

# Estudio de los efectos de los agentes vasodilatadores sobre el intercambio de gases y la hemodinámica pulmonar, en las enfermedades respiratorias crónicas

Isabel Blanco Vich

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



# **Estudio de los efectos de los agentes vasodilatadores sobre el intercambio de gases y la hemodinámica pulmonar, en las enfermedades respiratorias crónicas**

**Memoria de Tesis Doctoral presentada por  
Isabel Blanco Vich  
para optar al grado de Doctor en Medicina**

Trabajo realizado bajo la dirección del  
**Dr. Joan Albert Barberà Mir**

Tesis inscrita en el programa de Doctorado de Medicina  
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina

**Barcelona, 2011**



# **Dedicatoria**

**A mis padres y a mis hermanos,  
los verdaderos impulsores de mi vida**



# Agradecimientos

Desde mi periodo de formación profesional como especialista en Neumología en el Hospital de Sant Pau, siempre tuve la ilusión de involucrarme en un grupo de investigación clínica que me aportara las herramientas necesarias para fortalecer y consolidar mis conocimientos teóricos.

La hipertensión pulmonar se convirtió en mi pasión y mi ilusión y su estudio me ha permitido avanzar un poco más en el conocimiento de esta terrible enfermedad o condición que se ha plasmado finalmente en esta tesis doctoral.

Mi agradecimiento más sincero al Dr. Joan Albert Barberà, director de esta tesis. Gracias por ser mi maestro, ha sido un verdadero privilegio tenerte como referente. Tu gran valía profesional, clínica e investigadora, me ha motivado aún más para profundizar en el conocimiento de la hipertensión pulmonar. Gracias por haberme apoyado, enseñado, animado y motivado en el arduo camino que es realizar una tesis doctoral. Gracias por apoyarme siempre y muchas gracias por tus útiles y sabios consejos.

También quiero agradecer al Dr. Casan, al Dr. Belda y al Dr. Sanchís la confianza que depositaron en mí. Gracias por permitirme y ayudarme a desarrollar lo que fueron mis primeros trabajos de investigación en el mundo de la Neumología clínica. Gracias, también a todos los compañeros de Sant Pau, por hacer de la residencia un periodo de formación “mágico” y gracias por ayudarme en los momentos iniciales de mi vida profesional.

Al Dr. Roca y al Dr. Rodríguez-Roisin, gracias por ilustrarme con vuestros conocimientos, por enseñarme a desarrollarme en la investigación y sobre todo gracias por vuestras críticas constructivas.

A todo el Laboratorio de Función Pulmonar del Hospital Clínic, a los que estáis y a los que habéis estado. Gracias Conchi, Maite, Felip, Yolanda, Carmeta, María, Xavi, Bea, José Luís, José Antonio, por vuestra inagotable ayuda y por un siempre Sí. Sin vuestra colaboración este trabajo hubiese sido imposible.

A todo el equipo de fisioterapeutas del sótano 4b, a Elena, por tu amistad, ánimos y colaboración durante estos casi 4 años, a Jordi, Anael y Ane por vuestras sonrisas, ánimos y ayuda ilimitada.

A todos los “becarios” del Laboratorio, gracias por vuestro apoyo constante, colaboración, amistad y como dice la película gracias por tantas “sonrisas y lágrimas”. Gracias de corazón por vuestra generosidad en el conocimiento y en la amistad. Gracias Sandra, Diego

Rodríguez, Hernán, Claudio, Phil, Federico, Karina, Lisbeth, Diego Castillo, Ebymar, Anna, Roberto y a cuantos hayan pasado más o menos días en el Lab.

A Julio, Mirjam, Carmen, Mónica y Javi, los eficientes organizadores de todo lo que pasa detrás de esa puerta de “Pruebas Funcionales”.

A los amigos biólogos del IDIBAPS, en especial gracias Elisabet por tu inestimable e inagotable apoyo y a Víctor por enseñarme y ayudarme en los aspectos más básicos de la hipertensión pulmonar. Gracias a todos los compañeros del Laboratorio 501 por vuestros conocimientos y vuestra amistad. Gracias César, Marta, David, Melina,....

A todo el Servicio de Neumología del Hospital Clínic, gracias por aceptarme en el Servicio, gracias por contagiarme vuestra pasión por la ciencia y por seguir aprendiendo. Gracias por vuestros conocimientos y vuestra amistad.

A todos los médicos y enfermeras del hospital que de manera directa o indirecta habéis hecho que el Hospital Clínic sea mi casa.

Especialmente, debo mi más profunda gratitud a los pacientes que participaron de forma altruista y enormemente entusiasta en los estudios de esta tesis aun en las circunstancias difíciles de sus vidas que constituye la enfermedad.

A Óscar y a mis verdaderos amigos por haber sido imprescindibles en este largo camino profesional. Gracias por vuestro cariño y amistad.

Y finalmente a mis padres y mis hermanos, a quienes dedico esta tesis, gracias por vuestro apoyo incondicional.

Gracias a todos, nunca dejaré de aprender de vosotros y siempre me sentiré inmensamente agradecida y afortunada por haber compartido esta etapa con vosotros. De todo corazón,  
**MUCHAS GRACIAS!**

**Esta tesis doctoral ha sido realizada con las siguientes ayudas institucionales:**

- Fondo de Investigación Sanitaria (FIS)  
Proyecto: *“Estudio de los efectos de sildenafil sobre el intercambio gaseoso, la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo en pacientes con hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica”*  
Referencia: EC 07/90049
- Beca Becario SEPAR  
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)  
Proyecto: *“Efecto de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases en la EPOC”*
- Beca FUCAP  
Fundació Catalana de Pneumologia  
Proyecto *“Efecte de sildenafil sobre l’hemodinàmica pulmonar i l’intercanvi de gasos a la MPOC”*.





# Índice



---

<b>Presentación</b>	<b>15</b>
<b>Introducción</b>	<b>19</b>
<b>1. Concepto de hipertensión pulmonar y clasificación</b>	<b>21</b>
<b>2. Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC</b>	<b>24</b>
<b>2.1.1 Prevalencia</b>	<b>24</b>
<b>2.1.2 Estructura y función de la circulación pulmonar</b>	<b>28</b>
<b>2.1.3 Etiopatogenia de la hipertensión pulmonar</b>	<b>29</b>
<b>2.1.4 Disfunción endotelial pulmonar en la EPOC</b>	<b>31</b>
<b>2.1.5 Mecanismos de disfunción endotelial</b>	<b>33</b>
<b>2.1.6 Implicaciones clínicas</b>	<b>36</b>
<b>2.1.7 Herramientas diagnósticas</b>	<b>37</b>
<b>2.2. Hipertensión pulmonar asociada a enf. intersticiales difusas</b>	<b>39</b>
<b>2.2.1 Epidemiología</b>	<b>39</b>
<b>2.2.2 Patogénesis</b>	<b>42</b>
<b>2.2.3 Fisiopatología</b>	<b>42</b>
<b>2.2.4 Evaluación y diagnóstico</b>	<b>43</b>
<b>3. Tratamiento actual de la hipertensión pulmonar</b>	<b>44</b>
<b>4. Tratamiento de hipertensión pulmonar en las enf. respiratorias crónicas</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Oxigenoterapia</b>	<b>46</b>
<b>4.2. Vasodilatadores</b>	<b>47</b>
<b>4.3. Terapia específica</b>	<b>48</b>
<b>Fundamento de la tesis doctoral</b>	<b>51</b>

---

<b>Hipótesis</b>	<b>55</b>
<b>Objetivos</b>	<b>59</b>
<b>Resultados</b>	<b>63</b>
<b>Publicaciones</b>	<b>65</b>
<b>Primer estudio:</b>	<b>67</b>
Manuscrito:	
<i>“Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension”</i>	
Resumen de resultados	<b>69</b>
<b>Segundo estudio:</b>	<b>71</b>
Manuscrito:	
<i>“Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis”</i>	
Resumen de resultados	<b>73</b>
<b>Tercer estudio:</b>	<b>75</b>
Manuscrito:	
<i>“Consumo máximo de oxígeno durante la prueba de marcha de seis minutos en la enfermedad intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar”</i>	
Resumen de resultados	<b>77</b>
<b>Discusión</b>	<b>79</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>95</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>99</b>
<b>Anexo 1</b>	<b>109</b>
<b>Artículo de revisión:</b>	<b>111</b>
<i>“Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Advances in Pathophysiology and Management”</i>	
<b>Anexo 2</b>	<b>113</b>
<b>Editorial:</b>	<b>115</b>
<i>“Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time!”</i>	
<b>Cartas al editor:</b>	
<i>“Should we administer sildenafil to patients with obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension?”</i>	

## ABREVIACIONES

<b>CF:</b>	<b>clase funcional</b>
<b>eNOS:</b>	<b>óxido nítrico sintasa endotelial</b>
<b>EPID:</b>	<b>enfermedad pulmonar intersticial difusa</b>
<b>EPOC:</b>	<b>enfermedad pulmonar obstructiva crónica</b>
<b>ET-1:</b>	<b>endotelina-1</b>
<b>FEV<sub>1</sub>:</b>	<b>volumen espiratorio forzado en el primer segundo</b>
<b>FPI:</b>	<b>fibrosis pulmonar idiopática</b>
<b>HAP:</b>	<b>hipertensión arterial pulmonar</b>
<b>HP:</b>	<b>hipertensión pulmonar</b>
<b>NOS:</b>	<b>enzima óxido nítrico sintasa</b>
<b>NO:</b>	<b>óxido nítrico</b>
<b>OCD:</b>	<b>oxigenoterapia continua domiciliaria</b>
<b>PaO<sub>2</sub>:</b>	<b>presión arterial de oxígeno</b>
<b>PAP:</b>	<b>presión arterial pulmonar</b>
<b>PECP:</b>	<b>prueba de esfuerzo cardiopulmonar</b>
<b>PGF-1a:</b>	<b>6-ceto-prostaglandina-F1a</b>
<b>PGI<sub>2</sub>S:</b>	<b>prostaciclina sintasa</b>
<b>PM6M:</b>	<b>prueba de marcha de seis minutos</b>
<b>SpO<sub>2</sub>:</b>	<b>saturación de la oxihemoglobina por pulsioximetría</b>
<b>TMX-B<sub>2</sub>:</b>	<b>tromboxano B<sub>2</sub></b>
<b>VD:</b>	<b>ventrículo derecho</b>
<b>V<sub>E</sub>:</b>	<b>ventilación</b>
<b>VCO<sub>2</sub>:</b>	<b>producción de CO<sub>2</sub></b>
<b>VO<sub>2</sub>:</b>	<b>consumo de oxígeno</b>



# **Presentación**





La presentación de esta tesis doctoral se realiza en forma de compendio de artículos publicados según la normativa aprobada por la Comisión de Doctorado de la Universidad de Barcelona.

En la Introducción se detalla la prevalencia y la etiopatogenia así como el diagnóstico y el tratamiento de una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas, la hipertensión pulmonar, en concreto en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) como paradigma de las enfermedades intersticiales pulmonares difusas.

El núcleo de la tesis lo constituyen cuatro artículos, tres originales y uno de revisión, todos ellos publicados en revistas indexadas. Todos los artículos pertenecen a una misma línea de investigación, los dos primeros originales dirigidos a evaluar los efectos de los fármacos vasodilatadores sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases, en reposo y durante el ejercicio, en las dos enfermedades respiratorias crónicas señaladas. El tercero, dirigido a evaluar la respuesta fisiológica durante la prueba de marcha de seis minutos en pacientes con hipertensión pulmonar y en pacientes con enfermedad intersticial difusa.

El artículo de revisión versa sobre la fisiopatología y el manejo clínico de la hipertensión pulmonar asociada a la EPOC, y ha sido publicado en la revista *Drugs*. En el anexo se incluye un editorial publicado en la revista *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* en relación con el primer artículo original, así como una carta al editor y su correspondencia, puesto que este material ayuda a contextualizar la presente tesis en el actual debate existente sobre los nuevos tratamientos de hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas.



# **Introducción**



## 1. Hipertensión pulmonar: concepto y clasificación

La circulación pulmonar es un sistema de baja resistencia y gran distensibilidad, que acomoda todo el caudal cardíaco con una presión intravascular mucho menor que la de la circulación sistémica. Grandes variaciones del flujo sanguíneo pulmonar, como las que ocurren en el ejercicio, apenas producen aumento de la presión intravascular pulmonar. La presión arterial pulmonar varía con la altitud. El límite superior de la normalidad de la presión arterial pulmonar (PAP) media en reposo es de 20 mmHg (1). Se considera que existe hipertensión pulmonar (HP) cuando la PAP media es superior a 20 mmHg. La PAP también varía con el gasto cardíaco. Sin embargo, debido a los fenómenos de reclutamiento y distensión de los vasos pulmonares, la PAP media no suele ser superior a 30-35 mmHg incluso en situaciones de gasto cardíaco elevado, como sucede durante el esfuerzo. El concepto de HP durante el esfuerzo es difícil de establecer puesto que el límite superior normal de la PAP media depende del grado de esfuerzo realizado y de la edad del sujeto. De este modo, durante el ejercicio ligero, se habla de HP de esfuerzo con valores de PAP media iguales o superiores a 35 mmHg durante el esfuerzo.

La repercusión clínica más importante de la HP es el aumento del trabajo del ventrículo derecho (VD). Pequeños incrementos de presión no suelen tener repercusión hemodinámica. Sin embargo, cuando el aumento de presión es muy elevado, especialmente si es agudo, el VD puede llegar a fracasar y producir la muerte.

La clasificación de la HP ha cambiado con el tiempo. Actualmente, se clasifica en 5 clases o categorías (clasificación de Dana Point, 2008) (**Tabla 1**): 1) hipertensión arterial pulmonar (HAP), 2) hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda; 3) hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o hipoxemia, 4) hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, y 5) hipertensión pulmonar de causa no aclarada o multifactorial.

El diagnóstico y tratamiento de los pacientes con HAP o hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ha cambiado radicalmente en los últimos años y está bien establecido en guías clínicas recientemente actualizadas (2-4). Por el contrario, en las formas más prevalentes de HP, como son las asociadas a enfermedades respiratorias no se

dispone de un abordaje terapéutico claramente eficaz y existe enorme interés en conocer si nuevos fármacos, eficaces en el y tratamiento de la HAP, son también útiles en esta situación clínica (5).

**Tabla 1**  
**Nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar**

---

**1. Hipertensión arterial pulmonar**

1.1. Idiopática

1.2. Hereditaria (mutación gen BMPR2, ALK 1, endogлина, otras)

1.3. Asociada a fármacos y tóxicos

1.4. Asociada a:

- Enfermedades del tejido conectivo
- Infección por VIH
- Hipertensión portal
- Cortocircuitos congénitos entre circulación sistémica y pulmonar
- Esquistosomiasis
- Anemia hemolítica crónica

1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomas capilar pulmonar

**2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardiaca izquierda**

2.1. Disfunción sistólica

2.2. Disfunción diastólica

2.3. Enfermedad valvular

**3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia**

3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

3.2. Neumopatías intersticiales

3.3. Otras enfermedades pulmonares mixtas

3.4. Trastornos respiratorios durante el sueño

3.5. Hipoventilación alveolar

3.6. Exposición crónica a grandes alturas

3.7. Anomalías del desarrollo

**4. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica**

**5. Hipertensión pulmonar de causa no aclarada o multifactorial**

5.1. Trastornos hematológicos

5.2. Enfermedades sistémicas

5.3. Trastornos metabólicos

5.4. Cardiopatías congénitas distintas del cortocircuito entre circulación sistémica y pulmonar

5.5. Otras: mediastinitis fibrosante, obstrucción tumoral, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

---

Adoptada en el 4<sup>th</sup> World Symposium on Pulmonary Hypertension. Dana Point, 2008

## 2. Hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias

La HP es una de las complicaciones más relevantes de las enfermedades respiratorias crónicas; especialmente en la historia natural de la EPOC y en las enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID). Su presencia se asocia a una supervivencia menor (6,7) y a una mayor utilización de recursos sanitarios (8). La prevalencia de HP en las enfermedades respiratorias no es insignificante, se estima entorno el 50% o incluso en un porcentaje mayor en los pacientes con enfermedad avanzada. Habitualmente, suele ser de intensidad leve-moderada y avanza lentamente, sin alterar la función ventricular derecha hasta fases bien avanzadas. Sin embargo, un reducido subgrupo de pacientes puede presentar HP grave, con PAP muy elevada, desproporcionada en relación con la severidad de la alteración funcional. A pesar de que desde hace mucho tiempo las enfermedades respiratorias están consideradas como una de las causas más frecuentes de HP, hasta fechas relativamente recientes no se han comenzado a identificar los mecanismos patogénicos que la producen. Estudios realizados en la última década han identificado al endotelio pulmonar y a su alteración funcional como el elemento central de la patogénesis de la HP en las enfermedades respiratorias crónicas, principalmente en la EPOC (9,10). Por ello, se ha especulado que el uso de agentes que modulan la función endotelial como los que se emplean en la HAP (11), también podría ser útil para el tratamiento de la HP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas.

Una de las principales repercusiones clínicas de la HP es la disnea y la dificultad para realizar esfuerzos. El impacto que puede tener la HP en la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC o EPID no ha sido claramente establecido, aunque presumiblemente podría ser significativo, ya que la disfunción en los mecanismos de adaptación cardiopulmonar condiciona un menor rendimiento durante el ejercicio (12,13).



## **2.1. Hipertensión pulmonar asociada a la EPOC**

### **2.1.1 Prevalencia**

La incidencia real de HP en la EPOC es desconocida, dado que no se ha analizado de forma prospectiva utilizando métodos diagnósticos fiables. Datos indirectos sugieren que la incidencia es elevada. En estudios necrópsicos, los hallazgos histológicos compatibles con *cor pulmonale* están presentes entre el 10% y el 40% de los pacientes. La incidencia de signos clínicos compatibles con *cor pulmonale* aumenta con la gravedad de la EPOC: se observan en el 40% de los pacientes con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) inferior a 1 L, y en el 70% de los pacientes con un FEV<sub>1</sub> inferior a 0.6 L (14). Sin embargo, estas cifras se refieren sólo a datos indirectos de las consecuencias que la HP tiene en la estructura y la función del ventrículo derecho, lo cual es una aproximación muy grosera al diagnóstico de HP, que debería establecerse a partir de mediciones directas de PAP.

La información disponible de estudios hemodinámicos es limitada. Si bien en algunos trabajos se ha evaluado a un número considerable de pacientes, las mediciones no se han efectuado de forma generalizada a todos los pacientes con EPOC, dado que no iban dirigidas a determinar la incidencia real de HP en esta enfermedad. En una serie de 175 pacientes con EPOC grave e hipoxemia moderada, en la que se efectuaron mediciones de la hemodinámica pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho, el número de pacientes con HP fue de 62 (35% del total) (7). Una proporción similar fue obtenida por el mismo grupo de investigadores en un estudio posterior efectuado en 93 pacientes. En el mismo se comprobó la presencia de HP en 32 casos, lo que representa un 34% del total (15).

Sin embargo, estas cifras infraestiman la incidencia real de los trastornos de la circulación pulmonar, dado que en la EPOC éstos se inician mucho antes de que sea manifiesto un incremento anómalo de la PAP. En un estudio efectuado en 131 pacientes que en reposo no presentaban HP, se comprobó que durante el esfuerzo 76 de ellos (58% del total) la desarrollaban (16). Lo más interesante de este estudio es que en un segundo cateterismo cardiaco derecho, efectuado unos 7 años más tarde, se comprobó que 24 de los 76

pacientes (32%) con HP durante el esfuerzo en el estudio inicial presentaban HP en reposo. Por el contrario, sólo 9 de los 55 (16%) que no presentaron hipertensión durante el esfuerzo en el primer estudio, tenían HP en reposo en el segundo (16). Estos resultados indican que los pacientes con EPOC que desarrollan hipertensión pulmonar presentan, varios años antes de que se manifieste, trastornos de la circulación pulmonar que sólo son detectables durante la realización de esfuerzos.

Del mismo modo, estudios más recientes han aportado datos en series relativamente grandes de pacientes con EPOC, aunque la mayoría de ellos en estadios avanzados de la enfermedad (estadio GOLD IV) (17,18).

Thabut y colaboradores (18) han reportado hasta un 50% de prevalencia de HP (PAP media >25 mmHg) en 215 pacientes candidatos a cirugía de reducción de volumen o trasplante pulmonar. En la mayoría de los casos la HP fue ligera (26-35 mmHg), aunque en el 3,7% fue severa (>45 mmHg). Un análisis de "clusters" identificó un subgrupo de pacientes con alteración ventilatoria moderada y niveles elevados de PAP, junto con hipoxemia arterial grave. Estos resultados ponen de manifiesto la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC e HP desproporcionada al grado de obstrucción de la vía aérea. Este subgrupo de pacientes, comparte algunas características clínicas con la HAP idiopática (18).

En un análisis retrospectivo de 998 estudios hemodinámicos pulmonares realizados en pacientes con EPOC, Chaouat y colaboradores (17) identificaron 11 pacientes (1,1% de todo el grupo) con HP grave (PAP media >40 mmHg), sin ninguna otra enfermedad asociada. Este subgrupo de pacientes presentaba obstrucción al flujo aéreo moderada (FEV<sub>1</sub> 50% del valor de referencia), hipoxemia grave, hipocapnia y disminución severa de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO). La supervivencia en este subgrupo fue más corta. Estos resultados respaldan la idea de la existencia de un subgrupo de pacientes con EPOC que presentan HP desproporcionada.

En los pacientes con EPOC moderada la prevalencia de HP se considera baja. Sin embargo, en estos pacientes la HP podría no estar presente en reposo sino desarrollarse durante el esfuerzo. De hecho, los pacientes con HP inducida por el esfuerzo son más

propensos a presentar HP en reposo a largo plazo (16). La prevalencia exacta de HP inducida por el esfuerzo en pacientes con EPOC moderada se desconoce, pero podría ser elevada, hasta del 58%, como se pone de manifiesto en el trabajo de Kessler y cols. (16).

Estos hallazgos son consistentes con observaciones efectuadas por Peinado y colaboradores que demuestran la presencia de alteraciones estructurales y funcionales en las arterias pulmonares de pacientes con EPOC de grado leve sin hipoxemia arterial (19-21). Sin embargo, es razonable pensar en la posible utilidad de técnicas no invasivas como la ecocardiografía que, realizadas durante el esfuerzo, permitan detectar trastornos no evidentes en reposo. En la **Tabla 2** se recogen las características hemodinámicas y la prevalencia de HP en la EPOC de los estudios publicados.

De todo ello pueden extraerse dos conclusiones. La primera es que las anomalías de la circulación pulmonar en la EPOC se inician en las fases tempranas de la enfermedad, mucho antes de que sean clínicamente manifiestos los signos de HP. Por consiguiente, esta complicación no constituye un trastorno específicamente asociado a las fases avanzadas de la enfermedad con lo que su incidencia presumiblemente es superior a lo que se considera habitualmente. La segunda es la utilidad de la prueba de esfuerzo como instrumento para poner de manifiesto las alteraciones de la circulación pulmonar, incluso en casos con enfermedad de grado moderado. Es evidente que la realización de un cateterismo cardiaco derecho con medición de la hemodinámica pulmonar durante el esfuerzo es una exploración de gran complejidad, indicada sólo en circunstancias muy especiales y, por consiguiente, no apta para estudios de cribaje. En conclusión, la HP en la EPOC progresa con el tiempo y su gravedad se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo y de alteración del intercambio de gases (15,22). Sin embargo, la velocidad de progresión de la HP en la EPOC es lenta y la PAP suele estar sólo moderadamente elevada.

**Tabla 2**  
**Características hemodinámicas y prevalencia de hipertensión pulmonar en la EPOC**

Autor	N	Diseño del estudio	FEV <sub>1</sub>	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	DLCO (%ref)	PAPm (mmHg)	IC (L/min/m <sup>2</sup> )	RVP (dyn·s·cm <sup>-5</sup> )	Definición/criterio HP <sup>a</sup> (PAPm)	Prevalencia HP <sup>b</sup> (%)
Burrows	50	Prospectivo	37% FVC	NR	81	26	2.5	468	>25 mmHg	20
Weitzenblum	175	Prospectivo	40% FVC	63	NR	20	3.2	NR	>20 mmHg	35
Weitzenblum	93	Prospectivo	41% FVC	66	NR	19	3.6	NR	>20mmHg	34
Oswald-Mammosser	84	Prospectivo. Pacientes con OCD	36% FVC	52	NR	27	NR	NR	>20 mmHg	77
Scharf	120	Retrospectivo. Pacientes incluidos en el estudio NETT	27% ref	66	27	26	2.9	193	>20 mmHg	91
Thabut	215	Retrospectivo. Candidatos a CRVP o TPL	24% ref	62	NR	27	3.0	376 <sup>c</sup>	>25 mmHg	50

<sup>a</sup> Valor de presión de arteria pulmonar media (PAPm) usado para definir hipertensión pulmonar (HP). <sup>b</sup> De acuerdo con el criterio que define HP. <sup>c</sup> Índice de resistencia vascular pulmonar (RVP).

Definición de abreviaciones: FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; IC: índice cardíaco; NR: no reportado; FVC: capacidad vital forzada; OCD: oxigenoterapia continua domiciliaria; NETT: national employsema treatment trial; TPL: trasplante pulmonar; CRVP: cirugía de reducción de volumen pulmonar.

### 2.1.2 Estructura y función de la circulación pulmonar

En la EPOC se producen cambios estructurales en la pared de las arterias pulmonares que afectan principalmente a las arterias musculares y a las arteriolas. Estas alteraciones están presentes en pacientes con distinto grado de severidad de la enfermedad. En pacientes en estadio terminal, Wilkinson y colaboradores (23) demostraron engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares formándose depósitos de músculo liso con disposición longitudinal, así como fenómenos de elastosis y fibrosis. En los vasos precapilares puede observarse la formación de una capa circular de músculo rodeada de una nueva lámina elástica interna. En algunos casos, la luz se subdivide en tubos paralelos (23). El conjunto de estos cambios estructurales se conoce como remodelado vascular pulmonar. El hallazgo más consistente en este grupo de pacientes es el engrosamiento de la capa íntima (**Figura 1**). Con menor frecuencia algunos autores han descrito un cierto grado de hipertrofia muscular (21). En la EPOC estas alteraciones estructurales se asocian a cambios en la función vascular pulmonar. Una de las consecuencias más importantes de los cambios estructurales que se producen en las arterias pulmonares es que favorecen el desarrollo de HP. Magee y colaboradores (24) introdujeron el concepto de que el engrosamiento intimal que se produce en las arterias pulmonares de los pacientes con EPOC leve y moderada provoca una mayor rigidez de estos vasos, lo que ocasiona un incremento de la PAP, que se manifiesta principalmente durante la realización de esfuerzos. En las fases más avanzadas de la enfermedad, en las que ya existe HP en reposo, las arterias pulmonares muestran engrosamiento de la capa muscular que, añadido al engrosamiento intimal previamente existente, da lugar a un mayor estrechamiento de la luz vascular responsable del incremento de la resistencia vascular (24).

Las alteraciones estructurales de los vasos pulmonares también se asocian a trastornos en el intercambio gaseoso pulmonar. Es bien conocido que el principal mecanismo de hipoxemia en la EPOC es el desequilibrio en las relaciones ventilación-perfusión ( $V_A/Q$ ) pulmonar. Uno de los principales mecanismos de regulación de las relaciones  $V_A/Q$  es la vasoconstricción pulmonar hipóxica, mediante la cual se reduce la perfusión de las unidades

alveolares poco ventiladas, minimizándose así el efecto de estas unidades sobre la oxigenación arterial. El fenómeno de vasoconstricción hipóxica es particularmente importante en la EPOC, enfermedad en la que se ha demostrado consistentemente que contribuye a evitar un mayor deterioro del intercambio gaseoso (25). Existe un subgrupo de pacientes con EPOC en los que el fenómeno de vasoconstricción hipóxica es menos activo y por consiguiente más susceptible de presentar hipoxemia más grave.

### **2.1.3 Etiopatogenia de la hipertensión pulmonar**

Desde un punto de vista conceptual podemos considerar que existen cuatro causas potenciales de hipertensión pulmonar en la EPOC: 1) remodelado de las arterias pulmonares, 2) vasoconstricción pulmonar hipóxica, 3) poliglobulia, y 4) destrucción enfisematosa del lecho capilar pulmonar.

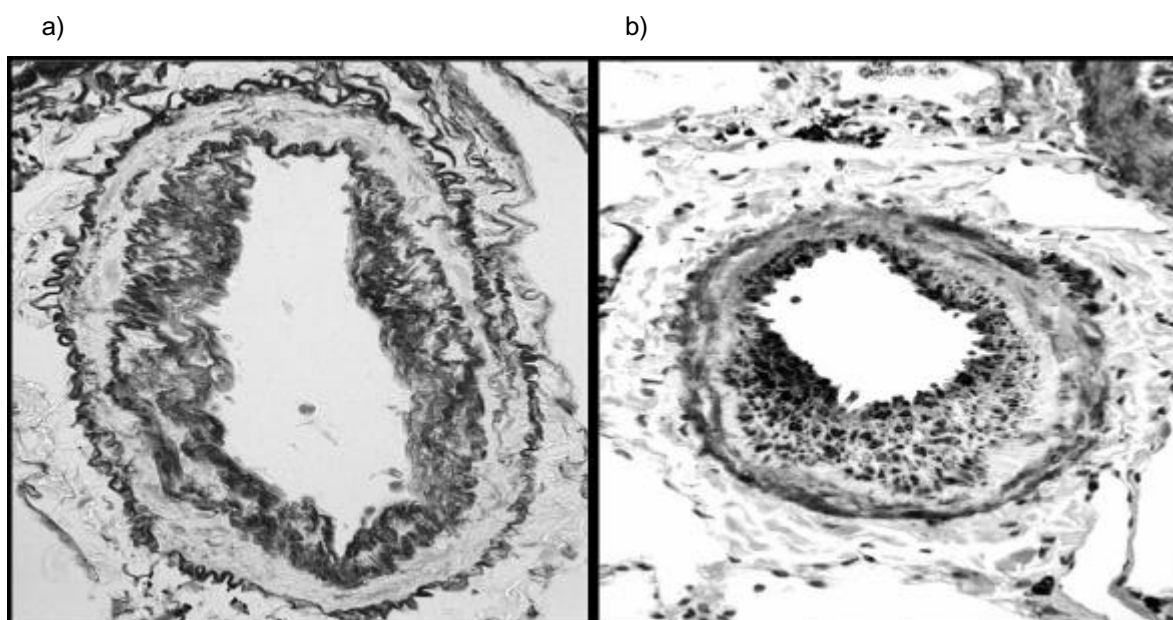
Dado el importante papel fisiológico que tiene la vasoconstricción pulmonar hipóxica en la regulación del tono vascular, clásicamente se ha considerado que la persistencia de esta vasoconstricción era el factor determinante de la HP en la EPOC. De hecho, existe una relación inversa entre el valor de la PAP y la presión arterial de  $O_2$  ( $PaO_2$ ) (15), siendo los pacientes más hipoxémicos los que presentan mayor grado de HP. Hasleton y colaboradores (26), en estudios realizados a mediados de los 80, demostraron importantes cambios en la estructura de las arterias pulmonares en los pacientes con enfisema severo que presentaban hipoxemia. Asimismo, los cambios estructurales que se producen en los vasos pulmonares en la EPOC guardan similitud con los que se producen en los nativos que viven en grandes alturas (27) y en los animales de experimentación sometidos a un ambiente hipóxico (28,29).

Sin embargo, también existen evidencias que cuestionan el papel de la vasoconstricción hipóxica como el único factor causante de HP en la EPOC. Seguramente, la más importante es que en distintos estudios se ha demostrado la presencia de alteraciones vasculares pulmonares en pacientes con EPOC que no presentan hipoxemia (20,24), con lo que no puede atribuirse a ésta la causa de los cambios estructurales en la circulación pulmonar. Asimismo, las características del remodelado vascular pulmonar que se observa en los

pacientes con EPOC difieren en algunos aspectos de las que presentan los residentes a grandes alturas. Mientras que en la EPOC la hipertrofia de la capa muscular es nula o muy escasa y los cambios más destacados tienen lugar en la capa íntima (**Figura 1**), en los residentes a grandes alturas hay una marcada muscularización de las pequeñas arteriolas y apenas se producen cambios en la capa íntima. Es más, no todos los sujetos que habitan en grandes alturas, y por consiguiente están sometidos a un ambiente hipóxico, presentan alteraciones estructurales de la circulación pulmonar.

### Figura 1. Microfotografía de arterias musculares pulmonares en la EPOC

Se observa marcado engrosamiento de la capa íntima que reduce el calibre de la luz (tinción con orceína) (a). La inmunohistoquímica con anticuerpos contra  $\alpha$ -actina pone de manifiesto la proliferación intimal de células musculares lisas (b).



El papel de la poliglobulia en la patogénesis de la HP es escaso ya que ésta también se presenta en pacientes con cifras de hematocrito normales. Por otra parte, la destrucción enfisematosa del lecho vascular pulmonar como mecanismo de HP también puede descartarse por el hecho de que muchos pacientes con enfisema grave no presentan HP, y por el resultado de estudios experimentales en los que se ha comprobado que la reducción del lecho capilar pulmonar por enfisema no explica el incremento de la PAP que tiene lugar en animales de experimentación expuestos al humo del tabaco (30).

Por todo ello, la visión que tenemos hoy en día de la etiopatogenia de la HP en la EPOC es más compleja. Presumiblemente, de los distintos factores citados anteriormente, podemos considerar que el remodelado vascular pulmonar es el principal determinante de la HP en la EPOC, sea cual sea el origen de este remodelado vascular. De hecho, la HP guarda relación con la severidad de los cambios estructurales en la pared de las arterias pulmonares (31), y suele persistir tras la corrección de la hipoxemia mediante la administración aguda (24) o crónica (7) de oxígeno. Ello no descarta que en situaciones en las que se agrava la hipoxemia, como son los cuadros de agudización o los episodios de desaturación que presentan algunos pacientes durante el sueño, la vasoconstricción pulmonar hipóxica contribuya a incrementar aún más la HP (32).

#### **2.1.4 Disfunción endotelial pulmonar en la EPOC**

Los estudios de Furchgott y Zawadzki (33) a principios de los 80 demostraron que la célula endotelial ejerce un papel fundamental en la regulación de la función vascular. El endotelio pulmonar contribuye al bajo tono de la circulación pulmonar (34), regula la adaptación de los vasos pulmonares a los aumentos de flujo (35), modula la vasoconstricción pulmonar hipóxica (36) y participa en el remodelado vascular pulmonar (37). Dadas estas importantes acciones, la disfunción endotelial está considerada como uno de los cambios más relevantes en la patogénesis de la hipertensión pulmonar y sistémica.

Las acciones vasculares del endotelio están mediadas por la síntesis de potentes mediadores vasoactivos, como son el óxido nítrico (NO), la prostaciclina, la endotelina-1 y la angiotensina. Uno de los agentes vasoactivos producidos por el endotelio con mayor potencia vasodilatadora es el NO, que se sintetiza a partir de L-arginina mediante la acción del enzima óxido nítrico sintasa (NOS). En el endotelio, el NO se sintetiza por la NOS endotelial (eNOS), que se expresa constitutivamente en los vasos pulmonares. El NO derivado del endotelio es un potente vasodilatador que contribuye al bajo tono de la circulación pulmonar (9) y modula la vasoconstricción pulmonar hipóxica (38,39). Además, el NO tiene acción antiproliferativa sobre las células musculares lisas (40,41).



Dinh-Xuan y colaboradores (42) fueron los primeros en demostrar que existía disfunción del endotelio pulmonar en los pacientes con EPOC. Estos autores estudiaron la respuesta de segmentos de arteria pulmonar, obtenidos de pulmones de pacientes con enfisema que habían recibido un trasplante pulmonar, a dosis crecientes de acetilcolina, un vasodilatador que actúa induciendo la síntesis endotelial de NO. Se observó que el grado de vasorrelajación endotelio-dependiente era inferior en las arterias pulmonares de los pacientes con enfisema que en las de sujetos control (42). Asimismo, se comprobó que el grado de disfunción endotelial guardaba relación con la severidad del remodelado vascular pulmonar y la PaO<sub>2</sub> (42). Estudios más recientes de nuestro grupo, en los que se ha empleado una metodología similar, han demostrado que también se produce disfunción endotelial pulmonar en pacientes con EPOC moderada que no están hipoxémicos (20). Este hallazgo pone de manifiesto que la disfunción endotelial es un trastorno que está presente en el amplio espectro de gravedad de la EPOC y que no está vinculado necesariamente a la presencia de hipoxemia.

Giaid y Saleh (43) han demostrado que la expresión de eNOS está significativamente reducida en las arterias pulmonares de pacientes con formas graves de HAP idiopática y asociada, en comparación con sujetos control. Este hallazgo sugiere que la inhibición de la síntesis de NO puede contribuir al desarrollo de HP. En esta línea, en estudios recientes llevados a cabo en fumadores con función pulmonar normal hemos podido demostrar que en estos casos también existe una menor expresión de eNOS en las arterias pulmonares (44). Dado que el NO es uno de los elementos principales en la función endotelial puede formularse la hipótesis de que la menor síntesis de NO en el endotelio pulmonar, secundaria a la acción de productos derivados del tabaco, podría explicar la disfunción endotelial que se observa en los estadios iniciales de la EPOC (20).

Endotelina-1 es otro potente agente vasoactivo sintetizado por las células endoteliales con acciones opuestas a las de NO, dado que es vasoconstrictora y posee propiedades mitogénicas sobre las células musculares lisas. Giaid y colaboradores (45) han demostrado una mayor expresión de endotelina-1 en las arterias pulmonares de pacientes con HAP

idiopática y asociada, lo que también sugiere el posible papel de esta molécula en la patogénesis de la enfermedad. El aumento de expresión de endotelina-1 parece estar circunscrito a las formas graves de la enfermedad, ya que en pacientes con EPOC de grado moderado no se han observado cambios en la expresión de la misma (44).

El conjunto de estos hallazgos indica que en la EPOC se producen alteraciones de la función endotelial lo que conlleva a cambios en la expresión de potentes mediadores vasoactivos que contribuyen a regular la proliferación celular en la pared de los vasos pulmonares. Así, cuando existe disfunción endotelial se produce un desequilibrio entre los factores que producen vasodilatación e inhiben la proliferación celular (óxido nítrico) y los que tienen acción vasoconstrictora y actividad mitogénica (endotelina-1). Con ello se sientan las bases para el desarrollo de HP.

La observación de que la disfunción del endotelio pulmonar ya está presente en pacientes con EPOC moderada indica que este trastorno es un fenómeno preliminar en la historia natural de la enfermedad, que puede servir de base para que otros factores puedan actuar de forma añadida e inducir mayores cambios en la estructura y en la función vascular.

### **2.1.5 Mecanismos de disfunción endotelial**

Existen varios mecanismos que pueden inducir disfunción endotelial y, por consiguiente, contribuir al desarrollo de HP en la EPOC. La hipoxemia, el estrés mecánico, el consumo de tabaco y la inflamación se encuentran entre los factores potencialmente capaces de inducir cambios en el fenotipo de la célula endotelial.

Como se ha señalado anteriormente, la hipoxemia ha sido considerada durante mucho tiempo el principal mecanismo fisiopatológico de hipertensión y remodelado vascular pulmonar en la EPOC. La hipoxia induce cambios en la síntesis y en la liberación de las sustancias vasoactivas derivadas del endotelio, a la vez que promueve la proliferación celular en la pared vascular, así como la síntesis de proteínas de la matriz extracelular (41). Dinh-Xuan y colaboradores (42) observaron que existía una relación inversa entre la función endotelial y el valor de PaO<sub>2</sub>, siendo ésta menor en los pacientes con peor función endotelial. Sin embargo, las relaciones entre PaO<sub>2</sub> y función endotelial son complejas.

Estudios recientes del grupo de Peinado demuestran que el valor reducido de  $\text{PaO}_2$  puede no ser la causa, sino la consecuencia de la disfunción endotelial, dado que las arterias pulmonares con mayor grado de disfunción tienen una menor respuesta vasoconstrictora frente al estímulo hipóxico (39). Por consiguiente, cuando existe disfunción endotelial la eficiencia de la vasoconstricción hipóxica es menor, por lo que disminuye la capacidad para regular el equilibrio  $V_A/Q$ , con el consiguiente empeoramiento de la hipoxemia arterial (39). Estos hallazgos abundan en el concepto de que si bien existen razones fundadas para considerar a la hipoxemia como un importante factor causante de HP en la EPOC, también existen evidencias que sugieren que otros factores pueden tener un papel relevante en la patogénesis de la misma.

El estrés mecánico puede alterar la función endotelial. Las células endoteliales están localizadas en la interfase entre la sangre circulante y la pared vascular, como consecuencia de ello están sujetas a fuerzas friccionales elevadas (*shear stress*). Los cambios en la magnitud y el carácter de estas fuerzas friccionales o de otros estímulos físicos, como el estiramiento o la presión hidrostática, tienen importantes efectos en la función de las células endoteliales. El estrés friccional, así como el aumento de la presión hidrostática, causan un aumento de la síntesis y liberación de agentes vasoactivos derivados del endotelio e inducen la transcripción génica de factores de crecimiento (46). Por consiguiente, en la circulación pulmonar los cambios en el flujo o en la presión, secundarios a la vasoconstricción hipóxica, o la presencia de HP por sí misma, pueden activar a las células endoteliales de tal manera que se promueva la progresión de la misma y el remodelado vascular pulmonar. De todos modos, la importancia del estrés mecánico como mecanismo de disfunción endotelial parece circunscrito a las formas más avanzadas de la enfermedad y no parece explicar las alteraciones que se observan en las fases iniciales de la enfermedad. Un mecanismo potencial que puede ser importante en las fases iniciales de la enfermedad es la inflamación. Es conocido que el humo del tabaco causa una reacción inflamatoria en las vías aéreas de los pacientes con EPOC. En distintos estudios se ha demostrado que la intensidad del infiltrado inflamatorio en las vías aéreas se correlaciona con la gravedad de

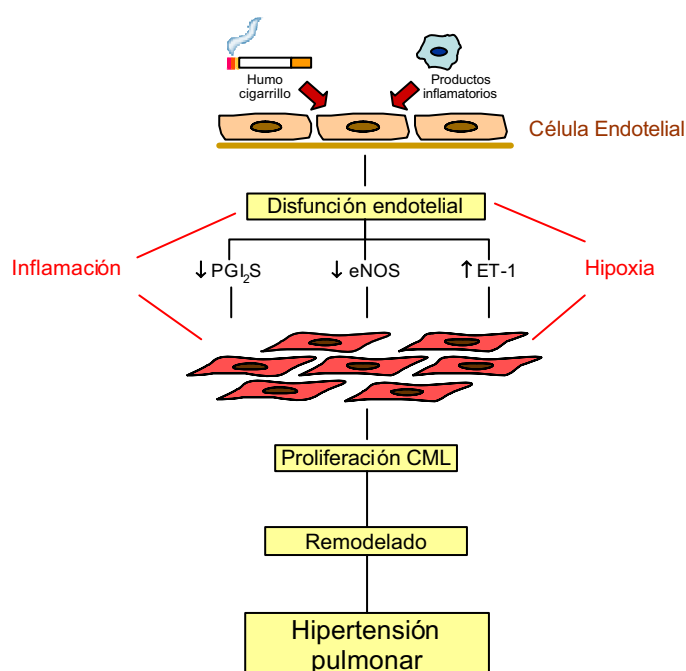
las alteraciones estructurales de los vasos pulmonares (19), lo que sugiere un posible origen inflamatorio de los cambios vasculares que ocurren en la EPOC. Peinado y colaboradores (21) evaluaron la naturaleza y las características del infiltrado inflamatorio en las arterias musculares pulmonares de pacientes con EPOC. Se observó que en la adventicia de estas arterias existía un incremento del infiltrado inflamatorio, constituido principalmente por linfocitos T activados, con un predominio de la subpoblación CD8<sup>+</sup> (21). Este hallazgo es consistente con el importante papel que tienen los linfocitos T CD8<sup>+</sup> en la patogénesis de la EPOC (47). Merece destacarse que en el estudio de Peinado y colaboradores (21) la intensidad del infiltrado inflamatorio vascular estaba inversamente relacionada con la función endotelial, y directamente correlacionada con el grado de engrosamiento de la capa íntima. Estos hallazgos sugieren la posibilidad de que las alteraciones funcionales y estructurales de la circulación pulmonar en los pacientes con EPOC puedan tener un origen inflamatorio. Los mecanismos mediante los cuales las células inflamatorias pueden inducir disfunción endotelial y remodelado vascular son todavía desconocidos. Sin embargo, las células inflamatorias constituyen una fuente importante de citocinas y de factores de crecimiento que pueden actuar sobre las células endoteliales y contribuir al desarrollo de las alteraciones estructurales y funcionales de la pared vascular (48). Otra observación interesante del estudio de Peinado (21) es que en fumadores con función pulmonar normal también existía un incremento en el número de linfocitos T CD8<sup>+</sup> con un descenso de la relación CD8<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>, cuando se comparaba con no fumadores. Esta observación sugiere que el humo del tabaco puede inducir cambios inflamatorios en los vasos pulmonares cuando no existen alteraciones detectables en el examen funcional respiratorio.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo bien conocido para padecer enfermedades vasculares. Se ha demostrado que la exposición activa o pasiva al humo del tabaco produce disfunción endotelial, tanto en las arterias coronarias (49) como en las sistémicas (50). Estudios realizados por Wright y colaboradores (51) han demostrado que en cobayas expuestas al humo de tabaco durante un mes se produce HP y cambios estructurales en las arterias pulmonares. Estas alteraciones eran manifiestas cuando todavía no existía

evidencia de enfisema, lo que sugiere que las alteraciones vasculares producidas por el tabaco anteceden al desarrollo de enfisema pulmonar (30). Estudios de Su y colaboradores (52) demostraron que la exposición de células endoteliales al extracto de humo de tabaco causa una inhibición irreversible de la actividad de la eNOS, debido a la reducción en el contenido proteico y del RNA mensajero (mRNA) de eNOS. Esta inhibición de la actividad de eNOS por el humo del tabaco puede explicar la disminución de la expresión de eNOS observada en fumadores con función pulmonar normal (44) (**Figura 2**).

### Figura 2. Biopatología de la hipertensión pulmonar en la EPOC

El humo de cigarrillo u otros productos inflamatorios podrían iniciar la secuencia de cambios que caracteriza la disfunción endotelial. El desequilibrio entre los agentes vasoactivos derivados del endotelio promueve la proliferación de las células musculares lisas (CML), el remodelado vascular pulmonar, y la consiguiente disminución del calibre de la luz vascular produciendo hipertensión pulmonar.



Definición de las abreviaciones: PGI<sub>2</sub>S: prostaciclina sintasa; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; ET-1: endotelina-1.

#### 2.1.6 Implicaciones clínicas

La hipertensión pulmonar es una complicación importante en la EPOC, no sólo porque es altamente prevalente, sino también porque tiene implicación pronóstica. Estudios clásicos han establecido que la presencia de HP o la existencia de características clínicas de *cor pulmonale* son fuertes predictores de mortalidad en los pacientes con EPOC (7,53,54). Este

argumento ha sido corroborado en pacientes tratados a largo plazo con oxigenoterapia (OCD), en los cuales, la PAP es el mejor predictor de mortalidad, por encima del grado de obstrucción al flujo aéreo o la presión parcial de oxígeno (55).

Además de la importancia pronóstica en relación con la supervivencia, la presencia de HP en la EPOC se asocia también con una peor evolución clínica y un mayor consumo de recursos sanitarios (8). Del mismo modo, los pacientes con afectación del lecho vascular pulmonar pueden tener menor reserva funcional para superar las posibles complicaciones que se producen durante las exacerbaciones de su neumopatía de base, y consecuentemente requerir ingresos en el hospital con mayor frecuencia.

### **2.1.7 Herramientas diagnósticas**

El diagnóstico de HP asociado a la EPOC es una tarea difícil, especialmente en su forma más leve. Los síntomas debidos a HP, tales como disnea o fatiga, son difíciles de diferenciar del propio cuadro clínico de la EPOC. Por otra parte, la identificación de algunos signos clínicos puede verse enmascarada por la existencia de hiperinsuflación o bien por las grandes oscilaciones en la presión intratorácica. Por lo general, la principal sospecha de HP se basa en la presencia de edemas periféricos, pero en la EPOC puede que éstos no sean un signo de insuficiencia ventricular derecha, sino el resultado del efecto de la hipoxemia y la hipercapnia sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona. La identificación de los hallazgos típicos en la auscultación cardiaca puede verse alterada por la presencia de hiperinsuflación pulmonar o bien por la existencia de ruidos respiratorios sobreañadidos (roncus, estertores....). De este modo, los hallazgos típicos tales como el click de eyección o el aumento del componente pulmonar del segundo tono, y/o el soplo pansistólico de regurgitación tricuspídea no son comunes en pacientes con EPOC.

Las exploraciones complementarias tales como la radiografía de tórax o el ECG tienen baja sensibilidad en la detección de HP en la EPOC (56). Las pruebas de función pulmonar son necesarias para el diagnóstico de EPOC, pero no hay patrones específicos de deterioro de la función pulmonar asociado al desarrollo de HP. En situaciones donde el parénquima pulmonar está conservado, la existencia de HP puede asociarse a una reducción de la

DLCO, aunque en la EPOC la disminución de la DLCO puede explicarse por el enfisema pulmonar. Sin embargo, en pacientes con obstrucción al flujo aéreo y reducción notable de la DLCO, la HP debería descartarse.

La ecocardiografía es un elemento clave en el diagnóstico de cualquier paciente con sospecha de HP, pues se trata de una exploración no invasiva y de fácil acceso. La ecocardiografía permite la evaluación de la hipertrofia y/o dilatación del ventrículo derecho, y permite la estimación de la presión sistólica de arterial pulmonar. Sin embargo, la ecocardiografía presenta dificultades técnicas en pacientes con EPOC debido a la hiperinsuflación del tórax. La dilatación de ambas cavidades derechas, ventrículo y aurícula, así como una reducida cavidad ventricular izquierda, y eventualmente la inversión de la curvatura normal del septo, son signos típicos de HP. La regurgitación tricuspídea puede no estar presente en un número considerable de pacientes con EPOC (57), lo que limita la posibilidad de estimar dicha PAP. Por otra parte, al comparar los valores de PAP estimados por ecocardiografía con los obtenidos por cateterismo derecho, se constató que el 52% de las estimaciones de PAP eran inexactas y hasta el 48% de los pacientes fueron incorrectamente diagnosticados de HP por ecocardiografía. En general, los valores predictivos positivo y negativo de PAP sistólica estimados por ecocardiografía en el diagnóstico de HP asociada a la EPOC fueron 52% y 87%, respectivamente (58).

Por otra parte, la ecocardiografía de esfuerzo permite la identificación del movimiento anormal del septo ventricular y la consecuente distorsión del ventrículo izquierdo en la EPOC, hechos que pueden ayudar en la detección oculta la disfunción ventricular derecha (59).

La ecocardiografía debe realizarse cuando se considere que la HP puede tener una contribución significativa a la clínica del paciente, como es el caso de la existencia de: 1) disociación entre la intensidad de los síntomas y el grado de obstrucción al flujo aéreo; 2) disparidad entre la reducción de la DLCO y la obstrucción al flujo aéreo y 3) la sospecha de HP desproporcionada en relación a la exploración física y los exámenes complementarios (Rx de tórax, ECG).

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardiaco derecho es el examen que confirma el diagnóstico de HP. Dicho procedimiento permite medir directamente la PAP, el gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar. Sin embargo, debido a su carácter invasivo, a pesar de ser un procedimiento seguro en manos expertas, no se recomienda de rutina en la evaluación de pacientes con EPOC. No obstante, en determinados casos, el cateterismo cardiaco derecho puede estar indicado en: 1) los pacientes con HP grave por ecocardiografía (PAP sistólica >50 mmHg); 2) pacientes con episodios frecuentes de insuficiencia ventricular derecha; y 3) en la evaluación preoperatoria de los candidatos a trasplante de pulmón o a cirugía de reducción de volumen.

## **2.2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades intersticiales pulmonares difusas**

Las enfermedades intersticiales pulmonares difusas son un grupo de enfermedades difusas del parénquima pulmonar que comparten similares características clínicas, radiológicas y funcionales, como consecuencia de los daños del parénquima pulmonar por diferentes patrones de inflamación y fibrosis (60). Las enfermedades intersticiales pulmonares consisten en trastornos de causas conocidas (enfermedad del colágeno vascular, ambientales o relacionados con las drogas) y trastornos de etiología desconocida. Este último grupo incluye a las neumonías intersticiales idiopáticas, enfermedades granulomatosas pulmonares y otras formas de EPID (linfangioleiomiomatosis, histiocitosis de células de Langerhans y neumonía eosinófila) (60). La mayoría de estas EPID se han asociado a HP, aunque su prevalencia varía mucho en función de la enfermedad subyacente.

### **2.2.1 Epidemiología**

La prevalencia de HP, evaluada por cateterismo cardiaco derecho, en pacientes con FPI oscila entre el 32% y el 46% (6,61-63) (**Tabla 3**). La HP es más frecuente en pacientes con peor función pulmonar, aunque otros factores como la edad, la duración de la enfermedad, la necesidad de oxigenoterapia y la disminución de la tolerancia al esfuerzo también se



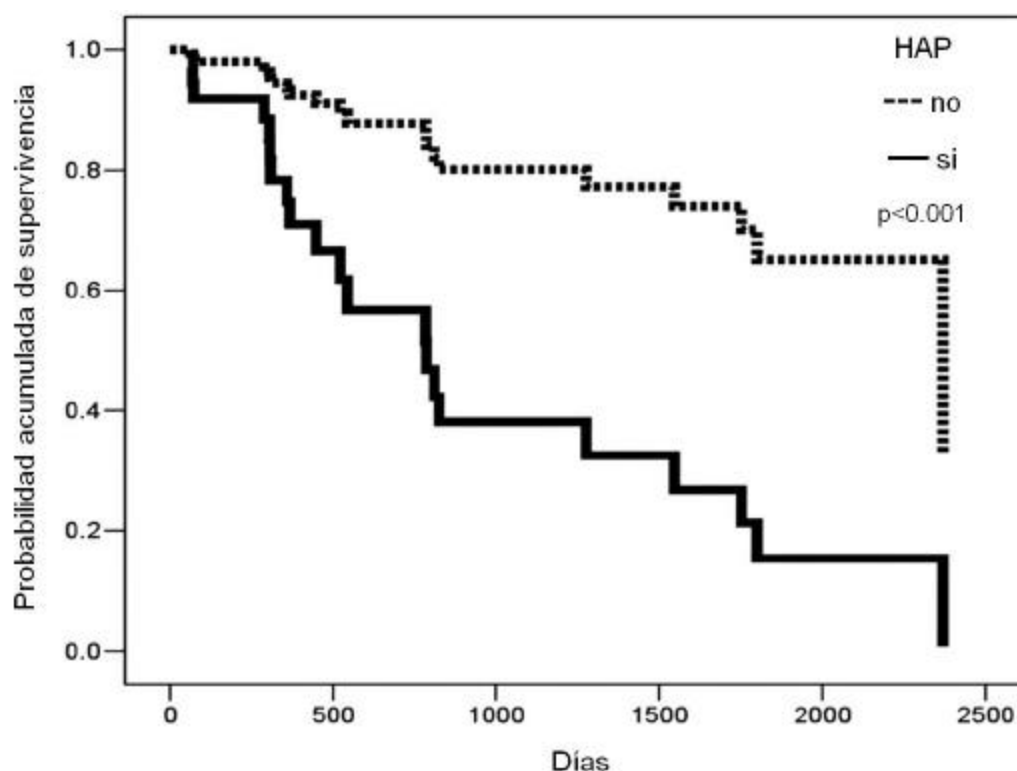
asocian con la presencia de HP en la FPI. La combinación de fibrosis pulmonar y enfisema se asocia con una mayor prevalencia de HP (64).

En la sarcoidosis, la presencia de HP a menudo se asocia con enfermedad fibrótica avanzada y el desarrollo de hipoxemia. Un estudio informó de una prevalencia del 28% de HP en los pacientes con sarcoidosis (6). La prevalencia de HP en otras EPID es desconocida.

La presencia de HP tiene importancia pronóstica en la FPI. Nadrous y colaboradores (65) reportaron una menor supervivencia en los pacientes con FPI y PAP sistólica >50 mmHg, evaluada por ecocardiografía. Por otra parte, Lettieri y colaboradores (6) también demostraron una mayor mortalidad en pacientes con FPI e HP asociada incluidos en lista de espera para trasplante pulmonar (**Figura 3**). Considerando que la supervivencia media tras el diagnóstico de FPI es sólo 2.5-3.5 años (66), la existencia de PH asociada representa un signo de muy mal pronóstico en esta enfermedad.

**Figura 3. Pronóstico de la hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática**

Curva de supervivencia Kaplan-Meier de 79 pacientes con FPI agrupados en función de la presencia de hipertensión pulmonar (presión arterial pulmonar media >25 mmHg). La supervivencia fue francamente menor en los pacientes que tenían HP asociada (adaptado de Lettieri y colaboradores (6))



**Tabla 3**  
**Prevalencia de hipertensión pulmonar en la fibrosis pulmonar idiopática**

Autor	N	Diseño estudio	FVC (%ref)	DLCO (%ref)	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PAPm (mmHg)	IC (L·min·m <sup>-2</sup> )	Definición/ criterio de HP <sup>a</sup>	Prevalencia HP <sup>b</sup> (%)
Lettieri	79	Retrospectivo. Pacientes candidatos a TPL	49	31	NR	30	3.2	CCD PAPm >25mmHg	32
Shorr	2525	Retrospectivo. Registro TPL	48	NR	41	NR	2.8	CCD PAPm >25mmHg	46
Zisman	61	Retrospectivo	54	30	58	34	NR	CCD PAPm >25mmHg	39
Nadrous <sup>c</sup>	88	Retrospectivo	64	54	74	43 <sup>d</sup>	2.7	ED PAPs >35mmHg	84
Nathan	60	Retrospectivo	51	30	NR	25	NR	CCD PAPm >25mmHg	35

<sup>a</sup> Valor de presión arterial pulmonar media (PAP) usada para definir hipertensión pulmonar (HP). <sup>b</sup> De acuerdo con el criterio que define HP. <sup>c</sup> Pacientes estudiados con ecocardiografía Doppler en la evaluación inicial. <sup>d</sup> Estimada mediante ecocardiografía Doppler.

Definición de abreviaciones: capacidad vital forzada; % ref: porcentaje respecto a los valores de referencia; DLCO: capacidad de difusión del monóxido de carbono; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; PAPm: presión arterial pulmonar media; IC: índice cardíaco; CCD: cateterismo cardíaco derecho; TPL: trasplante pulmonar; NR: no reportado; ED: ecocardiografía Doppler; PAPs: PAP sistólica estimada.

### **2.2.2 Patogénesis**

Probablemente, no existe un único mecanismo patológico que justifique la HP en la EPID. En la FPI se produce un aumento de las capas media e íntima de las arterias pulmonares y además, las lesiones intimaes puede progresar en forma de fibrosis con la consiguiente obliteración de la luz vascular. Presumiblemente, el mecanismo más importante involucrado en la patogénesis de la HP en la FPI es la destrucción del tejido pulmonar, con la consiguiente pérdida de los vasos y fibrosis de los mismos en las regiones afectadas. Las áreas fibróticas reducen considerablemente la densidad de los vasos, como se demuestra por la ausencia de marcadores de células endoteliales en focos de fibrosis (67).

Una débil correlación entre el PAP y la PaO<sub>2</sub> sugiere un posible papel de la hipoxemia en el desarrollo de la HP en la FPI (68). Sin embargo, las características del remodelado vascular, la falta de reversibilidad con el oxígeno y la presencia de HP en los pacientes con hipoxemia leve sugiere que la hipoxemia per se no es la única causa de esta complicación.

Alteraciones en la síntesis y liberación de determinados mediadores vasoactivos derivados del endotelio pueden estar involucradas en la patogénesis de la HP asociada a la FPI. Entre ellos, la endotelina-1 (ET-1) parece desempeñar un papel destacado. La ET-1 se expresa predominantemente en el tejido pulmonar de los pacientes con FPI, especialmente en el epitelio de las vías respiratorias y en los neumocitos tipo II, en particular en las zonas limítrofes del tejido de granulación (69). Curiosamente, la inmunorreactividad y el mRNA de la ET-1 están presentes en las células del endotelio vascular pulmonar en pacientes con HP asociada (69). Además, los pacientes con FPI tienen aumentados los niveles plasmáticos de ET-1 y su concentración se correlaciona con la progresión de la enfermedad y la presencia de HP asociada (69,70).

### **2.2.3 Fisiopatología**

En general, en la FPI, la HP es de intensidad leve a moderada, y son muy pocos los pacientes que desarrollan HP grave; por lo general, esto ocurre en la fase terminal de la enfermedad.

La afectación vascular pulmonar en la FPI condiciona la eficiencia del intercambio de gases. Agustí y colaboradores (71) demostraron que el aumento de la PAP media, junto con la disminución de la PaO<sub>2</sub> y el empeoramiento de las distribuciones de ventilación perfusión durante el ejercicio se relacionan con la gravedad de los cambios estructurales vasculares. Del mismo modo, la evaluación de la capacidad aeróbica proporciona importante información sobre el pronóstico de la FPI (72,73). En consecuencia, los protocolos de ejercicio sencillos, como la prueba de marcha de seis minutos (PM6M), se están utilizando con mayor frecuencia en el escenario clínico para monitorizar la progresión de la enfermedad y evaluar la tolerancia al esfuerzo. Las ventajas principales de la PM6M para su uso clínico rutinario son su alta aplicabilidad, su aceptable reproducibilidad y su bajo coste. Hasta la fecha hay poca información disponible sobre el comportamiento de las variables de esfuerzo en las EPID, sobretodo durante la PM6M.

#### **2.2.4 Evaluación y diagnóstico**

De manera similar a lo que ocurre en la EPOC, en la FPI los síntomas y signos de HP aparecen de forma tardía en el curso de la enfermedad y pueden estar enmascarados por la patología pulmonar subyacente. La presencia de HP asociada debe sospecharse ante exploraciones complementarias convencionales, tales como el ECG, que por lo general muestra signos de hipertrofia ventricular derecha y dilatación auricular derecha o la radiografía de tórax que suele mostrar aumento de los hilos y un mayor índice cardio-torácico. En pacientes con EPID, la DLCO es baja debido al aumento del espacio intersticial y a la enfermedad vascular (74). En estos pacientes, la disminución desproporcionada de la DLCO en relación con la reducción de los volúmenes pulmonares puede sugerir la existencia de enfermedad vascular subyacente. De hecho, la prevalencia de HP en la EPID es mayor en sujetos con valores de DLCO por debajo del 40% del valor de referencia (60). Al igual que en otras condiciones, la ecocardiografía Doppler es la herramienta esencial para la detección de HP; sin embargo, su precisión en la EPID es baja. Nathan y colaboradores (61) han publicado un trabajo en pacientes con FPI, en que tan sólo el 40% de las mediciones ecocardiográficas refleja con exactitud el valor de la PAP sistólica, en

comparación con las mediciones realizadas mediante cateterismo cardíaco derecho. En general, la ecocardiografía tiende a sobreestimar el verdadero valor de la PAP sistólica. La sensibilidad de la ecocardiografía en la detección de HP demostrada por cateterismo cardíaco, fue del 73% y la especificidad del 45%, considerando un valor de corte de PAP sistólica  $>40$  mmHg (61). El rendimiento diagnóstico de la ecocardiografía mejora ligeramente cuando se examina conjuntamente con los resultados de la prueba de marcha de 6 minutos y las pruebas de función pulmonar (61).

En consecuencia, el cateterismo cardíaco derecho es obligatorio para confirmar el diagnóstico de HP en las EPID. El procedimiento debería reservarse para aquellos pacientes en los que el resultado de la evaluación hemodinámica puede determinar las opciones de tratamiento del sujeto como por ejemplo, la priorización para ser listado para trasplante pulmonar o aquellos casos susceptibles de tratamiento específico de hipertensión arterial pulmonar.

### **3. Tratamiento actual de la hipertensión pulmonar**

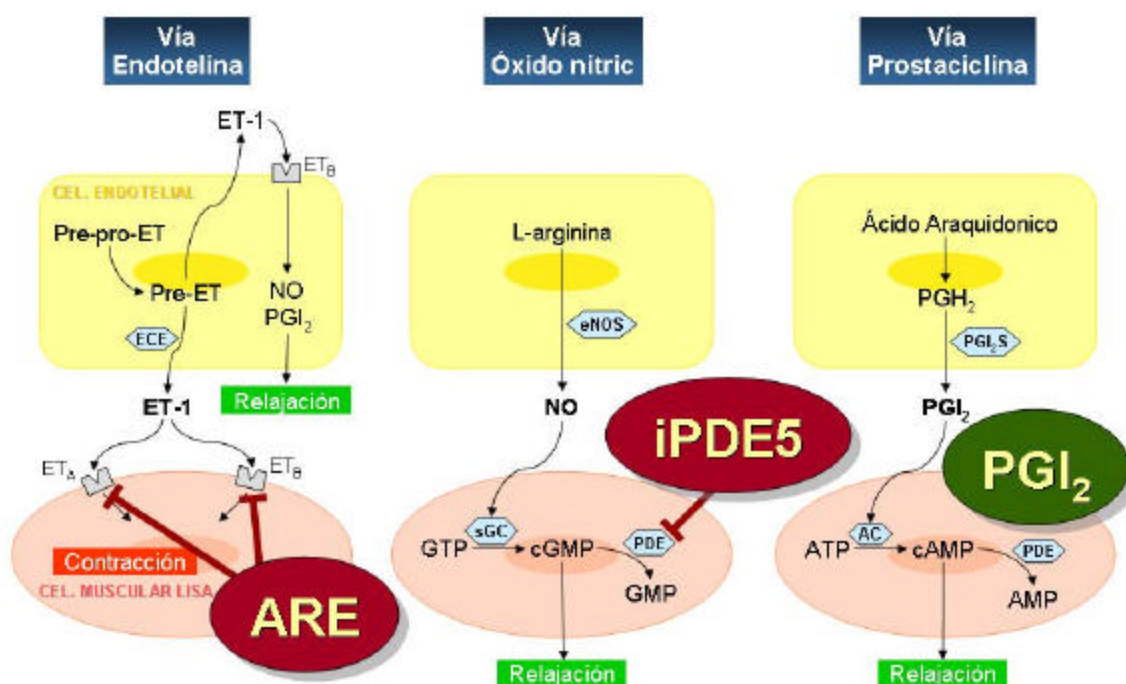
Los recientes avances en el conocimiento de la biopatología de la HP (75,76) a nivel celular, y sobre todo molecular, han permitido definir tres pilares básicos sobre los que se sustenta el mecanismo patogénico de la HP: la vasoconstricción, el remodelado y la trombosis, todos ellos en el contexto de la disfunción endotelial. La alteración de la producción crónica de moléculas vasodilatadoras, como la prostaciclina o el óxido nítrico, y la sobreexpresión de mediadores con efecto vasoconstrictor como la endotelina-1, dan lugar a un aumento del tono vascular y al remodelado del vaso. Por todo ello, estas moléculas representan dianas terapéuticas lógicas y constituyen lo que se conoce como terapia específica de hipertensión pulmonar.

Estudios recientes demuestran que el empleo de terapia específica resulta eficaz en el tratamiento de la HAP, dado que mejora los síntomas, la tolerancia al esfuerzo y la supervivencia (77,78).

Los fármacos actualmente disponibles con acción sobre la función endotelial, que pueden ejercer acción antiproliferativa sobre la pared de los vasos pulmonares (terapia específica),

son los prostanoideos, los antagonistas de los receptores de endotelina-1 (ARE) y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (iPDE-5) (11) (**Figura 4**).

**Figura 4. Principales vías de señalización en la célula endotelial**



#### 4. Tratamiento de la hipertensión pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas

La investigación de posibles tratamientos de la HP asociada a enfermedades respiratorias crónicas tiene interés clínico, ya que supone una nueva opción terapéutica en unas enfermedades en las que el tratamiento broncodilatador en la EPOC, o antiinflamatorio en la EPID, tienen una eficacia limitada; puede mejorar la tolerancia al esfuerzo (el principal síntoma que aquejan los pacientes) y; eventualmente, incluso podría mejorar el curso clínico de la enfermedad y aumentar la supervivencia.

Uno de los principales aspectos que ha limitado el estudio de la eficacia de los vasodilatadores para mejorar la posible HP asociada en las enfermedades respiratorias

crónicas es el riesgo potencial de que empeoren el intercambio gaseoso. Por este motivo resulta imprescindible que, antes de abordar el estudio de nuevos fármacos para el tratamiento de la HP en las enfermedades respiratorias, se analice de forma pormenorizada su efecto sobre el intercambio gaseoso, específicamente sobre las relaciones  $V_A/Q$  pulmonar, ya que éste es el único modo fiable de evaluar el impacto sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

De este modo, a fin de determinar cuándo empezar a tratar los trastornos de la circulación pulmonar en las enfermedades respiratorias crónicas es preciso que sepamos cómo tratarlas, ya que los medios terapéuticos de que disponemos tienen una eficacia limitada.

#### 4.1. Oxigenoterapia

En los pacientes con EPOC la presencia de hipoxemia contribuye enormemente al desarrollo de HP. Por lo tanto, la corrección de la hipoxia alveolar aparece como la intervención más lógica para reducir la HP. De hecho, la administración de oxígeno de forma continuada en el domicilio del paciente (oxigenoterapia continua domiciliaria, OCD) ha demostrado aumentar la supervivencia de los pacientes con EPOC e hipoxemia crónica. En los dos estudios clásicos que demostraron el efecto beneficioso de la OCD sobre la supervivencia de los pacientes con EPOC, el auspiciado por el *Medical Research Council* (MRC) Británico (79) y el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT) (80), se efectuaron estudios hemodinámicos antes de iniciar la OCD y tras un periodo largo de tratamiento. En el estudio del MRC la PAP no se modificó en los pacientes que recibieron OCD (más de 15 h/día), mientras que aumentó un promedio de 2.7 mmHg por año en el grupo control (79). En el estudio NOTT, en el grupo de pacientes que recibió oxigenoterapia continua (más de 18 h/día) la PAP disminuyó un promedio de unos 3 mmHg, mientras que no se modificó en el grupo que recibió sólo oxigenoterapia nocturna (10-12 h/día) (80). Es de destacar que a pesar de la mejoría hemodinámica observada en algunos pacientes, la PAP no se normalizó en la mayoría de ellos. Estos datos indican que la OCD frena la progresión de la HP, pudiendo llegar a invertir la tendencia cuando se administra de forma continuada. Estos hallazgos fueron confirmados con posterioridad por Weitzenblum y cols. (32), quienes demostraron que la OCD invertía la

progresión de la HP, pero no llegaba a normalizar la PAP en la mayoría de los pacientes. Es más, en estudios necrópsicos de pacientes tratados con OCD durante tiempo prolongado, las alteraciones anatomopatológicas de los vasos pulmonares eran indistinguibles de las de los pacientes que no habían recibido dicho tratamiento (23).

Por todo ello, se considera que la OCD es, hoy por hoy, el tratamiento más adecuado de la HP asociada a la EPOC, aunque debe tenerse en cuenta que tiene escasa repercusión sobre la hemodinámica pulmonar y no revierte las lesiones anatomopatológicas de la circulación pulmonar.

No hay información específica sobre los efectos hemodinámicos de la OCD en pacientes con EPID e HP asociada. Probablemente, la OCD podría ser benéfica desde el punto de vista clínico, especialmente en pacientes con desaturación durante el esfuerzo o en pacientes con hipoxemia nocturna.

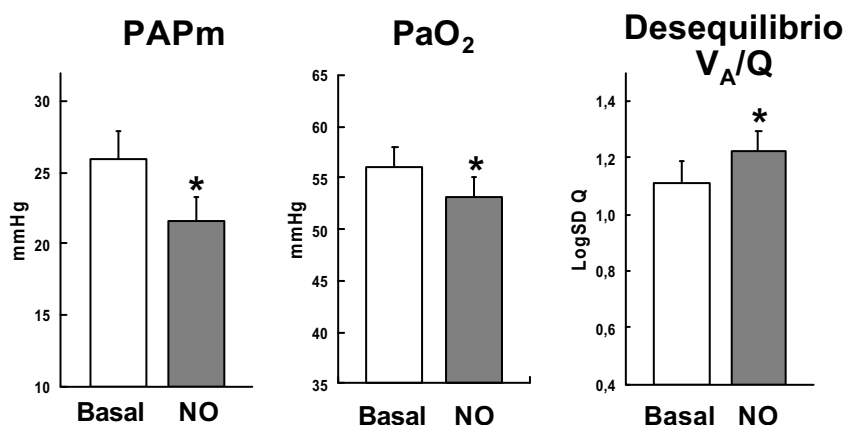
#### **4.2. Vasodilatadores**

En la EPOC la reducción del tono vascular pulmonar con fármacos vasodilatadores podría estar indicada puesto que también reduce la PAP tanto en reposo como en esfuerzo. Sin embargo, los distintos estudios en que se han administrado vasodilatadores a pacientes con EPOC han demostrado que la efectividad de estos agentes es escasa, tanto cuando se administran de forma aguda como cuando se administran crónicamente porque empeoran la oxigenación arterial al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (9,81) (**Figura 5**). Por otra parte, en la EPOC la reducción del tono vascular en respuesta a la administración de fármacos vasodilatadores suele ser escasa, debido a que el principal componente de la HP es de carácter fijo, secundario al remodelado vascular pulmonar. Como consecuencia de ello, el incremento del gasto cardiaco asociado a la reducción del tono vascular pulmonar también es escaso y no compensa la reducción en la oxigenación arterial, por lo que tampoco se consigue una mejoría en el aporte de oxígeno a los tejidos (81).



**Figura 5. Vasoconstricción pulmonar hipóxica en la EPOC**

La administración de óxido nítrico (NO) a pacientes con EPOC produjo una disminución significativa de la PAP media, pero al mismo tiempo empeoró la oxigenación arterial ( $PaO_2$ ) al aumentar el desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$ , debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica inducida por el NO (Adaptado de Barberà y colaboradores (38))



En estudios en los que se han administrado vasodilatadores orales (antagonistas del calcio) por periodos de tiempo prolongado no se ha podido objetivar ninguna mejoría significativa ni en los síntomas ni en la hemodinámica pulmonar (82).

Por todo ello, actualmente no se considera justificado el empleo de vasodilatadores sistémicos con el objeto de tratar la hipertensión pulmonar en la EPOC (83).

Varios ensayos han evaluado los efectos de los vasodilatadores (hidralazina, bloqueantes de los canales de calcio) para el tratamiento de la HP en las EPID, todos ellos con resultados negativos (84). Además, el uso de estos fármacos vasodilatadores podría conllevar cierto riesgo, en pacientes con EPID, puesto que inhiben la vasoconstricción pulmonar hipóxica y podrían contribuir a empeorar el intercambio de gases (71).

**4.3. Terapia específica**

Como se ha señalado anteriormente, algunas de las vías que participan en la biopatología de la HAP a nivel endotelial (prostaciclina-AMPC, endotelina-1 y óxido nítrico-GMPc) que regulan la síntesis y liberación de factores vasoactivos derivados del endotelio están

alteradas en los pacientes con EPOC e HP. Asimismo, el concepto de que la HP en la EPOC podría originarse a partir del daño endotelial producido por productos contenidos en el humo del tabaco o por mediadores inflamatorios, en lugar de hacerlo por la vasoconstricción inducida por la hipoxia, abre un nuevo enfoque para su tratamiento. Por lo tanto, es concebible que medicamentos capaces de corregir el desequilibrio endotelial entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores podría ser beneficioso para el tratamiento de la HP asociada a la EPOC.

Existen muy pocos estudios que hayan evaluado la eficacia de fármacos específicos de HAP en pacientes con EPOC (**Tabla 4**) o EPID, con HP asociada, por lo que su empleo no está actualmente recomendado (85-88).

A la vista de la información disponible actualmente, podemos concluir que el tratamiento de elección para los pacientes con EPOC e HP con hipoxemia asociada es la oxigenoterapia continua. En el reducido subgrupo de pacientes con HP desproporcionada al grado de obstrucción al flujo aéreo, la terapia específica empleada en la HAP (prostanoides, antagonistas de los receptores de ET-1 o inhibidores de PDE-5) podría ser de utilidad al actuar sobre la disfunción endotelial. Es necesario, que esta alternativa terapéutica sea evaluada en ensayos clínicos controlados. Sin embargo, antes de considerar la realización de estudios controlados de eficacia de la terapia específica de la HAP para el tratamiento de la HP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas, es preciso realizar estudios de seguridad en los que se evalúe con detalle el efecto de estos fármacos sobre el intercambio gaseoso puesto que existen evidencias que apuntan que es posible que estos fármacos empeoren el intercambio de gases al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica (38,81).

**Tabla 4**  
**Terapia específica de la hipertensión arterial pulmonar en el tratamiento de la HP asociada a la EPOC**

Autor	Fármaco	Diseño del estudio	N	Dosis (mg)	Tiempo (meses)	PM6M (m)		PAP (mmHg)		PaO <sub>2</sub> (mmHg)	
						Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Alp	Sildenafil	No controlado	6	50/12h	3	351±49	433±52*	30±6	25±4*	NR	NR
Madden <sup>a</sup>	Sildenafil	No controlado	7	50/8h	2	107±76	145±96*	39±10	35±9	NR	NR
Rietema	Sildenafil	No controlado	14	20/8h	3	385±135	394±116	20±9	NR	NR	NR
Stolz	Bosentan	Doble ciego, controlado con placebo	30	125/12h	3	331±123	329±94	32 (29-38) <sup>b</sup>	30 (26-34) <sup>b</sup>	65±11	61±8*

<sup>a</sup> Cuatro pacientes estaban diagnosticados de EPOC y 3 de fibrosis pulmonar idiopática. <sup>b</sup> Medida mediante ecocardiografía Doppler, los valores se expresan como mediana (rango intercuartil).

\* p<0.05 comparado con valores previos al tratamiento.

Definición de abreviaciones: PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; PAP: presión arterial pulmonar; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno arterial; NR: no reportado.

# **Fundamento de la tesis doctoral**



Como se ha señalado en la revisión de la literatura, la HP constituye una complicación clínicamente relevante en la historia natural de la EPOC y las EPID, que en la actualidad no tiene un tratamiento específico claramente eficaz.

Tal y como se ha comentado, existe una base razonable para considerar que fármacos que modulan la función endotelial, empleados en la HAP (terapia específica), podrían ser de utilidad en la HP asociada a las enfermedades respiratorias, ya que las vías de señalización sobre las que actúan se encuentran alteradas. De particular interés es la vía del NO, cuya actividad en la circulación pulmonar de los pacientes con enfermedades respiratorias se encuentra disminuida.

Desde el punto de vista terapéutico, NO se puede administrar inhalado en forma de gas y también se puede amplificar su acción en la célula muscular lisa vascular evitando la degradación de GMPc mediante inhibidores de PDE-5. El NO inhalado tiene una rápida acción vasodilatadora, selectiva en la circulación pulmonar. Actualmente se emplea para evaluar el grado de reversibilidad de la HP. De entre los fármacos inhibidores de PDE-5, sildenafil, es el más empleado. Hoy por hoy, sildenafil está indicado en el tratamiento de la HAP a dosis de 20 mg/8h. Su buen margen de seguridad y menor coste en relación con otras terapias específicas de HAP, lo hacen adecuado para contemplar su uso en el tratamiento de la HP asociada a enfermedades respiratorias.

La presente tesis explora la seguridad (efecto sobre el intercambio de gases) y eficacia (efecto sobre la hemodinámica pulmonar) de agentes que actúan sobre la vía del NO (NO inhalado y sildenafil), mediante estudios fisiológicos detallados que evalúan el efecto agudo de dichos fármacos, en las dos enfermedades respiratorias que más comúnmente asocian HP, EPOC y FPI, tanto en reposo como durante el esfuerzo.

El interés científico de estos estudios piloto es que proporcionan información fisiológica detallada de la acción de estos fármacos, que es necesario conocer antes de valorar la eficacia terapéutica con diseños más amplios.

En el contexto de la tesis, se ha realizado un estudio adicional que explora la respuesta fisiológica durante la PM6M en la FPI, comparado con la HAP, puesto que el impacto que

puede tener la HP en la tolerancia al ejercicio podría ser significativo. La PM6M es la que más frecuentemente se usa en la práctica clínica para evaluar a pacientes con HP dado que sus resultados se correlacionan con el pronóstico, el estado hemodinámico y la clase funcional. Del mismo modo, la PM6M es la variable principal de la mayoría de ensayos clínicos que evalúan la respuesta a la terapia específica en pacientes con HAP. El interés científico del estudio radica en la información que proporciona acerca de la limitación en la tolerancia al esfuerzo en la PM6M en la FPI, puesto que si los mecanismos que la condicionan difieren de los de la HAP, su aplicabilidad en la evaluación de la eficacia del tratamiento de la HP en esta enfermedad podría ser distinta.

# **Hipótesis**





El trabajo de tesis parte de dos hipótesis principales. La primera es que en las enfermedades respiratorias crónicas la administración de agentes vasodilatadores disminuye la presión arterial pulmonar de forma aguda, tanto en reposo como durante el ejercicio, por lo que estos fármacos podrían ser útiles para el tratamiento de esta complicación.

La segunda es que dichos agentes vasodilatadores también pueden tener un efecto deletéreo sobre el intercambio de gases en las enfermedades respiratorias crónicas, al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica, lo que empeora las relaciones  $V_A/Q$  y, como consecuencia de ello, la oxigenación arterial.

Por consiguiente, la aplicabilidad clínica de dichos agentes vasodilatadores en el tratamiento de la HP asociada a las enfermedades respiratorias crónicas, dependerá del balance final entre la mejoría de la hemodinámica pulmonar y el eventual deterioro del intercambio de gases, tanto en reposo como durante el esfuerzo; efectos que se evaluarán de forma simultánea en los dos trabajos principales de esta tesis.

Adicionalmente, se plantea la hipótesis de que en las enfermedades intersticiales difusas, las respuestas fisiológicas durante la prueba de marcha de seis minutos son similares a las obtenidas en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental en cicloergómetro, de modo que la simplicidad de la prueba y el valor pronóstico de la misma podrían hacer de esta prueba un instrumento importante de evaluación de la eficacia de tratamientos.



# Objetivos



De acuerdo a los antecedentes descritos, la presente tesis doctoral se ha dirigido a investigar el efecto agudo sobre el intercambio de gases y la hemodinámica pulmonar de agentes vasodilatadores incluidos dentro del concepto de terapia específica de la HP, en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, con especial énfasis en los cambios que ocurren durante el esfuerzo.

Para ello se han diseñado 3 estudios, cuyos objetivos específicos se resumen a continuación:

Primer estudio:

En pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar asociada, evaluar los efectos agudos de la administración de 20 y 40 mg de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases, en reposo y durante la realización de un esfuerzo submáximo.

Segundo estudio:

En pacientes con FPI determinar la concentración plasmática de agentes vasoactivos derivados del endotelio e investigar los efectos agudos de la inhalación de óxido nítrico (NO) sobre el intercambio de gases y la hemodinámica pulmonar, en reposo y durante la realización de un esfuerzo submáximo.

Tercer estudio:

En pacientes con EPID, analizar la evolución de las variables fisiológicas cardiorrespiratorias durante la realización de la prueba de marcha de 6 minutos y compararlas con la prueba de esfuerzo cardio-pulmonar incremental, así como con la observada en pacientes con hipertensión pulmonar.

Estos estudios se completan con un artículo cuyo objetivo ha sido la revisión amplia de la literatura sobre la fisiopatología de la hipertensión pulmonar asociada a la EPOC, así como su diagnóstico y tratamiento.



# Resultados





## **PUBLICACIONES**

A continuación se presentan los artículos publicados que fundamentan la Tesis Doctoral:

### **Primer estudio:**

**Blanco I**, Gimeno E, Munoz P.A, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barberà J.A.  
*Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension*

Am J Resp Crit Care Med 2010; 181(3): 270-278

Factor impacto: 9,80

### **Segundo estudio:**

**Blanco I**, Ribas J, Xaubet A, Gómez FP, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA.  
*Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis.*

J Appl Physiol (December 23, 2010). doi:10.1152/jappphysiol.01104.2010

Factor impacto: 3,73

### **Tercer estudio:**

**Blanco I**, Villaquiran C, Valera JL, Molina M, Xaubet A, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA, Roca J.

*Consumo máximo de oxígeno durante la prueba de marcha de seis minutos en la enfermedad intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar*

Arch. Bronconeumol. 2010; 46(3): 122-128

Factor impacto: 2,17

### **Artículo de revisión:**

Barberà JA, **Blanco I**

*Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Advances in Pathophysiology and Management.*

Drugs, 2009;69(9):1153-71

Factor impacto: 4,13



**Primer estudio:**

***"Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension"***

Isabel Blanco, Elena Gimeno, Philip Antonio Muñoz, Sandra Pizarro, Robert Rodriguez-Roisin, Josep Roca, Joan Albert Barberà.

Artículo publicado en American Journal of Respiratory Critical Care Medicine

Am J Resp Crit Care Med 2010; vol.181:págs 270-278



# Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension

Isabel Blanco<sup>1</sup>, Elena Gimeno<sup>1</sup>, Phillip A. Munoz<sup>2</sup>, Sandra Pizarro<sup>1</sup>, Concepción Gistau<sup>1</sup>, Robert Rodriguez-Roisin<sup>1,2</sup>, Josep Roca<sup>1,2</sup>, and Joan Albert Barberà<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Hospital Clínic–Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona; and <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Spain

**Rationale:** Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, could be useful for treating pulmonary hypertension (PH) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, vasodilators may inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction and impair gas exchange in this condition.

**Objectives:** To assess the acute hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD-associated PH.

**Methods:** We conducted a randomized, dose comparison trial in 20 patients with COPD-associated PH. Eleven patients were assigned to 20 mg, and 9 patients to 40 mg, of sildenafil. Pulmonary hemodynamics and gas exchange, including ventilation–perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) relationships, were assessed at rest and during constant-work rate exercise, before and 1 hour after sildenafil administration.

**Measurements and Main Results:** Both sildenafil doses reduced the mean pulmonary arterial pressure (PAP) at rest and during exercise, without differences between them. Overall, PAP decreased  $-6$  mm Hg (95% confidence interval [95% CI],  $-7$  to  $-4$ ) at rest and  $-11$  mm Hg (95% CI,  $-14$  to  $-8$ ) during exercise. After sildenafil,  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$  decreased  $-6$  mm Hg (95% CI,  $-8$  to  $-4$ ) at rest because of increased perfusion in units with low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratio, without differences between doses. No change in  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$  (95% CI,  $-3$  to  $0.2$  mm Hg) or  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  relationships occurred during exercise after sildenafil. Changes induced by sildenafil in  $\text{Pa}_{\text{O}_2}$  and  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions at rest correlated with their respective values at baseline.

**Conclusions:** In patients with COPD-associated PH, sildenafil improves pulmonary hemodynamics at rest and during exercise. This effect is accompanied by the inhibition of hypoxic vasoconstriction, which impairs arterial oxygenation at rest. The use of sildenafil in COPD should be done cautiously and under close monitoring of blood gases.

Clinical trial registered with [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT00491803).

**Keywords:** vasodilator agents; pulmonary circulation; arterial oxygen pressure; ventilation–perfusion relationships; phosphodiesterase-5 inhibitors

Pulmonary hypertension (PH) is a serious complication of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), present in more than 50% of patients with severe disease (1). Despite PH in COPD usually being of moderate severity, its presence is

## AT A GLANCE COMMENTARY

### Scientific Knowledge on the Subject

Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, is currently used to treat pulmonary arterial hypertension. It could be also useful to treat pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, vasodilators may inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction and impair gas exchange in this condition.

### What This Study Adds to the Field

In patients with COPD-associated pulmonary hypertension, sildenafil improves pulmonary hemodynamics at rest and during exercise, but it also entails the risk of worsening arterial oxygenation due the inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction, especially at rest. Accordingly, assessment of the long-term effects of this type of drugs in this condition should be done with caution and under close monitoring of arterial oxygenation, to detect patients that would require supplementary oxygen to counteract its potential detrimental effect on gas exchange.

associated with shorter survival (2), more frequent exacerbations, and an increased use of health resources (3). Furthermore, patients not presenting PH at rest may develop it during exercise, a condition that is associated with greater risk to develop resting PH on the long term (4).

To date the treatment of PH in COPD has been disappointing (5). Long-term oxygen therapy aimed at correcting hypoxemia is the only treatment that has proved to slow or reverse its progression, although it does not reverse it completely (6). Vasodilators reduce pulmonary arterial pressure (PAP), but in COPD they may also worsen arterial oxygenation as a result of greater ventilation–perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) imbalance, due to the inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction (7–9).

Endothelial dysfunction of pulmonary arteries is at the origin of PH in COPD (10, 11). It results from changes in the synthesis and balanced release of endothelium-derived mediators with vasodilator or vasoconstrictive properties (12). Nitric oxide (NO) is the main endogenous vasodilator synthesized by the endothelium (13). In COPD, pulmonary endothelial dysfunction is associated with reduced expression of endothelial NO synthase (14), a change likely involved in the pathogenesis of PH.

Drugs that modulate the endothelium-derived vasoactive mediator imbalance conform the current strategy for the treatment of severe forms of PH (15, 16). Sildenafil, a phosphodiesterase-5 inhibitor, enhances the vasodilator and antiremodeling effects of endogenous NO (13). In patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), sildenafil reduces pulmonary

(Received in original form July 1, 2009; accepted in final form October 29, 2009)

Supported by grants from the Fondo de Investigación Sanitaria (EC07/90049), Societat Catalana de Pneumologia (SOCAP 2006), and Pulmotension (EU IP-018723). I.B. was the recipient of a Research Training Fellowship from the Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

Correspondence and requests for reprints should be addressed to Joan A. Barberà, M.D., Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: jbarbera@clinic.ub.es

This article has an online supplement, which is accessible from this issue's table of contents at [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

Am J Respir Crit Care Med Vol 181, pp 270–278, 2010

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.200907-0988OC on October 29, 2009

Internet address: [www.atsjournals.org](http://www.atsjournals.org)

vascular resistance, increases exercise tolerance, and has beneficial effects on survival (17, 18).

Considering that in COPD the endogenous synthesis and availability of NO are impaired (12, 14), it is conceivable that sildenafil might be of clinical benefit in patients with COPD-associated PH. However, in the case of COPD, one major limitation of agents with vasodilator properties, such as sildenafil, is their potential risk of gas exchange impairment, due to hypoxic vasoconstriction inhibition (8). Indeed, sildenafil inhibits hypoxic vasoconstriction in healthy subjects (19). Accordingly, the effects of sildenafil on pulmonary hemodynamics and gas exchange should be carefully evaluated in COPD before considering the assessment of its long-term efficacy (20).

The objective of the present study was to assess the acute effects of a single dose of sildenafil on pulmonary hemodynamics and gas exchange in patients with COPD-associated PH both at rest and during submaximal exercise. We were particularly interested in evaluating the effects of sildenafil on  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  re-

lationships, to analyze the effects of the drug on hypoxic pulmonary vasoconstriction.

Some of the results of the study have been previously reported in abstract form (21, 22).

**METHODS**

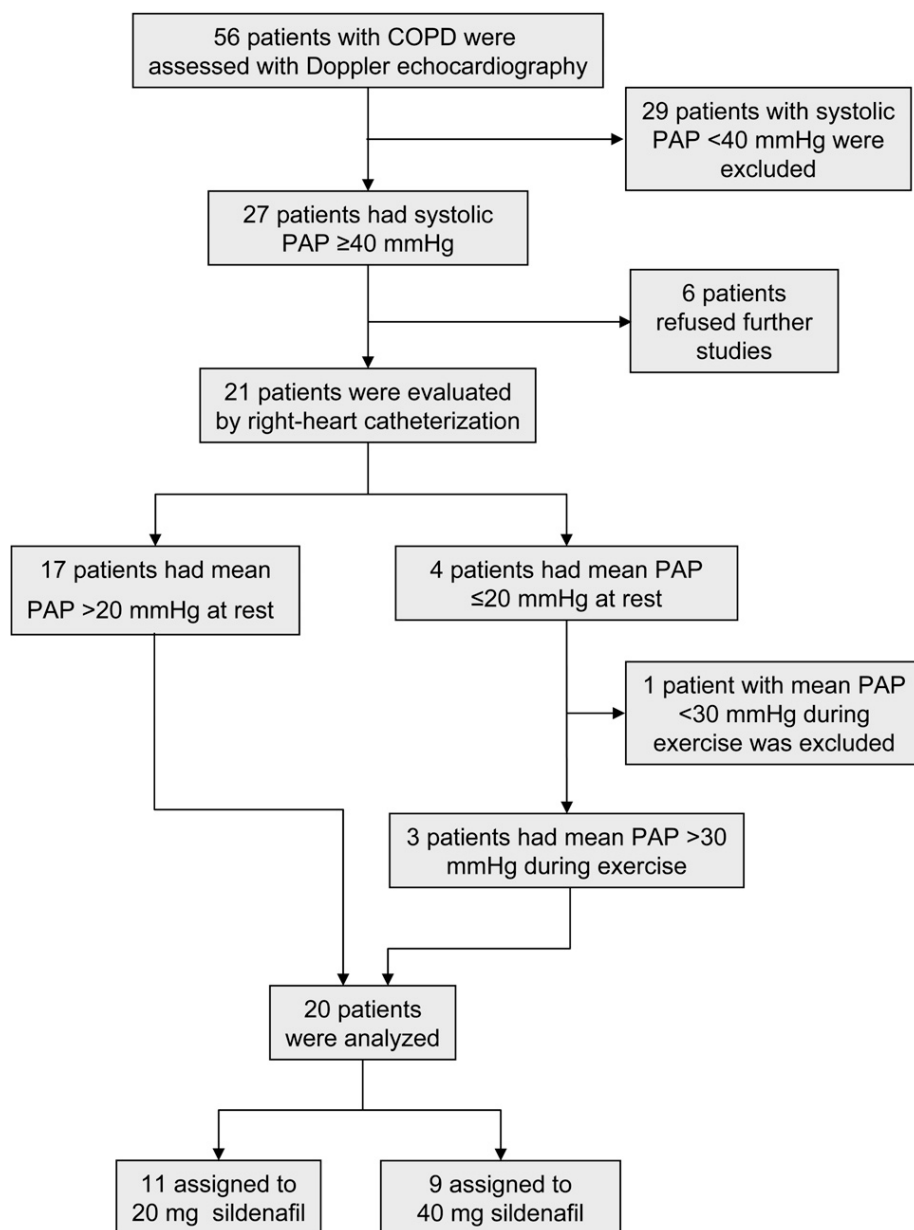
**Patients**

Fifty-six patients previously diagnosed of COPD (23, 24) with clinical suspicion of PH were screened by Doppler echocardiography. Those with an estimated systolic PAP greater than 40 mm Hg were asked to participate in the study (Figure 1). Data from the 20 patients entering in the study are shown in Table 1.

The study was approved by the internal review board of Hospital Clínic (Barcelona, Spain) and written informed consent was obtained from each participant.

**Procedures**

Before the study, the highest workload that each patient could tolerate was determined by an incremental exercise test. The day of the study,



**Figure 1.** Trial profile. Population screened and included in the study. PAP = pulmonary artery pressure.

**TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE SUBJECTS PARTICIPATING IN THE STUDY**

	All Patients	Patients Assigned to 20 mg of Sildenafil	Patients Assigned to 40 mg of Sildenafil
N	20	11	9
Sex, men/women	17/3	9/2	8/1
Age, yr	64 ± 7	66 ± 7	62 ± 6
FVC, % predicted	65 ± 20	68 ± 23	62 ± 17
FEV <sub>1</sub> , % predicted	35 ± 11	35 ± 12	34 ± 11
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.39 ± 0.11	0.38 ± 0.11	0.42 ± 0.12
TLC, % predicted	114 ± 19	119 ± 14	109 ± 23
D <sub>LCO</sub> , % predicted	44 ± 17	48 ± 18	41 ± 17
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	64 ± 11	69 ± 11	58 ± 8*
PaCO <sub>2</sub> , mm Hg	42 ± 6	39 ± 5	46 ± 6*
P(a-a)O <sub>2</sub> , mm Hg	32 ± 9	31 ± 9	35 ± 10
mPAP, mm Hg	27 ± 10	25 ± 6	30 ± 13
PCWP, mm Hg	7 ± 3	7 ± 3	7 ± 3
CI, L·min <sup>-1</sup> ·m <sup>2</sup>	2.72 ± 0.44	2.59 ± 0.47	2.87 ± 0.38
PVR, dyn·s·cm <sup>-5</sup>	339 ± 165	321 ± 92	362 ± 229
Wmax, % predicted	35 ± 15	36 ± 14	34 ± 19
Vo <sub>2</sub> max, % predicted	53 ± 20	55 ± 18	51 ± 23

*Definition of abbreviations:* P(a-a)O<sub>2</sub> = alveolar-to-arterial oxygen pressure gradient; CI = cardiac index; D<sub>LCO</sub> = diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FEV<sub>1</sub> = postbronchodilator forced expiratory volume in the first second; FVC = postbronchodilator forced vital capacity; mPAP = mean pulmonary artery pressure; PaCO<sub>2</sub> = partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO<sub>2</sub> = partial pressure of arterial oxygen; PCWP = pulmonary capillary wedge pressure; PVR = pulmonary vascular resistance; TLC = total lung capacity; Vo<sub>2</sub>max = oxygen uptake at peak exercise; Wmax = peak workload achieved at the incremental exercise test.

Values are given as means ± SD.

\* *P* < 0.05 compared with the group assigned to 20 mg of sildenafil.

a Swan-Ganz catheter and an arterial line were placed in the pulmonary and radial arteries, respectively. Pulmonary vascular pressures were measured at end-expiration. Cardiac output (CO) was determined by the thermodilution technique.

Ventilation and respiratory gas measurements in arterial and mixed venous blood and mixed expired air were performed as previously described (25). Tissue oxygen delivery was calculated by multiplying the oxygen content in arterial blood by CO.

Ventilation-perfusion distributions were estimated by the inert gas elimination technique (26). The dispersion of perfusion and ventilation distributions on a logarithmic scale (LogSDQ and LogSDV, respectively) were used as indices of V<sub>A</sub>/Q mismatch (upper normal limit: LogSDQ, 0.60; LogSDV, 0.65) (27). The difference among retentions and excretions of inert gases, corrected for dead space (DISP R-E, normal < 3.0), was used as an overall descriptor of V<sub>A</sub>/Q inequality (27).

## Study Design

This was a randomized, open-label with blind evaluation, dose comparison trial in two parallel groups. All patients were studied while breathing room air. Forced spirometry was performed at the beginning of the study. Hemodynamic and gas exchange measurements were performed at rest and during constant-work rate exercise on a cycle ergometer, at a workload equivalent to 50% of the maximal tolerated in the previous incremental test. All measurements were taken under steady state conditions, defined by stable minute ventilation, breathing frequency, heart rate, and systemic blood pressure, which is a requirement for the assessment of V<sub>A</sub>/Q distributions by the inert gas elimination technique (28). After completing baseline measurements at rest and during exercise, a randomized single dose of 20 or 40 mg of sildenafil was administered. The medication was administered by a nurse not involved in the study. Neither the patient nor the investigators were informed about the administered dose. After 1 hour, spirometric, hemodynamic, and gas exchange measurements were repeated in both conditions. We took special care to ensure that exercise measurements were obtained at the same workload, cycling rate, and exercise time than at baseline.

## Data Analysis

The sample size was calculated by estimated standard deviation from previously published data with a similar study design (25, 29). The sildenafil dose was unblinded after the preestablished number of 20 patients completed the study. Data are expressed as means ± SD and estimated effects as 95% confidence interval (95% CI). The decrease in PAP and PaO<sub>2</sub> were the prespecified measures of efficacy and safety, respectively. The effects of sildenafil and exercise (intrasubject), and of sildenafil dose (intersubject), were initially assessed by a general linear model for repeated measures ANOVA (MANOVA). No effects related to the sildenafil dose were observed in PAP, CO, total pulmonary resistance (TPR), PaO<sub>2</sub> and LogSDQ by means of the MANOVA test. Accordingly, subsequent analyses were performed by pooling the two doses and assessing the effects of sildenafil in the two study conditions, and on the change from rest to exercise, by means of two-sided *t* tests. *P* < 0.05 was considered significant in all cases.

## RESULTS

Twenty patients (17 men, 3 women) were included in the study (Figure 1). They suffered from severe or very severe COPD, air trapping with a residual volume of 208 ± 58% of predicted, severe reduction of carbon monoxide diffusing capacity, and moderate to severe hypoxemia (Table 1). Ten patients were under long-term oxygen therapy. The incremental exercise test revealed moderate to severe impairment of exercise tolerance (Table 1).

**TABLE 2. EFFECTS OF SILDENAFIL ON PULMONARY HEMODYNAMICS AT REST AND DURING EXERCISE**

	Rest		Exercise	
	Before Sildenafil (Mean ± SD)	Change after Sildenafil [Mean (95% CI)]	Before Sildenafil (Mean ± SD)	Change after Sildenafil [Mean (95% CI)]
mPAP, mm Hg	27 ± 10	-6 (-7 to -4)*	56 ± 14†	-11 (-14 to -8)*‡
CO, L·min <sup>-1</sup>	4.90 ± 0.95	0.13 (-0.09 to 0.34)	9.00 ± 2.29†	0.32 (0.05 to 0.60)*
SV, ml	59 ± 16	0.75 (-4.98 to 3.49)	84 ± 24†	4.55 (1.03 to 8.07)*
PCWP, mm Hg	7 ± 3	-1.5 (-2.6 to -0.3)*	22 ± 8†	-4.4 (-8.1 to -0.6)*
TPG, mm Hg	20 ± 9	-4 (-3 to -5)*	35 ± 13†	-6 (-3 to -10)*
TPVR, dyn·s·cm <sup>-5</sup>	456 ± 191	-110 (-148 to -72)*	537 ± 220†	-136 (-194 to -79)*
RAP, mm Hg	3 ± 2	-1.1 (-2.0 to -0.2)*	13 ± 5†	-0.4 (-2.8 to 2.0)
mSAP, mm Hg	97 ± 15	-14 (-18 to -9)*	123 ± 21†	-13 (-19 to -8)*

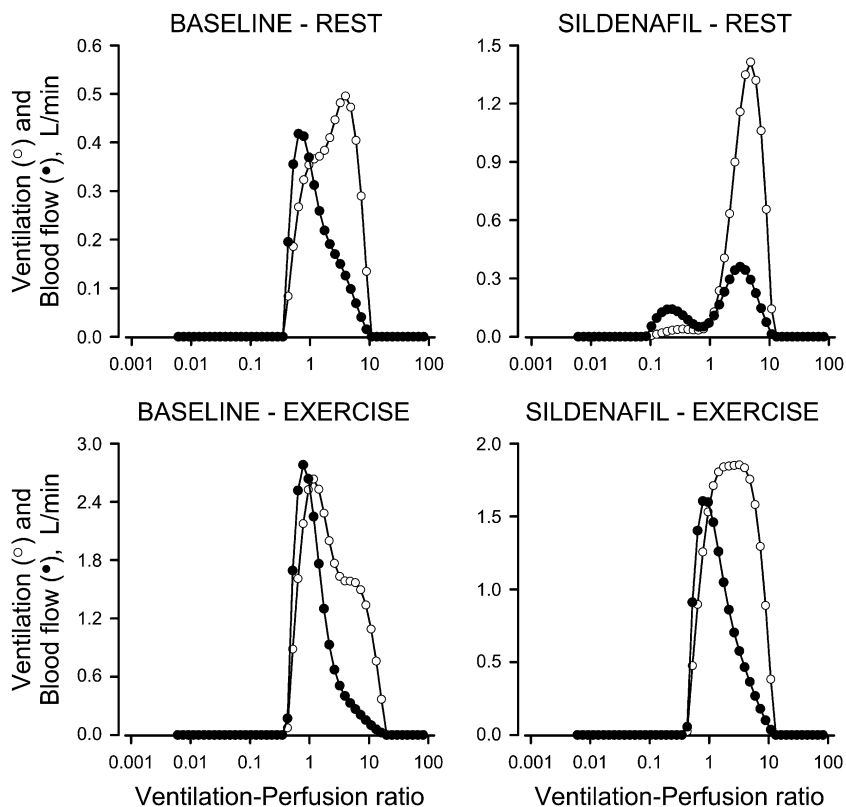
*Definition of abbreviations:* CO = cardiac output; mSAP = mean systemic arterial pressure; RAP = right atrial pressure; SV = stroke volume; TPG = transpulmonary pressure gradient (mPAP minus PCWP); TPVR = total pulmonary vascular resistance (mPAP divided by CO).

\* Compared with values before sildenafil.

† Compared with values at rest before sildenafil.

‡ Compared with change after sildenafil at rest.





**Figure 2.** Ventilation–perfusion distributions at rest and during exercise, before and after sildenafil administration, in one of the study patients. The amount of ventilation (open circles) and blood flow (solid circles) in units with a different ventilation–perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) ratio in each study condition is shown. At rest (top) sildenafil diverted blood flow to units with low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratio with the development of a second mode in the blood flow distribution. The dispersion of perfusion distribution (LogSDQ) increased from 0.76 to 1.19. During exercise (bottom) no change in  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions was observed after sildenafil administration, as shown by similar values of LogSDQ (0.67 and 0.74, before and after sildenafil, respectively).

Eleven patients were assigned to 20 mg of sildenafil and 9 to 40 mg. Both groups had similar characteristics, except for the  $P_{aO_2}$  and  $P_{aCO_2}$ , which were significantly lower and higher, respectively, in the group assigned to 40 mg of sildenafil (Table 1).

**Pulmonary Hemodynamics and Gas Exchange at Rest**

Seventeen patients showed PH at rest, considered as a mean PAP (mPAP) greater than 20 mm Hg (30, 31). Only one had

severe PH with an mPAP of 61 mm Hg; whereas in the remaining 16, mPAP ranged from 21 to 34 mm Hg. On average, mPAP was moderately increased at rest. The cardiac index was within the normal range in the majority of patients (Tables 1 and 2).

At baseline,  $P_{aO_2}$  was abnormal (<80 mm Hg) in all but two patients, and in nine it was lower than 60 mm Hg. Arterial  $P_{CO_2}$  was within the normal range in the majority of patients, except

**TABLE 3. EFFECTS OF SILDENAFIL ON RESPIRATORY GAS MEASUREMENTS AND VENTILATION–PERFUSION DISTRIBUTIONS AT REST AND DURING EXERCISE**

	Rest		Exercise	
	Before Sildenafil (Mean ± SD)	Change after Sildenafil [Mean (95% CI)]	Before Sildenafil (Mean ± SD)	Change after Sildenafil [Mean (95% CI)]
$P_{aO_2}$ , mm Hg	64 ± 11	−6 (−8 to −4)*	57 ± 12†	−1 (−3 to 0.2)‡
$P_{aCO_2}$ , mm Hg	42 ± 6	−2 (−3 to −1)*	46 ± 6†	−2 (−3 to −0.5)*
$P_{(A-a)O_2}$ , mm Hg	32 ± 9	7 (5 to 9)*	36 ± 11	2 (0 to 4)‡
$P\bar{v}O_2$ , mm Hg	34 ± 2	−1.1 (−1.8 to −0.4)*	26 ± 3†	−0.01 (−0.5 to 0.4)‡
$\dot{V}_E$ , L	8.0 ± 1.2	0.6 (−0.1 to 1.2)	22.9 ± 6.6†	−0.5 (−1.9 to 0.9)
$O_2$ delivery, ml/min	861 ± 170	4 (−82 to 91)	1521 ± 410†	−8 (−67 to 51)
Shunt, % $\dot{Q}_T$	3.9 ± 2.0	−0.1 (−0.8 to 0.7)	2.9 ± 1.5†	−0.1 (−0.6 to 0.4)
Low $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , % $\dot{Q}_T$	1.4 ± 2.8	1.0 (−0.6 to 2.6)	0.5 ± 1.0	0.0 (−0.3 to 0.3)
LogSDQ <sup>a</sup>	0.88 ± 0.17	0.13 (0.07 to 0.20)*	0.82 ± 0.21	0.04 (−0.01 to 0.10)‡
Dead space, % $\dot{V}_A$	28.6 ± 8.9	4.1 (0.3 to 7.8)*	24.0 ± 10.6	2.0 (−2.0 to 6.1)
High $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , % $\dot{V}_A$	2.3 ± 3.6	−0.1 (−1.3 to 1.1)	6.4 ± 7.0†	0.4 (−1.9 to 2.7)
LogSDV <sup>b</sup>	0.97 ± 0.17	0.01 (−0.05 to 0.06)	0.88 ± 0.19	0.04 (−0.05 to 0.14)
DISP R-E	12.8 ± 3.3	1.7 (0.4 to 3.0)*	10.4 ± 3.0†	0.7 (−0.3 to 1.6)

*Definition of abbreviations:*  $P_{(A-a)O_2}$  = alveolar-to-arterial oxygen pressure gradient; dead space = ventilation to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios greater than 100; DISP R-E = dispersion of retention minus excretion of inert gases corrected for dead space; high  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  = ventilation to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios between 10 and 100; LogSDQ = dispersion of blood flow distribution; LogSDV = dispersion of ventilation distribution; low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  = perfusion to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios between 0.001 and 0.1;  $O_2$  delivery = oxygen delivery to tissues ( $O_2$  content of arterial blood multiplied by cardiac output);  $P\bar{v}O_2$  = partial pressure of oxygen in mixed venous blood; shunt = perfusion to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios less than 0.001;  $\dot{V}_E$  = minute ventilation.

\* Compared with values before sildenafil.  
 † Compared with values at rest before sildenafil.  
 ‡ Compared with change after sildenafil at rest.  
 § Upper normal limit: LogSDQ, 0.60; LogSDV, 0.65.

in five who had increased values (Table 1). Gas exchange abnormalities were the result of a moderate degree of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatch. In all but one patient, ventilation and blood flow distributions had a broad unimodal shape (Figure 2). One patient had a bimodal distribution of blood flow, reflecting substantial perfusion in areas with low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratio. On average, values of LogSDQ, LogSDV, and DISP R-E were moderately increased (Table 3), in keeping with previous observations in patients with this degree of COPD severity (32). Intrapulmonary shunt was less than 5% in the majority of cases.

### Pulmonary Hemodynamics and Gas Exchange during Exercise

Exercise measurements were performed at a constant workload ( $26 \pm 8$  W), which was equivalent to 50% of the maximum that patients tolerated and to  $19 \pm 7\%$  of the predicted maximum. Exercise lasted 6–7 minutes. At its end, oxygen uptake, minute ventilation, and heart rate were close to the values achieved at peak exercise in the incremental test.

Mean PAP rose markedly during exercise, exceeding 30 mm Hg in all subjects. Pulmonary vascular resistance, pulmonary capillary wedge pressure (PCWP), and the transpulmonary pressure gradient (the difference between mPAP and PCWP) all increased significantly during exercise (Table 2).

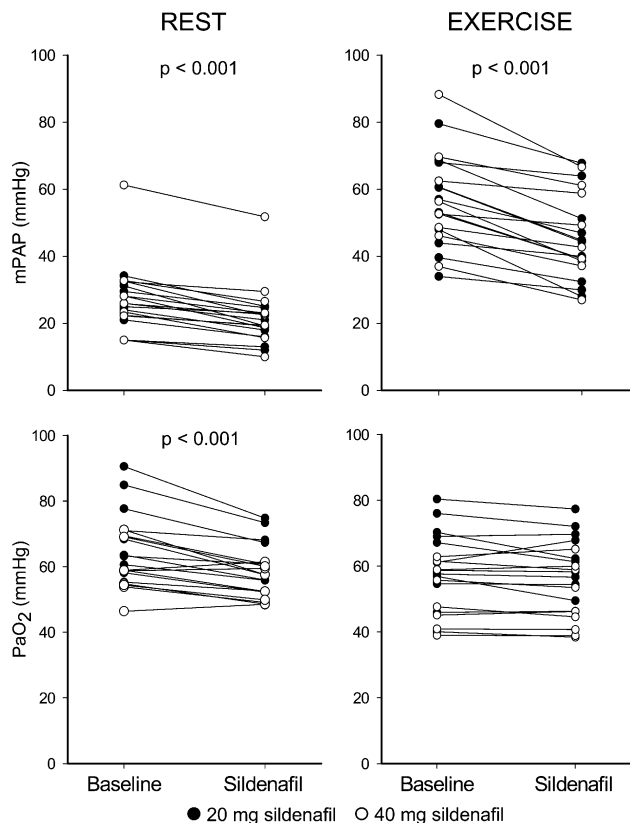
During exercise,  $\text{PaO}_2$  decreased and  $\text{PaCO}_2$  increased slightly but significantly. There was a minor, although nonsignificant, increase in the alveolar-to-arterial  $\text{O}_2$  gradient  $P(A-a)\text{O}_2$ . Ventilation-perfusion distributions were more homogeneous during exercise, as shown by the decrease of the DISP R-E index (Table 3 and Figure 2).

### Effects of Sildenafil at Rest

The administration of sildenafil produced significant vasodilation in both the pulmonary and systemic circulation. One hour after its administration, the mPAP decreased by  $21 \pm 9\%$  from the baseline value ( $P < 0.001$ ), with no change in CO ( $P = 0.10$ ) (Table 2 and Figure 3). Pulmonary vascular resistance also decreased significantly after sildenafil administration. No differences in the hemodynamic effects of the drug were observed between the 20- and 40-mg doses, although there was a trend to a greater increase in CO with the 40-mg dose (Figure 4). Sildenafil also had significant vasodilator effect in the systemic circulation, reducing mean systemic arterial pressure by  $13 \pm 9\%$  and systemic vascular resistance by  $14 \pm 12\%$  ( $P < 0.001$ , each). There were no differences on the effects of sildenafil on systemic arterial pressure or resistance between the two tested doses. The ratio between pulmonary and systemic resistance decreased from  $0.22 \pm 0.10$  at baseline to  $0.20 \pm 0.10$  after sildenafil ( $P < 0.001$ ), suggesting a slightly greater effect of the drug on the pulmonary circulation.

Gas exchange worsened after sildenafil, decreasing  $\text{PaO}_2$  by  $-9 \pm 7\%$  ( $P < 0.001$ ), and increasing  $P(A-a)\text{O}_2$  by  $27 \pm 27\%$  ( $P < 0.001$ ) (Table 3, and Figures 3 and 5). There was a slight decrease in  $\text{PaCO}_2$  ( $-4 \pm 4\%$ ) ( $P < 0.001$ ) after sildenafil administration, which coincided with a slight increase in minute ventilation (Table 3). The most pronounced decrease in  $\text{PaO}_2$  was experienced by patients with higher values at baseline, as shown by a significant correlation between baseline  $\text{PaO}_2$  and its decrease after sildenafil at rest ( $r = -0.77$ ) (Figure 6). There were no differences in the effects of sildenafil on blood gas measurements between the two tested doses (Figure 5), even when considering the effect on  $\text{PaO}_2$  either as absolute or as a percentage change from the baseline value.

Worsening of arterial oxygenation induced by sildenafil was caused by increased  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatching. The global index DISP R-E increased by  $17 \pm 21\%$  ( $P < 0.001$ ), due to greater



**Figure 3.** Individual effects of sildenafil on mean pulmonary artery pressure (mPAP) and arterial oxygen tension ( $\text{PaO}_2$ ) at rest and during exercise. Solid circles correspond to patients assigned to 20 mg sildenafil and open circles to patients assigned to 40 mg.

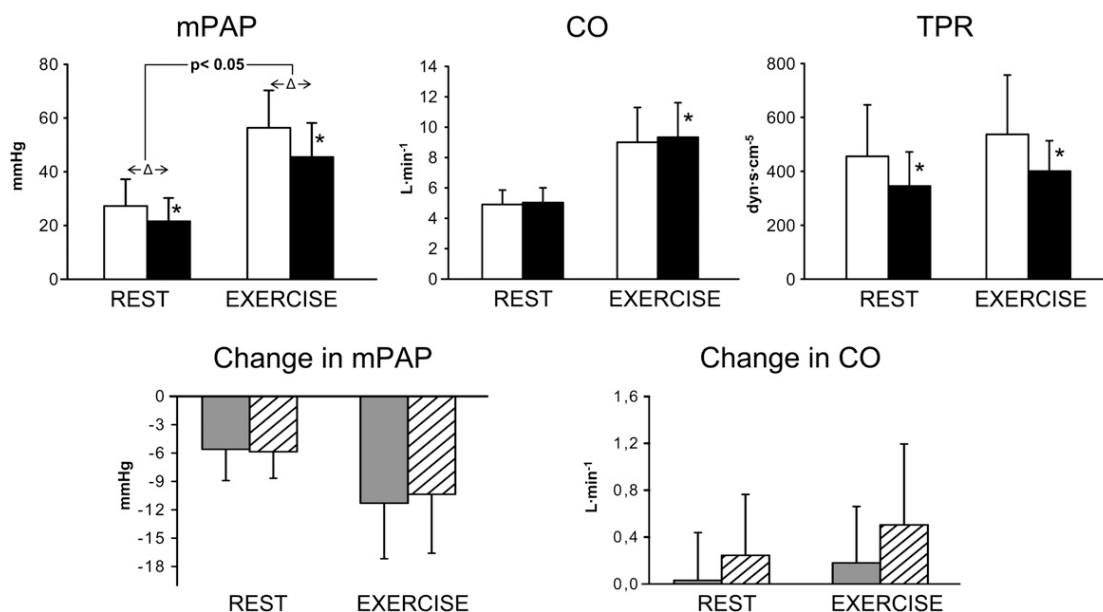
dispersion of the blood flow distribution (LogSDQ), which increased by  $17 \pm 18\%$  ( $P < 0.001$ ). In two patients the distribution of blood flow switched from a unimodal to bimodal shape, with an apparent amount of blood flow diverted to poorly ventilated alveolar units with low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios (Figure 2). Perfusion to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios between 0.001 and 0.1 increased from  $1.4 \pm 2.8\%$  at baseline to  $2.3 \pm 4.1\%$  after sildenafil administration ( $P = 0.22$ ). Intrapulmonary shunt remained unaltered (Table 3). Contrasting with changes in blood flow distribution, no changes were observed in the distribution of ventilation after sildenafil administration (Table 3). The effects of the two sildenafil doses on  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions were similar (Figure 5).

In spite of the decrease in arterial oxygenation, oxygen delivery to the tissues did not change after sildenafil administration (Figure 5).

After the administration of sildenafil, forced spirometry showed a slight, albeit significant, increase in FEV<sub>1</sub> and FVC ( $P < 0.05$  each, compared with baseline), with no change in the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio (Table 4).

### Effects of Sildenafil during Exercise

Exercise measurements after sildenafil administration were taken at the same workload and exercise time than at baseline. As expected,  $\text{O}_2$  uptake and  $\text{CO}_2$  production were similar than before the drug. During exercise, sildenafil reduced mPAP by  $19 \pm 10\%$  ( $P < 0.001$ ) from the baseline value, with a slight increase in CO ( $4 \pm 7\%$ ) ( $P < 0.001$ ) (Table 2, and Figures 3 and 4). The decrease in PAP induced by sildenafil during exercise was significantly greater than at rest. Total pulmonary



**Figure 4.** Effects of sildenafil on pulmonary hemodynamics. *Top:* Mean  $\pm$  SD values before (open columns) and after (solid columns) sildenafil administration, at rest, and during constant-workload exercise, of mean pulmonary artery pressure (mPAP), cardiac output (CO), and total pulmonary resistance (TPR) of all pooled cases. *Bottom:* Magnitude of change induced by sildenafil in mPAP and CO, related to sildenafil dose. Gray columns correspond to patients assigned to 20 mg of sildenafil and dashed columns to patients assigned to 40 mg. \* $P < 0.05$  compared with the respective value before sildenafil, and  $\Delta$  indicates the change induced by sildenafil in each study condition.

vascular resistance decreased by  $22 \pm 11\%$  ( $P < 0.001$ ), as a result of the concomitant reduction in both the transpulmonary pressure gradient ( $-14 \pm 25\%$ ) ( $P < 0.001$ ) and PCWP ( $-17 \pm 33\%$ ) ( $P = 0.02$ ) (Table 2).

After sildenafil administration,  $\text{PaO}_2$  did not decrease further during exercise (Figures 3 and 5). There was a slight reduction in  $\text{Paco}_2$ , although the  $\text{P(A-a)O}_2$  remained unchanged (Table 3). In agreement with this,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions did not vary after sildenafil administration, as compared with the values recorded during exercise at baseline (Table 3 and Figure 2). Accordingly, the effects of the drug on arterial oxygenation and  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions during exercise were significantly different from those observed at rest (Table 3 and Figure 5).

Oxygen delivery to the tissues during exercise after sildenafil administration did not vary from the baseline value (Figure 5). Mixed venous  $\text{PO}_2$  also remained unaltered (Table 3).

There were no differences between both doses of sildenafil in the magnitude of change of mPAP, CO,  $\text{PaO}_2$ , and LogSDQ during exercise (Figures 4 and 5).

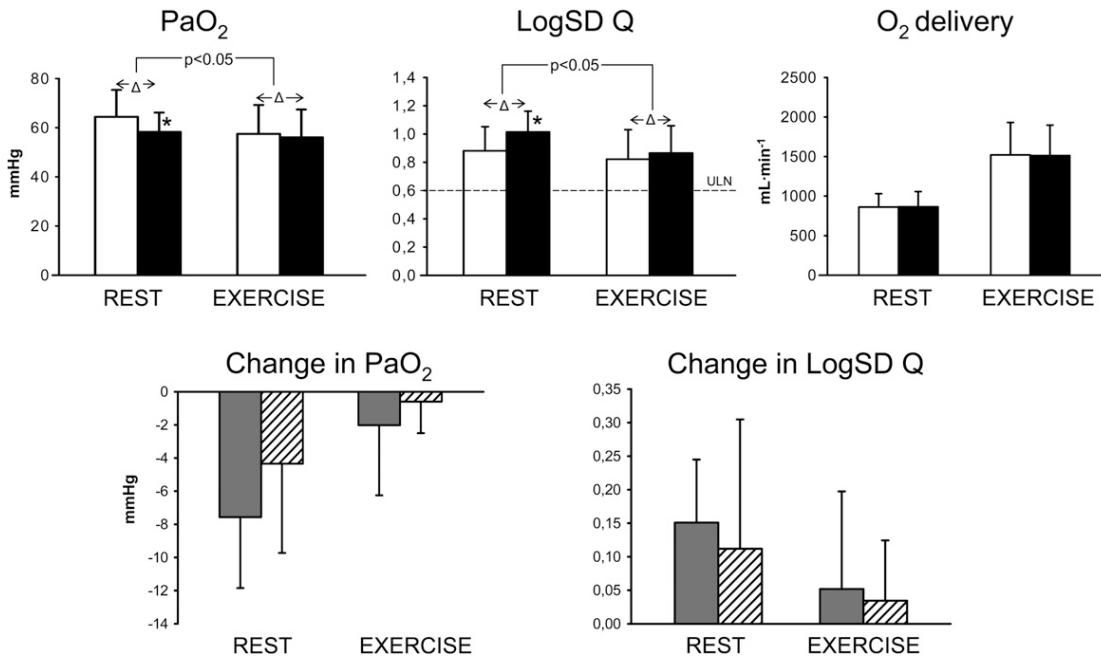
## DISCUSSION

The present study is the first comprehensive assessment of the acute effects of phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with COPD-associated PH both at rest and during exercise. Our results show that although there was a substantial improvement of pulmonary hemodynamics in both study conditions, the effects of the drug on gas exchange were different at rest than during exercise. Whereas at rest sildenafil worsened arterial oxygenation, due to greater  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality, no further deterioration occurred during exercise. This novel finding extends and complements previous studies using vasodilators in COPD (7, 8, 25).

The therapeutic strategy for PH has experienced an enormous change. Significant clinical improvement and prolonged

survival have been achieved in its more severe forms (33). There is great interest in knowing whether new specific PH therapy (16) could also be beneficial in more prevalent forms of PH, such as that associated with COPD (20). Nevertheless, given the poor clinical results obtained with vasodilator treatment in this condition (34), as well as concerns about their safety in terms of gas exchange (35), the acute effects of new specific PH therapy must be thoroughly assessed in pilot studies before considering their long-term evaluation (20, 36). The use of sildenafil, which acts on the NO-cyclic guanosine monophosphate pathway (13, 16), could be a reasonable alternative for the treatment of COPD-associated PH, as this pathway is impaired in these patients (11, 14).

The acute vasodilating effects of sildenafil on pulmonary circulation in the present study were similar to those reported previously in PAH (37), in PH associated with idiopathic pulmonary fibrosis (29), and also in COPD-associated PH treated with inhaled NO (8). After sildenafil administration, half of the patients reached normal values of mPAP at rest. Sildenafil also reduced the marked increase in mPAP that took place during exercise. The latter change resulted from diminished resistance in intrapulmonary vessels and, to some extent, from the decrease in capillary pressure. A major factor influencing the increase in mPAP during exercise in COPD is air trapping, which is reflected by the increase in capillary pressure at end-expiration. Nevertheless, left ventricular diastolic dysfunction cannot be disregarded in these patients. In fact, the reduction in capillary pressure after sildenafil administration could be explained by improved left ventricular contractility, resulting from reduced systemic vascular resistance. The effects on CO were minimal, even though significant increases in CO and stroke volume were noticed during exercise after sildenafil administration. We did not find any significant difference in the hemodynamic effects of the two tested doses, although there was a trend to greater increase in CO with the 40-mg dose, in

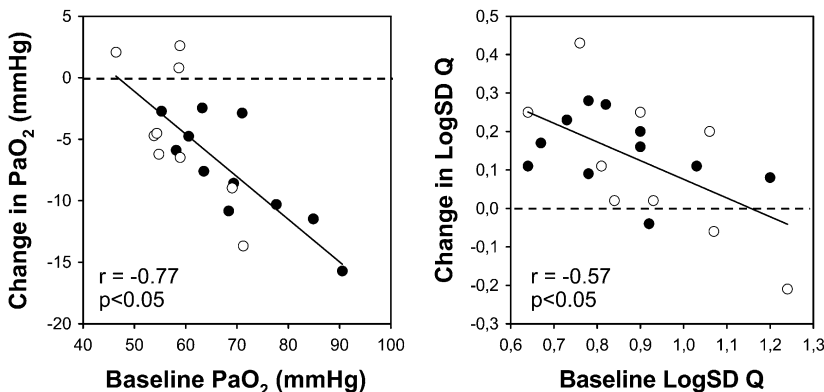


**Figure 5.** Effects of sildenafil on gas exchange and ventilation-perfusion distributions. *Top:* Mean  $\pm$  SD before (*open columns*) and after (*solid columns*) sildenafil administration, at rest, and during constant-workload exercise, of partial pressure of arterial oxygen ( $\text{PaO}_2$ ), ventilation-perfusion inequality (dispersion of blood flow distribution, LogSDQ) and oxygen delivery ( $\text{O}_2$  delivery) of all pooled cases. *Bottom:* Magnitude of change induced by sildenafil related to sildenafil dose on  $\text{PaO}_2$  and LogSDQ. *Gray columns* correspond to patients assigned to 20 mg of sildenafil and *dashed columns* to patients assigned to 40 mg. \* $P < 0.05$  compared with the respective value before sildenafil, and  $\Delta$  indicates the change induced by sildenafil in each study condition.

accordance with previous studies of PAH (17). The increase in CO is the major change explaining the improvement in exercise tolerance with specific PH therapy (33). Our study was not addressed to assess changes in exercise tolerance, but it is conceivable that sildenafil could improve it in COPD, as cardiac performance may partially account for exercise limitation in this condition (38), even though the most important limiting factor is reduced ventilatory capacity.

Arterial oxygenation worsened after sildenafil administration at rest, irrespective of the dose. Assessment of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  relationships by the inert gas technique revealed that gas exchange worsening was the result of greater  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatching, as shown by the increase in the dispersion of blood flow distribution, which reflects the diversion of blood flow to poorly ventilated alveolar units with lower  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios. This observation is consistent with the inhibition of hypoxic vasoconstriction, which in COPD contributes to match perfusion with ventilation,

thus maintaining arterial oxygenation (39). Indeed, it has been shown that sildenafil inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in healthy subjects (19). These findings concur with previous observations demonstrating that the administration of vasodilators such as calcium channel blockers (7, 40) or inhaled NO (8, 9) inhibits hypoxic vasoconstriction and induces arterial deoxygenation in COPD. Interestingly, the most pronounced decrease in  $\text{PaO}_2$  was experienced by patients who had higher values at baseline. This is consistent with the fact that patients with more active hypoxic vasoconstriction are those with a less altered pulmonary vasculature (39, 41) and hence more sensitive to the action of vasodilators. Accordingly, in patients with greater pulmonary vascular derangement, hypoxic vasoconstriction might play a minor role in matching pulmonary blood flow and alveolar ventilation, and hence they show lesser changes in arterial oxygenation with sildenafil—a change that may easily be corrected with supplementary oxygen.



**Figure 6.** Relationship between the change induced by sildenafil on  $\text{PaO}_2$  and the degree of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatch (dispersion of blood flow distributions, LogSDQ) and baseline values. *Solid circles* correspond to patients assigned to 20 mg of sildenafil and *open circles* to patients assigned to 40 mg.

TABLE 4. EFFECTS OF SILDENAFIL ON FORCED SPIROMETRY

	Before Sildenafil (Mean $\pm$ SD)	Change after Sildenafil [Mean (95% CI)]
FEV <sub>1</sub> , L	0.88 $\pm$ 0.33	0.05 (0.01 to 0.09)*
FVC, L	2.66 $\pm$ 0.85	0.14 (0.04 to 0.24)*
FEV <sub>6</sub> , L	2.00 $\pm$ 0.55	0.07 (0.01 to 0.14)*
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.34 $\pm$ 0.11	0.0 (-0.02 to 0.02)

Definition of abbreviation: FEV<sub>6</sub> = forced expiratory volume in the first 6 seconds.

\*  $P < 0.05$  compared with values before sildenafil administration.

There was a clear difference between the effects of sildenafil on gas exchange during exercise and at rest. Interestingly, during exercise, sildenafil did not have the deleterious impact on gas exchange it had at rest. The values of PaO<sub>2</sub> and P(A-a)O<sub>2</sub> during exercise after sildenafil administration remained essentially the same as at rest, whereas the amount of oxygen delivered to the tissues was not affected by the drug. No further worsening of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions occurred during exercise after sildenafil administration. Similar effects during exercise have been observed with inhaled NO (25). This different effect of sildenafil on exertion than at rest could be explained because the vasodilator effect of sildenafil was exerted in alveolar units that received more ventilation during exercise, where it improved the matching of perfusion to ventilation, in detriment of alveolar units with greater structural derangement that received less ventilation during exercise. This contention is consistent with the aforementioned suggestion that the vasodilator effect of sildenafil appears to be exerted mainly in less altered vessels, which are probably more active in regulating hypoxic vasoconstriction. The observation that patients with greater gas exchange impairment at baseline were those with lesser worsening after sildenafil also points out that these patients had less room to deteriorate.

Sildenafil also had a slight but significant effect on airflow rates. The spirometry performed after administering the drug revealed slight increases in FVC and FEV<sub>1</sub>, consistent with the reduction of air trapping. Despite the fact that spirometric improvement with sildenafil has been occasionally reported in patients with COPD (42), the potential bronchodilatory effect of sildenafil should be evaluated in a controlled study.

One of the limitations of the study was that it was performed in a small number of subjects. This was because we adjusted the population size on the basis of previous studies (25, 29) and tried to avoid unnecessary studies considering the invasiveness of the procedures. Another limitation was the difference in PaO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> between the groups assigned to 20 or 40 mg of sildenafil. This was the result of the random assignment to each dose and because the dose assigned to each patient was not unblinded until the end of the study. It should be noted that there were no differences in P(A-a)O<sub>2</sub> between the groups, and that the effects of sildenafil on the major outcome variables did not differ between the groups. A third limitation was that we did not assess a placebo control group as this was a requirement of the internal review board in view of the invasive nature of the study, and because each patient was their own control on the effects of the drug. The second set of measurements was taken after resting for more than 1 hour after finishing the first exercise test, and we took special care to ensure that post-sildenafil measurements were taken under exactly the same steady state conditions as at baseline. A similar design has been used in previous studies assessing the effect of vasodilators in COPD (7, 25). Furthermore, it has been previously shown that hemodynamic and gas exchange measurements remain stable in a second exercise, performed after adequate resting time (43,

44). Finally, in the present study we considered PH when mPAP was greater than 20 mm Hg at rest or greater than 30 mm Hg during exercise, values that differ somewhat from the most recent definition of PH, which is a resting mPAP equal to or exceeding 25 mm Hg (45). Nevertheless, 20 mm Hg is the upper limit of normal mPAP in healthy subjects (31) and this cutoff value has been commonly used to define PH in COPD (30), because in this condition it has important prognostic implications, as mPAP above this value is associated with shorter survival and more frequent exacerbation episodes (3, 46). A study by Kovacs and colleagues (31) indicates that elderly healthy individuals may show mPAP values above 30 mm Hg during exercise. For this reason the value of mPAP during exercise is no longer considered in the definition of PH (45). In our series there were 12 patients with resting mPAP equal to or more than 25 mm Hg and 8 patients with mPAP below that value. The effects of sildenafil on PAP, arterial oxygenation, and indices of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  mismatch did not differ between these two groups. Accordingly, the criteria used to define PH did not affect the major findings of the present investigation.

In conclusion, results of the present acute study show that sildenafil improves pulmonary hemodynamics in patients with COPD and associated PH, but it also entails the risk of worsening arterial oxygenation due to the inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction. The fact that this risk was less apparent during exercise might open the opportunity to assess whether its long-term use could improve exercise tolerance in COPD-associated PH. This question must be addressed in properly designed, randomized, controlled clinical trials. In any case, the use of sildenafil in COPD should be done with caution, by experienced physicians, and under close monitoring of arterial oxygenation, to detect patients who would require supplementary oxygen to counteract its potential detrimental effect on gas exchange.

**Conflict of Interest Statement:** I.B. has received lecture fees by GlaxoSmithKline and Bayer (less than \$1,000). E.G. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. P.A.M. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. S.P. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. C.G. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. R.R.R. has served on an advisory board for AstraZeneca (\$1,001–\$5,000), Boehringer-Pfizer (\$10,001–\$50,000), GlaxoSmithKline (\$5,001–\$10,000), Novartis (\$10,001–\$50,000), and Merck (\$1,001–\$5,000), has received lecture fees from BP, UCB, GSK, and Kyorin for \$5,001–\$10,000 and from Novartis (\$1,001–\$5,000). He has received industry-sponsored grants from BP (\$100,001–more), Esteve (\$10,001–\$50,000), and Almirall (\$5,001–\$10,000). J.R. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. J.A.B. has served on an advisory board for GlaxoSmithKline (\$1,001–\$5,000) and, Bayer-Schering (less than \$1,000), has received lecture fees from Actelion, GSK (\$1,001–\$5,000), and Pfizer and Bayer-Schering (less than \$1,000), and has received industry-sponsored grants from Pfizer, GSK (\$10,001–\$50,000), and Bayer-Schering (\$5,001–\$10,000).

**Acknowledgment:** The authors thank F. P. Gómez, F. Burgos, Y. Torralba, J. A. Rodríguez, and M. Simó for invaluable support and collaboration in the studies; M. Sitges for the echocardiographic assessment; and L. de Jover for statistical advice.

## References

1. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127:1531–1536.
2. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193–1198.
3. 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;159:158–164.
4. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary

- hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219–224.
5. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892–905.
  6. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, Sliwinski P, Palasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998;113:65–70.
  7. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97:268–275.
  8. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347: 436–440.
  9. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Auri MJ, Cremona G, Akamine S, Barberà JA, Rodríguez-Roisin R. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997;52:120–124.
  10. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, Large SR, Wells FC, Wallwork J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539–1547.
  11. Peinado VI, Barberà JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodríguez-Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908–L913.
  12. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808–814.
  13. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barberà JA, Channick R, Keogh AM, Gomez-Sanchez MA, Kneussl M, Grimminger F. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S–72S.
  14. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:709–713.
  15. Galie N, Hooper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, *et al.*; Task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
  16. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–1436.
  17. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, *et al.* Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353: 2148–2157.
  18. Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, Barst RJ, Fleming TR, Frost AE, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, *et al.* Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008;149:521–530.
  19. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, Mirrakhimov MM, Aldashev A, Wilkins MR. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424–428.
  20. Hooper MM, Barberà JA, Channick RN, Hassoun PM, Lang IM, Manes A, Martínez FJ, Naeije R, Olschewski H, Pepke-Zaba J, *et al.* Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54: S85–S96.
  21. Blanco I, Gimeno E, Muñoz PA, Gómez FP, Pizarro S, Gistau C, Rodríguez-Roisin R, Roca J, Barberà JA. Acute effects of sildenafil in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [abstract]. *Eur Respir J* 2008;32:167S.
  22. Blanco I, Gimeno E, Muñoz PA, Gómez FP, Pizarro S, Gistau C, Rodríguez-Roisin R, Roca J, Barberà JA. Sildenafil in pulmonary hypertension associated with COPD [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A1046.
  23. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, Lopez V, Monso E, Montemayor T, Viejo JL. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol* 2008;44:271–281.
  24. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodríguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532–555.
  25. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gomez FP, Rodríguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:800–806.
  26. Wagner PD. The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Med* 2008;34:994–1001.
  27. Cardus J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barberà JA, Marrades RM, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD. Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:648–653.
  28. Roca J, Wagner PD. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 1. Principles and information content of the multiple inert gas elimination technique. *Thorax* 1994;49:815–824.
  29. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895–900.
  30. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371–1385.
  31. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888–894.
  32. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009;106: 1902–1908.
  33. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394–403.
  34. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, Shakur BH, Robinson PJ, Beddoes RJ. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005;6:88.
  35. Stolz D, Rasch H, Linka A, Valentino MD, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–628.
  36. Hooper MM. Treating pulmonary hypertension in COPD: where do we start? *Eur Respir J* 2008;32:541–542.
  37. Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, Schermuly RT, Grimminger F, Rubin LJ, Olschewski H, *et al.* Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:824–832.
  38. 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;136:412–419.
  39. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, Wiggs BR, Rodríguez-Roisin R. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:423–429.
  40. Melot C, Hallemans R, Naeije R, Mols P, Lejeune P. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:612–616.
  41. Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodríguez-Roisin R, Barberà JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an *in vitro* study. *Eur Respir J* 2002;20:332–338.
  42. Charan NB. Does sildenafil also improve breathing? *Chest* 2001;120:305–306.
  43. Hammond MD, Gale GE, Kapitan KS, Ries A, Wagner PD. Pulmonary gas exchange in humans during normobaric hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1986;61:1749–1757.
  44. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, Nunez A, Gonzalez F, Whipp BJ. Reproducibility of the parameters of the on-transient cardiopulmonary responses during moderate exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Appl Physiol* 2001;85:434–441.
  45. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hooper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, *et al.* Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55–S66.
  46. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752–758.



**Manuscript RE: AJRCCM 2009 07-0988OCv2**

**HEMODYNAMIC AND GAS EXCHANGE EFFECTS OF SILDENAFIL IN PATIENTS  
WITH COPD AND PULMONARY HYPERTENSION**

Isabel Blanco, Elena Gimeno, Phillip A. Munoz, Sandra Pizarro, Concepción Gistau,  
Robert Rodriguez-Roisin, Josep Roca and Joan Albert Barberà

**Supplementary Material**





## **METHODS.** On-line version

### **Patients**

Fifty-six patients fulfilling the clinical and functional criteria for the diagnosis of COPD (23,24) who had clinical suspicion of PH were screened with Doppler echocardiography. Those with an estimated systolic PAP >40 mmHg at rest or during exercise were asked to participate in the study, which included right-heart catheterization. The outline of the population screened and included in the study is shown in **Figure 1**.

The study was approved by the internal review board of hospital Clinic and written informed consent was obtained from each participant.

At right-heart catheterization, all patients but one presented PH during exercise (mean PAP (mPAP) >30 mmHg) and 17 also showed it at rest (mPAP >20 mmHg). One patient, who did not exhibit PH either at rest or during exercise, was excluded from further analysis (**Figure 1**). Data from the 20 patients finally entering in the study are shown in **Table 1**.

### **Procedures**

Before the study, the highest workload ( $W_{max}$ ) that each patient could tolerate on a cyclo-ergometer (E. Jaeger, Würzburg, Germany) was determined by an incremental exercise test.

The day of the study, a transvenous Swan-Ganz catheter was placed into the pulmonary artery (Edwards Laboratories, Santa Ana, CA, USA) under pressure wave monitoring (Hewlett-Packard, Boeblingen, Germany), and a polyethylene catheter (Seldicath, Plastimed, France) was inserted in the radial artery. Intravascular pressures were continuously monitored and registered. Measurements of pulmonary vascular

pressures were taken at end-expiration. Two measurements were performed in each study condition and the mean value reported as the final result. Cardiac output (CO) was determined by the thermodilution technique (Hewlett-Packard) and expressed as the mean of three measurements. Total and pulmonary vascular resistances (TPR and PVR, respectively) were calculated using standard formulae.

Ventilation and respiratory rate were recorded minute by minute by using a calibrated Wright spirometer (BOC-Medical, Essex, UK). Expired gas was collected in a heated mixing box. Oxygen uptake and CO<sub>2</sub> production were calculated from mixed expired O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> concentrations (Medical Graphics, St. Paul, MN, USA). Arterial and mixed venous PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub> and pH were analyzed in duplicate, using standard electrodes (CIBA Corning 800, Medfield, MA, USA) (25).

Oxygen delivery to the tissues was calculated by multiplying the oxygen content in arterial blood by the CO.

Ventilation-perfusion distributions were estimated by using the multiple inert gas elimination technique (26). The dispersion of both perfusion and ventilation distributions on a logarithmic scale (LogSDQ and LogSDV, respectively) were used as indices of V<sub>A</sub>/Q mismatch (upper normal limit: LogSDQ, 0.60; LogSDV, 0.65) (27). The difference among measured retentions and excretions of the inert gases corrected for the dead space (DISP R-E, normal value <3.0) was additionally used as an overall descriptor of V<sub>A</sub>/Q inequality (27). Intrapulmonary shunt was defined as the fraction of CO perfusing lung units with V<sub>A</sub>/Q ratio <0.1 and dead space as the ventilation to units with V<sub>A</sub>/Q ratio >100.

## **Study design**

This was a randomized, double-blind, dose comparison trial, registered with

ClinicalTrials.gov number NCT00491803. Patients were studied while breathing room air in a semi-recumbent (30°) position. A forced spirometry was performed at the beginning of the study. Hemodynamic and gas exchange measurements were performed at rest and during constant-work rate exercise on a cyclo-ergometer, at a workload equivalent to 50% of the previous  $W_{max}$ . All measurements were taken under steady-state conditions, defined by stable minute ventilation, breathing frequency, heart rate and systemic blood pressure, which is a requirement for the assessment of  $V_A/Q$  distributions with the inert gas elimination technique (28). After completing baseline measurements at rest and during exercise, a single dose of 20 or 40 mg of sildenafil (Revatio; Pfizer, Sandwich, UK), which was previously randomized, was administered. The medication was administered by a nurse not involved in the study, who did not inform the patient on the administered dose. The researchers performing the study knew that the patient had received sildenafil but they were not informed about the administered dose. After one hour, spirometry, as well as hemodynamic and gas exchange measurements, were repeated, both at rest and during constant-work rate exercise, at the same workload used in baseline measurements. We took special care to ensure that exercise measurements were obtained at the same workload, cycling rate and exercise time than at baseline.

### **Data analysis**

The sample size was calculated using estimated standard deviation from previously published data with a similar study design (25,29). The dose of sildenafil each patient received was unblinded after the pre-established number of 20 patients with pulmonary hypertension at rest or during exercise, completed the study. Data are

expressed throughout as mean $\pm$ SD and estimated effects as 95% confidence interval (CI). The decrease in PAP and PaO<sub>2</sub> were the pre-specified measures of efficacy and safety, respectively. The effects of sildenafil and exercise (intra-subject), and sildenafil dose (inter-subjects), were initially assessed by a general linear model for repeated measures analysis of variance (MANOVA) for each dose of sildenafil. No effects related to sildenafil dose were observed in these two variables (PAP and PaO<sub>2</sub>) by means of the MANOVA test. Further analyze in additional variables (CO, TPR, alveolar to arterial gradient (AaPO<sub>2</sub>), LogSDQ) also revealed no dose effect. Accordingly, analyze of the results were performed by pooling the two doses and assessing the effects of sildenafil in the two study conditions (rest and exercise), and on the change from rest to exercise, by means of two-sided t tests. All tests of hypotheses were two-tailed at the p=0.05 level of significance and all analyses were performed with the SPSS statistics package (SPSS Inc., Chicago, IL).

**Primer estudio:****“Efectos de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases en pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar”**Antecedentes:

Sildenafil es un inhibidor de fosfodiesterasa-5 aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar que actúa modulando la vía del óxido nítrico en la pared vascular. Dado que esta vía está alterada en las arterias pulmonares de pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar asociada, sildenafil podría ser útil para tratar la HP en esta enfermedad. Sin embargo, sildenafil también puede alterar el intercambio de gases al inhibir la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos agudos de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases en pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar tanto en reposo como durante un esfuerzo.

Métodos:

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado y de comparación de dosis (20 mg o 40 mg) en 20 pacientes con EPOC e HP asociada. Los pacientes (17 hombres y 3 mujeres) presentaban severa limitación al flujo aéreo ( $FEV_1$ ,  $35 \pm 11\%$  del valor de referencia), atrapamiento aéreo, muy severa disminución de la capacidad de difusión de CO ( $44 \pm 17\%$  del valor de referencia), así como moderada-severa hipoxemia ( $PaO_2$ ,  $64 \pm 11$  mmHg). Desde el punto de vista hemodinámico presentaban hipertensión pulmonar leve-moderada (PAP media,  $27 \pm 10$  mmHg) con gasto cardíaco conservado ( $4,90 \pm 0,95$  L·min<sup>-1</sup>). Once pacientes fueron asignados a la rama de 20 mg y 9 a la rama de 40 mg de sildenafil.

Se evaluó la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases, incluyendo el estudio de distribuciones  $V_A/Q$  mediante la técnica de eliminación de gases inertes. Se efectuaron determinaciones en reposo y durante un ejercicio submáximo de tipo carga constante (al 60% de la carga máxima tolerada) en cicloergómetro. Las determinaciones se registraron antes y 60 minutos después de la administración de una dosis única (20 o 40 mg) de sildenafil.

Resultados:

Ambas dosis de sildenafil produjeron reducción de la PAP, tanto en reposo como durante el esfuerzo, sin diferencias entre las dos dosis. En general, la PAP disminuyó -6 mmHg (intervalo de confianza del 95%, -7 a -4) en reposo y -11 mmHg (IC 95%, -14 a -8) durante el ejercicio. Desde el punto de vista de intercambio de gases, tras la administración de sildenafil, la presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ) disminuyó -6 mmHg (IC 95%, -8 a -4) en reposo debido al aumento del desequilibrio en las relaciones  $V_A/Q$ . La dispersión de la distribución de la perfusión ( $\log SD Q$ ) aumentó de  $0,88 \pm 0,17$  a  $1,01 \pm 0,15$  ( $p < 0,05$ ) tras sildenafil. No se observaron diferencias entre las dos dosis evaluadas en el efecto sobre el intercambio de gases. Sin embargo, durante el esfuerzo, la administración de sildenafil no se acompañó de cambios significativos en la  $PaO_2$  (IC 95%, -3 a 0,2 mmHg) ni en la dispersión de las distribuciones  $V_A/Q$ . Los cambios inducidos por sildenafil en la  $PaO_2$  y  $\log SD Q$  en reposo, fueron inversamente proporcionales a sus respectivos valores al inicio del estudio ( $r = -0,77$ ,  $p < 0,05$  y  $r = -0,57$ ,  $p < 0,05$ ; respectivamente).

Conclusiones:

En los pacientes con EPOC e HP asociada, sildenafil mejora la hemodinámica pulmonar en reposo y durante el esfuerzo. Este efecto se acompaña de la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que en reposo empeora la oxigenación arterial. Esta acción deletérea sobre el intercambio de gases no se observa durante el esfuerzo.

**Segundo estudio:**

***"Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis"***

Isabel Blanco, Jesús Ribas, Antoni Xaubet, Federico Pablo Gómez, Josep Roca, Robert Rodriguez-Roisin, Joan Albert Barberà.

Artículo aceptado para publicación en Journal of Applied Physiology

Publicación preliminar en Internet en J Appl Physiol (December 23, 2010).

doi:10.1152/jappphysiol.01104.2010





## Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis

Isabel Blanco,<sup>1\*</sup> Jesús Ribas,<sup>2\*</sup> Antoni Xaubet,<sup>1,3</sup> Federico P. Gómez,<sup>1,3</sup> Josep Roca,<sup>1,3</sup> Robert Rodriguez-Roisin,<sup>1,3</sup> and Joan A. Barberà<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine, Institut Clínic del Tórax, Hospital Clínic-Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, University of Barcelona, and <sup>2</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona; and <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias, Bunyola, Spain

AQ: 1

Submitted 16 September 2010; accepted in final form 19 December 2010

**Blanco I, Ribas J, Xaubet A, Gómez FP, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA.** Effects of inhaled nitric oxide at rest and during exercise in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Appl Physiol* 110: 000–000, 2011. First published December 23, 2010; doi:10.1152/jappphysiol.01104.2010.—Patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) usually develop hypoxemia and pulmonary hypertension when exercising. To what extent endothelium-derived vasodilating agents modify these changes is unknown. The study was aimed to investigate in patients with IPF whether exercise induces changes in plasma levels of endothelium-derived signaling mediators, and to assess the acute effects of inhaled nitric oxide (NO) on pulmonary hemodynamics and gas exchange, at rest and during exercise. We evaluated seven patients with IPF (6 men/1 woman; 57 ± 11 yr; forced vital capacity, 60 ± 13% predicted; carbon monoxide diffusing capacity, 52 ± 10% predicted). Levels of endothelin, 6-keto-prostaglandin-F<sub>1α</sub>, thromboxane B<sub>2</sub>, and nitrates were measured at rest and during submaximal exercise. Pulmonary hemodynamics and gas exchange, including ventilation-perfusion relationships, were assessed breathing ambient air and 40 ppm NO, both at rest and during submaximal exercise. The concentration of thromboxane B<sub>2</sub> increased during exercise ( $P = 0.046$ ), whereas levels of other mediators did not change. The change in 6-keto-prostaglandin-F<sub>1α</sub> correlated with that of mean pulmonary arterial pressure ( $r = 0.94$ ;  $P < 0.005$ ). Inhaled NO reduced mean pulmonary arterial pressure at rest ( $-4.6 \pm 2.1$  mmHg) and during exercise ( $-11.7 \pm 7.1$  mmHg) ( $P = 0.001$  and  $P = 0.004$ , respectively), without altering arterial oxygenation or ventilation-perfusion distributions in any of the study conditions. Alveolar-to-capillary oxygen diffusion limitation, which accounted for the decrease of arterial Po<sub>2</sub> during exercise, was not modified by NO administration. We conclude that, in IPF, some endothelium-derived signaling molecules may modulate the development of pulmonary hypertension during exercise, and that the administration of inhaled NO reduces pulmonary vascular resistance without disturbing gas exchange.

pulmonary hemodynamics; gas exchange; ventilation-perfusion relationships; pulmonary circulation; vasodilator agents

IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS (IPF) is a chronic progressive disease characterized by inflammation and fibrosis of the lung parenchyma. Abnormal gas exchange and pulmonary hypertension (PH) are common consequences of the disease. Gas exchange may be normal or mildly impaired at rest, but worsens markedly during exercise due to oxygen diffusion limitation (5, 35). PH may be present in up to 46% of patients

with severe disease (30, 31, 35). It results from vessel remodeling and vasculature loss in fibrotic areas (11).

Gas exchange and hemodynamic abnormalities in IPF are, at least in part, related to the imbalance of endothelium-derived vasoactive agents that are normally present in the pulmonary circulation. Endothelin-1 (ET-1), a potent vasoconstrictor and mitogenic agent, is prominently expressed in lung tissue in IPF (14). Plasma levels of ET-1 are increased in IPF, and its concentration correlates with disease progression and the presence of PH (32). Furthermore, the expression of endothelial nitric oxide (NO) synthase in pulmonary arteries is decreased in both the idiopathic and the associated forms of PH (including IPF) (15), suggesting a role for a reduced synthesis and release of NO, a potent vasodilator and antiproliferative agent, in the development of PH.

In IPF, endothelium-derived mediators may play a role in the development and progression of fibrosis or PH. Targeting these mediators could be useful to limit or reverse disease progression. Current specific therapy of pulmonary arterial hypertension (PAH), which targets the imbalance between endothelium-derived vasoactive mediators, exerts beneficial effects not only in idiopathic PAH, but also in associated forms that involve an inflammatory component of pulmonary vessels, as in connective tissue diseases or human immunodeficiency virus infection. To what extent specific PAH therapy would also be beneficial in IPF-associated PH remains unknown. Prostanoids, phosphodiesterase-5 inhibitors, and endothelin receptor antagonists reduce mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and may have an antifibrotic effect (9, 16), suggesting that they could be beneficial in IPF-associated PH. Nevertheless, controlled studies using endothelin receptor antagonists (22) or phosphodiesterase-5 inhibitors (19a) have failed to show improvement in exercise capacity in this condition, although there was a trend in delayed disease progression and improvement in quality of life.

AQ: 4

Currently, there is no specific therapy approved for patients with PH associated with chronic respiratory diseases. In previous studies, our laboratory has shown that, in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), the administration of drugs that target the pulmonary circulation worsen arterial oxygenation due to increased ventilation-perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) imbalance, resulting from the inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) (3, 6, 7). Patients with IPF also show HPV, which contributes to  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  matching and is related to the degree of vascular impairment (5).

Inhaled NO is a selective pulmonary vasodilator commonly used to test pulmonary vasoreactivity in PH. Several reports have documented the potential therapeutic role of inhaled NO

\* I. Blanco and J. Ribas contributed equally to this work.

Address for reprint requests and other correspondence: J. A. Barberà, Servei de Pneumologia, Institut Clínic del Tórax, Hospital Clínic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain (e-mail: jbarbera@clinic.ub.es).

AQ: 10

Table 1. General characteristics and lung function data

Age, yr	57 ± 11
Sex, no.	
Male	6
Female	1
Height, cm	163 ± 10
Weight, kg	74 ± 15
FEV <sub>1</sub>	
liters	2.11 ± 0.67
%pred	70 ± 15
FVC, %pred	60 ± 13
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	87 ± 6
TLC, %pred	63 ± 10
DL <sub>CO</sub> , %pred	52 ± 10
Incremental exercise test	
W <sub>peak</sub>	
W	104 ± 28
%pred	84 ± 29
V̇O <sub>2peak</sub>	
ml/min	1,301 ± 328
%pred	75 ± 24
ml·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	17 ± 2
V̇E <sub>peak</sub>	
l/min	58 ± 9
V̇E <sub>peak</sub> /MVV, %	78 ± 40
HR <sub>peak</sub>	
min <sup>-1</sup>	135 ± 18
%pred	84 ± 13

Values are means ± SD. FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in the 1st s; %pred, %predicted; FVC, forced vital capacity; TLC, total lung capacity; DL<sub>CO</sub>, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; W<sub>peak</sub>, work rate at peak exercise; V̇O<sub>2peak</sub>, oxygen uptake at peak exercise; V̇E<sub>peak</sub>, minute ventilation at peak exercise; MVV, estimated maximum voluntary ventilation; HR<sub>peak</sub>, heart rate at peak exercise.

in patients with end-stage IPF (26), where it has been employed as a bridge to lung transplantation (39). In IPF, the administration of inhaled NO predicts the hemodynamic effects of drugs used to treat PAH (13). However, as noted before in lung diseases where V̇A/Q mismatching is the main mechanism of hypoxemia, inhaled NO may worsen gas exchange, due to the inhibition of HPV (6).

Accordingly, the present study was addressed to investigate in patients with IPF: 1) whether exercise induces changes in plasma levels of endothelium-derived signaling mediators; and 2) the acute effects of inhaled NO on pulmonary hemodynamics and gas exchange, both at rest and during exercise.

## METHODS

**Patients.** Seven patients (6 never smokers/1 ex-smoker; 6 men/1 woman) previously diagnosed of IPF (1, 37), aged 41 to 68 yr, were studied. In four of them (57%), a diagnosis of usual interstitial pneumonia was established by surgical biopsy; in the remaining three, a clinical diagnosis of IPF was established on the basis of a compatible radiographic pattern, without other known causes of interstitial lung disease, and after having excluded other entities by transbronchial lung biopsy or bronchoalveolar lavage.

Lung function testing, including forced spirometry, body plethysmography, and single-breath carbon monoxide diffusing capacity, was performed before the study. Data from all patients entering in the study are shown in Table 1. Active smokers and patients receiving vasodilator drugs were excluded. The study was approved by the internal review board of Hospital Clinic (Barcelona, Spain), and written, informed consent was obtained from each participant.

**Procedures.** Before the study, the highest workload that each patient could tolerate on a cyclo-ergometer (E. Jaeger) was determined by an incremental exercise test.

The day of the study, a triple-lumen Swan-Ganz catheter (Edwards Laboratories) was placed into the pulmonary artery under pressure-wave monitoring (M1166A; Hewlett-Packard), and a polyethylene catheter was inserted into the radial artery. A peripheral vein catheter was inserted for inert-gas infusion. Intravascular pressures were continuously monitored and registered (7754B; Hewlett-Packard). Measurements of endothelium-derived vasoactive agents [ET-1, thromboxane B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) and 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub> (PGF<sub>1α</sub>)] in arterial blood were performed in six patients, at rest and during submaximal exercise. The plasma concentrations of ET-1 and PGF<sub>1α</sub> were measured by radioimmunoassay, and the concentration of TxB<sub>2</sub> was measured by enzyme immunoassay.

Measurements of pulmonary vascular pressures were taken at the end of expiration. Two measurements were performed in each study condition, and the mean value is reported as the final result. Cardiac output (CO) was determined by the thermodilution technique (M1012A; Hewlett-Packard, Germany), and expressed as the mean of three measurements. Pulmonary and systemic vascular resistances were calculated using standard formulas. Ventilation (V̇E) and respiratory rate were recorded using a calibrated Wright spirometer (MK8; BOC-Medical). Oxygen uptake and carbon dioxide production were calculated from mixed expired oxygen and carbon dioxide concentrations (Medical Graphics). Arterial and mixed venous PO<sub>2</sub>, PCO<sub>2</sub>, and pH were analyzed in duplicate, using standard electrodes (IL 1302; Instrumentation Laboratories).

V̇A/Q̇ distributions were estimated using the multiple inert-gas elimination technique (MIGET) (33). The dispersion of perfusion and ventilation distributions on a logarithmic scale (log SD<sub>Q̇</sub> and log SD<sub>V̇</sub>, respectively) were used as indexes of V̇A/Q̇ mismatch (upper normal limit: log SD<sub>Q̇</sub>, 0.6; log SD<sub>V̇</sub>, 0.65) (8). Intrapulmonary shunt was defined as the fraction of CO perfusing lung units with V̇A/Q̇ ratios < 0.005 and dead space as the V̇E to units with V̇A/Q̇ ratios > 100. As an overall descriptor of V̇A/Q̇ inequality, we used the difference among retentions and excretions of inert gases, corrected for acetone (DISP R-E; normal value < 3.0) (8, 12). Furthermore, using the measured concentrations in arterial blood and expired breath, inert-gas gradient indexes, namely retentions minus excretions corrected for acetone, were plotted against solubility for each gas to obtain retention-excretion curves (18). The MIGET can also predict the arterial PO<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) value that should result from the measured V̇A/Q̇ distribution, taking into account all of the factors that may influence the gas exchange (fraction of inspired O<sub>2</sub>, V̇E, CO), on the explicit assumption that there is no oxygen diffusion limitation. The comparison of this predicted PO<sub>2</sub> value with that actually measured in the arterial blood thus provides information on the presence of oxygen diffusion limitation (2). In this manner, the limitation of alveolar-to-capillary oxygen transfer is evident as a higher predicted than measured PaO<sub>2</sub> (2).

Table 2. Endothelium-derived vasoactive agents at rest and during exercise

	Rest	Exercise*	P Value†
Endothelin, pg/ml	9.3 ± 6.4	9.2 ± 5.4	NS
6-keto-PGF <sub>1α</sub> , pg/ml	270 ± 201	291 ± 235	NS
TxB <sub>2</sub> , pg/ml	155 ± 73	209 ± 108	0.046
6-keto-PGF <sub>1α</sub> /TxB <sub>2</sub>	2.12 ± 1.77	2.04 ± 2.4	NS
NO <sub>2</sub> /NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , nmol/ml	49.4 ± 8.5	46.5 ± 10.6	NS

Values are means ± SD. 6-keto-PGF<sub>1α</sub>, 6-keto-prostaglandin F<sub>1α</sub>; TxB<sub>2</sub>, thromboxane B<sub>2</sub>; NO<sub>2</sub><sup>-</sup>, nitrite; NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, nitrate; NS, not significant. \*Measurements were performed while subject breathed ambient air. †Wilcoxon signed-rank test.

AQ: 5

EQ: 1

TI

Table 3. Hemodynamic response to exercise and inhaled NO

	Air		NO		Main Effects, P Value*		
	Rest	Exercise	Rest	Exercise	NO	Exercise	Interaction, NO-Exercise
mPAP, mmHg	20 ± 7	40 ± 16	16 ± 6	28 ± 10	0.002	0.002	0.02
CO, l/min	5.5 ± 1.0	12 ± 1.5	5.5 ± 0.8	12.0 ± 1.6	NS	<0.0001	NS
HR, beats/min	80 ± 12	126 ± 14	84 ± 19	125 ± 17	NS	<0.0001	NS
PCWP, mmHg	7 ± 5	9 ± 5	5 ± 5	4 ± 4	NS	NS	NS
PVR, dyn·s·cm <sup>-5</sup>	192 ± 85	204 ± 84	154 ± 63	130 ± 52	0.005	NS	0.03
RAP, mmHg	3 ± 4	5 ± 5	1 ± 4	3 ± 3	0.01	NS	NS
SAP, mmHg	104 ± 16	127 ± 20	97 ± 14	119 ± 22	0.007	0.001	NS

Values are means ± SD. NO, nitric oxide; mPAP, mean pulmonary artery pressure; CO, cardiac output; HR, heart rate; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, mean right atrial pressure; SAP, mean systemic arterial pressure. \*Significance of the effects of NO and exercise, and their interaction, on a two-way repeated-measures ANOVA.

**Study design.** Forty-five minutes after starting the inert-gas infusion, patients were connected to a breathing circuit with inhaled NO-free air for 20 min, and measurements at rest were performed. All measurements were taken under steady-state conditions. Following this, each patient was asked to cycle at a workload equivalent to 60% of the maximal tolerated in the previous incremental test. After the

subjects reached steady-state conditions, a second set of measurements were performed during exercise. Afterwards, patients rested for 45 min, and, once it was confirmed that systemic and pulmonary hemodynamics had returned to baseline levels, patients were reconnected to the breathing circuit and breathed a mixture of NO in air at 40 ppm during 20 min (Tecfluid, Spain), as previously described (28).

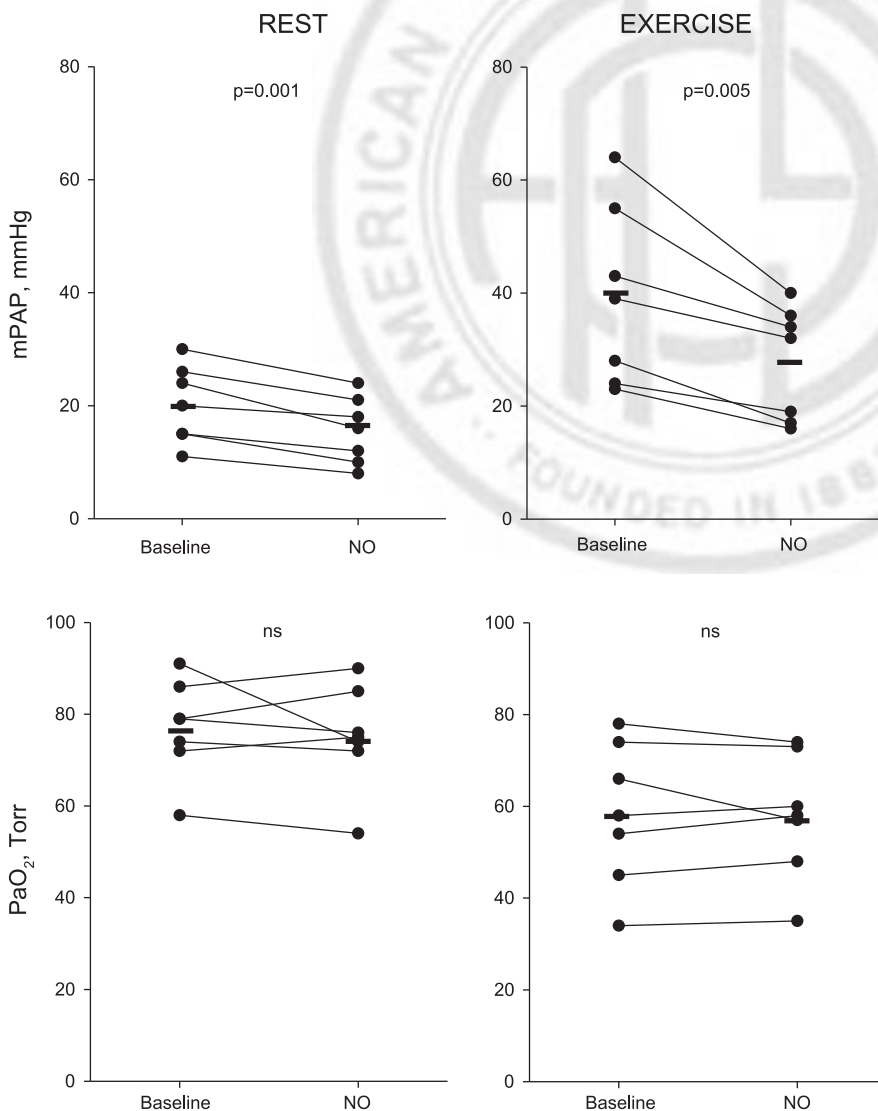


Fig. 1. Individual effects of inhaled nitric oxide (NO) on mean pulmonary arterial pressure (mPAP) and arterial oxygen tension (PaO<sub>2</sub>), at rest and during exercise. Thick bars denote mean values. ns, Non-significant.

Measurements at rest and during submaximal exercise were repeated as before. Inspired concentrations of NO, nitric dioxide, and oxygen were continuously monitored.

**Statistical analysis.** The results are expressed as means  $\pm$  SD. The Wilcoxon signed-rank test was used to compare plasma concentrations of vasoactive agents at rest and during exercise. The Spearman correlation coefficient was used to explore the relationship between concentrations of vasoactive agents and gas exchange and pulmonary hemodynamics. The effects of exercise and inhaled NO on hemodynamic and gas exchange measurements were assessed on a two-way repeated-measures ANOVA. A  $P$  value  $< 0.05$  was considered significant in all cases.

## RESULTS

Patients suffered from moderate-to-severe restrictive ventilatory impairment and severe reduction of carbon monoxide diffusing capacity (Table 1). The incremental exercise test revealed mild-to-moderate impairment of exercise tolerance (Table 1).

**Plasma levels of vasoactive agents at rest and during exercise.** Plasma concentrations of endothelium-derived agents at rest and during exercise, breathing ambient air, are shown in Table 2. Only Tx<sub>B</sub><sub>2</sub> increased significantly during exercise. Despite a lack of change in mean value, PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  increased during exercise in some patients and decreased in others. Interestingly, the change in plasma levels of PGF<sub>1 $\alpha$</sub>  from rest to exercise correlated with the increase in mPAP during exercise ( $r = 0.94$ ;  $P < 0.005$ ) (Supplemental Fig. S1; The online version of this article contains supplemental data).

**Pulmonary hemodynamics at baseline and during NO inhalation.** At rest, with the subject breathing ambient air, mPAP was, on average, in the upper limit of normal (23) ( $20 \pm 7$  mmHg). Four patients presented abnormal mPAP ( $>20$  mmHg): in two it was marginally increased (21–24 mmHg), and in two it was  $>25$  mmHg. All patients had normal pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) (Table 3). During exercise while subjects breathed ambient air, mPAP increased up to  $40 \pm 16$  mmHg ( $P < 0.002$ ) (Table 3, Fig. 1), with no change in PCWP. The transpulmonary pressure gradient (TPG) (mPAP-PCWP), also increased significantly (Fig. 2). CO doubled during exercise, whereas pulmonary vascular resistance (PVR) remained unaltered.

At rest, inhaled NO significantly decreased mPAP and PVR, whereas PCWP and CO remained essentially unchanged (Table 3, Fig. 2, and Supplemental Fig. S2). During exercise, the decrease in mPAP induced by inhaled NO was significantly greater than at rest (Table 3). CO during exercise remained unaltered during NO inhalation (Table 3 and Supplemental Fig. S2). Compared with baseline conditions, during NO inhalation, the relationship between transpulmonary pressure gradient and CO shifted downwards (Fig. 2), and its slope decreased significantly, from  $2.70 \pm 1.20$  to  $1.37 \pm 0.71$  mmHg $\cdot$ min<sup>-1</sup> ( $P = 0.008$ ).

**Pulmonary gas exchange at baseline and during NO inhalation.** At rest, patients showed moderate hypoxemia with arterial P<sub>CO</sub><sub>2</sub> within the normal range (Table 4, Fig. 1). All patients exhibited a moderate degree of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality, as shown by increased log SD $\dot{Q}$  and log SD $\dot{V}$  (Table 4, Fig. 3). The DISP R-E was also moderately increased, and intrapulmonary shunt was negligible ( $<3\%$  in all cases). At rest,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality was the main cause of hypoxemia, as shown by the close agreement between measured Pa<sub>O</sub><sub>2</sub> and that predicted

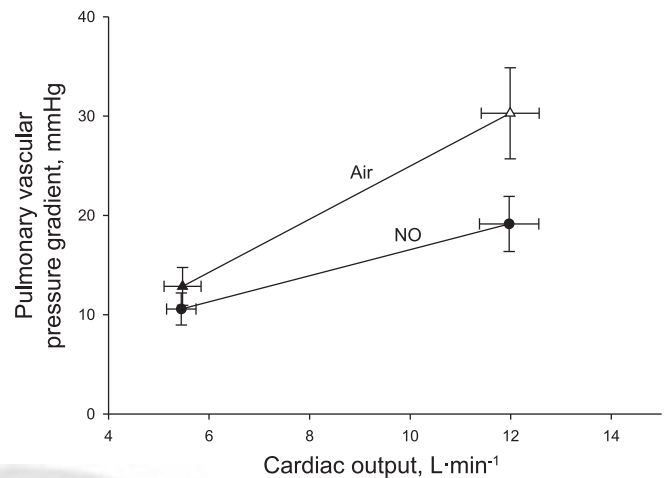


Fig. 2. Relationship between mean ( $\pm$ SD) values of pulmonary vascular pressure gradient (mPAP minus pulmonary capillary wedge pressure) and cardiac output, at rest and during exercise, while subjects were breathing ambient air ( $\Delta$ ) and 40 ppm NO ( $\bullet$ ). The pressure-flow relationship shifted downwards and had a lower slope during NO inhalation ( $P = 0.008$ ).

from observed  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality ( $-0.4 \pm 8.3$  Torr) (33). During exercise, Pa<sub>O</sub><sub>2</sub> decreased  $18 \pm 12$  Torr, and alveolar-arterial PO<sub>2</sub> difference increased by  $26 \pm 15$  Torr, while arterial P<sub>CO</sub><sub>2</sub> remained unchanged (Table 4, Fig. 1). The distribution of blood flow remained unaltered, whereas that of  $\dot{V}_E$  was more homogeneous, and dead space decreased (Table 4, Fig. 3).

Figure 5 shows the plot of direct measurements of retention minus excretion, corrected for acetone, of each inert gas vs. its solubility. Taken all gases together, there were no significant differences among the four different study conditions (ANOVA). Individual analysis of each gas reveals a decrease in the retention-excretion of gases with intermediate solubility (ethane and cyclopropane) during exercise, consistent with a more homogenous distribution of  $\dot{V}_E$ . No effect of NO inhalation was noticed.

The difference between predicted Pa<sub>O</sub><sub>2</sub> from  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality and that actually measured increased markedly during exercise ( $20 \pm 11$  Torr;  $P = 0.001$  compared with value at rest), thus indicating that oxygen diffusion limitation emerged as an important factor contributing to decrease Pa<sub>O</sub><sub>2</sub> (Fig. 4).

At rest, inhaled NO did not modify arterial oxygenation, and  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions remained essentially unchanged (Table 4, Fig. 1 and Supplemental Fig. S2). The difference between predicted and measured Pa<sub>O</sub><sub>2</sub> was  $6.0 \pm 9.8$  Torr, a value slightly greater than that observed breathing ambient air that suggests some degree of alveolar-to-capillary O<sub>2</sub> diffusion limitation; although, as mentioned, no deterioration on arterial oxygenation was observed. During exercise, NO inhalation did not modify arterial blood gases or  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions (Table 4 and Supplemental Fig. S2). During NO inhalation, the contribution of oxygen diffusion limitation to exercise-induced hypoxemia, as assessed by the difference between predicted and measured Pa<sub>O</sub><sub>2</sub>, was similar to that observed while the subjects breathed ambient air (Fig. 4).

Analysis of individual inert-gas gradients (retention minus excretion) did not show any effect of inhaled NO ( $P = 0.201$ ) (Fig. 5).

Table 4. Gas-exchange response to exercise and inhaled NO

	Air		NO		Main Effects, P Value*		
	Rest	Exercise	Rest	Exercise	NO	Exercise	Interaction NO-exercise
PaO <sub>2</sub> , Torr	77 ± 11	59 ± 16	75 ± 11	58 ± 14	NS	0.004	NS
PaCO <sub>2</sub> , Torr	39 ± 2	37 ± 5	37 ± 3	37 ± 4	0.03	NS	NS
A-aPO <sub>2</sub> , Torr	19 ± 11	45 ± 22	21 ± 13	44 ± 21	NS	0.004	NS
Pv̄O <sub>2</sub> , Torr	37 ± 2	25 ± 2	37 ± 2	25 ± 2	NS	<0.0001	NS
VE, l/min	7.9 ± 2.7	33.9 ± 10.3	8.1 ± 2.4	35.1 ± 11.6	NS	<0.0001	NS
V <sub>D</sub> /V <sub>T</sub> , %	49.2 ± 11.3	43.5 ± 9	47.4 ± 12.5	43.0 ± 9.6	NS	NS	NS
Log SD <sub>Q</sub>	0.84 ± 0.46	0.88 ± 0.50	0.78 ± 0.45	0.81 ± 0.51	NS	NS	NS
Low $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , %CO	3.8 ± 5.7	2.9 ± 4.0	3.3 ± 4.0	3.3 ± 4.7	NS	NS	NS
Mean $\dot{Q}$	0.72 ± 0.17	1.93 ± 0.51	0.76 ± 0.16	1.79 ± 0.62	NS	0.0001	0.002
Shunt, %CO	1.2 ± 1.0	1.6 ± 1.8	1.1 ± 0.8	1.4 ± 1.6	NS	NS	NS
Log SD <sub>V</sub>	0.72 ± 0.23	0.53 ± 0.13	0.65 ± 0.45	0.48 ± 0.24	NS	0.02	NS
Mean $\dot{V}$	1.23 ± 0.21	3.00 ± 0.82	1.19 ± 0.23	2.85 ± 0.85	NS	0.001	0.002
Dead space, % $\dot{V}_E$	31.6 ± 11.2	28.8 ± 7.9	41.7 ± 9.7	27.5 ± 15.4	NS	NS	NS
DISP R-E	6.4 ± 3.2	5.6 ± 3.4	5.2 ± 2.7	4.9 ± 2.7	NS	NS	NS
Pred-Meas PaO <sub>2</sub> , Torr	-0.4 ± 8.3	19.6 ± 11.1	6.0 ± 9.8	21.3 ± 12.8	0.001	0.006	NS

Values are means ± SD. PaO<sub>2</sub>, arterial oxygen partial pressure; PaCO<sub>2</sub>, arterial carbon dioxide partial pressure; A-aPO<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen pressure difference; Pv̄O<sub>2</sub>, mixed-venous oxygen partial pressure; VE, minute ventilation; V<sub>D</sub>/V<sub>T</sub>, ratio of dead space to tidal volume; log SD<sub>Q</sub>, dispersion of blood flow distribution; CO, cardiac output; low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , perfusion to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios between 0.005 and 0.1; mean  $\dot{Q}$ , mean  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratio of blood flow distribution; shunt, perfusion to alveolar units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios < 0.005; log SD<sub>V</sub>, dispersion of ventilation distribution; mean  $\dot{V}$ , mean  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratio of ventilation distribution; dead space, ventilation to units with  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios > 100 calculated from inert gases; DISP R-E, dispersion of retention minus excretion of inert gases corrected for acetone; Pred-Meas PaO<sub>2</sub>, predicted minus measured PaO<sub>2</sub>. \*Significance of the effects of NO and exercise, and their interaction, on a two-way repeated-measures ANOVA.

## DISCUSSION

Results of the present study show that, in IPF, exercise induces changes in endothelium-derived vasoactive agents, and that the inhalation of NO improves pulmonary hemo-

dynamics, especially during exercise, without altering gas exchange.

Pulmonary vascular tone is modulated by balanced actions of endothelium-derived vasodilators (NO, prostacyclin) and vasoconstrictors (ET-1, thromboxane). An imbalance between

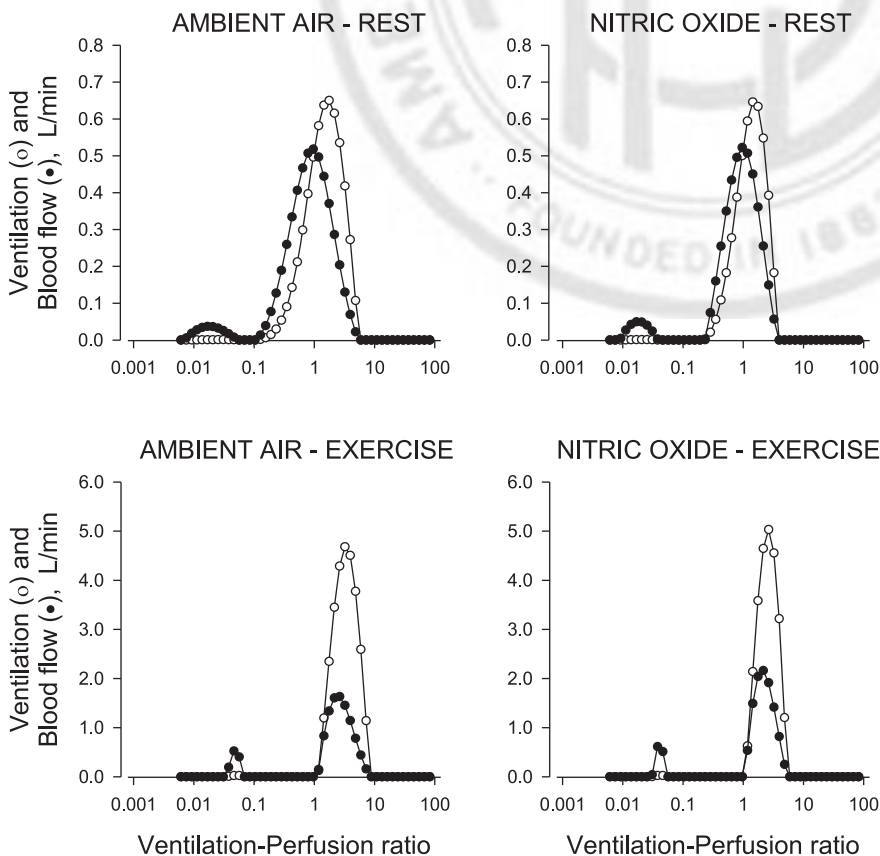
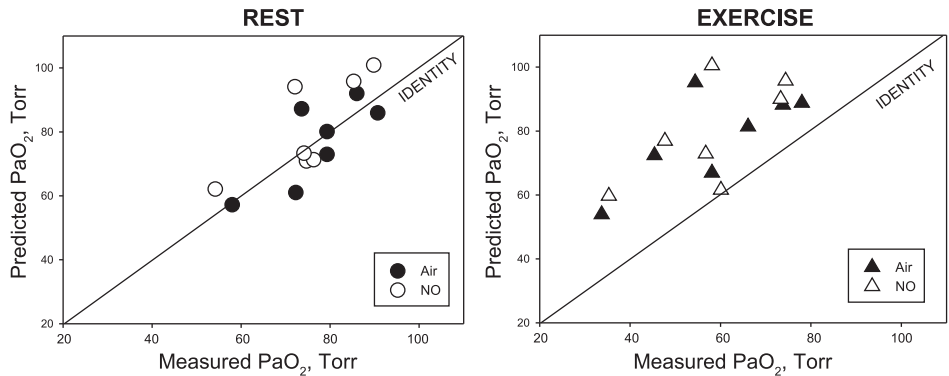


Fig. 3. Ventilation-perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) distributions at rest (top) and during exercise (bottom), before and during NO inhalation, in one of the study patients. The amount of ventilation ( $\circ$ ) and blood flow ( $\bullet$ ) in alveolar units with different  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios in each study condition is shown.

Fig. 4. Relationship between  $P_{aO_2}$  predicted from observed  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality and that actually measured, at rest (left), with subject breathing ambient air (●) and inhaled NO (○); and during exercise (right), with subject breathing ambient air (▲) and inhaled NO (△). During exercise, predicted  $P_{aO_2}$  was systematically greater than that actually measured, denoting alveolar-to-capillary  $O_2$  diffusion impairment. Measurements during NO inhalation practically overlapped those breathing ambient air, indicating that NO did not modify  $O_2$  diffusion limitation during exercise.



the release of thromboxane and prostacyclin has been proposed as a possible mechanism implicated in the development of PH (36, 40). In our study, during exercise,  $TxB_2$  increased, whereas the concentration of the prostacyclin metabolite  $PGF_{1\alpha}$  and the ratio between  $PGF_{1\alpha}$  and  $TxB_2$  remained stable. Interestingly, the change in  $PGF_{1\alpha}$  correlated with that of mPAP (Supplemental Fig. S1). Taken together, we hypothesize that exercise induced the endothelial production of eicosanoids with opposite actions on pulmonary vascular tone, with the increase in pulmonary arterial pressure (PAP) mainly due to fixed obliteration and narrowing of pulmonary vessels (10). Yet the finding of an association between the increase in plasma concentration of  $PGF_{1\alpha}$  during exercise and the increase of PAP suggests that  $PGF_{1\alpha}$  could be a potential noninvasive biomarker of exercise-induced PH in IPF.

Although ET-1 is overexpressed in lungs of patients with IPF (14, 29) and has been implicated in exercise-induced PH in this condition (38), ET-1 levels in plasma did not change during exercise in our patients.

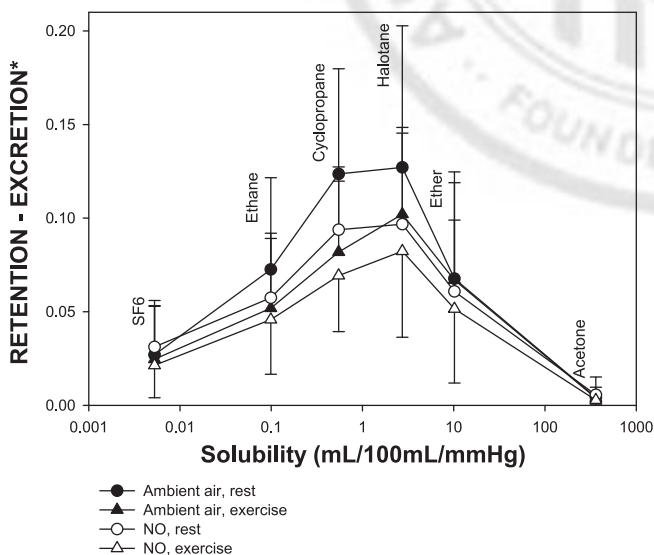


Fig. 5. Plot of retention minus excretion corrected for acetone (R-E\*) vs. solubility (log scale) for the six inert gases in the four study conditions. Values are means  $\pm$  SD. A repeated-measures ANOVA did not show differences in R-E\* on the four study conditions. Individual analysis of each gas reveals that R-E\* of gases with intermediate solubility (cyclopropane and halothane) decreased during exercise, consistent with a reduction in  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  inequality as a result of a more homogeneous distribution of ventilation. No effects of inhaled NO were noticed.

To get further insight into the suitability of specific therapy for treating PH (19) associated with chronic respiratory disorders, we explored the effects of inhaled NO in patients with IPF, since the NO-signaling pathway is a reasonable therapeutic target in this condition (9, 20, 25). Given the detrimental effects of vasodilators on arterial oxygenation in COPD, where these drugs increase  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  imbalance due to HPV inhibition (3, 6, 7, 21), we carefully evaluated the effects of inhaled NO on  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions and pulmonary hemodynamics, both at rest and during exercise. Inhaled NO resulted in a significant reduction of mPAP, especially during exercise. The hemodynamic response to NO was characterized by a decrease of mPAP, with no change in CO, PCWP, or systemic arterial pressure, consistent with its selectivity for the pulmonary circulation. This contrasts with the hemodynamic profile of systemic vasodilators that also produce a decrease in systemic blood pressure when administered to patients with PH secondary to pulmonary fibrosis (27).

The vasodilating effect of inhaled NO during exercise was greater than at rest, with a downward shift and a slope reduction of the pressure-flow relationship (Supplemental Fig. S2). Whereas breathing ambient air mPAP increased 3 mmHg/l CO, during NO inhalation such an increase was of only 1.4 mmHg/l ( $P = 0.008$ ) (Supplemental Fig. S2). Such changes could be explained by the combined effects of vasodilation and vessel recruitment induced by NO.

Olschewski et al. (27) and Ghofrani et al. (13) already showed reduction of PAP with inhaled NO in IPF at rest. Our study confirms these findings and extends them, showing that the hemodynamic effect of NO was even greater during exercise. Such a hemodynamic improvement could eventually lead to a better exercise tolerance in IPF, since, in this condition, abnormalities in pulmonary circulation play a major role in limiting exercise tolerance (17).

In the present series, we did not observe changes in arterial oxygenation or  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions when administering inhaled NO, neither at rest nor during exercise. This is at variance with what we have observed in COPD, where inhaled NO worsens gas exchange due to the inhibition of HPV (6), despite HPV being also present in IPF (5). The absence of gas exchange deterioration could be explained by the lack of access of inhaled NO to units with greater structural derangement, and hence not counteracting HPV in these units (13), or to the fact that, in IPF, fibrosis affects, to a greater extent, pulmonary vessels than small airways. Accordingly, inhaled NO appears to target lung vessels in well-ventilated areas, thus not increas-

ing blood flow in poorly ventilated alveolar units with low  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratios. What makes this finding clinically relevant is that, despite HPV contributing to  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  matching in both COPD and IPF, the effect of NO on gas exchange behaves differently. While in COPD inhaled NO worsens arterial oxygenation (6), in IPF it does not (13, 27).

To our knowledge, this is the first study assessing the effects of inhaled NO during exercise in IPF, when patients are more clinically symptomatic. During exercise, in IPF, alveolar-to-capillary oxygen diffusion limitation becomes an important factor accounting for the  $P_{aO_2}$  decrease (5). In this regard,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distribution assessment with the MIGET clearly showed that NO had no effect on exercise-induced oxygen diffusion limitation (Fig. 4), consistent with the lack of changes in CO, heart rate, and, presumably, in red cell transit time. Furthermore, the larger increase in  $\dot{V}_E$  than in CO during exercise shifted  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions to units with higher  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  ratio, hence minimizing the potential impact of NO on poorly ventilated lung units.

Previous studies have shown that, whereas inhaled NO does not influence gas exchange, the administration of intravenous prostacyclin or iloprost increases intrapulmonary shunt without altering the dispersion of  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distribution (13, 27). This selective effect of intravenous prostanoids on intrapulmonary shunt could be explained by vasodilation restricted to unventilated lung units or to the increase in CO, changes that are not observed with inhaled NO. We consider the effect on CO more likely, since it has been known for many years that, in conditions of diffuse lung damage, the increase in CO causes a concomitant increase in shunt (24, 34). Accordingly, IPF drugs, with eventual inotropic effect, could deteriorate gas exchange due to their effect on intrapulmonary shunt and, eventually, on alveolar-to-capillary oxygen diffusion.

AQ: 7

Our study has limitations. First, it was performed in a small number of patients. Nevertheless, due to the consistency of the findings, we decided not to include more patients to avoid unnecessary invasive studies. Second, the order of the measurements was not randomized, and in all cases measurements of breathing ambient air were performed first and breathing NO second, although we left 45 min after completing the first set of measurements and checked the return to baseline conditions. Third, the majority of patients did not present significant PH at rest, although six out of seven showed a marked increase of mPAP during exercise with values exceeding 40 mmHg. To what extent our findings can be extrapolated to patients with more severe PH remains unsettled. Nevertheless, as shown by Agusti et al. (5), IPF patients with lesser vascular impairment have more preserved HPV and hence could be more susceptible to a detrimental effect of NO on gas exchange. Fourth, plasma concentrations of endothelium-derived vasoactive agents were measured while the subject was breathing ambient air only, such that the effects of inhaled NO on those measurements could not be established. Finally, our study was not conducted to assess a potential treatment of IPF-associated PH. It mainly assessed the impact of inhaled NO on  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  distributions. Given the potential interest of NO signaling pathway as a therapeutic target (19a), adequately designed clinical trials should address this question in IPF patients with established PH.

In conclusion, results of the present study, conducted in a selected population of patients with IPF, suggest that endothe-

lium-derived signaling molecules may contribute to modulate pulmonary vascular tone during exercise, and that inhaled NO reduces PVR, both at rest and during exercise, without altering gas exchange.

Our findings underscore the relevance of evaluating targeted PAH therapy in specific conditions because, despite  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , mismatch underlies arterial hypoxemia in the majority of chronic respiratory disorders; their side effects on gas exchange may not be identical. Indeed, whereas in COPD PH therapy impairs gas exchange, in IPF it may not have such an undesirable effect.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank F. Burgos, C. Gistau, and M. Simó for invaluable support and collaboration in the studies, and J. Ruiz Manzano for collaboration in recruiting the patients.

#### GRANTS

This study was supported by grants from the Fondo de Investigaciones Sanitarias (no. 00980994), Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, and Societat Catalana de Pneumologia.

AQ: 8

#### DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

AQ: 9

#### REFERENCES

1. **American Thoracic Society.** American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 277–304, 2002.
2. **Agusti AG, Barberà JA.** Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 2. Chronic pulmonary diseases: chronic obstructive pulmonary disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 49: 924–932, 1994.
3. **Agusti AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 97: 268–275, 1990.
5. **Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubert A, Rodríguez-Roisin R.** Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 143: 219–225, 1991.
6. **Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisin R.** Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 347: 436–440, 1996.
7. **Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Rodríguez-Roisin R, Roca J, Barberà JA.** Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 270–278, 2010.
8. **Cardus J, Burgos F, Diaz O, Roca J, Barberà JA, Marrades RM, Rodríguez-Roisin R, Wagner PD.** Increase in pulmonary ventilation-perfusion inequality with age in healthy individuals. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 648–653, 1997.
9. **Collard HR, Anstrom KJ, Schwarz MI, Zisman DA.** Sildenafil improves walk distance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 131: 897–899, 2007.
10. **Corte TJ, Wort SJ, Wells AU.** Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis: a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 26: 7–19, 2009.
11. **Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, Sasano H, Kondo T, Nukiwa T.** Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 1203–1208, 2004.
12. **Gale GE, Torre-Bueno JR, Moon RE, Saltzman HA, Wagner PD.** Ventilation-perfusion inequality in normal humans during exercise at sea level and simulated altitude. *J Appl Physiol* 58: 978–988, 1985.
13. **Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walrmath D, Seeger W, Grimminger F.**



- Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 895–900, 2002.
14. **Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q.** Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 341: 1550–1554, 1993.
  15. **Giaid A, Saleh D.** Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 333: 214–221, 1995.
  16. **Gunther A, Enke B, Markart P, Hammerl P, Morr H, Behr J, Stahler G, Seeger W, Grimminger F, Leconte I, Roux S, Ghofrani HA.** Safety and tolerability of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis: an open label study. *Eur Respir J* 29: 713–719, 2007.
  17. **Hansen JE, Wasserman K.** Pathophysiology of activity limitation in patients with interstitial lung disease. *Chest* 109: 1566–1576, 1996.
  18. **Hlastala MP.** Multiple inert gas elimination technique. *J Appl Physiol* 56: 1–7, 1984.
  19. **Humbert M, Sitbon O, Simonneau G.** Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 351: 1425–1436, 2004.
  - 19a. **(a) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, Anstrom KJ, Collard HR, Flaherty KR, Hunninghake GW.** A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 363: 620–628, 2010.
  20. **Jackson RM, Glassberg MK, Ramos CF, Bejarano PA, Butrous G, Gomez-Marin O.** Sildenafil therapy and exercise tolerance in idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung* 188: 115–123, 2010.
  21. **Katayama Y, Higenbottam TW, az de Aauri MJ, Cremona G, Akamine S, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R.** Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 52: 120–124, 1997.
  22. **King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA, Stahler G, Leconte I, Roux S, Raghu G.** BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 75–81, 2008.
  23. **Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H.** Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 34: 888–894, 2009.
  24. **Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR.** Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 46: 315–321, 1979.
  25. **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* 44: 372–376, 2006.
  26. **Maruyama K, Kobayashi H, Taguchi O, Chikusa H, Muneyuki M.** Higher doses of inhaled nitric oxide might be less effective in improving oxygenation in a patient with interstitial pulmonary fibrosis. *Anesth Analg* 81: 210–211, 1995.
  27. **Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W.** Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 600–607, 1999.
  28. **Roger N, Barberà JA, Farre R, Cobos A, Roca J, Rodriguez-Roisin R.** Effect of nitric oxide inhalation on respiratory system resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 9: 190–195, 1996.
  29. **Ross B, Orleans-Juste P, Giaid A.** Potential role of endothelin-1 in pulmonary fibrosis: from the bench to the clinic. *Am J Respir Cell Mol Biol* 42: 16–20, 2010.
  30. **Ryu JH, Krowka MJ, Pellikka PA, Swanson KL, McGoon MD.** Pulmonary hypertension in patients with interstitial lung diseases. *Mayo Clin Proc* 82: 342–350, 2007.
  31. **Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD.** Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 30: 715–721, 2007.
  32. **Simler NR, Brechley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan JJ.** Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax* 59: 581–585, 2004.
  33. **Wagner PD.** The multiple inert gas elimination technique (MIGET). *Intensive Care Med* 34: 994–1001, 2008.
  34. **Wagner PD, Schaffartzik W, Prediletto R, Knight DR.** Relationship among cardiac output, shunt, and inspired O<sub>2</sub> concentration. *J Appl Physiol* 71: 2191–2197, 1991.
  35. **Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J, Hirth C.** Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 44: 118–127, 1983.
  36. **Wilson JR, Kapoor SC.** Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 265: H171–H175, 1993.
  37. **Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodriguez BE, Sueiro A, Villena V.** [Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases]. *Arch Bronconeumol* 39: 580–600, 2003.
  38. **Yamakami T, Taguchi O, Gabazza EC, Yoshida M, Kobayashi T, Kobayashi H, Yasui H, Ibata H, Adachi Y.** Arterial endothelin-1 level in pulmonary emphysema and interstitial lung disease. Relation with pulmonary hypertension during exercise. *Eur Respir J* 10: 2055–2060, 1997.
  39. **Yung GL, Kriett JM, Jamieson SW, Johnson FW, Newhart J, Kinninger K, Channick RN.** Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis: a bridge to lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 20: 1224–1227, 2001.
  40. **Zoladz JA, Majerczak J, Duda K, Chlopicki S.** Exercise-induced prostacyclin release positively correlates with  $\dot{V}_{O_2 \max}$  in young healthy men. *Physiol Res* 58: 229–238, 2009.

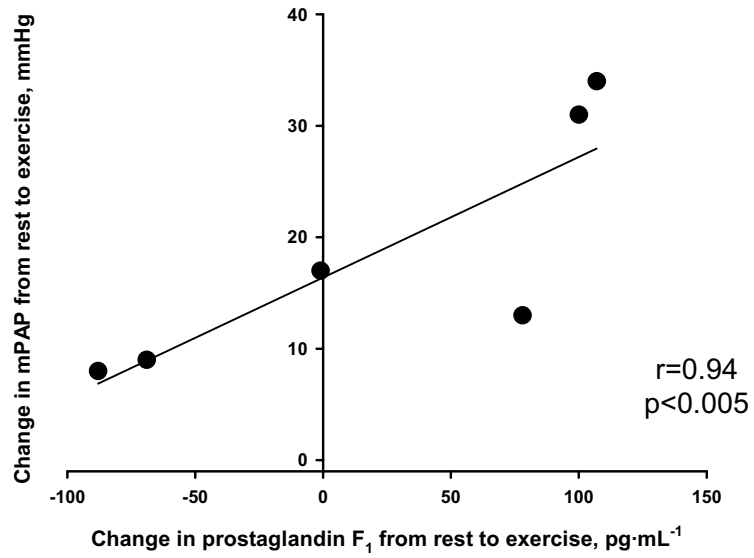
**Manuscript RE: JAP-01104-2010.R1**

**EFFECTS OF INHALED NITRIC OXIDE AT REST AND DURING EXERCISE IN  
IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS**

Isabel Blanco, Jesús Ribas, Antoni Xaubet, Federico P. Gómez, Josep Roca, Robert  
Rodriguez-Roisin and Joan A. Barberà

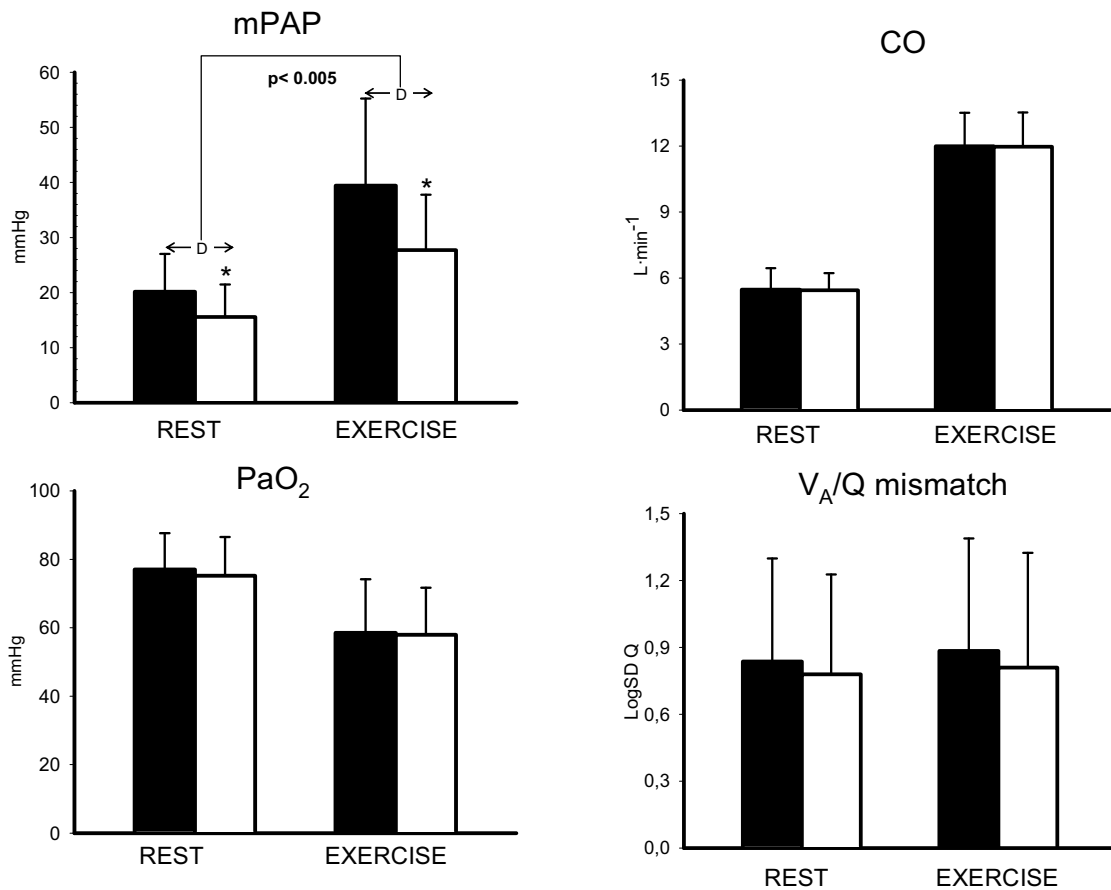
**Supplementary Material**





### Supplementary Figure 1

Relationship between changes induced by exercise on mean pulmonary artery pressure (mPAP) and on plasma levels of prostaglandin F<sub>1 $\alpha$</sub> .



### Supplementary Figure 2

Effects of inhaled NO on pulmonary hemodynamics and gas exchange. Black and white bars denote mean $\pm$ SD values before and after NO, respectively, at rest and during constant-workload exercise, of mean pulmonary artery pressure (mPAP), cardiac output (CO), arterial oxygen partial pressure (PaO<sub>2</sub>) and V<sub>A</sub>/Q inequality (dispersion of blood flow distribution, Log SDQ).

**Segundo estudio:****“Efectos de óxido nítrico en reposo y durante el esfuerzo en la fibrosis pulmonar idiopática”****Antecedentes:**

Los pacientes con FPI generalmente desarrollan hipoxemia e hipertensión pulmonar con el ejercicio. El tono vascular pulmonar está modulado por el equilibrio entre agentes derivados del endotelio con acción vasodilatadora (NO, prostaciclina) y vasoconstrictora (ET-1, tromboxano). El desequilibrio en la liberación de tromboxano B<sub>2</sub> (TMX-B<sub>2</sub>) y 6-ceto-prostaglandina-F1a (PGF-1a) ha sido propuesto como un posible mecanismo implicado en el desarrollo de HP. En qué medida los agentes vasodilatadores derivados del endotelio pueden modificar estos cambios y producir HP durante el esfuerzo es desconocido.

Asimismo, la administración de NO inhalado podría mejorar la hemodinámica pulmonar, aunque su efecto inhibitor sobre la vasoconstricción pulmonar hipóxica podría resultar perjudicial para el intercambio de gases.

Los objetivos del segundo estudio fueron investigar si en los pacientes con FPI el ejercicio induce cambios en los niveles plasmáticos de mediadores de señalización derivados del endotelio, y evaluar los efectos agudos de la inhalación de NO sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases, tanto en reposo como durante el ejercicio.

**Métodos:**

Se evaluaron 7 pacientes con FPI (6 hombres/1 mujer; 57±11 años de edad, con capacidad vital forzada de 60±13% del valor de referencia y capacidad de difusión de CO, de 52±10% del valor de referencia). Los niveles de ET-1, PGF-1a, TMX-B<sub>2</sub> y nitratos se midieron en reposo y durante un ejercicio submáximo. La hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases, incluyendo el estudio de las distribuciones V<sub>A</sub>/Q, se evaluaron respirando aire ambiente y durante la administración de 40 ppm de NO, tanto en reposo como durante el ejercicio submáximo.

Resultados:

La concentración de TMX-B<sub>2</sub> aumentó durante el ejercicio ( $p=0,046$ ), mientras que los niveles de los otros mediadores no variaron. El cambio en las concentraciones de PGF-1a (entre reposo y esfuerzo) se correlacionó con el cambio en el valor de la PAP media ( $r=0,94$ ,  $p < 0,005$ ). En reposo y respirando aire ambiente, los pacientes tenían un valor de PAP media de  $20 \pm 7$  mmHg y durante el ejercicio aumentó hasta  $40 \pm 16$  mmHg. Respecto al intercambio de gases, en reposo los pacientes presentaron moderada hipoxemia ( $PaO_2$ ,  $77 \pm 11$  mmHg), así como un grado moderado de desequilibrio  $V_A/Q$  ( $\log SD Q$ ,  $0,84 \pm 0,46$ ). Durante el ejercicio la  $PaO_2$  disminuyó  $-18 \pm 12$  mmHg y la diferencia entre la  $PaO_2$  predicha en función del desequilibrio  $V_A/Q$  y la medida (Pred-Meas) aumentó marcadamente ( $20 \pm 11$ ;  $p=0,001$ ), indicando que la limitación de la difusión alveolo-arterial de oxígeno justifica la disminución de la oxigenación arterial.

La administración de NO inhalado redujo la PAP media  $-4,6 \pm 2,1$  mmHg en reposo y  $-11,7 \pm 7,1$  mmHg durante el ejercicio ( $p=0,001$  y  $p=0,004$ , respectivamente), sin alterar la oxigenación arterial ni las distribuciones  $V_A/Q$ , en cualquiera de las condiciones del estudio. La limitación de la difusión alveolo-capilar de oxígeno, evaluada mediante la diferencia entre la  $PaO_2$  predicha en el estudio de eliminación de gases inertes y la medida directamente (Pred-Meas  $PaO_2$ ), durante el ejercicio, no se modificó con la administración de NO.

Conclusiones:

En la FPI algunas moléculas de señalización derivadas del endotelio pueden modular el desarrollo de hipertensión pulmonar durante el ejercicio. La administración de NO inhalado reduce la resistencia vascular pulmonar, tanto en reposo como durante el esfuerzo, sin alterar el intercambio de gases.

**Tercer estudio:**

***“Consumo máximo de oxígeno durante la prueba de marcha de seis minutos en la enfermedad intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar”***

Isabel Blanco, Claudio Villaquiran, José Luís Valera, Maria Molina, Antoni Xaubet, Robert Rodriguez-Roisin, Joan Albert Barberà, Josep Roca,

Artículo publicado en Archivos de Bronconeumología

Arch. Bronconeumol. 2010; 46: 122-128







# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

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



## Original

### Consumo máximo de oxígeno durante la prueba de marcha de 6 minutos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar

Isabel Blanco <sup>\*</sup>, <sup>♦</sup>, Claudio Villaquirán <sup>♦</sup>, <sup>♦</sup>, José Luis Valera, María Molina-Molina, Antoni Xaubet, Robert Rodríguez-Roisin, Joan A. Barberà y Josep Roca

Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Centro de Investigaciones Biomédicas en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 7 de julio de 2009

Aceptado el 12 de diciembre de 2009

On-line el 6 de febrero de 2010

##### Palabras clave:

Ejercicio cardiopulmonar

Fibrosis pulmonar idiopática

Consumo de oxígeno

Hipertensión pulmonar

Prueba de marcha de seis minutos

#### RESUMEN

**Introducción:** La prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) es ampliamente utilizada en la evaluación de la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) y en la hipertensión pulmonar (HP). Sin embargo, sus determinantes fisiológicos no han sido bien caracterizados.

**Objetivo:** Evaluar los cambios fisiológicos que ocurren durante la PM6M en la EPID y en la HP y compararlos con la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP).

**Material y métodos:** Se estudiaron 13 pacientes con EPID y 14 con HP mediante PM6M y PECP en cicloergómetro. Durante la PM6M se registraron las variables respiratorias mediante telemetría.

**Resultados:** El consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), la ventilación y la frecuencia cardíaca mostraron una meseta desde el minuto 3 de la PM6M en ambas patologías. El valor de  $VO_2$  no difirió del valor pico en la PECP ( $14 \pm 2$  y  $15 \pm 2$  ml/kg/min, respectivamente, en la EPID;  $16 \pm 6$  y  $16 \pm 6$  ml/kg/min, en la HP). En ambas patologías, disminuyó la saturación arterial de oxígeno, aunque más marcadamente en la EPID ( $-12 \pm 5\%$ ,  $p < 0,01$ ). En la HP, el equivalente ventilatorio de  $CO_2$  ( $V_E/VCO_2$ ) durante la PM6M estaba fuertemente relacionado con la clase funcional (CF) ( $85 \pm 14$  en CF III-IV,  $44 \pm 6$  en CF I-II;  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** En la EPID y en la HP la PM6M se comporta como una prueba de esfuerzo máxima, con valores de  $VO_2$  similares a la PECP, poniendo de manifiesto limitación de la capacidad de transporte de oxígeno. La monitorización mediante telemetría durante la PM6M puede ser útil para la evaluación clínica de los pacientes con EPID o con HP.

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

### Peak Oxygen Uptake During the Six-minute Walk Test in Diffuse Interstitial Lung Disease and Pulmonary Hypertension

#### ABSTRACT

##### Keywords:

Cardiopulmonary exercise

Idiopathic pulmonary fibrosis

Oxygen consumption

Pulmonary hypertension

Six-minute walk test

**Introduction:** The six-minute walk test (6MWT) is widely used in evaluating diffuse interstitial lung disease (ILD) and pulmonary hypertension (PH). However, their physiological determining factors have not been well defined.

**Objective:** To evaluate the physiological changes that occur in ILD and PH during the 6MWT, and compare them with the cardiopulmonary exercise test (CPET).

**Material and methods:** Thirteen patients with ILD and 14 with PH were studied using the 6MWT and CPET on an ergometer cycle. The respiratory variables were recorded by means of telemetry during the 6MWT.

**Results:** Oxygen consumption ( $VO_2$ ), respiratory and heart rate reached a plateau from minute 3 of the 6MWT in both diseases. The  $VO_2$  did not differ from the peak value in the CPET ( $14 \pm 2$  and  $15 \pm 2$  ml/kg/min, respectively, in ILD;  $16 \pm 6$  and  $16 \pm 6$  ml/kg/min, in PH). The arterial oxygen saturation decreased in both diseases, although it was more marked in ILD ( $-12 \pm 5\%$ ,  $p < 0,01$ ). The ventilatory equivalent for  $CO_2$  ( $V_E/VCO_2$ ) in PH during the 6MWT was strongly associated with functional class (FC) ( $85 \pm 14$  in FC III-IV,  $44 \pm 6$  in FC I-II;  $p < 0,001$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [isabeldoctora@yahoo.es](mailto:isabeldoctora@yahoo.es) (I. Blanco).

♦ Isabel Blanco es la beneficiaria de una beca de formación para la investigación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR, 2006)

♦♦ Claudio Villaquirán es el beneficiario de una beca conjunta para la investigación otorgada por la SEPAR y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT, 2005)

**Conclusions:** The 6MWT in ILD and PH behaves like a maximal effort test, with similar  $\text{VO}_2$  to the CPET, demonstrating a limit in oxygen transport capacity. Monitoring using telemetry during the 6MWT may be useful for the clinical evaluation of patients with ILD or PH.

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

## Introducción

La evaluación de la capacidad aeróbica proporciona importante información sobre el diagnóstico y el pronóstico de muchas enfermedades respiratorias<sup>1,2</sup>. En consecuencia, los protocolos de ejercicio sencillos, como la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), se están utilizando con mayor frecuencia en el escenario clínico para monitorizar la progresión de la enfermedad y evaluar los efectos de las intervenciones terapéuticas<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en su aplicación rutinaria, la PM6M no informa de las variables fisiológicas que explican la limitación funcional al esfuerzo. Los continuos avances tecnológicos potencian la solidez de las mediciones telemétricas del consumo de  $\text{O}_2$  ( $\text{VO}_2$ ) y la producción de  $\text{CO}_2$  ( $\text{VCO}_2$ ) que pueden incrementar sustancialmente el potencial de la PM6M en la evaluación de pacientes con trastornos cardiopulmonares crónicos. En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), la PM6M ha demostrado recientemente ser un factor predictivo de mortalidad con una gran influencia en el proceso de toma de decisiones para el trasplante pulmonar<sup>5,6</sup>. En consecuencia, es altamente recomendable la inclusión de la PM6M en el seguimiento de estos pacientes<sup>7</sup>. En la hipertensión pulmonar (HP), la PM6M se está utilizando de forma sistemática como variable principal en la mayoría de ensayos clínicos que evalúan nuevos tratamientos<sup>8-10</sup>. Sin embargo, la evaluación del esfuerzo mediante la PM6M incorporando la medición de las variables fisiológicas tales como  $\text{VO}_2$ , ventilación ( $\text{V}_E$ ),  $\text{VCO}_2$ ... puede mejorar la comprensión de las respuestas al ejercicio durante la misma en la HP<sup>11,12</sup>.

Los mecanismos responsables de la limitación de la tolerancia al ejercicio en la EPID<sup>13-15</sup> y en la HP<sup>4</sup> se han detallado y correlacionado con la evolución y el pronóstico de dichas enfermedades. Recientemente, Deboeck et al<sup>16</sup> han publicado la existencia de una meseta en la curva del consumo de oxígeno durante la PM6M en pacientes con HP similar a la que se observó en pacientes con EPOC<sup>17,18</sup>, con valores cercanos a los observados en la prueba de ejercicio cardiopulmonar incremental (PECP). Hasta la fecha no hay información disponible sobre el comportamiento de las variables de esfuerzo en la EPID durante la prueba de marcha. Posiblemente, al igual que en la HP<sup>16</sup>, en la EPID, la PM6M puede generar un consumo de oxígeno cercano al consumo de oxígeno máximo limitado por síntomas.

Este estudio tiene como objetivo describir el curso de las respuestas fisiológicas durante la PM6M en pacientes con enfermedad parenquimatosa pulmonar o con enfermedad vascular pulmonar. En el mismo hemos comparado los resultados obtenidos durante la PM6M con los obtenidos durante la PECP en cicloergómetro. A la vista de los resultados de estudios previos<sup>16</sup>, consideramos que en los pacientes con EPID, la PM6M puede generar una demanda metabólica superior a la capacidad de transporte de oxígeno, a diferencia de lo que ocurre en sujetos sanos y en la EPOC.

La utilidad clínica del estudio es aumentar nuestro conocimiento de las respuestas en la PM6M en estas dos condiciones para comprender mejor los factores limitantes del ejercicio en las patologías parenquimatosas y vasculares del pulmón.

## Pacientes y métodos

### Sujetos

En este estudio se incluyeron un total de 27 pacientes, 13 de ellos (10 hombres/3 mujeres) con diagnóstico de EPID y los 14 restantes

(8 hombres/6 mujeres) con diagnóstico de HP efectuado mediante estudio hemodinámico pulmonar. Las características de ambos grupos se describen en la tabla 1.

El diagnóstico de EPID se estableció de acuerdo con el documento de consenso de la ATS y la ERS<sup>19</sup>. En 12 casos el diagnóstico fue de fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y el restante fue una sarcoidosis con infiltrados pulmonares. El diagnóstico histológico de neumonía intersticial usual (NIU) se obtuvo en 10 pacientes (77%). En todos los pacientes con EPID, se realizó una ecocardiografía en el momento del diagnóstico, que descartó la existencia de HP y otros signos de disfunción ventricular derecha tales como la dilatación de cavidades derechas y/o el movimiento paradójico del septo interventricular.

La HP se definió como presión arterial pulmonar media  $\geq 25$  mmHg en reposo y presión de oclusión pulmonar 15 mmHg. Los diagnósticos subyacentes en los pacientes con HP fueron: hipertensión arterial pulmonar idiopática (n=5), asociada al VIH (n=4), hipertensión porto-pulmonar (n=3) y enfermedad pulmonar tromboembólica crónica (n=2).

La caracterización de los pacientes para el estudio incluyó: 1. Historia clínica y examen físico; 2. Pruebas de la función pulmonar y; 3. Mediciones diagnósticas llevadas a cabo para apoyar el diagnóstico. Los pacientes portadores de oxigenoterapia continua domiciliaria 24 h al día se excluyeron del estudio. El Comité Ético a del Hospital Clínic, de la Universidad de Barcelona, aprobó el estudio y los pacientes firmaron sus respectivos consentimientos informados.

### Diseño del estudio

Los sujetos realizaron dos protocolos de ejercicio en el mismo día, una PECP y una PM6M, con una diferencia mínima entre ambas pruebas de 1 hora para asegurar el retorno a las

**Tabla 1**  
Características antropométricas y funcionales de la población

	EPID Media $\pm$ SD	HP Media $\pm$ SD
Sexo (M/F)	10/3	8/6
Edad, años	63 $\pm$ 9	42 $\pm$ 15
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27 $\pm$ 4	22 $\pm$ 3
FVC, l	2,86 $\pm$ 0,71	3,78 $\pm$ 0,82
FVC, % ref.	73 $\pm$ 22	92 $\pm$ 15
FEV <sub>1</sub> /FVC, %	84 $\pm$ 6	79 $\pm$ 8
TLC, % ref.	70 $\pm$ 18	98 $\pm$ 15
DLco, % ref.	47 $\pm$ 18	61 $\pm$ 14
PaO <sub>2</sub> , mmHg	83 $\pm$ 15	92 $\pm$ 13
PaCO <sub>2</sub> , mmHg	39 $\pm$ 3	33 $\pm$ 4
AaPO <sub>2</sub> , mmHg	20 $\pm$ 10	23 $\pm$ 14
PAP, mmHg		49 $\pm$ 11
IC, L min <sup>-1</sup> m <sup>2</sup>		2,38 $\pm$ 0,72
RVP, din s cm <sup>-5</sup>		999 $\pm$ 345

AaPO<sub>2</sub>: gradiente alveolo-arterial de oxígeno en reposo; DLco: capacidad de difusión del monóxido de carbono; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV<sub>1</sub>/FVC: cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo y capacidad vital forzada expresada como porcentaje absoluto; FVC: capacidad vital forzada; HP: hipertensión pulmonar; IC: índice cardíaco; IMC: índice de masa corporal; PaCO<sub>2</sub>: presión parcial de dióxido de carbono en sangre arterial; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno en sangre arterial; PAP: presión arterial pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar; TLC: capacidad pulmonar total.

Los datos se presentan como media  $\pm$  SD (desviación estándar).

condiciones basales antes de iniciar el segundo protocolo de ejercicio. El orden de los dos protocolos de ejercicio (PECP y PM6M) fue aleatorizado.

**Función pulmonar en reposo.** Todos los pacientes realizaron determinaciones de espirometría forzada, volúmenes pulmonares por pletismografía, y capacidad de difusión de monóxido de carbono ( $DL_{CO}$ ) (Jaeger, MasterScreen; Würzburg, Germany)<sup>20,21</sup>. En todos ellos se analizó en una muestra de sangre arterial, la presión parcial de oxígeno ( $PaO_2$ ), la presión de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ), el pH y el lactato en sangre (Ciba Corning 800, USA).

**Ecocardiografía.** Los pacientes diagnosticados de EPID se sometieron a una prueba de cribaje mediante ecocardiografía transtorácica Doppler color-flow (ACUSON, Sequoia C256, Siemens, CA, USA) para excluir la existencia de HP. Todos los pacientes con HP tenían una ecocardiografía de sospecha de HP con presión arterial pulmonar sistólica mayor de 40 mmHg.

**Hemodinámica pulmonar.** El cateterismo cardiaco derecho se practicó solo en pacientes con sospecha de HP y previo a la inclusión en el estudio. Las mediciones hemodinámicas se realizaron solo en reposo<sup>22</sup>.

**PM6M.** Se realizó la PM6M<sup>23</sup> con registro simultáneo de frecuencia cardiaca (FC),  $V_E$ ,  $VO_2$ ,  $VCO_2$ , cociente respiratorio (RER), relación entre ventilación minuto y  $VCO_2$  ( $V_E/VCO_2$ ) y relación entre ventilación minuto y consumo de  $O_2$  ( $V_E/VO_2$ ), mediante la utilización de un sistema telemétrico portátil (K4b<sup>2</sup>; Cosmed; Pavona di Albano, Italia). El valor de las variables fisiológicas durante la PM6M corresponde al promedio de los últimos 30 segundos de cada minuto. Se tomaron muestras de sangre arterial en reposo al final de la prueba utilizando un catéter arterial para el análisis de los gases respiratorios ( $PaO_2$  y  $PaCO_2$ ) y el ácido láctico. También se midió la saturación de oxígeno por pulsioximetría ( $SpO_2$ ) durante ambos protocolos de ejercicio (PulsoX-31, Minolta, Japan). En la PM6M, la extracción de la muestra de sangre arterial para efectuar la medición gasométrica se realizó de forma inmediata al finalizar la prueba. Todos los pacientes habían realizado anteriormente la PM6M como parte de su seguimiento rutinario.

**Prueba de ejercicio cardiopulmonar.** Se realizó la prueba de ejercicio incremental en bicicleta en todos los pacientes<sup>24</sup>, con el cálculo *respiración a respiración* de las variables descritas en la PM6M con el mismo sistema telemétrico portátil. Se utilizó un cicloergómetro controlado electrónicamente (CardiO2 cycle Medical Graphics Corporation, St. Paul, Mn, USA). El valor de las variables fisiológicas durante la PECP corresponde al promedio de intervalos de 15 segundos. Se tomaron muestras de sangre arterial en reposo (al inicio), al minuto y cada 3 minutos durante la prueba para medir los gases respiratorios y los niveles de lactato.

#### Análisis de los datos

Los resultados en el texto están expresados como media  $\pm$  desviación estándar (SD). Las comparaciones entre los protocolos de ejercicio (PM6M y PECP) se hicieron mediante una t-Student pareada. Además, se comparó el  $VO_2$  pico en la PECP y durante los 3 últimos minutos de la PM6M mediante el análisis de Bland & Altman. La significación estadística se fijó para valores de  $p < 0,05$  en todos los casos.

## Resultados

### Características en reposo

Las características antropométricas y funcionales de los pacientes con EPID y con HP se muestran por separado en la tabla 1. En reposo, los pacientes con HP presentaban HP severa,

con índice cardíaco bajo y aumento de la resistencia vascular pulmonar, de severa intensidad de (tabla 1). Diez de los 14 pacientes con HP estaban en clase funcional (CF) I-II de la escala de la World Health Organisation-New York Heart Association (WHO-NYHA)<sup>25</sup> y los 4 restantes estaban en CF III-IV. Los dos grupos de pacientes diagnosticados de EPID y de HP presentaban una reducción similar de la capacidad aeróbica, como se muestra en la tabla 2. En la PECP, la carga máxima alcanzada representó el 44% (hombres) y el 56% (mujeres) de los valores de referencia<sup>26</sup> en los pacientes con EPID, y el 46% y el 59%, respectivamente, en los casos de HP. En la PM6M, la distancia final recorrida representó el 62% y el 67% de los valores de referencia<sup>27</sup> para hombres y mujeres, respectivamente, en la EPID, y el 64% y 68% en la HP.

### Enfermedad pulmonar intersticial difusa

El  $VO_2$ , la  $V_E$  y la FC presentaron una meseta en las respectivas curvas en relación al tiempo durante los últimos 3 minutos de la PM6M (fig. 1, paneles izquierdos). La  $SpO_2$  disminuyó marcadamente durante la marcha, desde un valor medio en reposo de  $95 \pm 2\%$  hasta  $84 \pm 10\%$ , al final de la prueba ( $\Delta SpO_2 -12 \pm 5\%$ ) ( $p < 0,01$ ). El valor de  $PaO_2$  durante la PM6M cayó hasta  $64 \pm 19$  mmHg ( $p=0,001$ ), sin cambios en la  $PaCO_2$  comparado con el valor en reposo. Durante el ejercicio, el cociente  $V_E/VCO_2$  mostró una tendencia decreciente en la PM6M (fig. 2). Sin embargo, los valores alcanzados al final de la prueba

**Tabla 2**

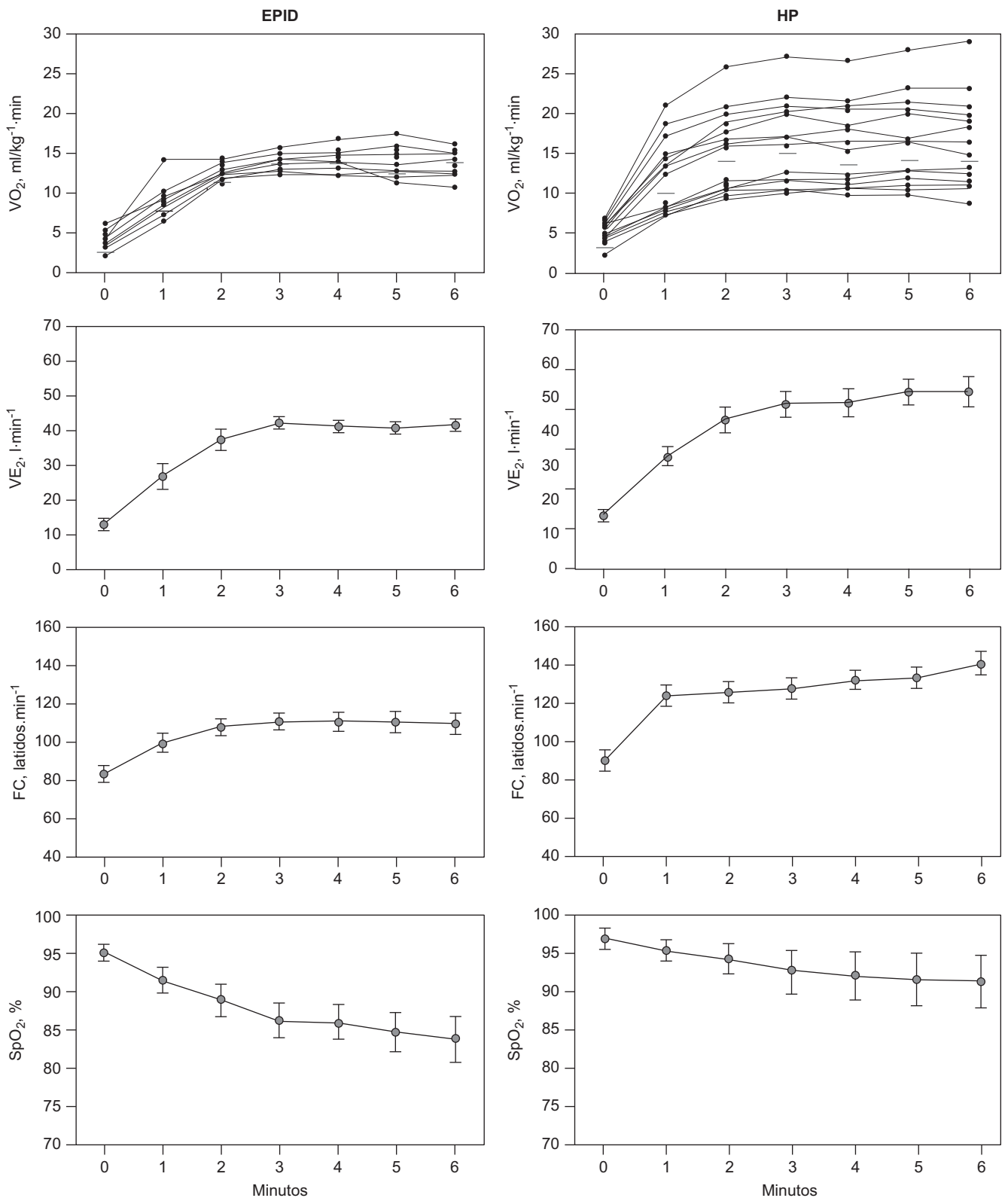
Respuestas fisiológicas durante la prueba de marcha de 6 minutos y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar en la enfermedad pulmonar intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar

	EPID Media $\pm$ SD	HP Media $\pm$ SD
Carga, watts		
PECP	63 $\pm$ 15	78 $\pm$ 24
Distancia, m		
PM6M	451 $\pm$ 80	542 $\pm$ 100
$VO_2$ , ml/kg/min		
PM6M	14 $\pm$ 2	16 $\pm$ 6
PECP	15 $\pm$ 2	16 $\pm$ 2
RER		
PM6M	0,94 $\pm$ 0,11	1,00 $\pm$ 0,12
PECP	1,02 $\pm$ 0,07*	1,17 $\pm$ 0,08*
$V_E$ , l/min		
PM6M	46,4 $\pm$ 15,1	52,2 $\pm$ 15,2
PECP	53,8 $\pm$ 14,6*	68,8 $\pm$ 21,2*
FC, latidos/min		
PM6M	112 $\pm$ 19	142 $\pm$ 24
PECP	125 $\pm$ 20*	146 $\pm$ 23
Pulso $O_2$ , ml		
PM6M	9,5 $\pm$ 1,3	6,8 $\pm$ 1,9
PECP	9,6 $\pm$ 1,6	7,2 $\pm$ 1,5
[La]art, mmol/l		
PM6M	2,82 $\pm$ 1,46	4,56 $\pm$ 2,43
PECP	4,73 $\pm$ 1,38*	7,14 $\pm$ 2,29*

EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; FC: frecuencia cardiaca; HP: hipertensión pulmonar; [La]art: lactato en sangre arterial; PECP: prueba de esfuerzo cardiopulmonar; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; Pulso  $O_2$ : pulso de oxígeno; RER: Cociente respiratorio;  $V_E$ : ventilación por minuto;  $VO_2$ : Consumo de oxígeno.

Los datos se presentan como media  $\pm$  SD (desviación estándar). Los valores registrados en la PM6M corresponden al valor promedio de los últimos 30 segundos de la prueba. En la PECP los valores representados corresponden al ejercicio máximo.

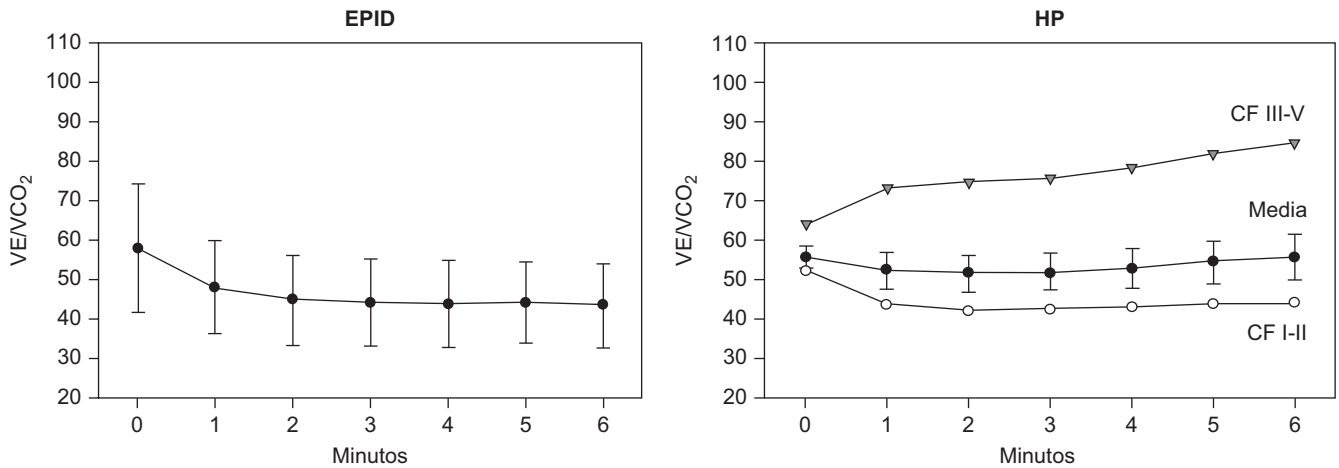
\*  $p < 0,05$  comparado con la PM6M.



**Figura 1.** Respuesta cardiopulmonar durante la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) en la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), paneles izquierdos, y en la hipertensión pulmonar (HP), paneles derechos. Los resultados se expresan como media  $\pm$  desviación estándar para todas las variables. En el caso de los valores de consumo de oxígeno (VO<sub>2</sub>) se muestran las respuestas individuales.

( $43 \pm 11$ ) fueron significativamente más altos que los valores de referencia para esta variable en el umbral anaeróbico ( $29 \pm 4$ ) ( $p < 0,05$ )<sup>28-30</sup>. El VO<sub>2</sub> alcanzado durante los últimos 3 minutos en

la PM6M ( $14 \pm 2$  ml/kg/min) se acercó al valor máximo de VO<sub>2</sub> en el cicloergómetro ( $15 \pm 2$  ml/kg/min) (tabla 2). El umbral láctico durante la PECP se identificó en el  $34 \pm 9\%$  del VO<sub>2</sub> máximo



**Figura 2.** Equivalente ventilatorio de CO<sub>2</sub> en la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), panel izquierdo, y en la hipertensión pulmonar (HP), panel derecho. Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. En la HP, los resultados también se expresan agrupados por CF (CF: I-II y III-IV).

previsto. Como era de esperar, la V<sub>E</sub>, el RER y los niveles de lactato arterial fueron claramente más bajos durante la PM6M que los alcanzados durante la PECP ( $p < 0,05$ ). A pesar de que no hubo diferencias en la SpO<sub>2</sub> inicial entre la PM6M y la PECP, esta variable fue significativamente más baja al final de la PM6M ( $84 \pm 10\%$  versus  $88 \pm 8\%$ ) ( $p < 0,005$ ). En la PECP, la incapacidad del pulmón para realizar el intercambio de gases se puso de manifiesto por el significativo aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno (AaPO<sub>2</sub>), que alcanzó una diferencia máxima al final del ejercicio ( $\Delta$ AaPO<sub>2</sub>  $23 \pm 11$  mmHg) ( $p < 0,001$ ).

#### Hipertensión pulmonar

Las curvas del VO<sub>2</sub> y V<sub>E</sub> en función del tiempo también alcanzaron una meseta durante la PM6M en pacientes con HP, pero no la FC (fig. 1, paneles derechos). No se observaron diferencias en el VO<sub>2</sub> entre la PM6M ( $16 \pm 6$  ml/kg/min) y la PECP ( $16 \pm 6$  ml/kg/min). El umbral láctico durante la PECP se identificó al  $34 \pm 13\%$  del VO<sub>2</sub> máximo previsto. La PaO<sub>2</sub> durante la PM6M cayó moderadamente hasta  $80 \pm 20$  mmHg ( $p < 0,05$ ) con un descenso significativo de la PaCO<sub>2</sub> hasta  $31 \pm 5$  mmHg ( $p < 0,05$ ), respecto a la situación de reposo. El cociente respiratorio y los niveles de lactato en sangre durante la PM6M fueron también significativamente más bajos que en la PECP ( $p < 0,01$ ). Estos pacientes también presentaron un aumento significativo del AaPO<sub>2</sub> durante la PECP ( $\Delta$ AaPO<sub>2</sub>  $14 \pm 15$  mmHg) ( $p < 0,05$ ). El descenso en la SpO<sub>2</sub> durante el ejercicio fue menor durante la PECP (desde  $98 \pm 1\%$  hasta  $95 \pm 3\%$ ,  $\Delta$ SpO<sub>2</sub>  $-3 \pm 3\%$ ) que durante la PM6M ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>  $-5 \pm 3\%$ ) ( $p < 0,05$ ).

Como se muestra en la figura 2 (panel derecho), los valores de la relación V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> en los pacientes con HP fueron marcadamente superiores a los valores de referencia en el umbral anaeróbico durante la PECP<sup>28-30</sup>. El aumento de la relación V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> fue mayor en los pacientes en CF III-IV ( $85 \pm 14$ ), que en aquellos en CF I-II ( $44 \pm 6$ ) ( $p < 0,01$ ). Además, la relación V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> mostró una correlación negativa significativa con el índice cardiaco ( $r = -0,65$ ) ( $p < 0,05$ ).

#### Comparaciones entre EPID e HP en las pruebas de esfuerzo

Las respuestas individuales de VO<sub>2</sub> durante la PM6M fueron más heterogéneas en la HP que en el grupo de pacientes con EPID (fig. 1). La V<sub>E</sub> fue más baja en la EPID ( $44 \pm 13$  l/min) que en los pacientes con HP ( $52 \pm 15$  l/min). La frecuencia cardiaca también alcanzó valores más altos en los pacientes con HP respecto a los

pacientes con EPID. A pesar de que la oxigenación arterial en reposo fue similar en los dos grupos de pacientes con EPID e HP, la caída de la SpO<sub>2</sub> al final de la PM6M fue significativamente menor en los pacientes con HP ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>  $-5 \pm 3\%$ ,  $p < 0,001$ ) que en el grupo con EPID ( $\Delta$ SpO<sub>2</sub>  $-12 \pm 5\%$ ).

#### Discusión

El presente estudio demuestra que la PM6M generó una capacidad aeróbica máxima en los dos grupos de pacientes, con EPID y con HP. Esta afirmación se basa en dos observaciones principales; en primer lugar, existe una clara limitación de la capacidad de transporte de oxígeno evaluada por la desaturación de la oxihemoglobina arterial inducida por el ejercicio (fig. 1). Segundo, y no menos importante, los valores de VO<sub>2</sub> al final de los dos protocolos de ejercicio fueron similares (tabla 2), a pesar de que las cargas de trabajo generadas por los 2 protocolos de ejercicio seguramente fueron diferentes<sup>1</sup>. La limitación de la capacidad de transporte de oxígeno observada en ambas patologías (EPID y HP) indica que los factores pulmonares y no pulmonares que determinan la oxigenación arterial son incapaces de satisfacer la demanda de oxígeno del músculo durante el ejercicio.

Las respuestas de VO<sub>2</sub> descritas en el presente estudio representan una aportación nueva en los pacientes con EPID, mientras que la información obtenida en la HP es coherente con la información publicada por Deboeck et al<sup>16</sup>. Los resultados en la EPID y la HP en nuestro grupo de sujetos muestran una importante diferencia con los resultados observados en los pacientes con EPOC<sup>18</sup> en los que la PM6M se comporta de forma consistente como un ejercicio submáximo de alta intensidad. Del mismo modo, se observó una asociación aceptable entre el VO<sub>2</sub> máximo y el VO<sub>2</sub> al final de la PM6M, evaluada mediante el análisis de Bland & Altman.

En las dos enfermedades estudiadas, las diferencias en las respuestas fisiológicas entre los dos protocolos de ejercicio (tabla 2) fueron similares a los que ya se han publicado en la literatura médica en otras patologías<sup>29</sup>. La consistencia interna de nuestras observaciones supone una contribución relevante para replantear el uso clínico de la PM6M en estos las dos enfermedades estudiadas. Parece razonable asumir que la realización durante la PM6M del tipo de mediciones fisiológicas efectuadas en este estudio pueda mejorar el proceso de toma de decisiones tanto en la EPID como en la HP.

### Pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa

En la EPID, las alteraciones producidas a nivel del intercambio de gases durante el ejercicio constituyen un factor pronóstico a tener en cuenta para monitorizar el progreso de la enfermedad y modular las intervenciones terapéuticas<sup>5,6,15,31</sup>. El presente estudio indica que la PM6M mostró, de una forma sistemática, una mayor señal de ineficacia en el intercambio de gases que el ejercicio cardiopulmonar incremental. Tanto el aumento del AaPO<sub>2</sub> inducido por el ejercicio como la caída en la SpO<sub>2</sub> fueron más pronunciados durante la PM6M que durante la PECP, lo que podría explicarse parcialmente por el hecho de que durante la PM6M se ejercita más masa muscular. Está aceptado que la limitación del ejercicio en los pacientes con EPID se explica por la alteración en la oxigenación arterial<sup>14</sup>. Los mecanismos pulmonares principales que causan la hipoxia arterial en la EPID son el desequilibrio entre las relaciones de ventilación-perfusión (V<sub>A</sub>/Q) y la limitación de la difusión de oxígeno de los alveolos a los capilares<sup>13</sup>. Durante el ejercicio persiste el desequilibrio de las relaciones V<sub>A</sub>/Q, empeora la difusión del oxígeno y disminuye la presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta. Todos estos factores juntos explican la caída de la PaO<sub>2</sub>, inducida por el ejercicio, observada en pacientes con EPID que, como se ha comentado anteriormente, constituye un marcador de mal pronóstico de la enfermedad.

### Pacientes con hipertensión pulmonar

La respuesta al ejercicio de los pacientes con HP indica una limitación cardiovascular debida a un incremento de la poscarga del ventrículo derecho que juega un papel importante a la hora de modular la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad vascular pulmonar. En estos pacientes, también juega un papel importante la existencia de un desequilibrio de las relaciones de V<sub>A</sub>/Q; sin embargo, en este caso, el impacto sobre la oxigenación arterial está amplificado por una menor presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta causada por una reducción del gasto cardiaco, que se acentúa durante el ejercicio con el aumento de la demanda de oxígeno<sup>32</sup>. Cabe destacar también que el cociente V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> durante el ejercicio fue anormalmente elevado en la HP que en los pacientes con EPID. Además, los pacientes con HP presentaron una correlación negativa significativa entre dicho cociente y el índice cardiaco, coherente con los mecanismos fisiológicos. Del mismo modo, los pacientes con HP más severa (CF III-IV) presentaron valores del cociente V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> marcadamente más altos que aquellos con limitación leve- moderada (CF I-II). Un estudio retrospectivo reciente publicado por Hoepfer et al<sup>33</sup> revela que tanto la distancia recorrida en la PM6M, la presión en la aurícula derecha como la existencia de una PaCO<sub>2</sub> baja, en reposo y durante el esfuerzo son factores de predicción independientes de supervivencia en los pacientes con HP. Nuestros resultados sugieren que el cociente V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub> durante la PM6M podría constituir una medida indirecta, útil y no invasiva del gasto cardiaco y, en consecuencia, podría constituir un marcador práctico y eficaz para la monitorización clínica de estos pacientes. Se necesitan más estudios para confirmar si la mejoría clínica y el incremento de la distancia recorrida en la PM6M observado con los nuevos tratamientos<sup>8,34</sup> está acompañado por un incremento del VO<sub>2</sub> junto con una caída del cociente V<sub>E</sub>/VCO<sub>2</sub>.

A pesar de que las dos patologías muestran una alteración similar a nivel pulmonar como intercambiador de oxígeno evaluado mediante la diferencia del AaPO<sub>2</sub>, la caída de la oxigenación arterial durante la PM6M es más acentuada en la EPID que en la HP (fig. 1). En la EPID se justifica por el hecho de que la PaO<sub>2</sub> durante el ejercicio está próxima al tramo más

pronunciado de la curva de saturación de la oxihemoglobina, sin que se acompañe de cambios en la PaCO<sub>2</sub> al pasar de reposo a ejercicio; en cambio, en los pacientes con HP se produjo una marcada caída de la PaCO<sub>2</sub> durante el ejercicio que mantuvo la oxigenación arterial en la porción plana de la curva de saturación de la oxihemoglobina y previno parcialmente una caída de la SpO<sub>2</sub> inducida por el ejercicio.

### Limitaciones del estudio

Reconocemos que nuestro estudio presenta algunas limitaciones que condicionan la generalización de los resultados. En primer lugar, se evalúa una cohorte retrospectiva, ello puede introducir limitaciones en el análisis de los datos recolectados en el momento de la realización de las pruebas. Segundo, se estudian 2 grupos relativamente reducidos de pacientes heterogéneos con las consiguientes limitaciones de las comparaciones efectuadas y de la generalización de los resultados. Sin embargo el propósito principal del estudio es la descripción de variables fisiológicas en los 2 grupos de pacientes. En el primero de los cuales (EPID), las respuestas fisiológicas durante la PM6M no estaban descritas. En el segundo grupo de pacientes (HP) se comparó una cohorte propia con los resultados descritos por Deboeck et al<sup>16</sup>, confirmando los hallazgos de estos autores. En tercer lugar, la realización de los 2 protocolos de esfuerzo durante el mismo día puede influenciar el desarrollo del segundo. Sin embargo, por diseño la realización del segundo protocolo de ejercicio se retrasó hasta que los parámetros fisiológicos retornaron a los valores basales. Además, se aleatorizó el orden de los 2 protocolos de ejercicio con lo que este potencial problema tiene una influencia negligible en los resultados finales y no altera las conclusiones de la investigación.

### Implicaciones clínicas

Nuestro estudio destaca el potencial de extender las mediciones fisiológicas durante la PM6M para la monitorización de los pacientes con EPID y HP en la práctica clínica. La limitación de la capacidad aeróbica durante la PM6M en los dos trastornos es claramente el resultado de diferentes mecanismos fisiológicos. En los pacientes con EPID, la caída de la SpO<sub>2</sub> inducida por el ejercicio parece jugar un papel decisivo que limita el comportamiento mientras que el incremento de la poscarga del ventrículo derecho constituye el mecanismo que conduce a la limitación del ejercicio en los pacientes con HP. A pesar de que las actuales investigaciones se realizaron en un grupo de estudio bastante reducido, las características de los resultados apoyan firmemente la relevancia clínica de los mismos. La aplicabilidad clínica de la PM6M y su idoneidad para el control longitudinal tanto de la evolución de la enfermedad como de los efectos de las intervenciones terapéuticas da una gran relevancia clínica al presente estudio.

Los continuos avances en las tecnologías móviles facilitan mediciones remotas de las variables fisiológicas durante la marcha y las actividades de la vida cotidiana lo que abre nuevos caminos para la evaluación clínica de los pacientes, tanto en lo que respecta a terapias innovadoras como a su seguimiento. Sin embargo, somos conscientes de que el impacto clínico de las actuales observaciones necesitará posteriores ensayos prospectivos.

### Financiación

Financiado por la *Fundació Catalana de Pneumologia* (FUCAP 2005), el *Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de*

Catalunya (2005-SGR-00822); y el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 061510 y FIS PI060064, FIS-IDIBAPS CM05/00118).

## Bibliografía

- Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, et al. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation*. 2000;102:1591-7.
- Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J*. 2007;29:185-209.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:487-92.
- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001;104:429-35.
- Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:803-9.
- Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, D'Ovidio F, Sonett JR, Kawut SM. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:659-64.
- Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodríguez BE, et al. Diagnosis and treatment of diffuse interstitial lung diseases. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:580-600.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2005;353:2148-57.
- Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347:896-903.
- Sitbon O, Humbert M, Nunes H, Parent F, Garcia G, Herve P, et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:780-8.
- Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-min walk test (6MW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascul Pharmacol*. 2005;43:36-9.
- Rich S. The current treatment of pulmonary arterial hypertension: time to redefine success. *Chest*. 2006;130:1198-202.
- Agusti AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:219-25.
- Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:994-1001.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1084-90.
- Deboeck G, Niset G, Vachiery JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:667-72.
- Casas A, Vilaro J, Rabinovich R, Mayer A, Barberá JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest*. 2005;128:55-61.
- Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, Rodríguez-Roisin R, et al. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;20:564-9.
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-4.
- Roca J, Burgos F, Sunyer J, Saez M, Chinn S, Anto JM, et al. Group of the European Community Respiratory Health Survey. Reference values for forced spirometry. *Eur Respir J*. 1998;11:1354-62.
- Roca J, Burgos F, Barberá JA, Sunyer J, Rodríguez-Roisin R, Castellsague J, et al. Prediction equations for plethysmographic lung volumes. *Respir Med*. 1998;92:454-60.
- Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20:1314-31.
- ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: 111-7.
- [Cardiopulmonary exercise tests] *Arch Bronconeumol* 2001;37: 247-8.
- Rich S. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization. 1998.
- Jones NL, Makrides L, Hitchcock C, Chypchar T, McCartney N. Normal standards for an incremental progressive cycle ergometer test. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131:700-8.
- Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J*. 1999;14:270-4.
- Neder JA, Nery LE, Peres C, Whipp BJ. Reference values for dynamic responses to incremental cycle ergometry in males and females aged 20 to 80. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1481-6.
- Palange P, Forte S, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol*. 2000;88:1715-20.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. Pennsylvania, USA, 1994.
- Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2005;25:96-103.
- Dantzker DR, D'Alonzo GE. Pulmonary gas exchange and exercise performance in pulmonary hypertension. *Chest*. 1985;88:2555-75.
- Hoepfer MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29:944-50.
- Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2001;358:1119-23.





**Tercer estudio:****“Consumo máximo de oxígeno durante la prueba de marcha de seis minutos en la enfermedad pulmonar intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar”****Antecedentes:**

La limitación de la tolerancia al ejercicio es una de las manifestaciones clínicas más características en las enfermedades respiratorias crónicas. En estudios de los determinantes fisiológicos de la respuesta al ejercicio valorada en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) se ha observado una disminución en la tolerancia a la carga de trabajo, en el consumo pico de oxígeno, el pulso oxígeno, la relación entre ventilación minuto y producción de CO<sub>2</sub> y la saturación de oxígeno. La PM6M es un examen simple, reproducible y de bajo coste que ha sido ampliamente utilizado en la evaluación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas, como la FPI y en la HP. Sin embargo, en su aplicación rutinaria, la PM6M no informa de las variables fisiológicas que explican la limitación funcional al esfuerzo y sus determinantes fisiológicos no han sido bien caracterizados. El objetivo del estudio fue evaluar los cambios fisiológicos que ocurren durante la PM6M en la FPI y en la HP, y compararlos con la PECP.

**Métodos:**

Se estudiaron un total de 27 pacientes, 13 de ellos (10 hombres/3 mujeres) con diagnóstico de EPID y los 14 restantes (8 hombres/6 mujeres) con diagnóstico de HP (HAP e hipertensión pulmonar tromboembólica crónica), efectuado mediante estudio hemodinámico pulmonar. A ambos grupos de pacientes se les estudió mediante la PM6M y la PECP en cicloergómetro. Los sujetos realizaron dos protocolos de ejercicio el mismo día, con una diferencia mínima entre ambas pruebas de 1 hora para asegurar el retorno a las condiciones basales antes de iniciar el segundo protocolo de ejercicio. El orden de los dos protocolos de ejercicio (PECP y PM6M) fue aleatorizado. Durante la PM6M se registraron las variables respiratorias mediante telemetría.

Resultados:

El consumo de oxígeno ( $VO_2$ ), la ventilación y la frecuencia cardiaca mostraron una meseta desde el minuto 3 de la PM6M en ambas patologías. El valor de  $VO_2$  en el minuto 6 de la PM6M no difirió del valor pico en la PECP ( $14\pm 2$  y  $15\pm 2$  ml/Kg/min, respectivamente, en la EPID;  $16\pm 6$  y  $16\pm 6$  ml/Kg/min, en la HP). En ambas patologías disminuyó la saturación arterial de oxígeno, aunque más marcadamente en la EPID ( $-12\pm 5\%$ ,  $p<0.01$ ). En la HP, el equivalente ventilatorio de  $CO_2$  ( $V_E/V_{CO_2}$ ) durante la PM6M estaba fuertemente relacionado con la clase funcional (CF) ( $85\pm 14$  en CF III-IV,  $44\pm 6$  en CF I-II;  $p<0,001$ ).

Conclusión:

Tanto en la EPID como en la HP, la PM6M se comporta como una prueba de esfuerzo máxima, con valores de  $VO_2$  al final de la meseta (minuto 6) similares a la PECP, poniendo de manifiesto limitación de la capacidad de transporte de oxígeno. La limitación de la capacidad aeróbica durante la PM6M en los dos trastornos es claramente el resultado de diferentes mecanismos fisiológicos. En los pacientes con EPID, la caída de la  $SpO_2$  inducida por el ejercicio parece jugar un papel decisivo que limita el comportamiento mientras que el incremento de la postcarga del ventrículo derecho constituye el mecanismo que conduce a la limitación del ejercicio en los pacientes con HP.

# **Discusión**



Los estudios de la presente tesis se circunscriben en el debate actual acerca del empleo de la nueva terapia específica de HAP en las formas de HP asociada a enfermedades respiratorias (ver comentario editorial en relación con el primer estudio en el Anexo 2).

Como se ha señalado previamente, es preciso que antes de llevar a cabo ensayos clínicos a gran escala para evaluar la eficacia de tratamientos específicos de HAP en la HP asociada a enfermedades respiratorias crónicas, se realicen estudios piloto dirigidos fundamentalmente a evaluar su seguridad, específicamente sobre el intercambio de gases.

Ello obedece a que existen numerosos antecedentes que indican que fármacos con acción vasodilatadora empeoran la oxigenación arterial, particularmente en la EPOC, debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica (38,81).

Por este motivo, en los dos primeros trabajos de esta tesis, se ha evaluado detalladamente el intercambio de gases empleando la técnica de eliminación de gases inertes para analizar y cuantificar los efectos sobre las distribuciones  $V_A/Q$ , como instrumento que proporciona la información más precisa sobre la acción en la vasoconstricción pulmonar hipóxica.

En los estudios presentados se ha prestado especial atención a la situación de esfuerzo, puesto que en las enfermedades respiratorias crónicas, en esta situación de esfuerzo es donde se produce un mayor aumento de la PAP, que puede contribuir a limitar su tolerancia.

Asimismo, las pruebas de esfuerzo, en particular la PM6M constituye uno de los exámenes más comúnmente empleados para valorar la eficacia terapéutica en la HP. Por dicho motivo, en el tercer estudio se ha analizado pormenorizadamente los cambios en las variables que participan en la respuesta fisiológica al ejercicio en las EPID, dado que no se disponía de información acerca de la misma en la literatura.

A continuación se analizan los resultados de los tres estudios realizados, separados en las dos enfermedades estudiadas, la EPOC y la FPI.

## **A) ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA**

### **1. Efectos agudos de sildenafil en la EPOC:**

El primer trabajo de tesis es el primer estudio de evaluación general de los efectos agudos de los inhibidores de fosfodiesterasa-5 en pacientes con EPOC e HP asociada tanto en reposo como durante el ejercicio. Los resultados muestran que, si bien hubo una mejoría sustancial de la hemodinámica pulmonar, tanto en reposo como durante el esfuerzo, los efectos del fármaco sobre el intercambio gaseoso fueron diferentes en las dos condiciones del estudio (reposo y esfuerzo). Mientras que en reposo, sildenafil empeora la oxigenación arterial debido a la mayor desigualdad entre las relaciones  $V_A/Q$ , durante el esfuerzo no se produce dicho deterioro. Este nuevo hallazgo amplía y complementa los estudios previos con vasodilatadores en la EPOC (38,81,89).

La estrategia terapéutica de la HP ha experimentado un cambio enorme en los últimos años. El uso de sildenafil, que actúa sobre la vía de NO-guanosina monofosfato cíclico (11,90), podría ser una alternativa razonable para el tratamiento de la HP asociada a la EPOC, ya que sabemos que esta vía está alterada en estos pacientes (20,44).

#### **1. a) Efecto agudo de sildenafil sobre la hemodinámica pulmonar**

Los efectos vasodilatadores agudos de sildenafil sobre la circulación pulmonar fueron similares a los descritos previamente en la HAP (91), en la HP asociada a FPI (92), y también a los efectos tras la administración de NO inhalado en la HP asociada a la EPOC (38) . Tras la administración de sildenafil, la mitad de los pacientes alcanzaron valores normales de PAP media en reposo. Sildenafil también redujo el marcado aumento de la PAP media que se produjo durante el esfuerzo. Paralelamente disminuyó la resistencia vascular pulmonar y, en cierta medida, la presión capilar pulmonar.

Un factor importante que influye en el aumento de la PAP media durante el ejercicio, en la EPOC, es el atrapamiento aéreo, que se refleja en el aumento de la presión capilar al final de la espiración. Sin embargo, no se puede descartar la disfunción ventricular diastólica en estos pacientes. De hecho, la disminución de la presión capilar después de sildenafil podría

explicarse por la mejora de la contractilidad del ventrículo izquierdo, lo que resulta de la disminución de la resistencia vascular sistémica.

Los efectos sobre el gasto cardíaco fueron discretos pero significativos, produciéndose aumento del gasto cardíaco y del volumen sistólico durante el esfuerzo después de la administración de sildenafil.

Globalmente, no se encontró ninguna diferencia significativa en los efectos hemodinámicos de las dos dosis evaluadas, aunque hubo una tendencia a un mayor aumento del gasto cardíaco con la dosis de 40 mg, como se ha descrito en estudios anteriores en la HAP (93).

El aumento del gasto cardíaco es el cambio más importante que explica la mejora en la tolerancia al esfuerzo con la terapia específica de HAP (94). El estudio no estaba dirigido a evaluar los cambios en la tolerancia al esfuerzo, pero es concebible que sildenafil pueda mejorarla en la EPOC, puesto que la disfunción cardíaca puede explicar, en parte, la limitación al ejercicio en esta condición (95), a pesar de que el factor limitante más importante en los pacientes con EPOC es la limitación ventilatoria.

#### **1. b) Efecto agudo de sildenafil sobre el intercambio de gases**

Desde el punto de vista de intercambio de gases, la oxigenación arterial empeoró tras la administración de sildenafil en reposo, independientemente de la dosis. La evaluación de las distribuciones  $V_A/Q$  con la técnica de gases inertes reveló que el empeoramiento del intercambio de gases es el resultado de un mayor desequilibrio de las relaciones de  $V_A/Q$ , como se pone de manifiesto con el aumento de la dispersión de la distribución de la perfusión ( $\log SD Q$ ), lo que refleja una desviación del flujo sanguíneo a unidades poco ventiladas, es decir, con cocientes  $V_A/Q$  bajos.

Esta observación es consistente con la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica, que en la EPOC contribuye a adecuar la distribución de la perfusión con la de la ventilación, manteniendo la oxigenación arterial (19). De hecho, se ha demostrado que sildenafil inhibe la vasoconstricción pulmonar hipóxica en sujetos sanos (96).

Estos hallazgos coinciden con observaciones previas que demuestran que la administración de vasodilatadores, tales como los antagonistas de los canales de calcio (81) o el NO



inhalado (38,97) inhiben la vasoconstricción pulmonar hipóxica e inducen deterioro de la oxigenación arterial en los pacientes con EPOC. Curiosamente, la disminución más pronunciada en la  $PaO_2$  la experimentaron los pacientes que presentaron valores mayores de  $PaO_2$  al inicio del estudio. Esto es consistente con el hecho de que los pacientes con vasoconstricción pulmonar hipóxica más activa son los que tienen una vasculatura pulmonar menos alterada (19,39) y por lo tanto son los más sensible a la acción de los vasodilatadores. En consecuencia, en los pacientes con mayor alteración vascular pulmonar, la vasoconstricción pulmonar hipóxica podría desempeñar un papel menor en la adecuación del flujo sanguíneo pulmonar y la ventilación alveolar. Por ello, estos pacientes presentan menos cambios en la oxigenación arterial tras la administración de sildenafil. Sin embargo, este deterioro en la oxigenación arterial puede ser fácilmente corregido con oxígeno suplementario.

Habría que destacar también que a diferencia de lo que ocurre sobre la hemodinámica pulmonar, los efectos de sildenafil sobre el intercambio gaseoso fueron diferentes en las dos condiciones del estudio, en reposo y durante el esfuerzo. Durante el ejercicio, sildenafil no tuvo impacto perjudicial sobre la oxigenación arterial. Los valores de  $PaO_2$  y  $AaPO_2$  durante el ejercicio después de sildenafil se mantuvieron esencialmente iguales que antes de la administración del fármaco, mientras que el aporte de oxígeno a los tejidos no se vió afectado por sildenafil. Del mismo modo, no se observó deterioro en las distribuciones  $V_A/Q$  durante el ejercicio después de la administración de sildenafil. Efectos similares durante el ejercicio se han observado con NO inhalado (89). Este efecto diferente de sildenafil en reposo y durante el esfuerzo podría explicarse por la acción vasodilatadora que sildenafil ejerce en las unidades alveolares mejor ventiladas durante el ejercicio, donde mejoraron las relaciones ventilación-perfusión, en detrimento de las unidades alveolares con mayor alteración estructural que presumiblemente están menos ventiladas durante el esfuerzo. Esta afirmación es coherente con lo mencionado previamente, de manera que el efecto vasodilatador de sildenafil parece ejercerse principalmente en las unidades alveolares

menos alteradas, que son probablemente las que presentan una vasoconstricción pulmonar hipóxica más activa.

### **1. c) Efecto agudo de sildenafil sobre la espirometría forzada**

Sildenafil también tuvo un efecto broncodilatador leve pero significativo. La espirometría realizada después de la administración de sildenafil puso de manifiesto un ligero aumento de la FVC y el FEV<sub>1</sub> sin variación en la relación FEV<sub>1</sub>/FVC, en relación a la disminución del atrapamiento aéreo. Sin embargo, a pesar de la mejoría espirométrica después de la administración de sildenafil, ya reportado previamente en pacientes con EPOC (98), el potencial efecto broncodilatador de sildenafil debe ser evaluado en otros estudios controlados.

En conclusión, los resultados de este estudio demuestran que la administración aguda de sildenafil mejora la hemodinámica pulmonar en pacientes con EPOC e HP asociada, pero a su vez también conlleva el riesgo de empeoramiento de la oxigenación arterial por inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. El hecho de que este riesgo fue menos evidente durante el ejercicio podría abrir la oportunidad de evaluar si su uso a largo plazo podría mejorar la tolerancia al ejercicio en estos pacientes. Una pregunta que debería abordarse adecuadamente en ensayos clínicos aleatorizados y controlados. En cualquier caso, el uso de sildenafil en la EPOC se debe hacer con precaución, por médicos con experiencia, y bajo una estrecha vigilancia de la oxigenación arterial, con el fin de detectar a los pacientes que requieren oxígeno suplementario para contrarrestar los posibles efectos perjudiciales sobre el intercambio de gases.

## **B) ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL DIFUSA**

### **1. Mediadores endoteliales en la fibrosis pulmonar idiopática**

El tono vascular pulmonar está modulado por el equilibrio entre los agentes vasodilatadores derivados del endotelio (NO y prostaciclina) y los agentes vasoconstrictores (ET-1 y tromboxano). Un desequilibrio entre la liberación de tromboxano y prostaciclina ha sido propuesto como un posible mecanismo implicado en el desarrollo de HP (99,100). En nuestro estudio, durante el ejercicio, los niveles de TMX-B<sub>2</sub> aumentaron, mientras que la concentración del metabolito de la prostaciclina (PGF-1a) y la relación PGF-1a/TMX-B<sub>2</sub> se mantuvieron estables. Curiosamente, el cambio en los niveles de PGF-1a correlacionó con el de la PAP media sugiriendo que el aumento de PGF-1a durante el esfuerzo podría ser un posible biomarcador no invasivo de HP inducida por el esfuerzo en la FPI.

Por el contrario, a pesar de que los niveles de ET-1 se sobreexpresan en los pulmones de los pacientes con FPI (69,101) y ha sido implicada en la HP inducida por el esfuerzo, los niveles de ET-1 en plasma no se modificaron durante el ejercicio en nuestros pacientes.

En conclusión, los resultados del presente estudio, realizado en una población seleccionada de pacientes con FPI, sugieren que los agentes derivados del endotelio pueden contribuir a modular el tono vascular pulmonar durante el ejercicio.

### **2. Efectos de óxido nítrico inhalado en la fibrosis pulmonar idiopática**

Teniendo en cuenta los efectos perjudiciales de los vasodilatadores en la oxigenación arterial en los pacientes con EPOC, donde estos fármacos aumentan el desequilibrio de las relaciones V<sub>A</sub>/Q debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica (38,81,102), se han evaluado cuidadosamente los efectos de NO inhalado sobre la hemodinámica pulmonar y el intercambio de gases incluyendo el estudio de las distribuciones V<sub>A</sub>/Q, tanto en reposo como durante el ejercicio en pacientes con FPI.

#### **2. a) Efecto agudo de NO sobre la hemodinámica pulmonar**

El NO inhalado produjo mejoría hemodinámica significativa, especialmente durante el ejercicio. La respuesta hemodinámica a NO inhalado se caracterizó por la disminución de la

PAP media, sin cambios en el gasto cardíaco, la presión de enclavamiento, ni la presión arterial sistémica (PAS), en consonancia con su selectividad por la circulación pulmonar. Esto contrasta con el perfil hemodinámico de los vasodilatadores sistémicos que también producen disminución en la presión arterial sistémica cuando se administran a pacientes con HP secundaria a fibrosis pulmonar (103).

El efecto vasodilatador de NO inhalado fue mayor durante el esfuerzo que en reposo con un desplazamiento hacia abajo y una reducción de la pendiente de la relación presión-flujo. Respirando aire ambiente, la PAP media aumentó 3 mmHg por litro de gasto cardíaco y durante la inhalación de NO dicho aumento tan sólo fue de 1,4 mmHg por litro de gasto cardíaco ( $p=0,008$ ). Estos cambios podrían explicarse por la combinación de vasodilatación y reclutamiento alveolar inducidos por la inhalación de NO.

Olschewski et al (103) y Ghofrani et al (92) ya mostraron una reducción de la PAP media con NO inhalado en la FPI en reposo. El estudio actual confirma estos hallazgos y los extienden a la situación de esfuerzo, en la que el efecto hemodinámico del NO fue aún mayor. Eventualmente, esta mejoría hemodinámica podría conducir a una mejor tolerancia al ejercicio en la FPI, ya que en esta enfermedad las alteraciones de la circulación pulmonar juegan un papel importante en la limitación de la tolerancia al ejercicio (71).

## **2. b) Efecto agudo de NO sobre el intercambio de gases**

Desde el punto de vista del intercambio de gases no se observaron cambios en la oxigenación arterial ni en las distribuciones  $V_A/Q$  tras la administración de NO inhalado, ni en reposo ni durante el ejercicio. Estos hallazgos contrastan con los observados en la EPOC, donde el NO inhalado empeora el intercambio de gases debido a la inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica (38), a pesar de que la vasoconstricción pulmonar hipóxica también está presente en la FPI (71). La ausencia de deterioro del intercambio de gases podría explicarse por la falta de acceso del NO inhalado a las unidades con mayor alteración estructural, motivo por el cual no podría contrarrestar la vasoconstricción pulmonar hipóxica en estas unidades (92), o al hecho de que la fibrosis afecta en mayor medida a los vasos pulmonares que a la pequeña vía aérea. En consecuencia, el NO

inhalado alcanza los vasos pulmonares en áreas bien ventiladas sin aumentar el flujo sanguíneo en las unidades poco ventiladas, con cocientes  $V_A/Q$  bajos.

El hallazgo clínicamente relevante es que, a pesar de que la vasoconstricción pulmonar hipóxica contribuye a equilibrar las relaciones  $V_A/Q$ , tanto en la EPOC como en la FPI, el efecto del NO inhalado sobre el intercambio gaseoso es diferente. Mientras que en la EPOC empeora la oxigenación arterial (38), en la FPI la inhalación de NO no tiene un efecto deletéreo (92,103).

Este es el primer estudio de evaluación de los efectos de NO inhalado durante el ejercicio en la FPI, cuando los pacientes están clínicamente más sintomáticos. Durante el ejercicio, en la FPI, la limitación de la difusión alvéolo-capilar de oxígeno constituye un factor importante en la disminución de la  $PaO_2$  (71). En este sentido, la evaluación de las distribuciones  $V_A/Q$ , con la técnica de eliminación de gases inertes, medida mediante la diferencia entre la  $PaO_2$  predicha en el estudio de eliminación de gases inertes y la medida directamente (Pred-Meas  $PaO_2$ ) aumentó marcadamente ( $20 \pm 11$ ;  $p=0,001$ ) con el ejercicio. Sin embargo, dicha medición no se modificó con la administración de NO; poniendo claramente de manifiesto que el NO no tuvo ningún efecto sobre la limitación de la difusión de oxígeno inducida por el ejercicio, en consonancia con la ausencia de cambios en el gasto cardíaco, la frecuencia cardíaca y, presumiblemente, en el tiempo de tránsito pulmonar de los hematíes. Por otro lado, el mayor aumento en la ventilación que en el gasto cardíaco durante el ejercicio favoreció el desplazamiento de las distribuciones  $V_A/Q$  hacia unidades con cocientes  $V_A/Q$  mayores, minimizando el potencial impacto de NO inhalado en las unidades pulmonares mal ventiladas.

Estudios previos han demostrado que mientras que el NO inhalado no influye en el intercambio de gases, la administración de prostaciclina intravenosa o iloprost aumenta el shunt intrapulmonar, sin alterar la dispersión de las relaciones  $V_A/Q$  (92,103). Este efecto selectivo de los prostanoides administrados por vía intravenosa en el shunt intrapulmonar podría explicarse por la vasodilatación pulmonar restringida a las unidades mal ventiladas o por el aumento del gasto cardíaco, cambios que no se observan con NO inhalado. De este

modo, es más probable que dicho efecto sea por aumento del gasto cardíaco, puesto que en condiciones de daño pulmonar difuso, es bien conocido que el aumento del gasto cardíaco produce un aumento concomitante del shunt (104,105).

En conclusión, los resultados del presente estudio, realizado en una población seleccionada de pacientes con FPI, sugieren que la administración de NO inhalado reduce la resistencia vascular pulmonar, tanto en reposo como durante el ejercicio, sin alterar el intercambio gaseoso.

Estos resultados subrayan la importancia de evaluar el tratamiento específico de HAP, porque a pesar de que el desequilibrio de las relaciones de  $V_A/Q$  puede producir hipoxemia en la mayoría de trastornos respiratorios crónicos, sus efectos secundarios sobre el intercambio de gases puede no ser idéntico. En efecto, tal y como demuestra el primer estudio de esta tesis, mientras que en la EPOC la terapia específica de HAP empeora el intercambio de gases, en la FPI puede no tener dicho efecto deletéreo.

### **3. Respuesta fisiológica durante la prueba de marcha de seis minutos en la enfermedad intersticial difusa y en la hipertensión pulmonar**

La evaluación de la capacidad aeróbica proporciona importante información sobre el diagnóstico y el pronóstico de muchas enfermedades respiratorias. En los pacientes con EPID y en los pacientes con HP, la PM6M generó una capacidad aeróbica máxima. Esta afirmación se basa en dos observaciones principales; en primer lugar, existe una clara limitación de la capacidad de transporte de oxígeno evaluada por la desaturación de la oxihemoglobina arterial inducida por el ejercicio. Y segundo, y no menos importante, los valores de  $VO_2$  al final de los dos protocolos de ejercicio (PECP incremental en cicloergómetro y PM6M) fueron similares, a pesar de que las cargas de trabajo generadas por los dos protocolos de ejercicio seguramente fueron diferentes (72). La limitación de la capacidad de transporte de oxígeno indica que los factores pulmonares y no pulmonares

que determinan la oxigenación arterial son incapaces de satisfacer la demanda de oxígeno del músculo durante el ejercicio.

Las respuestas de  $VO_2$  descritas en el presente estudio representan una aportación nueva en los pacientes con EPID, mientras que la información obtenida en la HP es coherente con la información publicada por Deboeck y colaboradores (106). Los resultados en la EPID y la HP en el grupo de sujetos estudiados muestran una importante diferencia con los resultados observados en los pacientes con EPOC (107) en los que la PM6M se comporta de forma consistente como un ejercicio submáximo de alta intensidad.

El consumo de oxígeno, la ventilación y la frecuencia cardíaca presentaron una meseta en las respectivas curvas en relación al tiempo durante los últimos 3 minutos de la PM6M en los pacientes con EPID, sin embargo esta meseta no se alcanzó para la frecuencia cardíaca en los pacientes con HP.

En ambos grupos de pacientes con EPID y con HP, el  $VO_2$  alcanzado durante los últimos tres minutos en la PM6M se acercó al valor máximo de  $VO_2$  en el cicloergómetro en ambas patologías y el análisis de Bland & Altman confirmó una asociación aceptable entre ambos consumos de oxígeno máximos. Sin embargo, el descenso en la  $SpO_2$  durante el ejercicio fue menor durante la PECP que durante la PM6M.

Durante el ejercicio, el cociente  $V_E/VCO_2$  mostró una tendencia decreciente en la PM6M en ambas patologías. Sin embargo, en los pacientes con EPID, los valores alcanzados al final de la prueba ( $43 \pm 11$ ) fueron significativamente más altos que los valores de referencia para esta variable en el umbral anaeróbico durante la PECP ( $29 \pm 4$ ) ( $p < 0,05$ ). En la HP los valores de la relación  $V_E/VCO_2$  también fueron marcadamente superiores siendo aún mayores en los pacientes en clase funcional III-IV ( $85 \pm 14$ ), que en aquellos en clase funcional I-II ( $44 \pm 6$ ) ( $p < 0,01$ ). Además, la relación  $V_E/VCO_2$  mostró una correlación negativa significativa con el índice cardíaco ( $r = -0,65$ ) ( $p < 0,05$ ) en los pacientes con HP.

Las escasas diferencias en las respuestas fisiológicas entre los dos protocolos de ejercicio en estas poblaciones suponen una contribución relevante para replantear el uso clínico de la PM6M. Parece razonable asumir que la realización durante la PM6M del tipo de mediciones

fisiológicas efectuadas en este estudio (medición del consumo de  $O_2$ , producción de  $CO_2$ , ventilación,...) pueda mejorar el proceso de toma de decisiones.

En la EPID, las alteraciones producidas a nivel del intercambio de gases durante el ejercicio constituyen un factor pronóstico a tener en cuenta para monitorizar el progreso de la enfermedad y modular las intervenciones terapéuticas (108,109). El estudio indica que la PM6M mostró, de una forma sistemática, una mayor señal de ineficacia en el intercambio de gases que el ejercicio cardiopulmonar incremental. Tanto el aumento del  $AaPO_2$  inducido por el ejercicio como la caída en la saturación de oxígeno fueron más pronunciados durante la PM6M que durante la PECP, lo que podría explicarse parcialmente por el hecho de que durante la PM6M se ejercita más masa muscular. Está aceptado que la limitación del ejercicio en los pacientes con EPID se explica por la alteración en la oxigenación arterial (110). Los mecanismos pulmonares principales que causan la hipoxia arterial en la EPID son el desequilibrio entre las relaciones  $V_A/Q$  y la limitación de la difusión de oxígeno de los alvéolos a los capilares (71). Tal y como se pone de manifiesto en el segundo estudio de esta tesis, durante el ejercicio persiste el desequilibrio de las relaciones  $V_A/Q$ , empeora la difusión del oxígeno y disminuye la presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta. Todos estos factores juntos explican la caída de la  $PaO_2$ , inducida por el ejercicio, observada en pacientes con EPID que, como se ha comentado anteriormente, constituye un marcador de mal pronóstico de la enfermedad.

En los pacientes con EPID se produce una alteración a nivel pulmonar como intercambiador de oxígeno evaluado mediante la diferencia del  $AaPO_2$ . La caída de la oxigenación arterial durante la PM6M es muy acentuada, justificándose por el hecho de que la  $PaO_2$  durante el ejercicio está próxima al tramo de mayor pendiente de la curva de disociación de la oxihemoglobina, sin que se acompañe de cambios en la  $PaCO_2$  al pasar de reposo a ejercicio.

La respuesta al ejercicio de los pacientes con HP indica una limitación cardiovascular debida a un incremento de la postcarga del ventrículo derecho que juega un papel importante a la hora de modular la tolerancia al ejercicio en pacientes con enfermedad vascular pulmonar.



En estos pacientes, también juega un papel importante la existencia de un desequilibrio de las relaciones de  $V_A/Q$ ; sin embargo, en este caso, el impacto sobre la oxigenación arterial está amplificado por una menor presión parcial de oxígeno en sangre venosa mixta causada por una reducción del gasto cardíaco, que se acentúa durante el ejercicio con el aumento de la demanda de oxígeno (109).

Cabe destacar también que el cociente  $V_E/VCO_2$  durante el ejercicio fue anormalmente elevado presentando una correlación negativa significativa entre dicho cociente y el índice cardíaco, coherente con los mecanismos fisiológicos. Estos resultados sugieren que el cociente  $V_E/VCO_2$  durante la PM6M podría constituir una medida indirecta, útil y no invasiva del gasto cardíaco y, en consecuencia, podría constituir un marcador práctico y eficaz para la monitorización clínica de estos pacientes.

A pesar de que las dos patologías muestran una alteración similar a nivel pulmonar como intercambiador de oxígeno evaluado mediante la diferencia del  $AaPO_2$ , la caída de la oxigenación arterial durante la PM6M es más acentuada en la EPID que en la HP. En la EPID se justifica por el hecho de que la  $PaO_2$  durante el ejercicio está próxima al tramo más pronunciado de la curva de saturación de la oxihemoglobina, sin que se acompañe de cambios en la  $PaCO_2$  al pasar de reposo a ejercicio; en cambio, en los pacientes con HP se produjo una marcada caída de la  $PaCO_2$  durante el ejercicio que mantuvo la oxigenación arterial en la porción plana de la curva de saturación de la oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) y previno parcialmente una caída de la  $SpO_2$  inducida por el ejercicio.

Nuestro estudio destaca el potencial de extender las mediciones fisiológicas durante la PM6M para la monitorización de los pacientes con EPID y HP en la práctica clínica. La limitación de la capacidad aeróbica durante la PM6M en los dos trastornos es claramente el resultado de diferentes mecanismos fisiológicos. En los pacientes con EPID, la caída de la  $SpO_2$  inducida por el ejercicio parece jugar un papel decisivo que limita el comportamiento mientras que el incremento de la postcarga del ventrículo derecho constituye el mecanismo que conduce a la limitación del ejercicio en los pacientes con HP.

En conclusión, el comportamiento durante la PM6M en ambos grupos de pacientes con EPID y con HP es diferente. Dado el importante papel de la disminución de la oxigenación arterial en la EPID y el menor papel del gasto cardíaco en la PM6M, es probable que esta prueba no sea útil para la valoración de la eficacia de tratamientos vasodilatadores en la HP asociada a la EPID.



# **Conclusiones**



A partir de los resultados obtenidos en los estudios realizados, las conclusiones de la presente tesis doctoral son las siguientes:

En pacientes con EPOC e hipertensión pulmonar asociada:

- 1) Sildenafil mejora la hemodinámica pulmonar, tanto en reposo como durante el esfuerzo.
- 2) Sildenafil disminuye la  $PaO_2$  en reposo, debido al mayor desequilibrio  $V_A/Q$ , por inhibición de la vasoconstricción pulmonar hipóxica. Sin embargo, durante el esfuerzo no empeora la oxigenación arterial.
- 3) Sildenafil no modifica el aporte de oxígeno a los tejidos, puesto que los cambios hemodinámicos compensan los del intercambio de gases.
- 4) Los efectos hemodinámicos y sobre el intercambio de gases de sildenafil no son dosis-dependientes.

En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial difusa:

- 5) El ejercicio induce cambios en agentes vasoactivos derivados del endotelio que pueden contribuir a modular el tono vascular en dicha situación.
- 6) La administración aguda de óxido nítrico mejora la hemodinámica pulmonar, especialmente durante el ejercicio.
- 7) La administración aguda de óxido nítrico no produjo cambios en el intercambio de gases, ni en reposo ni durante el esfuerzo.
- 8) En la hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias crónicas, la acción de los agentes vasodilatadores sobre el intercambio de gases difiere según el tipo de enfermedad, empeorando la  $PaO_2$  en la EPOC y no en la fibrosis pulmonar idiopática.
- 9) La prueba de marcha de seis minutos se comporta como una prueba de esfuerzo máxima, con valores de consumo de oxígeno al final de la prueba similares a los obtenidos en la prueba de esfuerzo incremental.

10) El principal factor limitante de la tolerancia al esfuerzo en la prueba de marcha de seis minutos, en la enfermedad pulmonar intersticial difusa, es la disminución de la  $PaO_2$ , mientras que en la hipertensión arterial pulmonar es la dificultad en aumentar el gasto cardíaco. Por dicho motivo, la prueba de marcha de seis minutos puede no ser adecuada para valorar los efectos hemodinámicos de la terapia vasodilatadora en la hipertensión pulmonar asociada a la enfermedad pulmonar intersticial difusa.

# **Bibliografía**





1. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-894.
2. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S55-S66.
3. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, Sitbon O, Tapson VF, Galie N. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S78-S84.
4. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219-1263.
5. Hoeper MM. Treating pulmonary hypertension in COPD: where do we start? *Eur Respir J* 2008;32:541-542.
6. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746-752.
7. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981;36:752-758.
8. 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;159:158-164.
9. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
10. Barberà JA. Hipertensión pulmonar. En: Martín P, Ramos G, Sanchis J (eds). *Medicina Respiratoria*. Madrid, Aula Médica. Ediciones, 2006; 1029-1044.
11. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-1436.
12. Montes de OM, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1284-1289.
13. 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;136:412-419.
14. Pietra GG. Chronic obstructive pulmonary disease. En: Cherniack NS (ed). *Pathology of the pulmonary vasculature and heart*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991; 21-26.
15. Weitzenblum E, Sautegeau 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;130:993-998.

16. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, Chaouat A, Aykut A, Ducolone A, Ehrhart M, Oswald-Mammosser M. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-224.
17. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189-194.
18. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Levy A, Marrash-Chahla R, Mal H. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531-1536.
19. Barberà JA, Riverola A, Roca J, Ramirez J, Wagner PD, Ros D, Wiggs BR, Rodriguez-Roisin R. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:423-429.
20. Peinado VI, Barberà JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodriguez-Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998;274:L908-L913.
21. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramirez J, Roca J, Santos S, Rodriguez-Roisin R. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1605-1611.
22. 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;166:314-322.
23. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, Barer GR, Howard P. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988;66:65-85.
24. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, Pare PD, Hogg JC. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988;43:183-189.
25. Barberà JA. Chronic obstructive disease. En: Roca J, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD (eds). *Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. New York, Marcel Dekker, 2000; 229-261.
26. Hasleton PS, Heath D, Brewer DB. Hypertensive pulmonary vascular disease in states of chronic hypoxia. *J Pathol Bacteriol* 1968;95:431-440.
27. Arias-Stella J, Saldana M. The terminal portion of the pulmonary arterial tree in people native to high altitudes. *Circulation* 1963;28:915-25.:915-925.
28. Hislop A, Reid L. New findings in pulmonary arteries of rats with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Br J Exp Pathol* 1976;57:542-554.
29. Meyrick B, Reid L. The effect of continued hypoxia on rat pulmonary arterial circulation. An ultrastructural study. *Lab Invest* 1978;38:188-200.
30. Yamato H, Sun JP, Churg A, Wright JL. Guinea pig pulmonary hypertension caused by cigarette smoke cannot be explained by capillary bed destruction. *J Appl Physiol* 1997;82:1644-1653.

31. Wright JL, Lawson L, Pare PD, Hooper RO, Peretz DI, Nelems JM, Schulzer M, Hogg JC. The structure and function of the pulmonary vasculature in mild chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen and exercise. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:702-707.
32. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:493-498.
33. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
34. Stamler JS, Loh E, Roddy MA, Currie KE, Creager MA. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-2040.
35. Cremona G, Wood AM, Hall LW, Bower EA, Higenbottam T. Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in isolated lungs of pig, sheep, dog and man. *J Physiol* 1994;481:185-195.
36. Greenberg B, Kishiyama S. Endothelium-dependent and -independent responses to severe hypoxia in rat pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993;265:H1712-H1720.
37. Dawes KE, Bishop JE, Peacock A, Laurent GJ. The role of endothelium in vascular remodelling. En: Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ (eds). *Pulmonary vascular remodelling*. London, Portland Press, 1995; 241-269.
38. Barberà JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodriguez-Roisin R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996;347:436-440.
39. Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Barberà JA. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur Respir J* 2002;20:332-338.
40. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1989;83:1774-1777.
41. Stenmark KR, Durmowicz AG, Dempsey EC. Modulation of vascular wall cell phenotype in pulmonary hypertension. En: Bishop JE, Reeves JT, Laurent GJ (eds). *Pulmonary vascular remodelling*. London, Portland Press, 1995; 171-212.
42. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, Large SR, Wells FC, Wallwork J. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991;324:1539-1547.
43. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.
44. Barberà JA, Peinado VI, Santos S, Ramirez J, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in pulmonary arteries of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:709-713.

45. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
46. Ohno M, Cooke JP, Dzau VJ, Gibbons GH. Fluid shear stress induces endothelial transforming growth factor beta-1 transcription and production. Modulation by potassium channel blockade. *J Clin Invest* 1995;95:1363-1369.
47. Saetta M, Finkelstein R, Cosio MG. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *Eur Respir J* 1994;7:1505-1515.
48. Voelkel NF, Tuder RM. Cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1995;8:2129-2138.
49. Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995;92:1094-1100.
50. Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996;334:150-154.
51. Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res* 1991;17:997-1009.
52. Su Y, Han W, Giraldo C, De LY, Block ER. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998;19:819-825.
53. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972;286:912-918.
54. Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. A 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979;119:895-902.
55. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A, Charpentier C, Kessler R. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-1198.
56. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, Dickele MC, Grange D, Weitzenblum E. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:419-429.
57. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, Pasiński T, Miskiewicz Z, Zielinski J. Attempts at measuring pulmonary arterial pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989;2:856-860.
58. Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA, Sutton MS, Zisman DA, Blumenthal NP, Pochettino A, Kotloff RM. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:735-740.
59. Takakura M, Harada T, Fukuno H, Okushi H, Taniguchi T, Sawada S, Fujinaga H, Wakatsuki T, Oki T. Echocardiographic Detection of Occult Cor Pulmonale During Exercise in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Echocardiography* 1999;16:127-134.

60. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304.
61. Nathan SD, Shlobin OA, Barnett SD, Saggar R, Belperio JA, Ross DJ, Ahmad S, Saggar R, Libre E, Lynch JP, III, Zisman DA. Right ventricular systolic pressure by echocardiography as a predictor of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2008;102:1305-1310.
62. Shorr AF, Wainright JL, Cors CS, Lettieri CJ, Nathan SD. Pulmonary hypertension in patients with pulmonary fibrosis awaiting lung transplant. *Eur Respir J* 2007;30:715-721.
63. Zisman DA, Ross DJ, Belperio JA, Saggar R, Lynch JP, III, Ardehali A, Karlamangla AS. Prediction of pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2007;101:2153-2159.
64. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26:586-593.
65. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, Swanson KL, Chaowalit N, Decker PA, Ryu JH. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2393-2399.
66. Martinez FJ, Safrin S, Weycker D, Starko KM, Bradford WZ, King TE, Jr., Flaherty KR, Schwartz DA, Noble PW, Raghu G, Brown KK. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005;142:963-967.
67. Ebina M, Shimizukawa M, Shibata N, Kimura Y, Suzuki T, Endo M, Sasano H, Kondo T, Nukiwa T. Heterogeneous increase in CD34-positive alveolar capillaries in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1203-1208.
68. Weitzenblum E, Ehrhart M, Rasaholinjanahary J, Hirth C. Pulmonary hemodynamics in idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial pulmonary diseases. *Respiration* 1983;44:118-127.
69. Giaid A, Michel RP, Stewart DJ, Sheppard M, Corrin B, Hamid Q. Expression of endothelin-1 in lungs of patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Lancet* 1993;341:1550-1554.
70. Simler NR, Brenchley PE, Horrocks AW, Greaves SM, Hasleton PS, Egan JJ. Angiogenic cytokines in patients with idiopathic interstitial pneumonia. *Thorax* 2004;59:581-585.
71. Agustí AG, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisin R. Mechanisms of gas-exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:219-225.
72. Fleg JL, Pina IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher B, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of functional capacity in clinical and research applications: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102:1591-1597.

73. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, Casaburi R, Gallagher CG, Gosselink R, O'Donnell DE, Puente-Maestu L, Schols AM, Singh S, Whipp BJ. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007;29:185-209.
74. Bonay M, Bancal C, de ZD, Arnoult F, Saumon G, Camus F. Normal pulmonary capillary blood volume in patients with chronic infiltrative lung disease and high pulmonary artery pressure. *Chest* 2004;126:1460-1466.
75. Archer S, Rich S. Primary pulmonary hypertension: a vascular biology and translational research "Work in progress". *Circulation* 2000;102:2781-2791.
76. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109:159-165.
77. Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:81S-88S.
78. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
79. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;681-685.
80. Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. A clinical trial. *Ann Intern Med* 1980;93:391-398.
81. Agustí AG, Barberà JA, Roca J, Wagner PD, Guitart R, Rodríguez-Roisin R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990;97:268-275.
82. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, Arnaud AG. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by Nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988;1:716-720.
83. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.
84. Kennedy JI, Fulmer JD. Pulmonary hypertension in the interstitial lung diseases. *Chest* 1985;87:558-560.
85. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, Bastian A. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD—an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006;19:386-390.
86. 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;44:372-376.
87. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, Marcus JT, Smit HJ, Westerhof N, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008;31:759-764.

88. Stolz D, Rasch H, Linka A, Valentino MD, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomized, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619-628.
89. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gomez FP, Rodriguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:800-806.
90. Ghofrani HA, Pepke-Zaba J, Barberà JA, Channick R, Keogh AM, Gomez-Sanchez MA, Kneussl M, Grimminger F. Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:68S-72S.
91. Voswinckel R, Reichenberger F, Enke B, Kreckel A, Krick S, Gall H, et al. Acute effects of the combination of sildenafil and inhaled treprostinil on haemodynamics and gas exchange in pulmonary hypertension. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:824-832.
92. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Schermuly RT, Olschewski H, Weissmann N, Gunther A, Walmrath D, Seeger W, Grimminger F. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
93. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-2157.
94. Galie N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi-Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009;30:394-403.
95. 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;136:412-419.
96. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, Kojonazarov B, Sadykov A, Maripov A, Mirrakhimov MM, Aldashev A, Wilkins MR. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:424-428.
97. Katayama Y, Higenbottam TW, az de Atauri MJ, Cremona G, Akamine S, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997;52:120-124.
98. Charan NB. Does sildenafil also improve breathing? *Chest* 2001;120:305-306.
99. Zoladz JA, Majerczak J, Duda K, Chlopicki S. Exercise-induced prostacyclin release positively correlates with VO<sub>2</sub>(max) in young healthy men. *Physiol Res* 2009;58:229-238.
100. Wilson JR, Kapoor SC. Contribution of prostaglandins to exercise-induced vasodilation in humans. *Am J Physiol* 1993;265:H171-H175.
101. Ross B, Orleans-Juste P, Giaid A. Potential role of endothelin-1 in pulmonary fibrosis: from the bench to the clinic. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2010;42:16-20.
102. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barbera JA. Hemodynamic and Gas Exchange Effects of Sildenafil in Patients with COPD and Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270-278.



103. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D, Schermuly R, Temmesfeld-Wollbruck B, Grimminger F, Seeger W. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:600-607.
104. Lynch JP, Mhyre JG, Dantzker DR. Influence of cardiac output on intrapulmonary shunt. *J Appl Physiol* 1979;46:315-321.
105. Wagner PD, Schaffartzik W, Prediletto R, Knight DR. Relationship among cardiac output, shunt, and inspired O<sub>2</sub> concentration. *J Appl Physiol* 1991;71:2191-2197.
106. Deboeck G, Niset G, Vachier JL, Moraine JJ, Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005;26:667-672.
107. Troosters T, Vilaro J, Rabinovich R, Casas A, Barbera JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Physiological responses to the 6-min walk test in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:564-569.
108. Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, Fraley C, Colby TV, Travis WD, Lama V, Kazerooni EA, Gross BH, Toews GB, Martinez FJ. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:803-809.
109. Hallstrand TS, Boitano LJ, Johnson WC, Spada CA, Hayes JG, Raghu G. The timed walk test as a measure of severity and survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2005;25:96-103.
110. Harris-Eze AO, Sridhar G, Clemens RE, Zintel TA, Gallagher CG, Marciniuk DD. Role of hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:994-1001.

# **Anexo 1**



**ANEXO 1**

Artículo de Revisión

Joan Albert Barberà, Isabel Blanco

**Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease:  
Advances in Pathophysiology and Management.**

Drugs, 2009;69(9):1153-71



# Pulmonary Hypertension in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

## Advances in Pathophysiology and Management

Joan Albert Barberà<sup>1,2</sup> and Isabel Blanco<sup>1,2</sup>

1 Department of Pulmonary Medicine, Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain

2 CIBER de Enfermedades Respiratorias, Barcelona, Spain

### Contents

Abstract	1153
1. Prevalence	1154
2. Prognostic Significance of Pulmonary Hypertension	1155
3. Pulmonary Vascular Remodelling	1156
3.1 Inflammatory Changes	1157
4. Endothelial Dysfunction	1157
5. Pathobiology of Pulmonary Vascular Changes	1158
6. Pathophysiology and Natural History of Pulmonary Hypertension	1159
6.1 Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction	1159
6.2 Right Ventricular Function	1160
6.3 Peripheral Oedema	1161
7. Evaluation and Diagnosis	1162
7.1 Routine Examinations	1162
7.1.1 Chest Radiography	1162
7.1.2 ECG	1162
7.1.3 Lung Function Testing	1163
7.2 Echocardiography	1163
7.3 Biomarkers	1163
7.4 Right Heart Catheterization	1163
8. Treatment	1164
8.1 Long-Term Oxygen Therapy	1164
8.2 Vasodilators	1165
8.3 Other Treatments	1166
8.4 New Specific Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension	1166
9. Conclusions	1167

### Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is an important complication in the natural history of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Its presence is associated with reduced survival and greater use of healthcare resources. The prevalence of PH is high in patients with advanced COPD, whereas in milder forms it might not be present at rest but may develop during exercise. In COPD, PH is usually of moderate severity and progresses slowly, without altering right ventricular function in the majority of patients. Nevertheless, a small

subgroup of patients (1–3%) may present with out-of-proportion PH, that is, with pulmonary arterial pressure largely exceeding the severity of airway impairment. These patients depict a clinical picture similar to more severe forms of PH and have higher mortality rates.

PH in COPD is caused by the remodelling of pulmonary arteries, which is characterized by the intimal proliferation of poorly differentiated smooth muscle cells and the deposition of elastic and collagen fibres. The sequence of changes that lead to PH in COPD begins at early disease stages by the impairment of endothelial function, which is associated with impaired release of endothelium-derived vasodilating agents (nitric oxide, prostacyclin) and increased expression of growth factors. Products contained in cigarette smoke play a critical role in the initiation of pulmonary endothelial cell alterations.

Recognition of PH can be difficult because symptoms due to PH are not easy to differentiate from the clinical picture of COPD. Suspicion of PH should be high if clinical deterioration is not matched by the decline in pulmonary function, and in the presence of profound hypoxaemia or markedly reduced carbon monoxide diffusing capacity. Patients with suspected PH should be evaluated by Doppler echocardiography and, if confirmed, undergo right-heart catheterization in those circumstances where the result of the procedure can determine clinical management.

To date, long-term oxygen therapy is the treatment of choice in COPD patients with PH and hypoxaemia because it slows or reverses its progression. Conventional vasodilators are not recommended because of their potential detrimental effects on gas exchange, produced by the inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their lack of effectiveness after long-term treatment. In the subgroup of patients with out-of-proportion PH, new specific therapy available for pulmonary arterial hypertension (PAH) [prostanoids, endothelin-1 receptor antagonists and phosphodiesterase-5 inhibitors] may be considered in the setting of clinical trials. The use of specific PAH therapy in COPD patients with moderate PH is discouraged because of the potential detrimental effect of some of these drugs on gas exchange and there are no data demonstrating their efficacy.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined in terms of airflow obstruction that results from an inflammatory process affecting the airways and lung parenchyma. Despite major abnormalities affecting the airways and lung parenchyma, changes in pulmonary vessels represent an important component of the disease. Alterations in vessel structure are very common, and abnormalities in their function impair gas exchange and result in pulmonary hypertension (PH), the presence of which is associated with reduced survival.<sup>[1]</sup> Studies conducted at early disease stages revealing significant structural and functional abnormalities in pulmonary vessels<sup>[2–4]</sup> have opened a new avenue for a better understanding of the

pathogenesis of this process, which might translate into clinical practice.

In this review, we examine the clinical relevance of PH in COPD, the current understanding on its pathobiology, its detection and diagnosis, and, finally, we address its management and the potential usefulness of new specific treatments for pulmonary arterial hypertension (PAH) in the particular setting of COPD.

## 1. Prevalence

The actual prevalence of PH in COPD is unknown because it has not been screened systematically using right-heart catheterization in the

wide clinical spectrum of the disease. Furthermore, the criteria used to define PH in COPD vary among different studies. Whereas some authors have used the conventional criteria used to define PAH, that is, a mean pulmonary artery pressure (PAP) >25 mmHg,<sup>[5]</sup> others have used a PAP of 20 mmHg as cut-off value. In this review, we consider the latter criterion, based on recently reported data indicating that the upper limit of PAP in healthy individuals is 20 mmHg.<sup>[6]</sup>

The majority of haemodynamic studies in COPD have been performed in patients with advanced disease (stage III or IV of the Global Initiative on Obstructive Lung Disease [GOLD] classification<sup>[7]</sup>). Three studies have provided data in large series of patients.<sup>[8-10]</sup>

Scharf et al.<sup>[8]</sup> evaluated 120 patients with severe emphysema (mean forced expiratory volume in the first second [FEV<sub>1</sub>], 27% of predicted), screened for lung volume reduction surgery (LVRS). The incidence of PH (PAP >20 mmHg) was very high (91%), although in the majority of patients (86%) it was in the mild to moderate range (20–35 mmHg). Only 5% of patients showed PAP >35 mmHg. The correlation between PAP and lung function was very weak. Indeed, PAP was more closely related to pulmonary artery occlusion pressure, which was slightly increased in the majority of patients, suggesting the potential effect of gas trapping or some degree of left ventricular dysfunction in raising pulmonary capillary pressure.

Chaouat et al.<sup>[9]</sup> retrospectively evaluated the haemodynamic studies of 998 COPD patients. They identified 27 patients with severe PH, defined by PAP >40 mmHg. Whereas 16 of them had another disease capable of causing PH, in 11 (1.1% of the whole group), COPD was the only cause. The latter group of patients had moderate airway obstruction (FEV<sub>1</sub> 50% predicted), severe hypoxaemia, hypocapnia, very low carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and shorter survival. These findings indicate that there is a small subset of COPD patients with out-of-proportion PH who share some clinical features with idiopathic PAH.

Thabut et al.<sup>[10]</sup> evaluated 215 patients with severe COPD (FEV<sub>1</sub> 24% predicted), candidates for LVRS or lung transplantation. PH (PAP

>25 mmHg) was present in 50% of the patients, although in the majority it was mild (26–35 mmHg). In 9.8% of patients, it was moderate (36–45 mmHg) and in 3.7% it was severe (>45 mmHg). A cluster analysis identified a subset of patients characterized by moderate impairment of airway function and high levels of PAP, along with severe arterial hypoxaemia. This observation supports the concept raised by Chaouat et al.<sup>[9]</sup> on the existence of a reduced subgroup of COPD patients with out-of-proportion PH.

In patients with less severe disease, the prevalence of PH is considered to be low. However, in these patients, PH might not be present at rest but develop during exercise.<sup>[11]</sup> The exact prevalence of exercise-induced PH in patients with moderate COPD is unknown, but may be high.<sup>[11]</sup>

Furthermore, histological evaluation of lung tissue samples from patients with mild to moderate COPD reveals significant vascular changes in the majority,<sup>[2,3,12]</sup> although the clinical significance of these anatomical abnormalities remains to be established.

## 2. Prognostic Significance of Pulmonary Hypertension

Patients with COPD and PH have shorter survival than patients with normal PAP.<sup>[13]</sup> Burrows et al.<sup>[14]</sup> showed that survival was inversely related to pulmonary vascular resistance (PVR). In a 15-year follow-up study conducted in 200 patients, Traver et al.<sup>[15]</sup> showed that, after adjusting for age, the presence or absence of cor pulmonale was one of the best predictors of mortality. These studies were conducted before long-term oxygen therapy (LTOT) was introduced as regular treatment for chronic respiratory failure in COPD. Nevertheless, in a recent study conducted in 84 patients receiving LTOT, it has been shown that PAP is the single best predictor of mortality.<sup>[16]</sup> The 5-year survival was 36% in patients with PAP >25 mmHg, whereas in patients with PAP <25 mmHg survival was 62%.<sup>[16]</sup> Furthermore, echocardiographic signs of right ventricular dysfunction<sup>[17]</sup> and ECG signs of right ventricular hypertrophy or



right atrial overload<sup>[18]</sup> are also predictive of survival in COPD.

In addition to the prognostic significance in relation to survival, the presence of PH in COPD is also associated with poor clinical evolution and more frequent use of healthcare resources.<sup>[19]</sup> It has been shown that the presence of PAP >18 mmHg is one of the best predictors of increased risk of hospitalization for COPD exacerbation, suggesting that patients with an abnormal pulmonary vascular bed might have lesser functional reserve to overcome the changes that occur during exacerbation episodes.

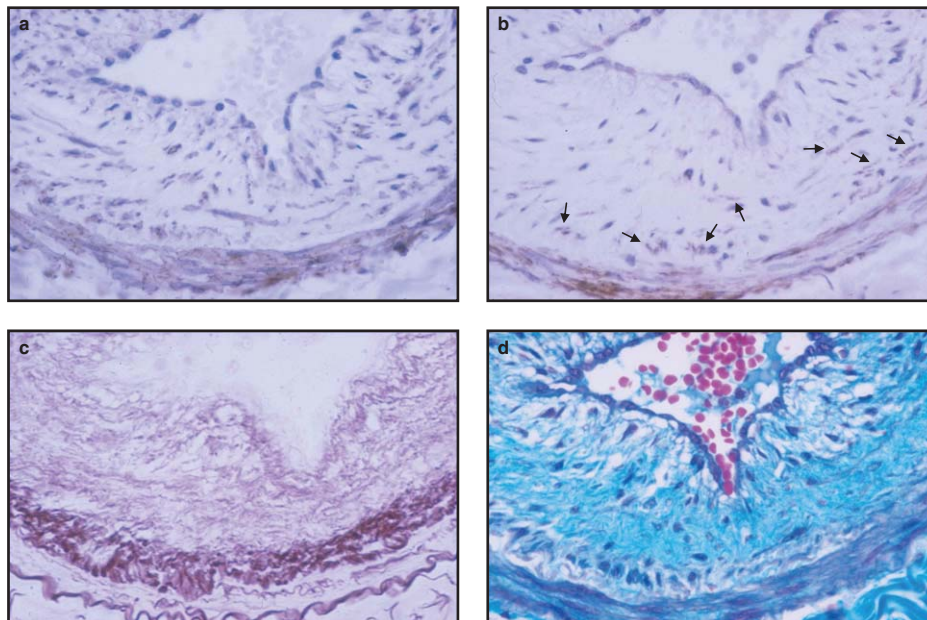
### 3. Pulmonary Vascular Remodelling

Vascular remodelling is a process that causes thickening of the arterial wall and increases resistance by causing the vessel wall to encroach into the lumen and reduce its diameter. In COPD, pulmonary vascular remodelling affects small and precapillary arteries, and has been identified

at different degrees of disease severity. Patients with end-stage COPD and PH show deposition of longitudinal muscle, fibrosis and elastosis that enlarge the intima in pulmonary muscular arteries.<sup>[20,21]</sup> Intimal enlargement of muscular arteries is also present in patients with very severe COPD without PH.<sup>[22]</sup> In the arterioles, there is development of a medial coat of circular smooth muscle, bounded by a new elastic lamina, with deposition of longitudinal muscle and fibrosis of the intima.<sup>[20,21]</sup>

In mild to moderate COPD, pulmonary muscular arteries show intimal enlargement with reduction of the lumen size, which is more pronounced in small arteries.<sup>[2,3,23]</sup> Intimal hyperplasia results from the proliferation of poorly differentiated smooth muscle cells (SMCs), and deposition of elastic and collagen fibres (figure 1).<sup>[4]</sup> In addition, there is muscularization of the arterioles.<sup>[24]</sup>

Changes in the tunica media are less conspicuous in COPD and the majority of morphometric



**Fig. 1.** Pulmonary vascular remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. Serial sections of a pulmonary muscular artery with prominent intimal hyperplasia and luminal narrowing. Immunostaining for  $\alpha$ -smooth muscle actin (a) reveals intimal proliferation of smooth muscle cells, although not all of them show immunoreactivity to desmin [arrows] (b), a contractile filament expressed in mature smooth muscle cells, thus indicating a poorly differentiated state. Staining for elastic (c) and collagen (d) fibres showed marked elastosis and fibrosis in the intima.

studies have failed to demonstrate differences in the thickness of the muscular layer when comparing COPD patients with control subjects.<sup>[2,3,23]</sup>

Remodelling of pulmonary arteries is not restricted to patients with an established diagnosis of COPD. Indeed, intimal thickening, the magnitude of which does not differ from that seen in patients with mild to moderate COPD, is also present in heavy smokers with normal lung function.<sup>[4]</sup>

### 3.1 Inflammatory Changes

COPD is an inflammatory disease; hence, inflammatory cells might contribute to the alterations of pulmonary vessels. Indeed, the extent of pulmonary vascular remodelling correlates with the severity of inflammatory cell infiltrate in small airways.<sup>[2,24]</sup> Patients with COPD have an increased number of inflammatory cells infiltrating the adventitia of pulmonary muscular arteries compared with nonsmokers.<sup>[12]</sup> This inflammatory infiltrate is largely constituted by activated T lymphocytes with a predominance of the CD8+ subset.<sup>[12,25]</sup> By contrast, the number of neutrophils, macrophages and B lymphocytes are minimal, and do not differ from those of control subjects.

In patients with mild to moderate COPD the intensity of inflammatory cell infiltrate in pulmonary arteries correlates with the degree of airflow obstruction, suggesting that, as the disease progresses, the inflammatory reaction in pulmonary arteries may become more severe.<sup>[12]</sup>

Interestingly, smokers with normal lung function also show an increased number of CD8+ T cells in the arterial adventitia, with a reduction in the CD4+/CD8+ ratio compared with nonsmokers, which does not differ from patients with mild to moderate COPD.<sup>[12]</sup>

## 4. Endothelial Dysfunction

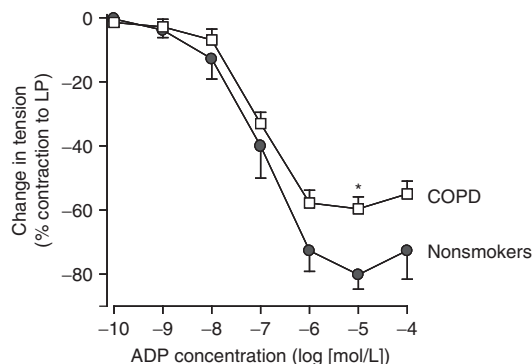
Endothelial cells play a crucial role in the regulation of vascular homeostasis.<sup>[26]</sup> In pulmonary vessels, endothelial cells contribute to the reduced vascular tone,<sup>[27]</sup> regulate vessel adaptation to

increased flow<sup>[28]</sup> and modulate hypoxic vasoconstriction.<sup>[29,30]</sup> Endothelial dysfunction of pulmonary arteries has been shown at different degrees of COPD severity: patients with end-stage COPD who underwent lung transplantation<sup>[31]</sup> and patients with mild to moderate disease (figure 2).<sup>[3]</sup> Impairment of endothelial function may be associated with or result from changes in the expression or balanced release of vasoactive mediators with vasodilator properties, such as nitric oxide (NO) or prostacyclin, and mediators with vasoconstrictive properties, such as endothelin-1 (ET-1) or angiotensin.

Indeed, the expression of endothelial NO synthase (eNOS) in pulmonary arteries, which is diminished in patients with idiopathic PAH,<sup>[32]</sup> is also reduced in COPD patients<sup>[33]</sup> and in smokers without airflow obstruction.<sup>[34]</sup>

Nana-Sinkam et al.<sup>[35]</sup> have recently shown that the expression of prostacyclin synthase in pulmonary arteries is also reduced in patients with severe emphysema. Similarly, Tuder et al.<sup>[36]</sup> demonstrated loss of expression of prostacyclin synthase in endothelial cells of pulmonary arteries of inpatients with associated forms of PH.

Giaid et al.<sup>[37]</sup> showed that the expression of ET-1 in pulmonary arteries was increased in both primary and secondary forms of PH.



**Fig. 2.** Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Change in tension of pulmonary artery rings, precontracted with L-phenylephrine (LP), in response to cumulative concentrations of adenosine diphosphate (ADP), an endothelium-dependent vasodilator, in patients with mild to moderate COPD and nonsmokers. Patients with COPD showed reduced endothelium-dependent relaxation as compared with nonsmokers (from Peinado et al.<sup>[3]</sup>). \*  $p < 0.05$  vs non smokers.

Nevertheless, studies conducted in patients with mild to moderate COPD or severe emphysema have failed to show differences in ET-1 expression in pulmonary arteries when compared with nonsmokers.<sup>[33,34]</sup> However, the latter finding could be because patients evaluated in these series did not have PH.

### 5. Pathobiology of Pulmonary Vascular Changes

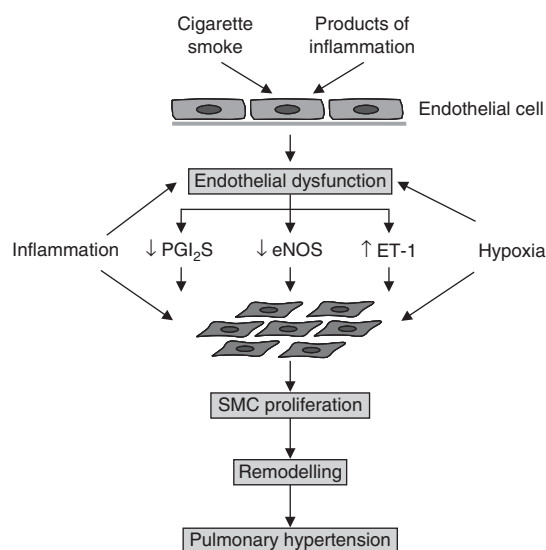
Hypoxia has been classically considered the main pathogenic mechanism of PH in COPD. However, its role is currently being reconsidered because pulmonary vascular remodelling and endothelial dysfunction can be observed in patients with mild COPD who do not have hypoxaemia and in smokers with normal lung function,<sup>[2,4,12]</sup> and because LTOT does not fully reverse PH.<sup>[38]</sup>

Recent observations have indicated that cigarette smoke products may be at the origin of pulmonary vascular impairment in COPD.<sup>[1]</sup> This suggestion arises from the observation that smokers with normal lung function show prominent changes in pulmonary arteries, such as SMC proliferation,<sup>[4]</sup> impairment of endothelial function,<sup>[3]</sup> reduced expression of eNOS,<sup>[34]</sup> increased expression of growth factors<sup>[22]</sup> and inflammatory cell infiltrate,<sup>[12]</sup> that are indistinguishable from those seen in patients with mild to moderate COPD, and clearly differ from nonsmokers.

Furthermore, guinea-pigs exposed long term to cigarette smoke develop PH and vessel remodelling,<sup>[39]</sup> changes that appear when there is no evidence of emphysema, indicating that cigarette smoke-induced vascular abnormalities precede its development.<sup>[40]</sup> In this animal model, cigarette smoke exposure induces rapid changes in gene expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor-1, ET-1 and inducible NOS,<sup>[41]</sup> mediators that regulate vascular cell growth and vessel contraction, and are likely to be involved in the pathogenesis of pulmonary vascular changes of COPD. In addition, exposure of pulmonary artery endothelial cells to cigarette smoke extract causes an irreversible inhibition of

eNOS activity, which is as a result of diminished protein content and messenger RNA.<sup>[42]</sup> Cigarette smoke contains a number of products that have the potential to produce endothelial injury, among which the aldehyde acrolein seems to play a prominent role, since it reduces the expression of prostacyclin synthase in endothelial cells.<sup>[35]</sup>

In summary, there is compelling evidence suggesting that the initial event in the natural history of pulmonary PH in COPD could be the injury of endothelium by cigarette-smoke products (figure 3). Indeed, lesions of endothelial cells in pulmonary arteries from COPD patients can be identified on microscopic observation as areas of denuded endothelium.<sup>[43]</sup> More subtle, but no less important, is the alteration of endothelial synthesis and release of vasoactive mediators associated with cigarette smoking.<sup>[34]</sup> Endothelial damage also results in an imbalance among factors that regulate cell growth, thereby favouring the proliferation of SMC and



**Fig. 3.** Pathobiology of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Cigarette smoke or inflammation products may initiate the sequence of changes by producing endothelial dysfunction. The imbalance between endothelium-derived vasoactive agents promotes smooth muscle cell (SMC) proliferation, vessel wall remodelling and pulmonary hypertension. In the natural course of the disease, inflammation and hypoxia contribute to enhance and perpetuate this process by acting on endothelial and SMCs. **eNOS**=endothelial nitric oxide synthase; **ET-1**=endothelin-1; **PGI<sub>2</sub>S**=prostacyclin (prostaglandin I<sub>2</sub>) synthase.

extracellular matrix deposition (figure 3). All these changes may contribute to intimal hyperplasia with the ensuing reduction of arterial lumen, which increases pulmonary vascular resistance.

Arteries with endothelial dysfunction are more susceptible to the action of additional factors. Among those, sustained arterial hypoxaemia and alveolar hypoxia in poorly ventilated lung units play a crucial role, since they may induce further endothelial impairment and vessel remodelling, either directly or through VEGF-dependent mechanisms, thus amplifying the initial effects of cigarette smoke products. Similar effects may be produced by cytokines released by inflammatory cells (figure 3).

## 6. Pathophysiology and Natural History of Pulmonary Hypertension

As mentioned in section 1, in COPD, PH is usually of low to moderate severity and mean PAP rarely exceeds 35–40 mmHg. Patients exceeding these values are considered to have out-of-proportion PH and represent only 1–3% of COPD patients.<sup>[9,10]</sup> Both right atrial pressure and pulmonary artery occlusion pressure tend to be normal, in addition to cardiac output.<sup>[14,44,45]</sup> This haemodynamic profile contrasts with other types of PH (PAH, thromboembolic PH) where PAP can reach extremely high values, close to those of the systemic circulation, and where cardiac output is usually reduced.

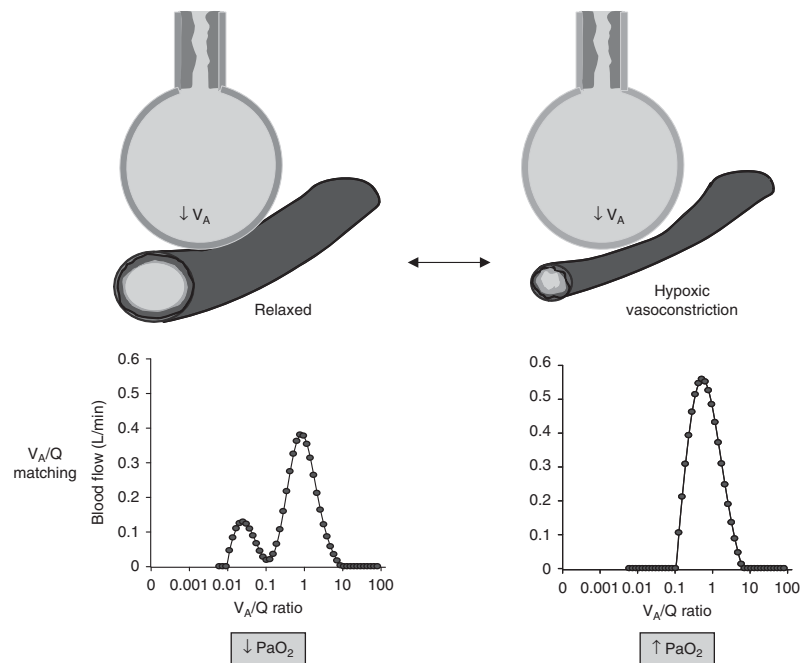
PH in COPD progresses over time and its severity correlates with the degree of airflow obstruction and the impairment of pulmonary gas exchange.<sup>[8,46]</sup> The rate of progression of PH is slow, with PAP increasing at an average rate of 0.6 mmHg per year.<sup>[46]</sup>

At the initial stage, PH in COPD may not be apparent at rest, but may develop during exercise. Kessler et al.<sup>[11]</sup> assessed the evolution of pulmonary haemodynamics in patients with moderate COPD without PH at rest, although 58% of patients developed it during exercise. In a second assessment performed 7 years later, PAP had increased by 2.6 mmHg, with an annual rise of

0.4 mmHg. In this second assessment, 25% of patients already had PH at rest. Interestingly, the incidence of resting PH was twice as high in the group of patients who at the initial catheterization developed PH during exercise (32%) as in those without exercise-induced PH (16%).<sup>[11]</sup> These results indicate that in COPD changes in pulmonary circulation may start several years before PH is apparent at rest, and that exercise testing may be useful to show up abnormalities of pulmonary circulation. These observations are consistent with morphometric studies showing conspicuous changes in the structure of pulmonary muscular arteries in patients with mild COPD.<sup>[2,3]</sup>

### 6.1 Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction

Pulmonary arteriolar constriction in response to hypoxia reduces perfusion in poorly ventilated or nonventilated lung units and diverts it to better ventilated units, thereby restoring ventilation-perfusion ( $V_A/Q$ ) equilibrium and increasing partial pressure of arterial oxygen ( $PaO_2$ ) [figure 4]. Hypoxic pulmonary vasoconstriction (HPV) plays an important role in matching pulmonary blood flow to alveolar ventilation in COPD where hypoxaemia and hypercapnia are predominantly due to  $V_A/Q$  mismatching.<sup>[47]</sup> The contribution of HPV to  $V_A/Q$  matching is greater in patients with less severe COPD.<sup>[2,30]</sup> Indeed, HPV is less active in patients with severe structural impairment of pulmonary muscular arteries.<sup>[2]</sup> Furthermore, in isolated pulmonary artery rings the magnitude of contraction induced by hypoxic stimulus is inversely related to the endothelial function and directly related to  $PaO_2$ ,<sup>[48]</sup> suggesting that the impairment of endothelial function is associated with an altered response to hypoxic stimulus that further worsens gas exchange. The inhibition of HPV with oxygen breathing or vasodilators impairs  $V_A/Q$  matching and in the case of vasodilating agents worsens arterial hypoxaemia (figure 5). Accordingly, the potential deleterious effects on gas exchange of drugs that may inhibit HPV (table I) must be considered when treating PH in patients with COPD.



**Fig. 4.** Hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Airway narrowing, which is characteristic of COPD, reduces effective ventilation ( $V_A$ ), and hence arterial oxygen tension, in dependent alveolar units. Perfusion of these units results in ventilation-perfusion ( $V_A/Q$ ) imbalance, reflected in a significant proportion of blood flow diverted to areas with low  $V_A/Q$  ratio (lower panel), which is the main determinant of arterial hypoxaemia in COPD. When hypoxic vasoconstriction operates, blood flow is diverted away from poorly ventilated alveolar units to units with better  $V_A/Q$  matching, thus raising the partial pressure of arterial oxygen ( $PaO_2$ ). Inhibition of hypoxic vasoconstriction re-establishes  $V_A/Q$  mismatching and reduces  $PaO_2$ .

## 6.2 Right Ventricular Function

Because the PAP is only moderately elevated and its rate of progression is slow in patients with COPD and PH, the right ventricle has time to adapt to such a modest increase in afterload. When PAP is chronically elevated, the right ventricle dilates and both end-diastolic and end-systolic volumes increase. The stroke volume of the right ventricle is usually maintained, whereas the ejection fraction decreases. Subsequent hypertrophy of the right ventricular wall in persistent PH reduces its tension and improves the coupling between right ventricle and pulmonary circulation.

The reduction in right ventricular ejection fraction (RVEF) is inversely related to PAP.<sup>[63]</sup> Nonetheless, a decrease in RVEF does not mean that there is true ventricular dysfunction.<sup>[64]</sup>

Assessment of end-systolic pressure-volume relationships has shown that in clinically stable COPD patients the contractility of the right ventricle lies within normal limits, irrespective of the PAP value.<sup>[65,66]</sup> However, during exacerbations, when PAP increases markedly, the contractility of the right ventricle is reduced in patients presenting clinical signs of right heart failure.<sup>[67,68]</sup>

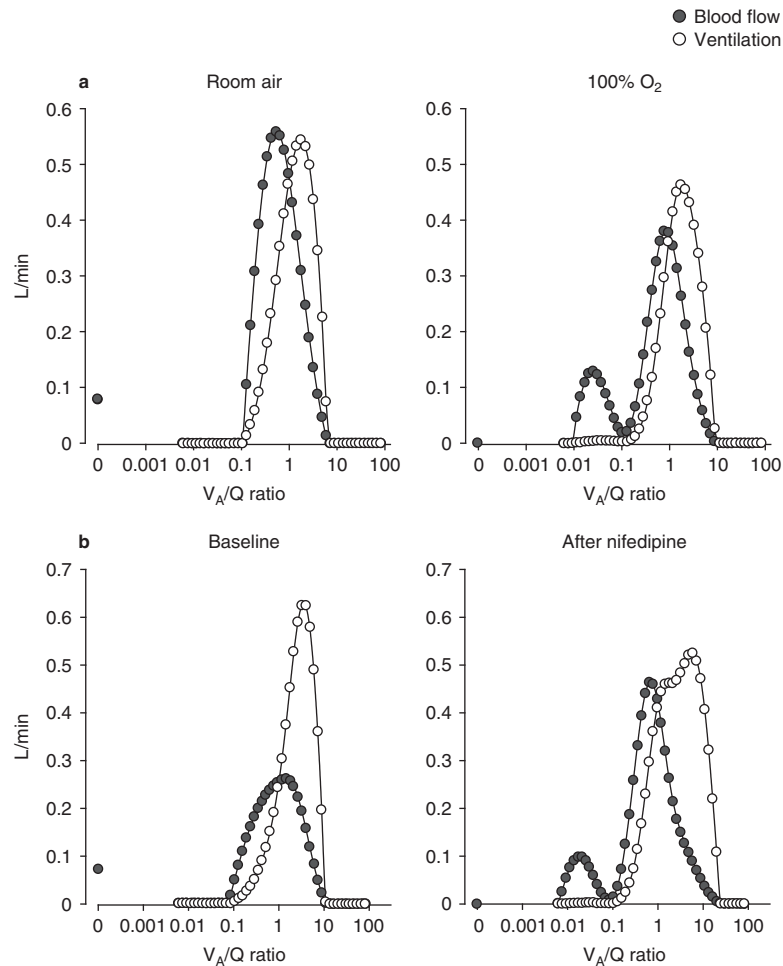
In COPD, the cardiac output is usually preserved and may rise during exacerbation episodes,<sup>[69,70]</sup> even when there are apparent signs of right heart failure (peripheral oedema). Therefore, the usual definition of heart failure as a reduction in cardiac output does not apply in this condition. For this reason, the classical term cor pulmonale is being abandoned and it is now regarded as the expression of diastolic dysfunction of the right ventricle.

### 6.3 Peripheral Oedema

Peripheral oedema may be a sign of venous congestion secondary to upstream transmission of right ventricular filling pressures. However, in advanced COPD oedema is more related to hypercapnia rather than to raised jugular pressures.<sup>[71,72]</sup> Some patients may present peripheral oedema without haemodynamic signs of right heart failure or significant changes in PAP.<sup>[73,74]</sup>

This has led to the reconsideration of peripheral oedema formation in COPD.<sup>[67,68,72,75,76]</sup>

In COPD, peripheral oedema results from a complex interaction between the haemodynamic changes and the balance between oedema-promoting and oedema-protective mechanisms. In patients with PH associated with chronic respiratory failure, both hypoxaemia and hypercapnia aggravate venous congestion by further activating the sympathetic nervous system, which



**Fig. 5.** Effects of inhibiting hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). (a) Plots of ventilation and blood flow in alveolar units with different ventilation-perfusion ( $V_A/Q$ ) ratios in a patient with COPD while breathing room air and 100% oxygen. Inhibition of hypoxic vasoconstriction by oxygen breathing worsened  $V_A/Q$  distributions, as shown by increased perfusion in poorly ventilated alveolar units with low  $V_A/Q$  ratio. (b) Ventilation-perfusion distributions in a patient with COPD, before and after nifedipine 20 mg. After nifedipine,  $V_A/Q$  distributions worsened (increased perfusion in areas of low  $V_A/Q$  ratio) in a similar way to that after oxygen, as a result of the inhibition of hypoxic vasoconstriction. The latter reduced arterial oxygenation.

**Table 1.** Drugs that may inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronic obstructive pulmonary disease

<b>Vasodilators</b>
Calcium channel antagonists <sup>[49-52]</sup>
Atrial natriuretic factor <sup>[53]</sup>
Acetylcholine <sup>[54]</sup>
Inhaled nitric oxide <sup>[30,55-57]</sup>
Epoprostenol <sup>[58]</sup>
Sildenafil <sup>[59]</sup>
<b>Bronchodilators</b>
$\beta_2$ -Adrenergic receptor agonists <sup>[60,61]</sup>
Theophylline <sup>[62]</sup>

is already stimulated by right atrial distension. Sympathetic activation decreases renal plasma flow, stimulates the renin-angiotensin-aldosterone system, and promotes tubular absorption of bicarbonate, sodium and water. Vasopressin also contributes to oedema formation. It is released when patients become hyponatraemic and the plasma vasopressin levels rise in patients with hypoxaemia and hypercapnia.<sup>[75]</sup>

Atrial natriuretic peptide is released from distended atrial walls and may act as an oedema-protective mechanism, since it has vasodilator, diuretic and natriuretic effects. Nevertheless, these effects are usually insufficient to counterbalance the oedema-promoting mechanisms.

Peripheral oedema may develop or worsen during exacerbation episodes. Analysing the changes from stable conditions that took place during an exacerbation episode, Weitzenblum et al.<sup>[70]</sup> identified a subgroup of patients with more marked peripheral oedema that was attributed to haemodynamic signs of right heart failure (increase in end-diastolic pressure). Compared with patients with normal end-diastolic pressure, patients with right heart failure had more marked increase in PAP and more severe hypoxaemia and hypercapnia. This suggests that during exacerbations PH worsening contributes to oedema formation in a subgroup of COPD patients.

## 7. Evaluation and Diagnosis

Recognition of PH in COPD is difficult, especially in its mildest form, because symptoms

due to PH, such as dyspnoea or fatigue, are difficult to differentiate from the clinical picture of COPD. Furthermore, the identification of some clinical signs may be obscured by chest hyperinflation or large swings in intrathoracic pressure. In addition, the presence of peripheral oedema may not be a sign of right ventricular failure in COPD. Cardiac sounds may be disturbed by the presence of bronchial rales or overinflated lungs. Thus, the typical auscultatory findings of PH (ejection click or increased pulmonary component of the second heart sound, and pansystolic murmur of tricuspid regurgitation) are uncommon in COPD patients.

### 7.1 Routine Examinations

#### 7.1.1 Chest Radiography

The most characteristic radiographic pattern of PH is the increase of the vascular hilum size with oligohaemia in the peripheral lung fields. Widening of the hilum can be assessed by the hilar thoracic index (distance between the start of divisions of the right and left main pulmonary arteries divided by the transverse diameter of the thorax).<sup>[77]</sup> Values  $>0.36$  are suggestive of PH.<sup>[77,78]</sup> Other signs are cardiomegaly as a result of an enlarged right ventricle, enlarged pulmonary trunk, widening of the descending right pulmonary artery diameter (normally  $<16$  mm) and encroachment of the retrosternal airspace on the lateral view. However, the sensitivity of chest radiography to detect PH in COPD is low.<sup>[79]</sup>

#### 7.1.2 ECG

The sensitivity of the ECG to detect right ventricular hypertrophy is relatively low and ECG changes are not closely related to the severity of PH.<sup>[78]</sup> ECG changes associated with PH include (i) a P-pulmonale pattern suggesting right atrial overload in leads II, III and aVF; (ii) an  $S_1S_2S_3$  pattern; (iii) an  $S_1Q_3$  pattern; (iv) incomplete right bundle-branch block; and (v) right ventricular hypertrophy with QRS axis  $\geq 120^\circ$ , a predominant R wave in V1, or an R/S amplitude ratio in V5 and V6 of  $<1$ . At least two of these three latter criteria are sufficient to raise suspicion of right ventricular hypertrophy.<sup>[18,78]</sup> In COPD, both the  $S_1S_2S_3$  pattern and signs of right

atrial overload have been associated with shorter survival.<sup>[18]</sup> ECG changes in COPD have a specificity of 86% and a sensitivity of 51% in detecting PH.

### 7.1.3 Lung Function Testing

Lung function testing is mandatory for the diagnosis of COPD.<sup>[7]</sup> Unfortunately, there are no specific patterns of pulmonary function impairment associated with the development of PH. Pulmonary hypertension has little effect *per se* on lung mechanics or gas exchange. In conditions of preserved lung parenchyma, PH can reduce DLCO. However, the latter cannot be attributed to PH in COPD, since it can be caused by lung emphysema. Yet, in patients with moderate airflow obstruction and markedly reduced DLCO, PH should be ruled out. Indeed, COPD patients with out-of-proportion PH display very low values of DLCO, along with marked hypoxaemia.<sup>[9]</sup>

### 7.2 Echocardiography

Echocardiography is an essential diagnostic step in any patient with suspected PH. It is non-invasive and easily available, it allows the assessment of right ventricular hypertrophy and/or dilatation, and ejection flow dynamics, and may also provide an estimate of systolic PAP.<sup>[80]</sup> However, this method presents technical difficulties in COPD patients because overinflated chests may alter sound-wave transmission. Furthermore, a measurable tricuspid regurgitation (TR) velocity is less likely to be observed in patients with COPD than in patients with more severe forms of PH.<sup>[80-82]</sup> Even if a TR jet is observed, echocardiographic estimates of the PAP are often inaccurate and result in both false positive and false negative diagnosis of PH. Compared with right heart catheter measurements, estimations of systolic PAP by echocardiography were found to be inaccurate in 52% of patients with COPD, and 48% of patients were misclassified as having PH by echocardiography.<sup>[83]</sup> In two large series comparing echocardiographic data and findings from right heart catheterization in patients with COPD, the positive predictive values of echocardiography were 32% and 68%,

and the negative predictive values 67% and 93%, respectively.<sup>[83,84]</sup>

Systolic indices of tricuspid valve annular motion measured by tissue Doppler imaging appear to be useful for the prediction of right ventricular failure in COPD.<sup>[85]</sup> Furthermore, exercise echocardiography allows the identification of abnormal ventricular septal motion with distortion of left ventricle in COPD, findings that may help to detect occult right ventricular dysfunction.<sup>[86]</sup>

### 7.3 Biomarkers

Plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP) or the N-terminal fragment of proBNP have also been evaluated as predictors of PH in patients with lung disease.<sup>[87]</sup> It has been found that BNP increases when PH is 'significant' (PAP >35 mmHg) and has some prognostic significance.<sup>[87]</sup> A cut-off value of 33 pg/mL had an 87% sensitivity and 81% specificity to detect 'significant' PH.<sup>[87]</sup> However, in patients with milder PH, which is more usual in COPD, BNP lacks sufficient sensitivity and specificity.

### 7.4 Right Heart Catheterization

Right heart catheterization is the gold standard for the diagnosis of PH. The procedure allows direct measurements of PAP, cardiac output and PVR. It can also be used to assess the acute effects of therapeutic interventions. Right heart catheterization is a safe procedure in expert hands but, because of its invasive nature, it is not routinely recommended in the assessment of patients with COPD. Nevertheless, in the following selected populations right heart catheterization may be indicated: (i) patients with suspected out-of-proportion PH (estimated systolic PAP >50 mmHg at echocardiography) who may be potentially suitable for specific PH treatment; (ii) patients with frequent episodes of right ventricular failure; and (iii) in the preoperative evaluation of candidates for lung transplant or LVRS.<sup>[88]</sup>

In summary, clinical suspicion of PH in patients with COPD should be high if clinical deterioration is not matched to the decline in pulmonary function. Profound hypoxaemia,



hypocapnia and low DLCO are indicators of possible PH. Once PH is suspected patients should be evaluated by Doppler echocardiography and, if confirmed, undergo right heart catheterization in those circumstances where the result of the procedure can determine clinical management.

## 8. Treatment

In patients with associated PH, COPD should be optimally treated according to existing guidelines.<sup>[7]</sup> Treatment addressed to ameliorate PH in COPD includes LTOT, vasodilators and, eventually, new specific PAH therapy.

### 8.1 Long-Term Oxygen Therapy

Chronic hypoxaemia plays a key role in the development of PH in COPD. Therefore, its correction with supplemental oxygen seems to be an appropriate treatment. In patients with advanced COPD, acute administration of oxygen exerts little effect on pulmonary haemodynamics<sup>[30,68,89]</sup> or RVEF<sup>[66]</sup> in patients studied at rest under stable clinical conditions. During acute exacerbation episodes, when PAP increases significantly, controlled administration of oxygen also results in minimal or no change of PAP.<sup>[89,90]</sup> By contrast, when oxygen is administered during exercise, it often improves pulmonary haemodynamics<sup>[14]</sup> and RVEF.<sup>[91]</sup>

LTOT has been shown to improve survival in COPD patients with chronic hypoxaemia. In the two classical studies that showed survival benefits in patients treated with LTOT, the Medical Research Council (MRC)<sup>[92]</sup> and NOTT (Nocturnal Oxygen Therapy Trial),<sup>[93]</sup> pulmonary haemodynamic measurements were performed before initiating LTOT and after a long period of follow-up. In the MRC study, PAP remained unaltered in patients receiving LTOT (more than 15 h/day), whereas in the control group PAP rose by a mean of 2.7 mmHg per year.<sup>[92]</sup> In the NOTT study, 117 patients were re-evaluated after 6 months of treatment. Whereas in patients receiving continuous LTOT (more than 18 h/day) PAP decreased by an aver-

age of 3 mmHg, it did not change in the group receiving nocturnal LTOT (10–12 h/day).<sup>[93,94]</sup> It should be noted that despite the haemodynamic improvement shown in some patients, in the majority of them PAP values recorded in the follow-up study did not return to normal levels. These results indicate that LTOT may slow the evolution of PH in COPD and even reverse its progression when it is administered continuously. Nevertheless, both the MRC and the NOTT studies showed that the decrease in mortality in patients receiving LTOT was unrelated to changes in pulmonary haemodynamics.<sup>[92,93]</sup> Indeed, the NOTT study did not demonstrate that ameliorating PH resulted in improved mortality.<sup>[93]</sup>

The beneficial effects of LTOT on the progression of PH in COPD were confirmed by Weitzenblum et al.<sup>[38]</sup> in a small group of patients who were followed for long periods before and after initiating LTOT. Before the onset of LTOT, PAP rose by an average 1.5 mmHg per year. By contrast, patients receiving LTOT showed a progressive decrease of PAP (–2.2 mmHg per year).<sup>[38]</sup> However, it should be noted that despite this improvement, normalization of PAP was rarely observed in the study performed 31 months after initiating LTOT.<sup>[38]</sup> Furthermore, necropsy studies have failed to show significant differences in the structural abnormalities of pulmonary vessels in patients receiving LTOT for long periods, when compared with patients who did not receive oxygen treatment.<sup>[20]</sup>

Considering that the haemodynamic response to oxygen administration might be widely variable in COPD, Ashutosh et al.<sup>[95]</sup> evaluated the long-term effects of oxygen therapy according to its acute effects on pulmonary haemodynamics. These authors showed that survival benefit of LTOT was greater in patients who showed a significant decrease in PAP during the acute administration of oxygen (acute responders).<sup>[95]</sup>

In summary, LTOT appears to be the most appropriate treatment for PH in hypoxaemic COPD patients, since its administration slows, and sometimes reverses, its progression. Nevertheless, PAP rarely returns to normal values and the structural abnormalities of pulmonary vessels

remain unaltered. It is likely that, in agreement with other forms of PH,<sup>[96]</sup> a subgroup of patients who are acute responders to oxygen administration may obtain greater benefit from LTOT.

## 8.2 Vasodilators

Calcium channel antagonists have been extensively evaluated for the treatment of PH in COPD. Acute administration of nifedipine has been shown to reduce PAP and increase cardiac output in COPD patients studied both at rest and during exercise.<sup>[49,97,98]</sup> However, nifedipine inhibits HPV,<sup>[50]</sup> thus worsening  $V_A/Q$  relationships and lowering arterial oxygen tension ( $PO_2$ ) [figure 5].<sup>[49,99]</sup> Similar effects of nifedipine have been shown in exercise-induced PH.<sup>[49]</sup> The deleterious effects of vasodilators on  $V_A/Q$  distributions and gas exchange in COPD have been also shown with felodipine,<sup>[51]</sup> atrial natriuretic factor<sup>[53]</sup> and acetylcholine<sup>[54]</sup> (table I).

In addition, clinical results of long-term treatment with calcium channel antagonists in COPD have been disappointing. Despite the fact that slight haemodynamic improvement has been observed in some studies,<sup>[100]</sup> in others both pulmonary haemodynamics and clinical status either deteriorated or remained unchanged after several weeks or months of treatment.<sup>[101,102]</sup> In a recent study, 1 year of treatment with the angiotensin-II receptor antagonist losartan also resulted in no significant benefit on systolic PAP, exercise capacity or symptoms in COPD patients with associated PH.<sup>[103]</sup>

The effects of selective pulmonary vasodilators have also been investigated in COPD. Inhaled NO acts as a selective vasodilator of the pulmonary circulation, owing to its inactivation when combined with haemoglobin, for which it has a very high affinity. Low concentrations of inhaled NO do not exert any effect on gas exchange, whereas it decreases PAP in a dose-dependent manner.<sup>[54]</sup> When administered in high concentrations (40 parts per million [ppm]), it usually decreases PAP but at the same time worsens  $V_A/Q$  distributions,<sup>[30]</sup> as a result of the inhibition of HPV,<sup>[55]</sup> and decreases  $PaO_2$ .<sup>[30,56,57]</sup>

The effects of inhaled NO on gas exchange in COPD appear to be different during exercise, since in this condition it may promote better  $V_A/Q$  matching without altering arterial  $PO_2$ .<sup>[56]</sup> Such a different effect of inhaled NO during exercise might be explained by enhanced distribution of the gas to well ventilated lung units with faster time constants, which are more efficient in terms of gas exchange. In clinical terms, these findings may imply that if inhaled NO could be delivered specifically to well ventilated alveolar units with fast time constants, the beneficial vasodilator effect of NO would not be offset by its deleterious impact on gas exchange. This notion has led to the development of the so-called spiked or pulsed delivery of NO.<sup>[104]</sup> With this system a small bolus of NO is administered at the beginning of inspiration, with the aim that it will be specifically distributed to alveolar units with fast time constants.

Yoshida et al.<sup>[105]</sup> showed that the combined administration of low doses of NO and oxygen resulted in a significant improvement of pulmonary haemodynamics and provided better oxygenation than when breathing oxygen alone. Whereas the haemodynamic effects of combined NO and oxygen appear to be related to the NO dose, the amelioration in gas exchange seems to have a ceiling effect at a concentration of 5 ppm.<sup>[106]</sup> Vonbank et al.<sup>[107]</sup> evaluated the combined effect of oxygen and pulsed NO inhalation, compared with oxygen alone, in a randomized study of 3 months' duration. Compared with oxygen alone, the combined inhalation of NO and oxygen caused a significant decrease in PAP and PVR, without decreasing arterial oxygenation.<sup>[107]</sup>

Overall, it can be concluded that in COPD systemic vasodilators may produce a slight reduction in PAP and increase cardiac output, but their administration is usually accompanied by gas exchange worsening, and there is no evidence that long-term treatment is of clinical benefit. For these reasons, they are not recommended for the treatment of PH associated with COPD. Selective vasodilators, such as inhaled NO, exert similar haemodynamic and gas exchange effects and, if used, should be administered using systems of

pulsed delivery and in combination with oxygen. Despite some preliminary promising data,<sup>[107]</sup> the long-term effect of selective vasodilators in terms of survival and symptom relief remains to be established.

### 8.3 Other Treatments

Diuretics are recommended in patients with peripheral oedema in order to reduce sodium and water retention and hence right ventricular workload. Nevertheless, diuretics should be given with caution, since they may induce metabolic alkalosis that may aggravate arterial hypercapnia.<sup>[108]</sup> Furthermore, excessive intravascular volume depletion may compromise adequate filling of the afterloaded right ventricle and promote further blood viscosity in polycythaemic patients.<sup>[78]</sup> Diuretic treatment is usually instituted with low doses of loop diuretics, such as furosemide (20–40 mg/day). Monitoring of plasma electrolytes is mandatory and potassium and magnesium supplementation may be necessary.

Bronchodilators may exert some beneficial effects on pulmonary haemodynamics in patients with COPD. Theophylline reduces PVR slightly, and improves both right and left ventricular ejection fractions.<sup>[109]</sup> Nevertheless, patients with right ventricular failure have decreased clearance of theophylline and their plasma concentrations should be closely controlled. Short-acting  $\beta$ -adrenergic receptor agonists given by the intravenous route increase cardiac output and reduce PVR.<sup>[60,110]</sup> However, these effects are frequently accompanied by a worsening of arterial oxygenation as a result of the inhibition of HPV.<sup>[60-62]</sup> The detrimental effects of  $\beta$ -adrenergic receptor agonists on gas exchange are not seen when they are administered by inhalation.<sup>[60]</sup>

### 8.4 New Specific Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension

Experience accumulated in PAH, mainly in the idiopathic form and in some associated conditions, indicates that specific therapy of PAH, addressed to revert or compensate the unbalanced release of endothelium-derived vascular

mediators, improves symptoms, exercise performance, pulmonary haemodynamics and survival.<sup>[111]</sup> Based on this experience and taking into account that the pathogenesis of PH in COPD shares some common pathways with that of PAH, it is conceivable that drugs that may correct the endothelial vasoconstrictor-dilator imbalance could be of clinical benefit in COPD.<sup>[112,113]</sup>

There are currently three types of drugs that have been successfully used in PAH: prostanoids (prostacyclin and its analogues), ET-1 receptor antagonists and phosphodiesterase (PDE)-5 inhibitors.<sup>[5]</sup>

Prostanoids must be administered by the intravenous, subcutaneous or inhaled route. Stevens et al.<sup>[114]</sup> reported the use of intravenous epoprostenol (synthetic prostacyclin) in two patients with severe COPD and PH. After 7 months of treatment one patient had died and the other was still alive.<sup>[114]</sup> Nevertheless, a placebo-controlled study has shown that intravenous administration of prostacyclin worsens arterial oxygenation in patients with a COPD exacerbation,<sup>[58]</sup> an effect that can be attributed to the inhibition of HPV. The acute effects of inhaled iloprost, a prostacyclin analogue, were evaluated in six patients with COPD and a mean systolic PAP, estimated by Doppler echocardiography, of 40 mmHg.<sup>[115]</sup> The administration of iloprost 5  $\mu$ g by inhalation resulted in improvement of exercise tolerance with no effect on gas exchange.<sup>[115]</sup>

The effects of bosentan, a dual antagonist of ET-1 receptors, in COPD have been evaluated in a randomized, placebo-controlled study.<sup>[116]</sup> Thirty COPD patients with a mean systolic PAP (echocardiography) of 37 mmHg were treated with bosentan 125 mg twice daily during 3 months. At the end of the treatment period there were no changes in exercise tolerance or echocardiographically assessed PAP, whereas the arterial oxygenation worsened significantly<sup>[116]</sup> (table II). Sildenafil, a PDE-5 inhibitor, has been evaluated in three uncontrolled studies including a small number of subjects<sup>[117-119]</sup> (table II). In two of these studies, sildenafil, at doses higher than those currently approved for PAH treatment, improved exercise tolerance and pulmonary

**Table II.** New specific therapy for pulmonary arterial hypertension in chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

Study	Drug	Design	No. pts	Dose (mg)	Time (mo)	6MWD (m)		PAP (mmHg)		PaO <sub>2</sub> (mmHg)	
						pre	post	pre	post	pre	post
Alp et al. <sup>[117]</sup>	Sildenafil	Uncontrolled	6	50 bid	3	351 ± 49	433 ± 52*	30 ± 6	25 ± 4*	NR	NR
Madden et al. <sup>[118]a</sup>	Sildenafil	Uncontrolled	7	50 tid	2	107 ± 76	145 ± 96*	39 ± 10	35 ± 9	NR	NR
Rietema et al. <sup>[119]</sup>	Sildenafil	Uncontrolled	14	20 tid	3	385 ± 135	394 ± 116	20 ± 9	NR	NR	NR
Stolz et al. <sup>[116]</sup>	Bosentan	Double-blind, placebo-controlled	30	125 bid	3	331 ± 123	329 ± 94	32 (29–38) <sup>b</sup>	30 (26–34) <sup>b</sup>	65 ± 11	61 ± 8*

a Four patients had COPD and three idiopathic pulmonary fibrosis.

b Measured by echocardiography; values are median (interquartile range).

**bid**=twice daily; **NR**=not reported; **PAP**=pulmonary artery pressure; **PaO<sub>2</sub>**=partial pressure of arterial oxygen; **pts**=patients; **tid**=three times daily; **6MWD**=distance covered in the 6-minute walk test; \*  $p < 0.05$  vs pretreatment value.

haemodynamics (table II).<sup>[117,118]</sup> In the third study, where patients were treated with conventional doses, exercise tolerance, assessed by both the 6-minute walk test and an incremental cardiopulmonary exercise tests, did not change after 3 months' treatment (table II).<sup>[119]</sup> Furthermore, the stroke volume, measured by magnetic resonance, did not increase after sildenafil treatment, neither at rest nor during exercise.<sup>[119]</sup> No data on the effects of sildenafil on gas exchange have been reported in any of these studies. However, sildenafil has the potential for worsening gas exchange in patients with COPD,<sup>[120]</sup> since it inhibits HPV, as shown in healthy volunteers.<sup>[59]</sup>

These preliminary reports on the effects of specific PAH therapy in COPD should be taken with caution, since the majority of the studies involved a small number of subjects and had an uncontrolled design, and some of them included patients without PH. Furthermore, one of the major safety concerns in COPD, which is the potential detrimental effect on gas exchange, has not been reported in the majority of studies. The safety and efficacy of specific PAH therapy for the treatment of PH associated with COPD warrants further evaluation in appropriately designed trials.

In summary, the treatment of choice in patients with PH associated with COPD who are hypoxaemic is LTOT. In the subgroup of patients with out-of-proportion PH, an exhaustive work-up should be completed to exclude other causes (i.e. sleep disordered breathing, left heart disease). Once confirmed, specific PAH therapy

might be considered, although ideally this should be done in the setting of clinical trials in experienced PH centres. The use of specific PAH therapy in patients with COPD and moderate PH is currently discouraged because there are no systematic data regarding its efficacy and there is compelling evidence indicating that these drugs might worsen pulmonary gas exchange.

## 9. Conclusions

Pulmonary hypertension is a serious complication of COPD that is associated with greater mortality and a worse clinical course. In advanced COPD, PH is highly prevalent, affecting more than 50% of patients, although in the majority of patients it is of mild to moderate severity. Endothelial cell damage and dysfunction is at the origin of PH in COPD. It is currently thought to be produced by the effects of cigarette smoke products.

Echocardiography is the best screening tool for the assessment of PH in COPD, although its diagnostic performance is lower than in other forms. The proper diagnosis of PH relies on right heart catheterization, although the procedure is essentially restricted to patients with suspected out-of-proportion PH. The treatment of choice for COPD patients with associated PH who are hypoxaemic is LTOT. Conventional vasodilators are not recommended because they may impair gas exchange and their lack of efficacy after long-term use. The use of specific PAH therapy in patients with moderate PH is currently

discouraged until more data regarding its safety and efficacy are available.

### Acknowledgements

This work has been funded by research grants from the EU (6th Framework Programme, LSHM-CT-2005-018725) and the Fondo de Investigación Sanitaria (07/90049) of the Spanish Ministry of Science and Innovation, and a research fellowship grant of the Spanish Society of Respiratory Medicine (SEPAR). Dr Barberà has received consultancy fees from Pfizer, Glaxo SmithKline, Actelion, Praxis and Encysive, and unrestricted research grant funding from Actelion, Schering and Praxis. Dr Blanco has no conflicts of interest to declare.

### References

- Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21 (5): 892-905
- Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149 (2 Pt 1): 423-9
- Peinado VI, Barberà JA, Ramirez J, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol* 1998; 274 (6 Pt 1): L908-13
- 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
- Galie N, Torbicki A, Barst R, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25 (24): 2243-78
- Kovacs G, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure at rest and during exercise in normal controls. *Eur Respir J* 2008; 32: 261s
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (6): 532-55
- Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (3): 314-22
- Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172 (2): 189-94
- 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 (5): 1531-6
- 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
- Peinado VI, Barberà JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (5 Pt 1): 1605-11
- Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8
- Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, et al. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1972; 286 (17): 912-8
- Traver GA, Cline MG, Burrows B. Predictors of mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a 15-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119 (6): 895-902
- Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy: importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995; 107: 1193-8
- Burgess MI, Mogulkoc N, Bright-Thomas RJ, et al. Comparison of echocardiographic markers of right ventricular function in determining prognosis in chronic pulmonary disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15 (6): 633-9
- Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, et al. Electrocardiographic signs of chronic cor pulmonale: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 1999; 99 (12): 1600-5
- Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. 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
- Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, et al. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 249: 65-85
- Wright JL, Petty T, Thurlbeck WM. Analysis of the structure of the muscular pulmonary arteries in patients with pulmonary hypertension and COPD: National Institutes of Health nocturnal oxygen therapy trial. *Lung* 1992; 170 (2): 109-24
- Santos S, Peinado VI, Ramirez J, et al. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in pulmonary arteries of smokers and patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167 (9): 1250-6
- Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al. Paré Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43: 183-9
- Hale KA, Ewing SL, Gosnell BA, et al. Lung disease in long-term cigarette smokers with and without chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 716-21
- Saetta M, Baraldo S, Corbino L, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (2): 711-7
- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288 (5789): 373-6
- Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994; 89: 2035-40
- Cremona G, Wood AM, Hall LW, et al. Effect of inhibitors of nitric oxide release and action on vascular tone in

- isolated lungs of pig, sheep, dog and man. *J Physiol* 1994; 481: 185-95
29. Greenberg B, Kishiyama S. Endothelium-dependent and -independent responses to severe hypoxia in rat pulmonary artery. *Am J Physiol* 1993; 349: H1712-20
  30. Barberà JA, Roger N, Roca J, et al. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347 (8999): 436-40
  31. Dinh-Xuan AT, Higenbottam T, Clelland C, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary-artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 1539-47
  32. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995; 333: 214-21
  33. 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
  34. Barberà 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
  35. Nana-Sinkam SP, Lee JD, Sotto-Santiago S, et al. Prostacyclin prevents pulmonary endothelial cell apoptosis induced by cigarette smoke. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175 (7): 676-85
  36. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (6): 1925-32
  37. Giaid A, Yanagisawa M, Langblen D, et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993; 328: 1732-9
  38. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 493-8
  39. Wright JL, Churg A. Effect of long-term cigarette smoke exposure on pulmonary vascular structure and function in the guinea pig. *Exp Lung Res* 1991; 17: 997-1009
  40. Yamato H, Churg A, Wright JL. Guinea pig pulmonary hypertension caused by cigarette smoke cannot be explained by capillary bed destruction. *J Appl Physiol* 1997; 82: 1644-53
  41. Wright JL, Tai H, Dai J, et al. Cigarette smoke induces rapid changes in gene expression in pulmonary arteries. *Lab Invest* 2002; 82 (10): 1391-8
  42. Su Y, Han W, Giraldo C, et al. Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19: 819-25
  43. Peinado VI, Ramirez J, Roca J, et al. Identification of vascular progenitor cells in pulmonary arteries of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34 (3): 257-63
  44. Fishman AP. State of the art: chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114 (4): 775-94
  45. Naeije R. Should pulmonary hypertension be treated in chronic obstructive pulmonary disease? In: Weir EK, Archer SL, Reeves JT, editors. *The diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. Mount Kisco (NY): Futura Publishing, 1992: 209-39
  46. Weitzenblum E, Sautegau A, Ehrhart M, et al. Long-term course of pulmonary arterial pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 993-8
  47. Barberà JA. Chronic obstructive pulmonary disease. In: Roca J, Rodriguez-Roisin R, Wagner PD, editors. *Pulmonary and peripheral gas exchange in health and disease*. New York (NY): Marcel Dekker, 2000: 229-61
  48. Peinado VI, Santos S, Ramirez J, et al. Response to hypoxia of pulmonary arteries in COPD: an *in vitro* study. *Eur Respir J* 2002; 20: 332-8
  49. Agustí AGN, Barberà JA, Roca J, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97 (2): 268-75
  50. Naeije R, Melot C, Mols P, et al. Effects of vasodilators on hypoxic pulmonary vasoconstriction in normal man. *Chest* 1982; 82 (4): 404-10
  51. Bratel T, Hedenstierna G, Nyquist O, et al. The use of a vasodilator, felodipine, as an adjuvant to long-term oxygen treatment in COLD patients. *Eur Respir J* 1990; 3: 46-54
  52. Melot C, Naeije R, Mols P, et al. Effects of nifedipine on ventilation/perfusion matching in primary pulmonary hypertension. *Chest* 1983; 83 (2): 203-7
  53. Andrivet P, Chabrier PE, Defouilloy C, et al. Intravenously administered atrial natriuretic factor in patients with COPD. Effects on ventilation-perfusion relationships and pulmonary hemodynamics. *Chest* 1994; 106: 118-24
  54. Adnot S, Kouyoumdjian C, Defouilloy C, et al. Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 310-6
  55. Frostell C, Blomqvist H, Hedenstierna G, et al. Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation. *Anesthesiology* 1993; 78: 427-35
  56. Roger N, Barberà JA, Roca J, et al. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156 (3 Pt 1): 800-6
  57. Katayama Y, Higenbottam TW, Diaz de Atauri MJ, et al. Inhaled nitric oxide and arterial oxygen tension in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe pulmonary hypertension. *Thorax* 1997; 52 (2): 120-4
  58. Archer SL, Mike D, Crow J, et al. A placebo-controlled trial of prostacyclin in acute respiratory failure in COPD. *Chest* 1996; 109 (3): 750-5
  59. Zhao L, Mason NA, Morrell NW, et al. Sildenafil inhibits hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104 (4): 424-8
  60. Ballester E, Roca J, Ramis L, et al. Pulmonary gas exchange in severe chronic asthma. Response to 100% oxygen and salbutamol. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 558-62

61. Ringsted CV, Eliassen K, Andersen JB, et al. Ventilation-perfusion distributions and central hemodynamics in chronic obstructive pulmonary disease: effects of terbutaline administration. *Chest* 1989; 96: 976-83
62. Barberà JA, Reyes A, Roca J, et al. Effect of intravenously administered aminophylline on ventilation/perfusion inequality during recovery from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145 (6): 1328-33
63. Brent BN, Berger HJ, Matthay RA, et al. Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease: a combined radionuclide and hemodynamic study. *Am J Cardiol* 1982; 50 (2): 255-62
64. Weitzenblum E, Chaouat A. Right ventricular function in COPD: can it be assessed reliably by the measurement of right ventricular ejection fraction? *Chest* 1998; 113 (3): 567-9
65. Crottogini AJ, Willshaw P. Calculating the end-systolic pressure-volume relation. *Circulation* 1991; 83 (3): 1121-3
66. Biernacki W, Flenley DC, Muir AL, et al. Pulmonary hypertension and right ventricular function in patients with COPD. *Chest* 1988; 94 (6): 1169-75
67. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (3): 833-52
68. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease: part Two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (4): 1158-68
69. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10 (6): 1285-91
70. Weitzenblum E, Apprill M, Oswald M, et al. Pulmonary hemodynamics in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during an episode of peripheral edema. *Chest* 1994; 105 (5): 1377-82
71. Campbell EJM, Short DS. The cause of oedema in "cor pulmonale". *Lancet* 1960; I: 1184-6
72. Baudouin SV. Oedema and cor pulmonale revisited. *Thorax* 1997; 52 (5): 401-2
73. MacNee W, Wathen CG, Flenley DC, et al. The effects of controlled oxygen therapy on ventricular function in patients with stable and decompensated cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137 (6): 1289-95
74. MacNee W, Wathen CG, Hannan WJ, et al. Effects of pirbuterol and sodium nitroprusside on pulmonary haemodynamics in hypoxic cor pulmonale. *BMJ (Clin Res Ed)* 1983; 287 (6400): 1169-72
75. Lee-Chiong TL, Matthay RA. The heart in the stable COPD patient. In: Similowski T, Whitelaw WA, Derenne JP, editors. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. New York (NY): Marcel Dekker, 2002: 475-532
76. Palange P. Renal and hormonal abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1998; 53: 989-91
77. Chetty KG, Brown SE, Light RW. Identification of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease from routine chest radiographs. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126 (2): 338-41
78. Wiedemann HP, Matthay RA. *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. 5th ed. Philadelphia (PA): WB Saunders, 1997
79. Oswald-Mammosser M, Oswald T, Nyankiye E, et al. Non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. Comparison of ECG, radiological measurements, echocardiography and myocardial scintigraphy. *Eur J Respir Dis* 1987; 71 (5): 419-29
80. Torbicki A, Skwarski K, Hawrylkiewicz I, et al. Attempts at measuring pulmonary artery pressure by means of Doppler echocardiography in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J* 1989; 2 (9): 856-60
81. Laaban JP, Diebold B, Zelinski R, et al. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96 (6): 1258-62
82. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8 (9): 1445-9
83. 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 (5): 735-40
84. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30 (5): 914-21
85. Turhan S, Dincer I, Ozdol C, et al. Value of tissue Doppler myocardial velocities of tricuspid lateral annulus for the diagnosis of right heart failure in patients with COPD. *Echocardiography* 2007; 24 (2): 126-33
86. Takakura M, Harada T, Fukuno H, et al. Echocardiographic detection of occult cor pulmonale during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Echocardiography* 1999; 16 (2): 127-34
87. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173 (7): 744-50
88. Yusef RD, Lefrak SS, Trulock EP. Evaluation and preoperative management of lung volume reduction surgery candidates. *Clin Chest Med* 1997; 18 (2): 199-224
89. DeGautte JP, Domenighetti G, Naeije R, et al. Oxygen delivery in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Effects of controlled oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124 (1): 26-30
90. Lejeune P, Mols P, Naeije R, et al. Acute hemodynamic effects of controlled oxygen therapy in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1984; 12 (12): 1032-5
91. Olvey SK, Reduto LA, Stevens PM, et al. First pass radionuclide assessment of right and left ventricular ejection fraction in chronic pulmonary disease. Effect of oxygen upon exercise response. *Chest* 1980; 78 (1): 4-9
92. Report of the Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; I: 681-5

93. 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
94. Timms RM, Khaja FU, Williams GW. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1985; 102 (1): 29-36
95. Ashutosh K, Mead G, Dunskey M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127 (4): 399-404
96. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327 (2): 76-81
97. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, et al. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 1981; 304 (26): 1582-5
98. Muramoto A, Caldwell J, Albert RK, et al. Nifedipine dilates the pulmonary vasculature without producing symptomatic systemic hypotension in upright resting and exercising patients with pulmonary hypertension secondary to chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132 (5): 963-6
99. Mélot C, Halleman R, Naeije R, et al. Deleterious effect of nifedipine on pulmonary gas exchange in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 612-6
100. Sturani C, Bassein L, Schiavina M, et al. Oral nifedipine in chronic cor pulmonale secondary to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Chest* 1983; 84 (2): 135-42
101. Agostoni P, Doria E, Galli C, et al. Nifedipine reduces pulmonary pressure and vascular tone during short- but not long-term treatment of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139 (1): 120-5
102. Saadjian AY, Philip-Joet FF, Vestri R, et al. Long-term treatment of chronic obstructive lung disease by nifedipine: an 18-month haemodynamic study. *Eur Respir J* 1988; 1 (8): 716-20
103. Morrell NW, Higham MA, Phillips PG, et al. Pilot study of losartan for pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2005; 6: 88
104. Katayama Y, Higenbottam TW, Cremona G, et al. Minimizing the inhaled dose of NO with breath-by-breath delivery of spikes of concentrated gas. *Circulation* 1998; 98 (22): 2429-32
105. Yoshida M, Taguchi O, Gabazza EC, et al. Combined inhalation of nitric oxide and oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155 (2): 526-9
106. Germann P, Ziesche R, Leitner C, et al. Addition of nitric oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114 (1): 29-35
107. Vonbank K, Ziesche R, Higenbottam TW, et al. Controlled prospective randomised trial on the effects on pulmonary haemodynamics of the ambulatory long term use of nitric oxide and oxygen in patients with severe COPD. *Thorax* 2003; 58 (4): 289-93
108. Brijker F, Heijdra YF, van den Elshout FJ, et al. Discontinuation of furosemide decreases PaCO<sub>2</sub> in patients with COPD. *Chest* 2002; 121 (2): 377-82
109. Matthay RA, Berger HJ, Loke J, et al. Effects of aminophylline upon right and left ventricular performance in chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive assessment by radionuclide angiocardiology. *Am J Med* 1978; 65 (6): 903-10
110. Mols P, Ham H, Naeije N, et al. How does salbutamol improve the ventricular performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 (2): 127-33
111. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004; 351 (14): 1425-36
112. Naeije R, Barberà JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001; 5 (6): 286-9
113. Higenbottam T. Pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: a case for treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2 (1): 12-9
114. Stevens D, Sharma K, Szidon P, et al. Severe pulmonary hypertension associated with COPD. *Ann Transplant* 2000; 5 (3): 8-12
115. Dernaika TA, Beavin ML, Kinasewitz GT. Iloprost improves gas exchange in COPD patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: A443
116. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008; 32 (3): 619-28
117. Alp S, Skrygan M, Schmidt WE, et al. Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPD: an investigation of six patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19 (6): 386-90
118. Madden BP, Allenby M, Loke TK, et al. A potential role for sildenafil in the management of pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Vascul Pharmacol* 2006; 44 (5): 372-6
119. Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity. *Eur Respir J* 2008; 31 (4): 759-64
120. Blanco I, Gimeno E, Muñoz P, et al. Acute effects of sildenafil in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 2008; 32: 167s

Correspondence: Dr Joan Albert Barberà, Servei de Pneumologia, Hospital Clínic, Villarroel, 170, 08036 Barcelona, Spain. E-mail: jbarbera@clinic.ub.es





# **Anexo 2**



## **ANEXO 2**

### Editorial

Humbert M, Simonneau G.

#### **Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time!**

Am J Respir Crit Care Med. 2010 Feb 1;181(3):202-3.

### Cartas al editor

Namendys-Silva SA, Hernández-Garay M. (letter)

Blanco I, Barberà J.A. (author reply)

#### **Should we administer sildenafil to patients with obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension?**

Am J Respir Crit Care Med. 2010 Nov 1;182(9):1206; author reply 1206-7.



or irradiation and these pills? Fourth, how can we answer these questions in a population that comprises only 4 to 5% of all NSCLC cases? I believe that we should design trials that address these issues in all age groups, with stratification based on age. I do not believe that trials restricted to elderly patients will meet accrual goals, and I believe that, with the data of Wisnivesky colleagues, these questions are now more important than whether chest RT should be offered—it should!

**Conflict of Interest Statement:** P.A.B. has received \$5,001–\$10,000 for consultancies from Genentech/Roche/OSI, Eli Lilly, Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Amgen; he has received \$1,001–\$5,000 from Boehringer Ingelheim, and \$5,001–\$10,000 for advisory board activities; he has received lecture fees for \$5,001–\$10,000 each from Oncology Learning Center, Educational Concepts, Medscape, Research to Practice; he has received two patents as coinventor on patient EGFR FISH testing, and patient combined therapy with HDAC and EGFT inhibitor; he owns up to \$1,000 in stock from Apoplegic and Hermes.

PAUL A. BUNN, JR., M.D.  
University of Colorado Denver  
Aurora, Colorado

## References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225–249.
2. Weiss T, Langer C. NSCLC in the elderly: the legacy of therapeutic neglect. *Curr Treat Options Oncol* 2009;10:180–194.
3. Wisnivesky JP, Halm E, Bonomi M, Powell C, Bagiella E. Effectiveness of radiation therapy for elderly patients with unresected stage I and II non-small cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:264–269.
4. Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Chang A, Cheney RT, Chirieac LR, D'Amico TA, Demmy TL, Feigenberg SJ, Figlin RA, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2008;6:228–269.
5. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, Dunant A, Torri V, Rosell R, Seymour L, et al; LACE Collaborative Group. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552–3559.

6. Rosenzweig E, Movsas B, Bradley J, Gewanter RM, Gopal RS, Komaki RU, Kong FM, Lee HK, Feins RH, Langer CJ. ACR appropriateness criteria on non-surgical treatment for non-small cell lung cancer: poor performance status or palliative intent. *J Am Coll Radiol* 2009;6:85–95.
7. Videtic GM, Stephans K, Reddy C, Gajdos S, Kolar M, Clouser E, Djemil T. Intensity-modulated radiotherapy-based stereotactic body radiotherapy for medically inoperable early-stage lung cancer: excellent local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Epub ahead of print on 2009 Sep 16 as doi:10.1016/j.ijrobp.2009.05.004].
8. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, Postmus PE, Rusch V, Sobin L; International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Participating Institutions. The IASLC staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:706–714.
9. Groome PA, Bolejack V, Crowley JJ, Kennedy C, Krasnik M, Sobin LH, Goldstraw P; IASLC International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC staging project: validation of the proposals for revision of the TMN descriptors and consequent stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of TNM classification of malignant tumors. *J Thorac Oncol* 2007;2:694–705.
10. Strauss GM, Herndon JE II, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, Gillenwater HH, Watson DM, Sugarbaker DJ, Schilsky RL, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group and North Central Cancer Treatment Group Study Group. *J Clin Oncol* 2008;26:5043–5051.
11. Pritchard RS, Anthony SP. Chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone in the treatment of locally advanced, unresectable non-small cell lung cancer—a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996;125:723–729.
12. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:1018–1020.

DOI: 10.1164/rccm.200910-1558ED

# Vasodilators in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension Not Ready for Prime Time!

Pulmonary hypertension is frequently detected in patients with chronic respiratory disorders such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD), idiopathic pulmonary fibrosis, combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome, sarcoidosis, Langerhans cell histiocytosis, neuromuscular or chest wall disorders, and disorders of ventilatory control, including sleep apnea syndrome and obesity hypoventilation syndrome (1–7). In COPD, pulmonary hypertension is usually of mild to moderate severity but is nonetheless associated with increased risk of exacerbations and decreased survival (3). The management of COPD-associated pulmonary hypertension is mainly based on long-term oxygen therapy, which stabilizes, attenuates, and sometimes even reverses the elevations in pulmonary artery pressure (3). Attempts to treat such patients with vasodilators, such as calcium channel blockers, have proven disappointing as inhibition of hypoxic vasoconstriction leads to deleterious effects on gas exchange (3, 8). Of note, when severe pulmonary hypertension is observed in the setting of COPD, it is important to exclude other causes of pulmonary hypertension, such as chronic thromboembolic or left heart disease (2, 3). In rare cases, patients present with unexplained “out of proportion” pulmonary hypertension, which has a clinical presentation

similar to that of primary pulmonary arterial hypertension and a very poor outcome (2, 3, 7).

The recent demonstration that patients with pulmonary arterial hypertension benefit from chronic treatment with drugs, such as prostacyclin derivatives, endothelin receptor antagonists, and phosphodiesterase type 5 inhibitors (8), has led to the hypothesis that these agents could be of potential use in the treatment of patients with COPD and pulmonary hypertension (9). However, in recent randomized trials performed in severe COPD, these drugs have deleterious effects on gas exchange (10, 11). Based on consistent observations that pulmonary vasodilators offer no clinical benefit to patients with COPD and pulmonary hypertension, guidelines do not recommend such therapies and emphasize the need for additional randomized controlled studies in this area (12, 13).

The study by Blanco and colleagues in this issue of the *Journal* (pp. 270–278) is timely (10). In this work, the authors tested the acute effects of a phosphodiesterase type 5 inhibitor in patients with COPD and mild to moderate pulmonary hypertension. Not unexpectedly, they found that this approach improved pulmonary hemodynamics at rest but at the expense of worsening arterial oxygenation due to the inhibition of

hypoxic pulmonary vasoconstriction (10). Interestingly, when the authors performed evaluations at exercise they observed similar hemodynamic improvements, whereas gas exchange impairments were less apparent compared with resting values (10). This small proof of concept acute study has several limitations that have been emphasized by the authors (10). However, the results are interesting and need to be further discussed and explained. Less gas exchange worsening was observed with exercise, presumably because patients with COPD optimize matching of ventilation and perfusion during exercise in such a way that vasodilators do not inhibit hypoxic vasoconstriction, either because the more damaged alveolar units are out of the ventilation and perfusion circuit, or because vessels are already distended due to the increased cardiac output.

The issue of the contribution of pulmonary hypertension to exercise tolerance in COPD is controversial and has not been thoroughly explored (3). Ventilatory impairment is indeed the major limiting factor for exercise performance in COPD. However, if vascular changes do contribute to exercise limitation, there may be a potential role for pulmonary hypertension-specific treatments in this disorder. It is also important to emphasize that vasodilators used in the treatment of pulmonary arterial hypertension, with the exception of inhaled nitric oxide (14), are not pulmonary selective and may thus have undesirable effects due to systemic vasodilation. Additional large, well-designed, long-term clinical trials are needed to test the potential efficacy and safety of such therapies on exercise tolerance in patients with COPD and pulmonary hypertension. In the meantime, it is crucial to firmly state that there are currently no data to support treatment of COPD with costly (and possibly ineffective) therapies indicated for the management of pulmonary arterial hypertension (12, 13).

**Conflict of Interest Statement:** M.H. has relationships with drug companies including Actelion, BayerSchering, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, and United Therapeutics; in addition to being investigator in trials involving these companies, his relationships include consultancy service and membership of scientific advisory boards. G.S. has relationships with drug companies including Actelion, BayerSchering, GlaxoSmithKline, Novartis, Pfizer, and United Therapeutics; in addition to being investigator in trials involving these companies, his relationships include consultancy service and membership of scientific advisory boards.

MARC HUMBERT, M.D., PH.D.  
GÉRALD SIMONNEAU, M.D.  
*Université Paris-Sud*  
*Orsay, France*  
*Hôpital Antoine Béclère*  
*Clamart, France*  
and  
*INSERM U999*  
*Le Plessis Robinson, France*

## References

1. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, *et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S43–S54.
2. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, Ehrhart M, Kessler R, Weitzenblum E. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–194.
3. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371–1385.
4. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. Idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension: connecting the dots. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:875–880.
5. Nunes H, Humbert M, Capron F, Brauner M, Sitbon O, Battesti JP, Simonneau G, Valeyre D. Pulmonary hypertension associated with sarcoidosis: mechanisms, haemodynamics and prognosis. *Thorax* 2006;61:68–74.
6. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, Maître S, Parent F, Le Gall C, Sitbon O, Hervé P, Duroux P, Simonneau G. Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216–223.
7. Cottin V, Le Pavec J, Prévot G, Mal H, Humbert M, Simonneau G, Cordier J-F; GERMOP. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J* 2010;35:105–111.
8. Simonneau G, Escourrou P, Duroux P, Lockhart A. Inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction by nifedipine. *N Engl J Med* 1981;304:1582–1585.
9. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425–1436.
10. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barberà JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–278.
11. Stolz D, Rasch H, Linka A, Di Valentino M, Meyer A, Brutsche M, Tamm M. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32:619–628.
12. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery J-L, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
13. Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, *et al.*; Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC). European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263.
14. Roger N, Barberà JA, Roca J, Rovira I, Gómez FP, Rodriguez-Roisin R. Nitric oxide inhalation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:800–806.

DOI: 10.1164/rccm.200911-1723ED

## Th2 Inflammation, Hypoxia-induced Mitogenic Factor/FIZZ1, and Pulmonary Hypertension and Vascular Remodeling in Schistosomiasis

In the lung, both inflammation and chronic hypoxia have been studied extensively as initiators and mediators of vascular remodeling, one of the hallmark features of pulmonary hypertension (PH). In humans, inflammatory processes have been implicated in PH associated with scleroderma (1), human immunodeficiency viral (HIV) infection (2), pneumocystis pneumonia (3), and schistosomiasis (4). Animal models used to study in-

flammatory processes in lung vascular remodeling have long been limited to a monocrotaline toxicity model that has been criticized as having limited resemblance to the human disease. More recently, herpes virus (5) and allergen-induced hypersensitivity responses (6, 7) have been used to induce vascular remodeling in rodents. Of great interest in human PH and in animal models, T helper cell (Th) 2 responses and the associ-

# Correspondence

## Should We Administer Sildenafil to Patients with Obstructive Pulmonary Disease and Pulmonary Hypertension? No

To the Editor:

We read with interest the study by Blanco (1) and colleagues. They evaluated 20 patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and pulmonary hypertension (PH) before and after a randomized single dose of 20 or 40 mg of sildenafil; this in both doses improved pulmonary hemodynamic at rest and during exercise, but at rest sildenafil worsened arterial oxygenation, due to greater  $\dot{V}/\dot{Q}$  mismatch at rest. This observation was not unexpected.

PH related to COPD is part of Group III, as defined by the revised World Health Organization (WHO) classification of PH (2). Acute vasodilator challenge should only be performed with short-acting, safe, and easy-to-administer drugs with no or limited systemic effects. Acute vasodilator testing is most commonly performed using inhaled nitric oxide, intravenous epoprostenol, or adenosine (3).

Phosphodiesterase type 5 inhibitors stimulate nitric oxide (NO)-mediated pulmonary vasodilatation by preventing the degradation of NO's second messenger cyclic guanosine monophosphate (cGMP) (4). cGMP activates transmembrane potassium channels, which indirectly inhibits calcium entry into vascular smooth muscle cells. The result is a decrease in intracellular free calcium, smooth muscle cell relaxation, and vasodilatation. Galiè and colleagues (5) reported that sildenafil improves exercise capacity, as assessed according to the 6-minute-walking test, in patients with pulmonary arterial hypertension, whether it was idiopathic or related to connective-tissue disease or surgical repair of congenital systemic-to-pulmonary shunts.

Treatment with conventional vasodilators in PH associated with COPD is not recommended because they may impair gas exchange due to the inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction (3). Furthermore, vasodilators may induce a decline in systemic vascular resistance but have no or minimal effect on pulmonary vascular resistance. Cardiac output would therefore be unable to increase, leading to systemic hypotension and potentially exacerbating or precipitating right ventricular ischemia and worsening right heart failure (6).

The European Medicines Agency approved sildenafil only for use in patients with WHO class III disease. There is no evidence supporting the use of phosphodiesterase type 5 inhibitors in patients who have severe symptoms (WHO class IV; 6-min-walking distance, < 100 m) or who are relatively asymptomatic (WHO class I; 6-min-walking distance, > 450 m) (7).

It would be helpful if Blanco and colleagues (1) could describe the WHO class, 6-minute-walking distance and baseline dyspnea and overall fatigue using the Borg scale in their group of patients. Considering the adverse effects on  $\dot{V}/\dot{Q}$  mismatch at rest reported by Blanco and coworkers (1), sildenafil should not be administered to patients with PH associated with COPD.

**Author Disclosure:** Neither author has a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

SILVIO A. ÑAMENDYS-SILVA, M.D., MS.C., FCCP  
Instituto Nacional de Cancerología  
and  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Mexico City, Mexico

MARISOL HERNÁNDEZ-GARAY, M.D.  
American British Cowdray Medical Center  
Mexico City, Mexico

## References

1. Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Gistau C, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barberá JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–278.
2. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation* 2009;119:2250–2294.
3. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, et al.; Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263.
4. Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398–2403.
5. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, et al.; Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148–2157.
6. Gómez A, Bialostozky D, Zajarias A, Santos E, Palomar A, Martínez ML, Sandoval J. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1137–1142.
7. Archer SL, Michelakis ED. Phosphodiesterase type 5 inhibitors for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2009;361:1864–1871.

From the Authors:

We thank Dr. Ñamendys-Silva and Dr. Hernández-Garay for their interest in our study (1) and their comments on the treatment of pulmonary hypertension associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We agree with them in that currently there is no evidence that targeted pulmonary hypertension therapy may be beneficial for treating this condition when associated with COPD. Indeed, our study indicates that this therapy could be detrimental for gas exchange in these patients. Accordingly, current guidelines do not recommend targeted therapy for treating COPD-associated pulmonary hypertension (2), as already stressed in our article and further emphasized in the accompanying editorial (3).

Drs. Ñamendys-Silva and Hernández-Garay ask for some additional details of our patients. The majority of them were in stages III (12 patients) or IV (7 patients) of the GOLD classification of COPD, and only one was in GOLD stage II. The mean dyspnea index, assessed by the modified MRC scale, was  $2.7 \pm 0.5$ . Twelve patients were in functional class III and 8 in functional class II of the WHO-NYHA scale. The 6-minute-walk test was performed in 18 patients, the mean distance covered in 6 minutes being  $396 \pm 114$  m. It should be emphasized, however, that factors limiting exercise tolerance in patients with COPD differ from those in patients with pulmonary arterial hypertension (4, 5).



In summary, our patients were in an advanced stage of their disease and had associated pulmonary hypertension, which was in general terms proportionate to the disease severity. At present, pulmonary hypertension in these patients should not be treated with specific therapy (2, 3).

**Author Disclosure:** I.B. has received lecture fees from GlaxoSmithKline (GSK) and Bayer (both up to \$1,000). J.A.B. has received consultancy fees from Praxis (up to \$1,000); he has received advisory board fees from GSK (\$1,001–\$5,000), and Bayer-Schering (up to \$1,000); he has received lecture fees from Actelion (\$1,001–\$5,000), GSK (\$1,001–\$5,000), Pfizer (up to \$1,000), and Bayer-Schering (up to \$1,000); he has received industry sponsored grants from Pfizer (\$10,001–\$50,000), Bayer-Schering (\$5,001–\$10,000), and GSK (\$10,001–\$50,000).

ISABEL BLANCO, M.D.  
JOAN ALBERT BARBERÀ, M.D., PH.D.  
University of Barcelona  
Barcelona, Spain

## References

- Blanco I, Gimeno E, Munoz PA, Pizarro S, Rodriguez-Roisin R, Roca J, Barberà JA. Hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:270–278.
- Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberà JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;34:1219–1263.
- Humbert M, Simonneau G. Vasodilators in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension: not ready for prime time! *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:202–203.
- Casas A, Vilaró J, Rabinovich R, Mayer A, Barberà JA, Rodriguez-Roisin R, Roca J. Encouraged 6-min walking test indicates maximum sustainable exercise in COPD patients. *Chest* 2005;128:55–61.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.

## Criteria for Antibiotic Therapy in Acute Exacerbations of COPD

To the Editor:

With great interest we have read the article of Dr. Daniels and colleagues (1), who, by means of a randomized placebo-controlled trial, have investigated the use of antibiotics (AB) on top of systemic corticosteroids in the treatment of hospitalized acute chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations. Their primary outcome, clinical success on Day 30, was not statistically different between the placebo and doxycycline group, but the authors provided evidence that AB added limited benefit to short-term clinical efficacy. More interesting to us, however, is their finding that C-reactive protein (CRP), with cut-offs of 50 mg/L, may identify exacerbations that do not require AB.

For many years guidelines (2) have recommended the use of AB for COPD exacerbations based on Anthonisen criteria (AC), which comprise three patient-reported items: increased dyspnea, increased sputum volume, and increased sputum purulence (3, 4). Although useful by its simplicity, a proper prospective validation is still missing and many situations occur in which clinicians have to base their decision for AB on other, more objective criteria such as severity of presentation, underlying disease, fever, chest X-ray, and CRP.

In a prospectively collected database of patients hospitalized for an acute COPD exacerbation between 2001 and 2005 at our ward, we investigated which criteria were used for AB pre-

scription. Of the 340 patients initially enrolled, 101 were excluded from analysis because of a different final diagnosis (pneumonia, heart failure, asthma, pulmonary embolism) or limited follow-up. In the remaining 236 subjects, logistic regression demonstrated that AC (odds ratio [OR], 3.77; confidence interval [CI], 1.65–8.64), CRP (OR, 1.05; CI, 1.01–1.09) and temperature (OR, 2.36; CI, 1.05–5.32) were independent determinants for AB prescription, whereas severity of disease or presentation were not. Interestingly and in contrast to guidelines, 38 patients (16%) with at least two positive AC but with low CRP and no fever at admission did not receive AB. When comparing them to the group that received AB, mean length of hospitalization was statistically significantly reduced (2 d,  $P < 0.01$ ) in the non-AB group, whereas time to next exacerbation and 3-year survival were not affected.

Although our retrospective analysis does not validate the use of CRP and temperature in the decision tree for AB, we believe that more objective criteria and biomarkers (CRP, procalcitonin, serum amyloid) should be integrated in the guidelines for AB treatment of acute exacerbations (5, 6). The study of Dr. Daniels indirectly supports this point of view. Identifying subgroups of exacerbations in which AB have no benefit may eventually reduce AB consumption and treatment costs.

**Author Disclosure:** S.P.-B. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. A.F. does not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript. M.D. has received consultancy fees from Dompe; he has received advisory board fees from Boehringer, GlaxoSmithKline, and Nycomed (each for \$5,001–\$10,000); he has received lecture fees from Pfizer (\$5,001–\$10,000); he has received industry-sponsored grants from AstraZeneca (\$5,001–\$10,000). W.J. has no financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

SYLVIA PÉREZ-BOGERD, M.D.  
ANTOINE FREMAULT, M.D.  
MARC DECRAMER, M.D., PH.D.  
WIM JANSSENS, M.D., PH.D.  
University Hospital Leuven  
Leuven, Belgium

## References

- Daniels JMA, Snijders D, deGraaf CS, Vlaspolter F, Jansen MH, Boersma WG. Antibiotics in addition to systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:150–157.
- The Global Initiative for Obstructive Lung Disease home page (accessed January 18, 2010). Available from: <http://www.goldcopd.com>.
- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of COPD. *N Engl J Med* 2008;359:2355–2365.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987;106:196–204.
- Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, Macgregor L, Black J, Giannakis E, Karlsson AS, Silvestrini R, Smallwood D, Vlahos R, et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:269–278.
- Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Muller C, Huber P, Muller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;13:9–19.

From the Authors:

We are most grateful to Drs. Pérez-Bogerd, Fremault, Decramer, and Janssens for their interest in our article (1). We agree that more objective criteria and markers should be incorporated in therapeutic decision making in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD), especially when it comes to antibiotic therapy. It seems justified

