidad de la HP y el grado de HP estimado por ecocardiograma podría ser una indicación de cateterismo. No es el objetivo de este escrito la profundización sobre la técnica del cateterismo derecho la cual puede revisarse en otras publicaciones (8, 81).

TRATAMIENTO

Siendo la HP en el paciente con EPOC, en gran parte, consecuencia de los fenómenos fisiopatológicos propios de la enfermedad, el punto de partida del tratamiento de la HP es el manejo integral de la EPOC (1) cuya revisión escapa al propósito de este artículo. Aquí revisaremos las intervenciones que pueden tener un impacto directo en la circulación pulmonar y disminuir la HP en el paciente con EPOC.

Cesación de tabaco: dado que el consumo de tabaco induce inflamación y remodelación vascular aún en ausencia de obstrucción espirométrica manifiesta, el paciente con EPOC debe recibir el tratamiento



Figura 6. Radiografía AP de un paciente con un catéter de arteria pulmonar en la rama principal derecha.

farmacológico y no farmacológico necesario para que cese su hábito de fumar. Remitimos al lector interesado en profundizar en dichas medidas a algunas revisiones recientes al respecto (82-85).

Oxígeno: las bases de la oxigenoterapia en los pacientes con EPOC se sentaron hace cerca de 30 años mediante los estudios *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) (86) y del *British Medical Research Council* (87). Fundamentadas en ellos, las indicaciones generales de oxigenoterapia en la EPOC son hipoxemia significativa ($\text{PaO}_2 < 55$ mm/Hg) o hipoxemia moderada (PaO_2 de 55 a 59 mm/Hg) con signos de cor pulmonale o policitemia (1, 88). El uso de oxígeno bajo estas indicaciones ha logrado reducir la mortalidad de la EPOC, claramente en relación con la prevención del desarrollo de HP por vasoconstricción pulmonar hipóxica. Es muy importante tener en cuenta que antes de que se presente hipoxemia diurna en reposo, algunos pacientes con EPOC presentan desaturación durante el ejercicio (89). Estos pacientes tienen mayor probabilidad de desarrollar HP en los siguientes meses (12). Es biológicamente plausible sugerir que aquellos pacientes que desarrollan desaturación o HP durante el ejercicio deberían recibir suplencia de oxígeno para realizar actividades físicas lo cual puede tener mayor importancia en grandes y medianas alturas como la de Bogotá (2.640 metros sobre el nivel del mar) donde se ha comprobado que la hipoxemia limita la capacidad para hacer ejercicio (90). La suplencia de oxígeno durante el ejercicio mejora el desempeño físico, al parecer por atenuación de la hiperinflación dinámica, y la calidad de vida del paciente con EPOC (91).

Como se anotó, el uso de oxígeno atenúa la progresión de la HP en los pacientes con EPOC y reduce la mortalidad en el grupo de pacientes con hipoxemia de moderada a severa (52).

Xantinas: dos artículos de revisión (42, 92) que citan el mismo número de estudios originales sugieren que estas sustancias podrían disminuir la resistencia vascular pulmonar y mejorar la función del VD. A nuestro mejor conocimiento no hay estudios que evalúen a largo plazo el impacto de estas moléculas sobre la HP en la EPOC y no se recomienda su uso con esta indicación.

Progestágenos: sabiendo que una PAO_2 baja es el principal estímulo de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, el aumento de la ventilación con reducción de la PACO_2 y aumento de la PAO_2 debería atenuar este mecanismo. La medroxiprogesterona es un estimulante del centro respiratorio que ha demostrado ser útil en disminuir la PCO_2 en terapias a corto plazo pero no logra disminuir la PSAP y su efecto sobre la ventilación no parece sostenerse a largo plazo. El origen multifactorial

de la HP en la EPOC y el corto tiempo de terapia sobre una circulación pulmonar potencialmente remodelada podrían explicar la ausencia de respuesta del lecho vascular a la reducción del CO_2 (93). No hay, por lo tanto, fundamentos para recomendar el uso de progestágenos para el manejo de la HP.

VASODILADORES

Calcio antagonistas: estas moléculas reducen el flujo de calcio hacia el interior de las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y del corazón reduciendo las respuestas vasoconstrictoras (94). Los estudios que han evaluado la acción de estos fármacos han encontrado que el nifedipino posee el mayor efecto vasodilatador sobre el lecho vascular pulmonar seguido por el diltiazem y el verapamilo (95) disminuyendo así la PSAP en reposo y en ejercicio. La atenuación de la vasoconstricción pulmonar hipóxica conduce a disminución de los niveles de oxigenación (93, 96), problema éste que puede llegar a ser muy importante en personas en la altura o con mayor grado de hipercapnia. El efecto vasodilatador pulmonar no parece sostenerse en el tiempo (95). Los calcio antagonistas no dihidropiridínicos son además inotrópicos y conotrópicos negativos lo que puede afectar aun más la función del VD (96). Estas observaciones sustentan que su uso no se recomiende en pacientes con EPOC e HP.

Sildenafil: es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) que produce relajación de la musculatura pulmonar y del cuerpo cavernoso (96). En series de casos con pocos pacientes con EPOC se ha documentado la disminución de la resistencia vascular pulmonar en reposo (97, 98) y en ejercicio (99, 100). Sin embargo, esta respuesta no se ha visto reflejada en mejorar consistentemente la capacidad para el ejercicio (97, 98), el volumen sistólico o el gasto cardiaco (99, 100). El estudio clínico más reciente (100) mostró que el sildenafil mejora la hemodinamia en reposo y en ejercicio sin repercusión en la capacidad para hacer ejercicio medida por consumo de oxígeno en una prueba de carga constante. Adicionalmente, se encontró una disminución esperada, por deterioro de la relación V/Q, de la PaO_2 sin deterioro del comportamiento de esta variable durante el ejercicio. Estos hallazgos no sustentan una relación riesgo-beneficio que favorezca el uso rutinario de sildenafil en casos de HP y EPOC pero abren la posibilidad de estudiar la respuesta en subgrupos de pacientes, especialmente en aquellos con HP severa o desproporcionada para el grado de severidad de la EPOC.

Bosentán: es un inhibidor del receptor de endotelina 1 usado en hipertensión pulmonar de los grupos 1, 2 y 4 (8). Dos trabajos recientes han investigado el papel potencial de este fármaco en el tratamiento de la

hipertensión pulmonar en EPOC (101, 102). En el primero de ellos (101), el bosentán, comparado con placebo, en pacientes con EPOC GOLD III y IV e HP reposo (60%-70%) o en ejercicio, no disminuyó la PSAP monitorizada ecocardiográficamente ni aumentó la distancia caminada en 6 minutos. Paradójicamente se encontró una disminución importante de la PaO_2 y un deterioro de la calidad de vida en un seguimiento a 12 semanas. El segundo trabajo (102), comparó "el mejor soporte" consistente en oxígeno, tiotropio, teofilina y furosemida con y sin bosentán a 18 meses. Los autores encontraron que en el grupo con bosentán hubo mejoría en la distancia caminada en 6 minutos (64 metros), disminución de la PSAP, de la resistencia vascular pulmonar y del índice de BODE (1,1 unidades). En el grupo control (oxígeno, tiotropio, teofilina y furosemida) estas variables no se modificaron. La diferencia entre los dos estudios se basa fundamentalmente en el tratamiento del grupo control y en el tiempo de seguimiento. En el primer trabajo aparentemente no se les suministró oxígeno suplementario y el seguimiento fue más corto. En el segundo, el oxígeno hacia parte fundamental del tratamiento y el seguimiento fue mucho más largo.

Para este momento no se recomienda el uso de bosentán de manera habitual en los pacientes con HP y EPOC pero podría ser una alternativa terapéutica en pacientes con HP desproporcionada (102).

Iloprost: son pocas las publicaciones sobre el uso de este medicamento en el contexto de la EPOC. Un reporte de caso de un paciente con hipertensión pulmonar "desproporcionada" asociada a EPOC encontró beneficio en dos años de seguimiento en términos de distancia caminada y parámetros hemodinámicos. Este reporte no describe como fue el comportamiento de la oxigenación (103). Sobre la base del conocimiento actual no se recomienda el uso de este tipo de medicamentos, no debe ser usado en esta patología a la espera de futuras investigaciones.

Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP): los pacientes con síndrome de sobreposición deben recibir el tratamiento adecuado para la apnea del sueño. Habitualmente, el uso de CPAP puede ser suficiente para la corrección de las apneas/hipopneas y de la desaturación nocturna. Si las apneas o la desaturación durante el sueño no se corrigen con el CPAP es posible que se requiera el uso de otros modos ventilatorios o de oxígeno suplementario concomitante (44).

HP EN PACIENTES CON EPOC QUE RESIDEN EN LA ALTURA

En Colombia, entre 25 %y 30% de la población vive por encima de 2.000 metros sobre el nivel mar donde la PaO_2 normal se encuentra cercana al límite de la

hipoxemia. Aunque hay muy poca información sobre el curso clínico de la EPOC en personas que residen en estas alturas, es presumible que la vasoconstricción pulmonar hipóxica, como mecanismo fundamental del desarrollo de HP en pacientes con EPOC, se desarrolle más tempranamente y tenga un peor curso en estas alturas si no es corregida apropiadamente con oxígeno.

Sin embargo, los mecanismos de adaptación a la altura, que incluyen la hiperventilación, podrían modificar la respuesta. En nuestras observaciones, algunos de los pacientes con EPOC en la altura de Bogotá cursan con un mayor grado de hipoventilación alveolar al esperado para un nivel dado de obstrucción al flujo de aire lo que sugiere una condición subyacente causante de hipoventilación o una mala adaptación.

Hace más de 80 años, el doctor Carlos Monge describió un cuadro de eritrocitosis asociado a falla cardiaca derecha o trastornos neurológicos como disfunción mental. Con el tiempo, se ha comprobado la importancia de la hipoventilación alveolar como mecanismo central de este cuadro y la presencia de HP como condición casi invariablemente presente. Aunque en un buen número de casos se encuentran condiciones asociadas como obesidad y trastornos del sueño, en otros sólo es posible confirmar la hipoventilación, lo que sugiere un mecanismo de respuesta inapropiada o mala adaptación a la altura, lo cual constituiría el cuadro puro (sin comorbilidades asociadas causantes de hipoventilación).

Aunque la enfermedad de Monge ha sido claramente descrita a alturas superiores a los 3.200 metros sobre el nivel del mar (104), basados en diversas observaciones, su existencia en Bogotá o en alturas similares es muy posible y su coexistencia con condiciones como la EPOC influiría en la aparición de niveles mayores de CO_2 y de hipoxemia y, presumiblemente, HP con mayor frecuencia, más temprana y de mayor severidad.

Sabemos que en Bogotá (2.640 msnm), los pacientes con EPOC presentan mayor grado de desaturación durante el ejercicio (105) y posiblemente durante el sueño comparado con personas similares residentes en alturas a nivel del mar. La disminución intermitente (en ejercicio o sueño) o continua (por ejemplo por hipoventilación asociada) de la PAO_2 relacionada con una menor presión barométrica y, por lo tanto, una menor PIO_2 podrían desencadenar episodios repetidos de vasoconstricción pulmonar hipóxica, inflamación y lesión de tipo isquemia-reperusión que en últimas facilitaría el desarrollo de HP como complicación más frecuente y temprana en la EPOC en residentes en las alturas. La comprobación de este comportamiento es parte del campo de investigación propuesto, lo mismo que las indicaciones y el impacto de la oxigenoterapia.

REFERENCIAS

1. GOLD. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Update 2009). www.goldcopd.com.
2. Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (The PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366: 1875-81.
3. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007; 370(9589): 765-73.
4. Caballero A, Torres-Duque C., Jaramillo C., Bolívar F, Sanabria F, Osorio P, Orduz C, Guevara DP, Maldonado D. Prevalence of COPD in five Colombian cities situated at low, medium, and high altitude (PREPOCOL study). *Chest* 2008; 133: 343-9.
5. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004; 364: 613-20.
6. Hurd S. The Impact of COPD on Lung Health Worldwide: Epidemiology and Incidence *Chest* 2000; 117: 1S-4S
7. Christopher JL Murray DPhil, Alan D Lopez PhD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
8. Park VMH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Farber H, Lindner JR, et al. Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association in Collaboration with the American College of Chest Physicians; American Expert Consensus Documents and the American Heart Association Developed Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1573-619.
9. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-22.
10. Doi M, Nakano K, Hiramoto T, et al. Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respiratory Medicine* 2003; 97: 915-20.
11. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531-6.
12. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. «Natural history» of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:219-24.
13. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189-94.
14. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
15. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
16. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003 ;21: 892-905
17. Sin DD, Paul SF. Is Systemic Inflammation Responsible for Pulmonary Hypertension in COPD? *Chest* 2006; 130: 310-2.
18. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, Criner G, Lee S, Fessler HE. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Group. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314-22.
19. Portillo K, Torralba Y, Blanco I, Pizarro S, Gómez F. Características de la hemodinámica pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 15-6.
20. Bratel T. Pulmonary circulation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Clin Pulmon Med* 2010; 17: 116-6.
21. Barberà JA, Blanco I. Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Advances in Pathophysiology and Management. *Drugs* 2009; 69: 1153-71.
22. Jason X, Yuan J. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: Cellular and Molecular Mechanisms. New York: Kluwer Academic Publishers; 2004. p. 3.
23. Raniere VM, Dambrosio M, Birenza N. Intrinsic PEEP and cardiopulmonary interaction in patients with COPD and acute ventilatory failure. *Eur Respir J* 1996; 9: 1283-92.
24. McFarlane PA, Gardaz JP, Sykes MK. CO2 and mechanical factors reduce blood flow in a collapsed lung lobe. *J Appl Physiol* 1984; 57(3): 739-43.
25. Jyothula S, Safda Z. Update on pulmonary hypertension complicating chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2009; 4: 351-63.
26. Yu AY, Frid MG, Shimoda LA, Wiener CM, Stenmark K, Semenza GL. Temporal, spatial, and oxygen-regulated expression of hypoxia-inducible factor-1 in the lung. *Am J Physiol* 1998; 275: L818-26.
27. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1474-80.
28. Hu J, Discher DJ, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia regulates expression of the endothelin-1 gene through a proximal hypoxia-inducible factor-1 binding site on the antisense strand. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245: 894-9.
29. Defouilloy C, Teiger E, Sediame S, et al. Polycythemia impairs vasodilator response to acetylcholine in patients with chronic hypoxemic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1452-60.
30. Deem S, Swenson ER, Alberts MK, Hedges RG, Bishop MJ. Red-blood-cell augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Hematocrit dependence and the importance of nitric oxide. *Am J Crit Care Med* 1998; 157: 1181-6.
31. Deem S, Berg JT, Kerr ME, Swenson ER. Effects of the RBC membrane and increased perfusate viscosity on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1520-8.
32. Biernacki W, Gould GA, Whyte KF, Flenley DC. Pulmonary hemodynamics, gas exchange, and the severity of emphysema as assessed by quantitative CT scan in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1509-15.

33. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-33.
34. De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J* 2006; 27: 902-7.
35. Hoepfer MM, Welte T. Systemic Inflammation, COPD, and Pulmonary Hypertension. *Chest* 2007; 131: 634-5.
36. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, Rodríguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-11.
37. Barberá JA, Riverola A, Roca J, Ramírez J, Wagner PD, Ros D, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 423-9.
38. Melgosa M, Peinado VI, Santos S, et al. Expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and endothelin-1 (ET-1) in pulmonary arteries of patients with severe COPD. *Eur Respir J* 2003; 22: 20s-25s
39. Barberá JA, Peinado VI, Santos S, et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164 (4): 709-13.
40. Haniuda M, Kubo K, Fujimoto K, et al. Effects of pulmonary artery remodeling on pulmonary circulation after lung volume reduction surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 51: 154-8.
41. Elwing J, Panos RJ. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Int J COPD* 2008; 3: 55-70.
42. Sekhon HS, Wright JL, Churg A. Cigarette smoke causes rapid cell proliferation in small airways and associated pulmonary arteries. *Am J Physiol* 1994; 267:L557-L563.
43. Peinado VI, Barberá JA, Ramírez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274: L908-L913.
44. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R y Canuet M. Overlap Syndrome Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 237-241,
45. Castaldi PJ, Hersh CP, Reillr JJ, Silverman E K. Genetic associations with hypoxemia and pulmonary arterial pressure in COPD. *Chest* 2009; 135: 737-44.
46. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 108: 1839-44.
47. Yildiz P, Oflaz H, Cine N, et al. Gene polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase enzyme associated with pulmonary hypertension in patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97: 1282-88.
48. Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632-8.
49. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, Mammosser M, Hirth C, Roegel E. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8.
50. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
51. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102: 29-36.
52. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of Long-term Oxygen Therapy on Pulmonary Hemodynamics in COPD Patients. A 6-Year Prospective Study. *Chest* 1981; 113: 65-70.
53. Weitzenblum E. Chronic cor pulmonale. *Heart* 2003; 89: 225-30.
54. Weitzenblum E, Chaouat A. Review Series: Heart and Lung Disease, Cor pulmonale. *Chronic Respiratory Disease* 2009; 6: 177-85.
55. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary. Part one. *Am J Respir CritCare Med* 1994; 150: 833-42.
56. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Eng J Med* 2010; 362: 217-27.
57. Macnee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary. Part two. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 1158- 68.
58. McGoon M, Gutterman D, Steen V, et al. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004; 126:14S-34S.
59. Salvaterra CG, Rubin LJ. Investigation and management of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1414-7.
60. Chhabra SK, De S. Clinical significance of hilar thoracic index and width of right descending branch of pulmonary artery in chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2004; 46: 91-9.
61. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, et al. 1998. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998; 113: 1250-6.
62. Bush A, Gray H, Denison D M. Diagnosis of pulmonary hypertension from radiographic estimates of pulmonary arterial size. *Thorax* 1988; 43:127-31.
63. Harrigan RA, Jones K. ABC of clinical electrocardiography. Conditions affecting the right side of the heart. *BMJ* 2002; 324: 1201-4.
64. Consuegra J. El electrocardiograma aplicado al diagnóstico clínico. Primera edición Editorial Imagen gráfica limitada. Bogotá 1987. p. 19- 21.
65. Chung EK. Diagnóstico del EKG. Segunda Edición. J & C ediciones medicas, Barcelona 2003: p. 58-60.
66. Van Dijk AP, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8:1445-9.
67. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:735-40.

68. Yoc PG, Popp RI. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984; 70:657-62.
69. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, Berdoff RL, Goldberg E. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6 :359-65
70. Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD, et al. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 750-56.
71. Skjaerpe T, Hatle L. Noninvasive estimation of systolic pressure in the right ventricle in patients with tricuspid regurgitation. *Eur Heart J* 1986; 7: 704-10.
72. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, Lafay M, H Raffoul H, Rochemaure J. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96: 1258-62.
73. Tramarin R, Torbicki A, Marchandise B, Laaban JP, Morpurgo M. Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. A European multicentre study. Working Group on Noninvasive Evaluation of Pulmonary Artery Pressure. European Office of the World Health Organization, Copenhagen. *Eur Heart J* 1991; 12:103-11.
74. Higham MA, Dawson D, Joshi J, Nihoyannopoulos P, Morrell NW. Utility of echocardiography in assessment of pulmonary hypertension secondary to COPD. *Eur Respir J* 2001; 17:350-5.
75. Ben-Dor I, Kramer MR, Raccach A, Iakobishvili Z, Shitrit D, Sahar G, Hasdai D. Echocardiography versus right-sided heart catheterization among lung transplantation candidates. *Ann Thorac Surg* 2006; 81 :1056-60.
76. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe emphysema. *Chest* 1998; 113: 576-83.
77. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, Hassoun PM, Minai OA, Scharf SM, et al. NETT Research Group. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30:914-21.
78. Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, Bishop P, Egan JJ, Ray SG. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15: 633-9.
79. Himelman RB, Struve SN, Brown JK, Namnum P, Schiller NB. Improved recognition of cor pulmonale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1988; 84: 891-8.
80. Matsuyama W, Ohkubo R, Michizono K, Abe M, Nakamura Y, Kawabata M, et al. Usefulness of transcutaneous Doppler jugular venous echo to predict pulmonary hypertension in COPD patients. *Eur Respir J* 2001; 17: 1128-31.
81. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Villaquiran C, Dueñas R et al. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Documento de consenso colombiano. *Rev Colomb Neumol* 2010; 16(supl): 1-129.
82. Gratziou C. Review of current smoking cessation guidelines. *Eur Respir Mon* 2008; 42: 35-43.
83. Jiménez-Ruiz CA. Psychological and behavioural interventions for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42: 61-73.
84. Jiménez-Ruiz CA. Pharmacological treatment for smoking cessation. *Eur Respir Mon* 2008; 42: 74-97.
85. Páez N, Aguiar P, Casas A. Cesación del tabaquismo. *Perspectiva Neumológica* 2009; 9:1-4. ¡Error! Referencia de hipervínculo no válida.
86. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
87. Medical Research Council Working Party: Long-term domiciliary oxygen therapy. *Lancet*. 1981; 1:681-6.
88. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 ;23(6): 932-46.
89. Sims MW, Margolis DJ, Localio AR, Panettieri RA, Kawut SM, Christie JD. Impact of Pulmonary Artery Pressure on Exercise Function in Severe COPD. *Chest* 2009; 136: 412-9.
90. Gonzalez M, Barrero M, Maldonado D. The major limitation to exercise performance in COPD patients at the altitude of Bogotá (2640m) is hypoxemia. *Chest* 2009; 136: 62S.
91. Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S, Koizumi T, Kubo K. Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD and mild hypoxemia. *Chest* 2002; 122: 457-63.
92. Barberà JA, Blanco I. Pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease: advances in pathophysiology and management. *Drugs* 2009; 69: 1153-71.
93. Bales MJ, Timpe EM. Respiratory stimulant use in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Pharmacother* 2004; 38(10): 1722-5.
94. Packer M. Therapeutic application of calcium-channel antagonists for pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 196B-201B.
95. Gassner A, Sommer G, Fridrich L, Magometchnigg D, Priol A. Differential therapy with calcium antagonists in pulmonary hypertension secondary to COPD. Hemodynamic effects of nifedipine, diltiazem, and verapamil. *Chest* 1990; 98: 829-34.
96. Croom K F and Curran M P. Sildenafil. A Review of its use in pulmonary arterial hypertension. *Drugs* 2008; 68: 383-97.
97. Madden BP, Allenby M, Loke TK, Sheth A. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 44:372-6.
98. Chapman TH, Wilde M, Sheth A, Madden BP. Sildenafil therapy in secondary pulmonary hypertension: Is there benefit in prolonged use. *Vascul Pharmacol* 2009; 51:90-5.
99. Holverda RS, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 558-564
100. Blanco I, Gimeno E, Muñoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodríguez-Roisin R, et al. Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 270-8. .

101. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 619-628.
102. Valerio G, Bracciale P, D'Agostino AG. Effect of bosentan upon pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2009; 3; 15-21.
103. Hegewald MJ, Elliott G. Sustained Improvement with Iloprost in a COPD Patient with Severe Pulmonary Hypertension. *Chest* 2009; 135: 536-44.
104. Richalet JP, Rivera M, Maignan M, Pham I, Privat C, León-Vellarde F. Pulmonary hypertension and Monge's disease. *PVIR review* 2009; 1: 114-9.
105. González-García M, Barrero M, Maldonado D. Exercise Limitation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease at the Altitude of Bogota (2640 m): Breathing Pattern and Arterial Gases at Rest and Peak Exercise. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(2): 54-61.

Dolor torácico

Chest pain

Juan Carlos Martínez Acosta⁽¹⁾; Óscar Sáenz Morales⁽²⁾; Camilo Manrique Martínez⁽³⁾; Francisco Gonzales Acosta⁽⁴⁾; José Nicolás Rocha Rodríguez⁽⁵⁾; Erika Paola Vergara Vela⁽⁶⁾; Alberto Mario Pereira Garzón⁽⁷⁾

RESUMEN

El dolor torácico es uno de los motivos de consulta más frecuentes en los servicios de urgencias; por lo que consideramos importante revisar aspectos como su clasificación, causas y perfiles clínicos. Se debe realizar una adecuada evaluación inicial con una excelente historia clínica que incluya una muy buena anamnesis y examen físico. Esto nos llevará a un diagnóstico certero ayudados en la óptima interpretación de los exámenes paraclínicos, pertinentes según los diagnósticos sospechados. Destacamos los diferentes síntomas, signos, hallazgos en EKG, Rx tórax, biomarcadores cardíacos, gases arteriales y tomografía axial computarizada. Se evalúan puntajes de severidad y pronóstico como el TIMI. De un adecuado al abordaje inicial dependerá el óptimo tratamiento de las diferentes patologías que puedan producir este tipo de dolor.

Palabras clave: dolor torácico, historia clínica, signos, síntomas, Rx tórax, ECG, gases arteriales, biomarcadores.

ABSTRACT

In emergency departments, chest pain is one of the leading motives of consultation. We thus consider it important to review aspects such as its classification, causes, and clinical profiles. Initial assessment should include a full clinical history comprising thorough anamnesis and physical examination. Adequate interpretation of auxiliary tests, ordered in accordance with suspected clinical conditions, should lead to accurate diagnosis. We highlight certain symptoms and clinical signs, ECG and X-ray findings, cardiac biomarkers, arterial blood gases, and CT-scanning. Scores of severity and prognosis such as TIMI are assessed. Optimal treatment of the clinical conditions leading to chest pain depends on adequate initial approach and assessment.

Key words: chest pain, clinical history, signs, symptoms, chest radiograph, ECG, arterial blood gases, biomarkers.

Rev Colomb Neumol 2010; 22(2): 58-65.

Urgencias Hospital Santa Clara.

⁽¹⁾ Medicina Interna, Hospital Santa Clara y Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: jmartinezacosta@gmail.com

⁽²⁾ Internista Neumólogo. Coordinador servicio urgencias Hospital Santa Clara. Coordinador servicio medicina interna Saludccop EPS, docente facultad de Medicina Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: oasm15@yahoo.com

⁽³⁾ Médico Internista. Coordinador Servicio de Urgencias, Hospital Santa Clara. Docente Facultad de Medicina, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: camiloandresmanrique@gmail.com

⁽⁴⁾ Farmacólogo. Bioeticista. Servicio de Urgencias, Hospital Santa Clara. Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad el Bosque. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: gonzalezfrancisco@unbosque.edu.co

⁽⁵⁾ Médico Internista. Servicio de Urgencias, Hospital Santa Clara. Fellow I Gastroenterología, Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: nicolasrocha@hotmail.com

⁽⁶⁾ Médico Internista. Servicio de Urgencias, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: paoli1982@gmail.com

⁽⁷⁾ Médico Internista. Servicio de Urgencias, Hospital Santa Clara. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: rolopererira1@hotmail.com

Correspondencia. Dr. Carlos Aguirre, Correo electrónico: caguirre@neumologica.org

Recibido: junio 20 de 2010. **Aceptado:** junio 29 de 2010.

INTRODUCCIÓN

El dolor torácico es una causa frecuente de consulta en urgencias. Supone el 4%-7% de las urgencias hospitalarias y la importancia de su correcta valoración estriba en la identificación rápida de los procesos graves. Entre 10%-30% de los casos de dolor torácico se deben a síndrome coronario agudo (SCA) y, se calcula que alrededor del 2% de infartos de miocardio no llegan a ser diagnosticados en el Servicio de Urgencias pese a la realización de las pruebas iniciales, con el consiguiente aumento de la morbimortalidad. La puesta en práctica de protocolos diagnósticos sistematizados de actuación en pacientes con dolor torácico tiene como fin mejorar la calidad de la atención médica, reducir el número de altas hospitalarias inapropiadas y reducir el número de ingresos y costos innecesarios. En definitiva, garantizar la seguridad del paciente y conseguir una mejor relación costo-efectividad (1-3).

DEFINICIÓN

Se considera dolor torácico agudo no traumático a todo dolor significativo de tórax, de más de unos segundos de duración, sobrevenido a adultos y sin relación aparente con un traumatismo ni lesiones visibles o palpables en el tórax (3).

Los síntomas pueden variar desde la simple molestia o sensación de «pesadez» hasta el dolor intenso, con o sin irradiación. La intensidad del dolor no se correlaciona con la gravedad ya que la percepción del mismo depende del paciente, influyendo su edad, enfermedades de base como la diabetes o incluso aspectos étnicos o culturales (3,4).

Aunque se conocen varias causas de dolor torácico (Tabla 1), en el servicio de urgencias se deben descartar las causas que pueden poner en peligro la vida (Tabla 2) en un periodo breve de tiempo, o aquellas susceptibles a inicio precoz de tratamiento (3,5)

Para diferenciar estos tipos de dolor es importante diferenciar las dos grandes categorías de dolor de los cuales los pacientes se quejan, que son Somáticos y Viscerales. El dolor somático se origina en la pared torácica (piel, costillas y músculos intercostales), el pericardio (la capa fibrosa y parietal), y la pleura parietal (5). El dolor de estas estructuras es transmitida al cerebro por las fibras nerviosas somáticas que permiten al cerebro para localizar con precisión el sitio del problema. Esto significa que el paciente puede ser capaz de localizar con exactitud el área del dolor (1, 5). En el caso de dolor pleurítico, también será específicamente relacionada con los movimientos de la respiración, por consiguiente, si al paciente se le pide que tome una

respiración profunda que experimentarán más dolor. El dolor visceral se origina en el contraste de las estructuras más profundas del tórax (corazón, vasos sanguíneos y esófago) y se realiza en las fibras nerviosas autónomas. Estos dan una ubicación más precisa del dolor y el dolor se describe generalmente como un malestar, pesadez o dolor (3).

CLASIFICACIÓN

La clasificación del dolor torácico **según su perfil clínico**, orienta la toma posterior de decisiones en urgencias (Tabla 3) (1,3,5).

Tabla 1. Causas de dolor Torácico.

Cardiacas
Isquémicas
No isquémicas
Vasculares
Aneurisma aórtico
Embolia pulmonar
Otras estructuras intratorácicas
Pulmón, pleura, mediastino, esófago, diafragma
Neuromusculares
Estructuras infradiafragmáticas
Psicógenas

Tabla 2. Causas de dolor torácico que se deben descartar en urgencias.

Causas potencialmente mortales en breve plazo
Infarto agudo de miocardio
Angina inestable
Embolia o infarto pulmonar
Aneurisma disecante de aorta
Pericarditis
Mediastinitis
Neumotórax espontáneo
Neumonía
Procesos abdominales
- Colecistitis
- Pancreatitis
- Perforación de víscera hueca
Causas no mortales
Herpes zóster
Fractura costal

Tabla 3. Perfiles clínicos.

Perfil isquémico	Dolor opresivo, retroesternal, de intensidad creciente y de, al menos, 1-2 minutos de duración. Irradiado a cuello, mandíbula, hombro y brazo izquierdo. Habitualmente suele acompañarse de cuadro vegetativo (náuseas, vómitos, diaforesis).
Perfil pleuropericárdico	Dolor punzante Localización variable Aumenta con la tos y la inspiración profunda
Perfil osteomuscular	Aparece con los movimientos y cede con la inmovilización. Suele desencadenarse con la presión local.
Perfil neurogénico	Dolor lancinante, punzante Sigue el recorrido de un nervio, especialmente un trayecto intercostal.
Perfil digestivo	No hay perfil definitivo Punzante o quemante Se localiza también en epigastrio o hipocondrio derecho. Tiene relación con la ingesta y puede acompañarse de vómitos
Perfil psicógeno	Generalmente punzante a punta de dedo inframamario. Se acompaña de estado de ansiedad y síntomas de hiperventilación (opresión torácica generalizada, disnea, parestesias, mareo).

Adaptada de: Rev. Colomb. Cardiol. Dolor torácico en el servicio de urgencias «un reto por enfrentar». 2003; 10 (8): 455-64.

EVALUACION INICIAL

El objetivo inicial de la evaluación del dolor de torácico estable es excluir la enfermedad coronaria y otras potencialmente mortales (5) Esto se logra principalmente mediante el juicio clínico (3, 5)].

Una vez que una amenaza para la vida ha sido excluida, se debe intentar identificar la causa específica de los síntomas y comenzar el tratamiento. Un patrón de diagnóstico con frecuencia se verá, con base en factores de riesgo del paciente y una descripción del dolor y los síntomas asociados (5).

En la atención inicial, la historia clínica y el examen físico, deben ser complementados con pruebas como EKG y radiografía de tórax, así mismo debe ser identificada la probabilidad pretest para patologías orgánicas que generen dolor torácico. Así, la evaluación del dolor torácico en el servicio de urgencias debe ser guiada por una serie de pasos (5):

1. El interrogatorio: se orientará a confirmar o descartar la causas indicadas anteriormente como «urgentes» (Tabla 2). Se debe preguntar por el carácter del dolor, localización, irradiación, comienzo, causas precipitantes, maniobras que modifican el dolor, síntomas asociados, antecedentes y medicación que está tomando. La existencia de una causa banal no descarta la existencia de una causa importante. Preguntar ante-

cedentes de cardiopatía isquémica y por la toma de inhibidores de la fosfodiesterasa V, especificando la hora. El manejo del dolor se facilita si se clasifica el dolor en perfil isquémico, pleuropericárdico, osteomuscular, neurógeno, digestivo o psicógeno (Tabla 3).

2. Exploración física: registrar las constantes vitales: presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. Si están claramente alteradas debe actuarse inmediatamente para intentar normalizarlas. Si se sospecha disección aórtica, debe tomarse la tensión arterial en los dos brazos. Continuar después la exploración completa, prestando especial atención a:

- Existencia de *fiebre*: sugiere neumonía o pericarditis como causa del dolor, aunque también puede aparecer en el infarto pulmonar).

Inspección torácica, buscando vesículas que orientan hacia un herpes zoster como causa del dolor.

- *Auscultación cardíaca*: en el aneurisma disecante un soplo diastólico aórtico; en la pericarditis un frote pericárdico.

- *Exploración pulmonar*: en el neumotórax hay timpanismo a la percusión con abolición del murmullo vesicular; en la neumonía hay estertores y a veces soplo tubárico.

- **Palpación abdominal:** el dolor en hipocondrio derecho, sobre todo un signo de Murphy, orienta a colecistitis. La existencia de contractura abdominal hace pensar en perforación o en alguna otra causa de abdomen agudo.

- **Exploración de extremidades y cuello:** ausencia de pulsos en la disección aórtica, signos de trombosis venosa profunda en la embolia pulmonar, enfisema subcutáneo en la mediastinitis aguda.

- **Valoración neurológica elemental:** signos de focalización en la disección aórtica.

3. Electrocardiograma: ayuda al diagnóstico en la mayoría de los casos de infarto de miocardio y de angina inestable (al ver alteraciones características durante el episodio doloroso), aunque puede ser normal en ambos casos. En la pericarditis y en la embolia pulmonar puede ser orientador (Tabla 4).

Sólo si el dolor es de apariencia totalmente banal y con una clara orientación diagnóstica de enfermedad diferente a cardiopatía isquémica y en ausencia de factores de riesgo coronario podrá prescindirse de la realización del ECG.

El EKG tiene una sensibilidad del 49% y una especificidad que se acerca al 92%. Aproximadamente 40% de los pacientes con dolor torácico tienen un trazado normal; otro grupo presenta cambios en el ST y en la onda T. El 50% de los infartos agudos elevan el ST y en 20% es normal o no diagnóstico (6).

Dentro de las grandes utilidades del electrocardiograma están, el poder clasificar a los pacientes en dos grupos: síndromes coronarios agudos con elevación del ST y sin elevación del ST, por el impacto terapéutico que esto representa.

Todo paciente que consulte al servicio de urgencias con síntomas de dolor torácico que sugieran enfermedad coronaria, debe tener un electrocardiograma y ser interpretado en un tiempo menor a 10 minutos (Recomendación clase 1) (6).

4. Radiografía de tórax: debe practicarse rutinariamente en pacientes con dolor torácico en urgencias, 25% de ellos mostrarán signos de edema pulmonar, neumonía, cardiomegalia o ensanchamiento mediastinal. La radiografía de tórax no es necesaria en pacientes definidos como de bajo riesgo (7) (Figura 1).

Un ensanchamiento mediastínico sugiere disección aórtica; una silueta cardíaca aumentada con borde izquierdo rectificado va a favor de pericarditis con derrame pericárdico; la existencia de neumomediastino hace pensar en una mediastinitis aguda; la aparición de signos radiológicos de infarto pulmonar apoyan este diagnóstico y obligan a realizar gammagrafía pulmonar. Si se observa neumoperitoneo, la causa del dolor es una perforación de víscera hueca abdominal. Se debe descartar infarto pulmonar y/o pericarditis (7).

5. Marcadores bioquímicos: se utilizan mioglobina con alta sensibilidad pero baja especificidad, CKMB, CKMB-masa, isoformas de CKMB y troponinas.

Para el diagnóstico temprano las de mayor utilidad son la mioglobina y las isoformas de CKMB. En nuestro medio no se cuenta con mioglobina ni con isoformas de CKMB (Figura 2) (1, 8).

Las troponinas son las de mayor utilidad por su alta sensibilidad y especificidad, cercanas al 97% y se obtienen con determinaciones entre la hora 8 a 12.

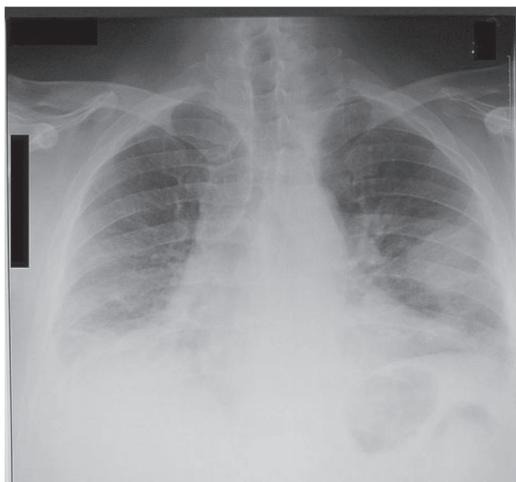


Figura 1. Radiografía de tórax en pacientes con edema pulmonar y ensanchamiento mediastinal. Tomadas de: *Chest pain: a clinical assessment. Radiol Clin N Am 2006; 44: 165-169.*

Detectan lesiones miocárdicas menores a un gramo, que traducen una placa aterosclerótica, rica en plaquetas que embolizan distalmente. Es un indicador pronóstico ya que estudios realizados han demostrado que una troponina positiva se correlaciona con un riesgo de muerte e infarto agudo del miocardio a 30 días, cercano a 15% o 20%.

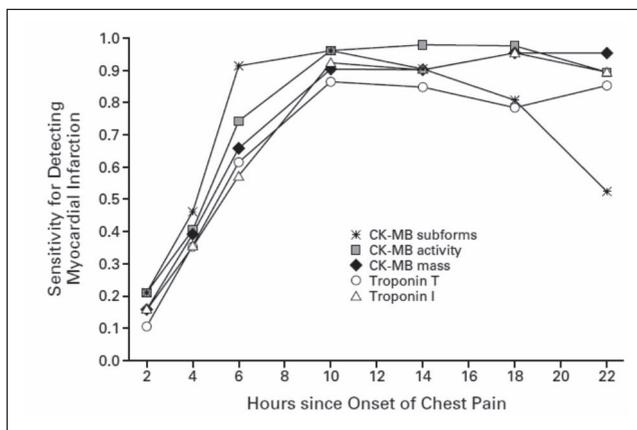


Figura 2. Perfil de elevación de biomarcadores en dolor torácico de origen coronario. Tomada de: Value and Limitations of Chest Pain History in the Evaluation of Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes. JAMA 2005; 294 (20) 2623-2629.

Tabla 4. Hallazgos electrocardiográficos en la pericarditis aguda y en la embolia pulmonar.

<p>Pericarditis aguda</p> <p>Elevación del segmento ST, especialmente en precordiales y en DI Depresión de PR en DII, a VF y precordiales</p> <p>Taquicardia</p> <p>Bajos voltajes</p>
<p>Embolismo pulmonar</p> <p>Taquicardia</p> <p>P pulmonar</p> <p>Crecimiento de ventrículo derecho</p> <p>Bloqueo de rama</p> <p>Alteración de la repolarización</p> <p>Patrón S1, Q3, T3</p> <p>Casi cualquier alteración electrocardiográfica es posible en la evolución de una embolia pulmonar, aunque lo más frecuente es que sólo hay alteraciones mínimas e inespecíficas.</p>

Adaptada de: Rev. Colomb. Cardiol. Dolor torácico en el servicio de urgencias «un reto por enfrentar». 2003; 10 (8): 455-64.

Este mal pronóstico no está dado por la cantidad de células dañadas sino por una placa complicada que emboliza y disfunciona la microcirculación. Los estudios se han realizado con troponinas I y T (9). Actualmente, en la redefinición de infarto se utiliza como diagnóstico el aumento y la gradual disminución de la troponina, acompañado de síntomas isquémicos y cambios electrocardiográficos (9,10).

Las troponinas tienen mayor sensibilidad y especificidad y menor costo cuando se comparan con técnicas de imágenes para el diagnóstico de necrosis miocárdica.

6. Otros: gases arteriales, química sanguínea (hemograma completo, creatinina, glicemia), tomografía axial computadorizada (TAC) o resonancia nuclear magnética si se sospecha disección aórtica; gammagrafía pulmonar o TAC para descartar tromboembolismo pulmonar; prueba de estrés con ejercicio en pacientes seleccionados. La perfusión con radioisótopos (isonitrilos Tc99m) es útil para detectar isquemia miocárdica (9). El ecocardiograma puede mostrar zonas de hipoquinesia en pacientes con infarto previo. El ecocardiograma transesofágico es el método de elección para el diagnóstico de disección aórtica, con sensibilidad y especificidad cercanas al 98% (3-5).

En el contexto del SCA, estos pacientes son frecuentemente diagnosticados de SCA con o sin elevación del T (SCACEST y SCASEST, respectivamente), con o sin complicaciones cardiovasculares y sin duda requieren ingreso hospitalario para tratamiento y estudio cardiovascular (Figura 3). Los criterios de Goldman y la escala de riesgo TIMI se han utilizado para estratificar el riesgo en los pacientes hospitalizados, en la toma de decisiones (Figura 4) (11).

CONCLUSIONES

1. El enfoque inicial del dolor torácico en el servicio de urgencias se realiza con la historia clínica, el examen físico y el electrocardiograma (Figura 5).
2. Hay que conocer la probabilidad pre-test y la estratificación de riesgo para la toma de decisiones. Si la probabilidad de enfermedad coronaria es alta y el riesgo es elevado, este paciente debe hospitalizarse.
3. Si la probabilidad de enfermedad coronaria es baja y el riesgo es bajo, este paciente puede ser manejado ambulatoriamente. En el grupo de probabilidad intermedia, con riesgo bajo a intermedio son útiles las siguientes pruebas: medicina nuclear en reposo si la consulta es menor de tres horas, idealmente menor de una hora. Si se utilizan troponinas se deben tener mínimo dos muestras con intervalos de seis horas, y si se

decide realizar la prueba de esfuerzo ésta se debe efectuar entre las 8 y 12 horas, con troponinas previas negativas. Si la estratificación se realizó solamente con troponinas, estos pacientes deben ser programados

posteriormente para una prueba de detección de isquemia. Se debe tener en cuenta las diferentes causas de dolor torácico de origen no isquémico como diagnóstico diferencial (Tabla 5).

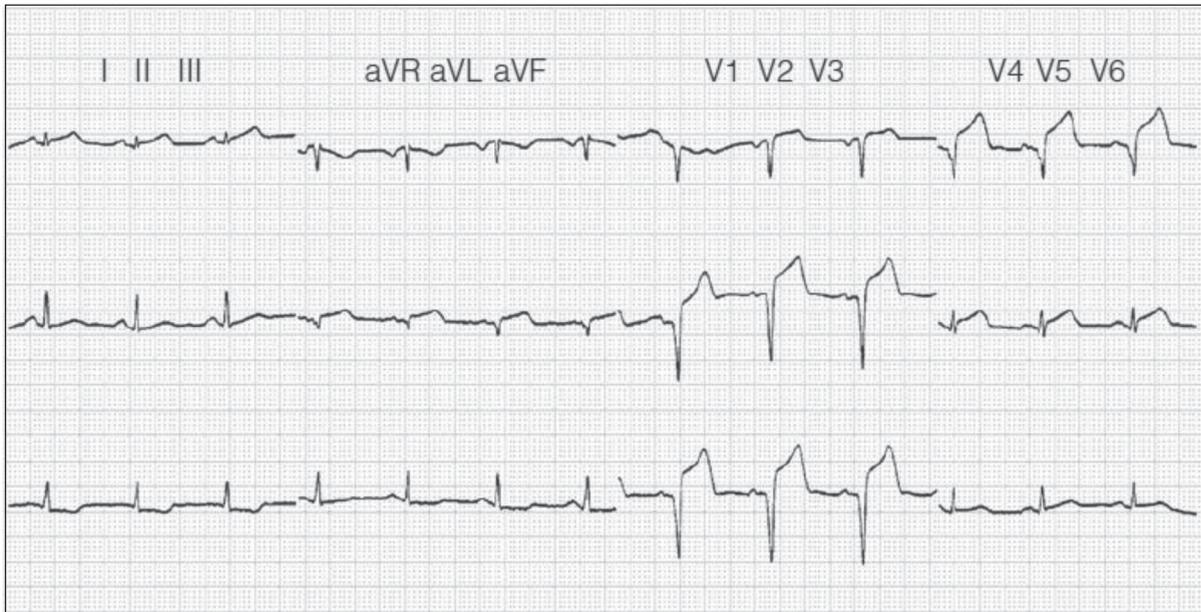


Figura 3. IAM con elevación del segmento ST.

Tomada de: JAMA 2005; 294 (20) 2623-2629 Value and Limitations of Chest Pain History in the Evaluation of Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes

Puntaje de riesgo TIMI para AI/IAM SEST

Historia	Puntaje			
Edad > 65 años	1			
Más de 3 factores de riesgo para EC	1			
EC conocida (>60%)	1			
Uso de ASA en los últimos 7 días	1			
Presentación				
Angina severa reciente (24 horas)	1			
Elevación de biomarcadores	1			
Desviación del ST > 0,5 mm	1			
Puntaje de riesgo: total puntos (0-7)				

Puntaje	Muerte o IAM	Muerte, IAM o RVM URG
0/1	3	5
2	3	8
3	5	13
4	7	20
5	12	26
6/7	19	41

Figura 4. TIMI score.

4. Los estudios con marcadores séricos, prueba de esfuerzo, medicina nuclear en reposo y ecocardiograma, realizados en urgencias o en unidades de dolor torácico, muestran seguridad y costo-efectividad.

5. El objetivo es disminuir hospitalizaciones innecesarias y a la vez no dar de alta pacientes cursando un IAM.

6. De acuerdo con el volumen de pacientes y el tipo de institución, la implementación de unidades de dolor torácico es una buena estrategia.

7. No debe olvidarse que utilizar pruebas en paralelo aumenta la sensibilidad pero disminuye la especificidad, y los exámenes en serie aumentan la especificidad pero a costa de la sensibilidad

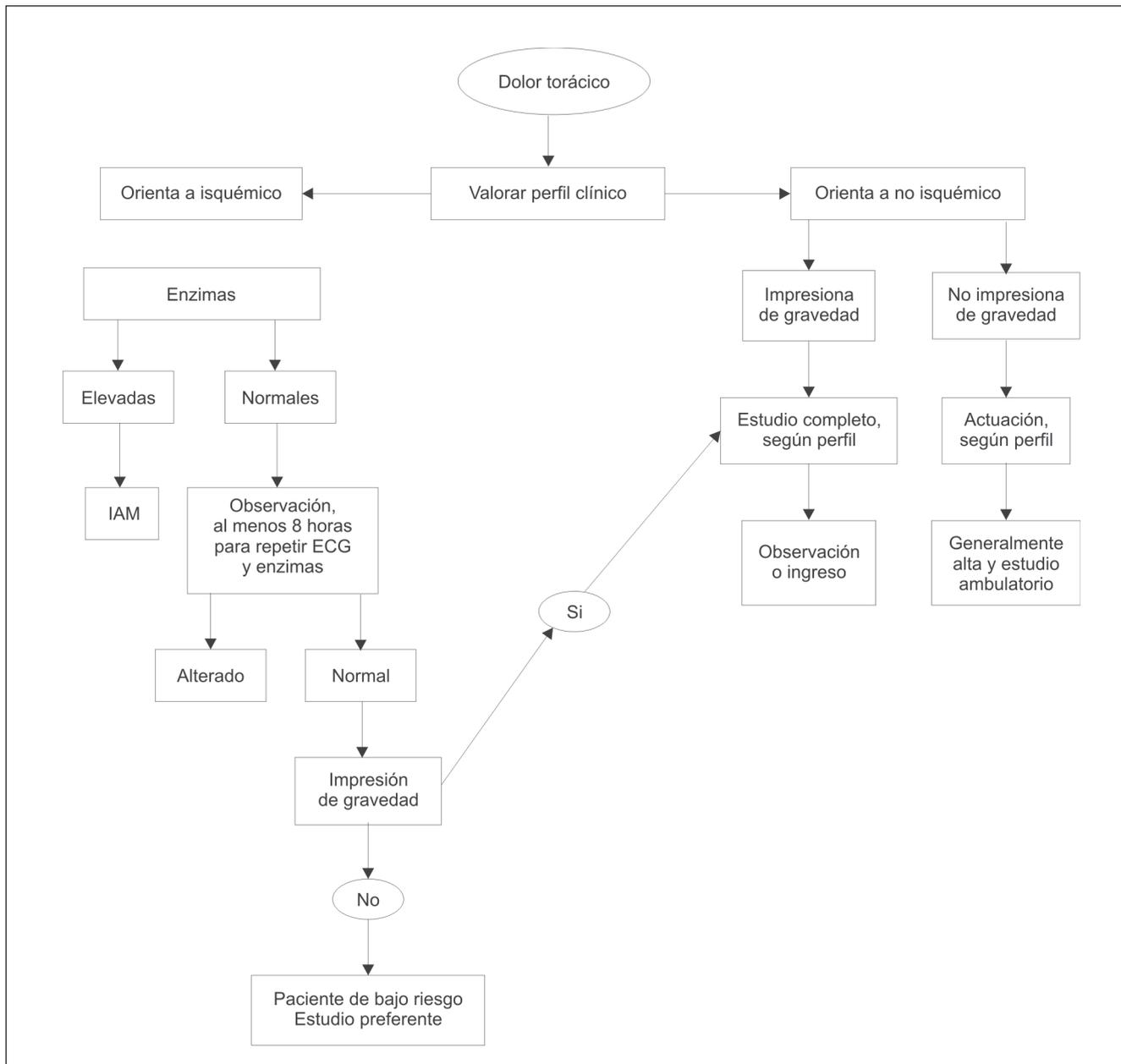


Figura 5. Algoritmo de evaluación inicial del dolor torácico no traumático en urgencias. Adaptada de: Revista Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Evaluación del dolor torácico y las unidades de dolor torácico. 2001; **FALTA VOLUMEN, NUMERO** 223-30.

Tabla 5. Causas Cardíacas diferentes a síndromes coronarios agudos.

Entidad	Localización del dolor	Característica	Irradiación	Examen físico	ECG
Pericarditis	Precordial	Opresivo, aumenta con inspiración	No	Taquicardia frote pericárdico	Elevación difusa del ST con concavidad superior
Estenosis aórtica	Retroesternal	Opresivo	Cuello	Soplo sistólico en diamante irradiado a cuello	Hipertrofia ventricular izquierda
Insuficiencia aórtica	Retroesternal	Opresivo	Cuello	Soplo diastólico, pulsos saltones, presión de pulso amplia	Hipertrofia ventricular izquierda
Diseccción de aorta	Anterior o en espalda	Severo, súbito constante	Espalda abdomen	Soplo aórtico presión y pulsos variables entre extremidades	Normal, HVI o cambios isquémicos inferiores (IAM)
Cardiomiopatía hipertrófica	Retroesternal	Opresivo	No	Soplo sistólico paraesternal, izquierdo, S4	HVI, alteraciones del ST y onda T ondas Q
Prolapso valvular mitral	Precordial	Atípico asociado a palpitaciones	No	Soplo sistólico click sistólico	Extrasístoles ventriculares, T negativas en pared lateral inferior
Embolismo pulmonar	Torácico	Dolor pleurítico asociado a disnea	No	Taquicardia, Taquipnea, S2 aumentado	S1Q3T3, eje derecho, bloqueo de rama derecha, sobrecarga del ventrículo derecho

Adaptada de: Rev. Colomb. Cardiol. Dolor torácico en el servicio de urgencias «un reto por enfrentar». 2003; 10 (8): 455-64.

REFERENCIAS

- Martina B, Bucheli B, Stotz M, Battegay E, Gyr N.. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. *J Gen Intern Med* 1997; 12(8): 459-65.
- Svavarsdóttir AE, Jónasson MR, Gudmundsson GH, Fjeldsted K. Chest pain in family practice. Diagnosis and long-term outcome in a community setting. *Can Fam Physician* 1996; 42: 1122-8.
- Lee TH, Goldman L. Evaluation of the Patient with Acute Chest Pain. *N Engl J Med* 2000; 342(16):1187-95.
- Laird C, Driscoll P, Wardrope J. The ABC of community emergency care: chest pain. *Emerg Med J* 2004; 21(2): 226-32.
- Swap CJ, Nagurney JT. Value and Limitations of Chest Pain History in the Evaluation of Patients With Suspected Acute Coronary Syndromes. *JAMA* 2005; 294(20): 2623-9.
- Mendoza F. Dolor torácico en el servicio de urgencias: «un reto por enfrentar», *Revista Colombiana de Cardiología* 2003; 10 (8): 455-464.
- Butler KH, Swencki SA. Chest Pain: A Clinical Assessment. *Radiol Clin North Am* 2006; 44(2): 165-79, vii.
- Mora P, Fajardo H, Arteaga J. Evaluación del dolor Torácico y las unidades de dolor torácico. *Rev Fac Med U Nal* 2001; 223-230.
- Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, Halinen M, Keltai M, Koster R, et al. I Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J* 2002; 23: 1153-76.
- The joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined- A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI Risk Score for Unstable Angina/Non-ST Elevation MI. *JAMA* 2000; 284(7): 835-42.