

# HIPERTENSION PULMONAR HIPOXICA. CONSIDERACIONES ETIOPATOGENICAS

J. VILLAMOR, J. A. SERRANO y M.<sup>a</sup> A. JURETSCHKE

Servicio de Neumología. Departamento de  
Medicina Interna. Ciudad Sanitaria «La  
Paz». Universidad Autónoma. Madrid

## Introducción

Está suficientemente demostrado, tanto clínica como experimentalmente, que en toda situación en que disminuye la presión parcial de O<sub>2</sub> a nivel alveolar (pAO<sub>2</sub>) se produce una hipertensión pulmonar, que en la hipoxia crónica es evolutiva y tiene como característica anatómica principal la muscularización de arterias pulmonares.

Es asimismo un hecho incuestionable que, tanto la hipertensión pulmonar como las alteraciones anatómicas secundarias, son en gran medida reversibles al mejorar la situación hipóxica que la condicionó; reversibilidad que es tanto más acusada cuanto menos evolucionada esté la enfermedad vascular hipertensiva. Tal sucede en los sujetos afectados de hipertensión pulmonar que viven en grandes altitudes y en aquellas enfermedades pulmonares que cursan con hipoxia alveolar crónica, más concretamente en la EPOC, por ser en esta entidad en la que la vasoconstricción desempeña un más importante papel patogénico.

## Papel de la presión parcial del O<sub>2</sub> alveolar

Que el estímulo vasoconstrictor de la hipoxia alveolar está determinado localmente, lo demuestran las experiencias realizadas mediante broncoespirometría sometiendo a un solo pulmón a ventilación con diferentes mezclas hipóxicas; sin que varíe sustancialmente la pO<sub>2</sub> arterial se produce, únicamente en el pulmón hipóxico, una disminución del flujo sanguíneo, por vasoconstricción, con la consiguiente derivación de gran parte de la circulación hacia el pulmón bien ventilado.

Este efecto es moderado ante pequeñas variaciones de la pAO<sub>2</sub> para alcanzar los valores máximos cuando dicha pAO<sub>2</sub> está próxima a la presión parcial de O<sub>2</sub> de la sangre venosa mezclada (pO<sub>2</sub>), es decir, alrededor de los 40 mm Hg. Quiere esto decir que el pulmón mantiene un flujo relativamente constante aun con amplias variaciones de la pAO<sub>2</sub>, pero ante grandes desequilibrios de la relación V/Q responde energicamente redistribuyendo la circulación pulmonar a fin de evitar en lo posible la aparición o agravación de la hipoxemia arterial<sup>1</sup>.

Parece, por tanto, que a nivel local o regional en el pulmón normal, el efecto regulador continuo sobre la circulación pulmonar de las variaciones de la pAO<sub>2</sub> (igual sucede para la pACO<sub>2</sub>), no está tan claro, pero es perfectamente admisible para condiciones patológicas donde las variaciones de ambos parámetros pueden ser amplias.

## Papel de la presión parcial del CO<sub>2</sub> alveolar

Aunque son fundamentalmente las variaciones de la pAO<sub>2</sub> las que determinan la respuesta vascular, estudios similares realizados con mezclas enriquecidas en CO<sub>2</sub> han demostrado que los incrementos en la pACO<sub>2</sub> también inducen, aunque más débil, una respuesta vasoconstrictora pulmonar. Ahora bien, tal respuesta se produce de modo fundamental a través de las variaciones que aquella infiere al pH local y general, variando la concentración de hidrogeniones (H<sup>+</sup>). Esto parece avalado por el hecho de que variaciones similares de la pCO<sub>2</sub>, con pH compensando, no tienen efecto hipertensor pulmonar y en sujetos con EPOC los mayores valores de

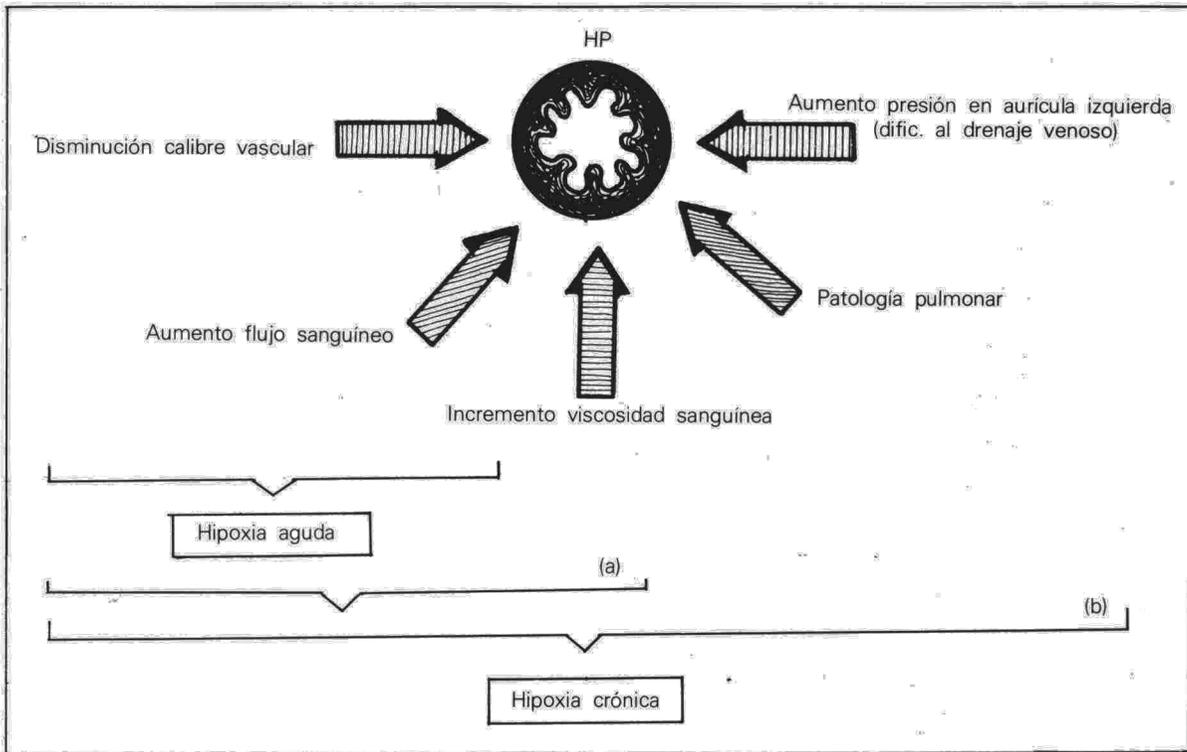
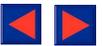


Fig. 1. Factores que pueden condicionar aumento de la presión arterial pulmonar y su posible intervención en condiciones de hipoxia alveolar aguda (en pulmón normal) y en condiciones de hipoxia crónica (a) en sujetos con mecánica ventilatoria normal y sistema cardiocirculatorio no alterado y (b) en sujetos con alteración de la mecánica ventilatoria, alteración obstructiva, y/o alteración cardiocirculatoria que afecte a ventrículo izquierdo.

presión arterial pulmonar coinciden con los mayores descensos del pH en similares condiciones de hipoxia <sup>2</sup>.

Ambas alteraciones, descenso de la pAO<sub>2</sub> e incremento de la pACO<sub>2</sub> se potencian para producir la respuesta vasoconstrictora, local o difusa, según la naturaleza del trastorno ventilatorio.

### Papel de la pO<sub>2</sub> y pCO<sub>2</sub> arterial

Las variaciones de la pAO<sub>2</sub> y pACO<sub>2</sub> en pulmones perfundidos con distintas concentraciones de gases sanguíneos y al mismo tiempo ventilados con dispositivos que regulan la concentración de gases alveolares, determinan también respuestas vasoconstrictoras pulmonares (no evidenciadas en todas las experiencias dirigidas en este sentido), al mismo tiempo que la hipoxemia produce evidentes cambios estructurales en los cuerpos carotídeos.

Es más, el hecho de que la vasoconstricción máxima en la hipoxia alveolar se produzca cuando la pAO<sub>2</sub> alcanza unos valores próximos a la pVO<sub>2</sub>, ha hecho suponer que las variaciones de ésta puedan condicionar, por sí mismas, la respuesta presora pulmonar. Sin embargo, durante el ejercicio intenso, la pVO<sub>2</sub> cae sustancialmente en sujetos normales y ello no conlleva

un aumento de la PAP media <sup>3</sup>. Quizás esta ausencia de respuesta en el sujeto normal pueda estar determinada por el reclutamiento de lecho vascular durante el ejercicio, lo que lógicamente disminuye las resistencias vasculares pulmonares.

En conclusión, la regulación de la PA y de las resistencias vasculares pulmonares se hace por las variaciones en los niveles de O<sub>2</sub> y de H<sup>+</sup> de su medio inmediato, medio que puede alterarse en lo que respecta al O<sub>2</sub> tanto por la hipoxia alveolar como por una mezcla venosa pobre en O<sub>2</sub> y para los H<sup>+</sup> tanto por la acidosis sanguínea como por alteración del balance entre pCO<sub>2</sub> alveolar y pCO<sub>2</sub> sanguínea <sup>2</sup>.

Hasta ahora nos hemos referido al componente vasoactivo de la PAP, mecanismo principal de HP junto al aumento del flujo sanguíneo en la hipoxia aguda. En la hipoxia crónica hemos de tener en cuenta que el aumento de la PAP está determinado por este mecanismo pero de modo importante también por otros factores, tales como el aumento de la viscosidad sanguínea por la policitemia, la lesión vascular secundaria a la patología pulmonar existente, y la posible afectación cardíaca concomitante (fig. 1).

Hasta aquí la patogenia de la vasoconstricción pulmonar hipóxica parece clara, ya que los efectos de las variaciones locales de la pAO<sub>2</sub> y

pACO<sub>2</sub>, los más reproducibles experimentalmente, en principio son lógicamente extrapolables a las variaciones globales que afectan simultáneamente a ambos pulmones. Efectivamente, las experiencias de Daum y cols. han podido comprobar esta presunción al someter a sujetos con diferente patología pulmonar, que incluía EPOC, HP primaria, embolismo recurrente, sarcoidosis y alveolitis fibrosante criptogenética, a los efectos de mezclas gaseosas hipóxicas (pO<sub>2</sub> en el aire inspirado del 16 y 11 %). Comprobaron mediante cateterismo derecho simultáneo que la presión media de la AP y las resistencias vasculares pulmonares aumentaban significativamente cuando la pO<sub>2</sub> arterial era inferior a 50 mm Hg<sup>3</sup>.

Nos quedan otros tres puntos importantes a dilucidar que son:

1) Dónde se localiza el receptor del estímulo hipóxico e hipercápnico?

2) ¿En qué segmento del árbol vascular pulmonar se produce la respuesta vasoconstrictora?

3) ¿Cuál es el mecanismo íntimo por el que estos estímulos desencadenan la respuesta del músculo arterial?

### *1. Dónde se localiza el receptor del estímulo hipóxico e hipercápnico*

Las diferentes experiencias realizadas parecen excluir una participación extrapulmonar tanto nerviosa como humoral, ya que la vasoconstricción con mezclas hipóxicas se produce en pulmones aislados, tiene lugar sólo en el pulmón hipóxico en las experiencias referidas con broncoespirometría, y son reproducibles tanto después de extensas simpatectomías como tras bloquear las fibras simpáticas postganglionares con guanetidina. No obstante, no puede excluirse totalmente que existan receptores periféricos capaces de desempeñar un cierto papel en condiciones fisiológicas, pues por ejemplo la estimulación de los ganglios cervicales desencadena una respuesta presora pulmonar.

De todas formas es unánimemente admitido que los receptores principales están localizados en el pulmón.

### *2. Dónde se produce la respuesta presora*

Tanto los estudios experimentales como las alteraciones histológicas evidenciadas en pulmones de sujetos que habitan a grandes alturas revelan que las variaciones en la composición de los gases alveolares inducen una respuesta vasoactiva en el segmento arterial pulmonar, concretamente en las arterias cuyo diámetro oscila entre 100-500 micras. Es posible que concomitantemente exista una respuesta venosa para conseguir una más correcta relación V/Q. Sin

embargo, ésta, a juzgar por las oscilaciones apreciadas en la presión de enclavamiento pulmonar, no parece en modo alguno importante.

Se ha demostrado, asimismo, que mientras el sitio electivo de la vasoconstricción hipóxica son los segmentos arteriales menores de 200 micras de diámetro, en la hipercapnia y acidosis el segmento que responde a este estímulo comprende arterias de hasta 500 micras de diámetro; el hecho de que estos últimos estímulos afecten a un sector arterial más amplio tiende a indicar que el mecanismo por el que se produce la vasoconstricción sea diferente al mecanismo hipóxico.

Lo que resulta también muy significativo es que sean precisamente las arterias de menor calibre, las más próximas a la zona de intercambio gaseoso, las que responden a dichos estímulos.

Dado que lógicamente son el capilar pulmonar y las venas pulmonares las que primero se ven influidas por las variaciones en la composición de los gases alveolares (cambios en la presión parcial de O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> e hidrogeniones) se pensó que la respuesta arterial se debería a un reflujo alveolo-arterial o veno-arterial, pero esto no ha podido ser demostrado. Por el contrario, sí se ha evidenciado que los segmentos arteriales más pequeños, por razón de proximidad a los alvéolos, se muestran influidos directamente por la composición de los gases alveolares, de tal forma que su composición gaseosa es más parecida a la de éstos que a la de la sangre venosa mezclada, demostrándose así que los supuestos reflejos antes referidos no son en modo alguno necesarios (fig. 2).

### *3.Cuál es el mecanismo por el que el estímulo hipóxico desencadena la respuesta presora*

Hemos dicho, por un lado, que el tiempo que media entre la alteración de los gases alveolares y la aparición de la respuesta presora es sólo de uno a dos segundos y, por otro, que esta respuesta tiene lugar en el segmento arterial más pequeño (de 100-500 micras), el que está más en contacto con los alveolos.

Ambos hechos hacen suponer que tanto el receptor del estímulo (nos referimos al hipóxico ya que es el mejor conocido) como el mediador de la reacción vascular deban estar situados y almacenados respectivamente muy próximos al vaso que se contrae.

Esto limita la localización de ambos a un reducido número de células, capaces por su situación anatómica y su capacidad funcional, de recibir estímulos y segregar sustancias vasoactivas, la posibilidad de ser responsables de la respuesta vascular. Son éstas:

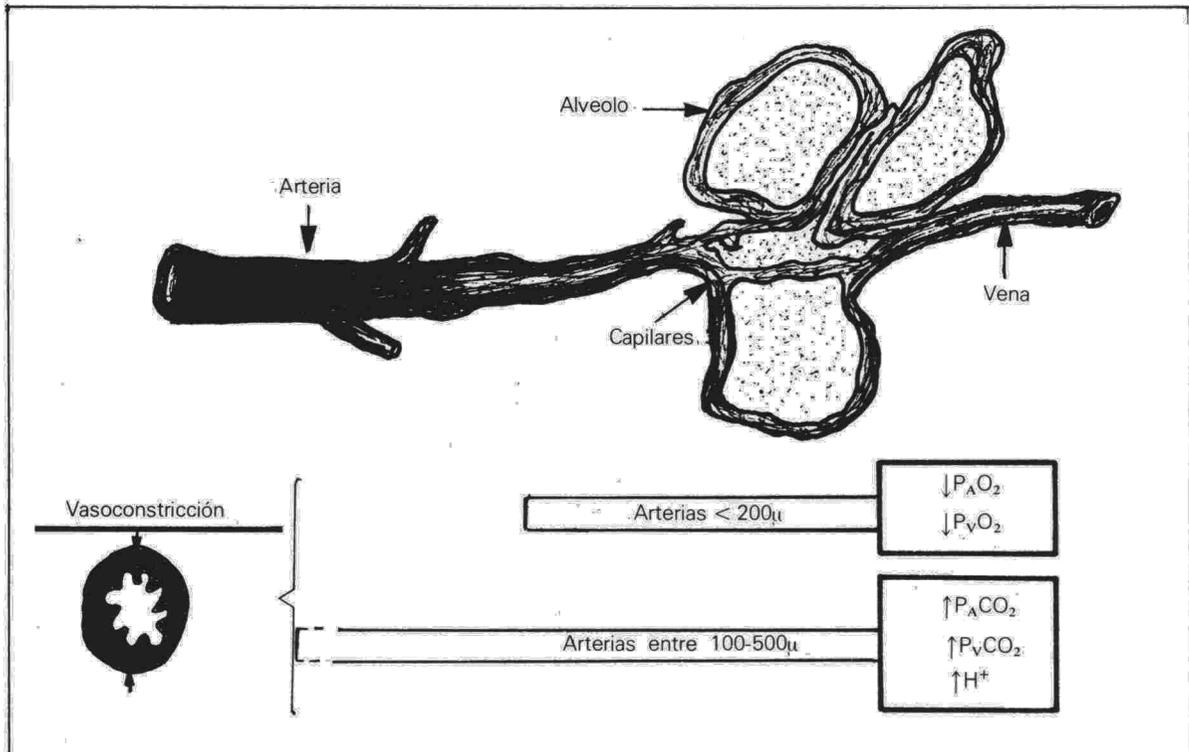


Fig. 2. Segmentos arteriales donde tienen lugar la vasoconstricción como respuesta a estímulos hipóxicos y a estímulos hipercápicos y acidóticos, tanto sanguíneos como alveolares. La composición gaseosa de la sangre en segmentos arteriales próximos a los alvéolos es más parecida a la de éstos que a la de la sangre venosa mezclada; la composición de gases alveolares influye directamente a las pequeñas arterias próximas.

1. Terminaciones nerviosas autónomas.
2. Células epiteliales secretoras.
3. Cuerpos neuroepiteliales.
4. Macrófagos migratorios.
5. Mastocitos.
6. Plaquetas.

Respecto al papel del sistema nervioso autónomo, no hay evidencia de que el parasimpático actúe en el control de la circulación pulmonar, ya que no tiene una localización anatómica precisa en dicha circulación y las experiencias realizadas con bloqueo parasimpático o con acetilcolina sólo han evidenciado que ésta tiene una acción vasodilatadora *in vitro*. Tampoco se conoce la interrelación simpático-parasimpático.

Por el contrario, el simpático (sistema adrenérgico) está ampliamente representado a todo lo largo del sistema vascular pulmonar y es evidente su intervención en el mismo, como lo revelan las experiencias realizadas, tanto con estimulante alfa o beta como mediante su bloqueo. Sin embargo, su papel en la regulación continua de la circulación pulmonar no parece importante, ya que el efecto de los estímulos hipóxicos alveolares persisten aun en el pulmón denervado, tras bloqueo químico del simpático, e incluso en pulmones aislados de toda conexión nerviosa o sanguínea.

Por otro lado, aunque a nivel pulmonar existen diferentes estructuras glómicas con capacidad de quimiorreceptores, tales como el glomus pulmonar descrito por Krahl y confirmado por otros autores, y los quimiorreceptores venosos pulmonares (tejido glómico junto a pequeñas venas), parece ser que el efecto de la disminución de la presión parcial de  $O_2$  en el aire contenido en las vías respiratorias se ejerce exclusivamente sobre las células de Feyrter y los cuerpos neuroepiteliales; ambas serían las únicas estructuras de este tipo que podrían estimularse y responder frente al estímulo hipóxico.

Las primeras son células no ciliadas, argirófilas, con características de células Apud, situadas entre las células de la mucosa respiratoria. Los cuerpos neuroepiteliales son acúmulos de aquellas que se sitúan a modo de corpúsculos intramucosos. En ambos los gránulos intraprotoplasmáticos que contienen varían en situación de hipoxia alveolar.

Finalmente, se piensa que la hipoxia induce la liberación, por parte de determinadas células, de sustancias vasoactivas con acción exclusivamente local y que no pasarían a la circulación sistémica, como lo demuestra el hecho de que la perfusión de un pulmón normal con sangre de otro sometido a hipoxia no produce efecto vascular alguno en aquél.

De todas las células próximas al alveolo y a la luz vascular capaces de liberar y almacenar estas sustancias mediadoras, se ha pensado en primer lugar en los *mastocitos* (sin excluir que otras células también intervienen). La razón de ello es que: 1) son células situadas muy próximas a los vasos y a los alvéolos, 2) están ampliamente diseminadas por todo el pulmón y en número tan considerable (1 cel/16 micras de longitud vascular) que su masa total es similar a la de los cuerpos carotídeos, 3) tienen una gran capacidad de almacenar y segregar sustancias vasoactivas ante diferentes estímulos nerviosos humorales, antigénicos... Se ha calculado que la masa total de mastocitos pulmonares es capaz de producir 0,1 mg de histamina, cantidad que inyectada en el pulmón izquierdo perfundido puede producir una respuesta presora igual a la obtenida mediante una hipoxia alveolar de 20 minutos. 4) Se ha visto que en la hipoxia crónica se produce una notable proliferación de mastocitos pulmonares, y en situaciones experimentales de hipoxia alveolar aguda se produce, bien una disminución del número de gránulos (Haas y Bergofsky) o bien una disminución del número de mastocitos situados alrededor de los bronquios (Kay)<sup>2</sup>. 5) Finalmente en algunas experiencias, no en otras similares, la vasoconstricción hipóxica ha podido prevenirse mediante la administración previa de cromoglicato disódico, que bloquea la degranulación de los mastocitos. Respecto a la naturaleza de la *amina responsable* no está aún determinado.

La problemática principal está centrada alrededor del papel de la histamina. La experimentación al respecto es controvertida, con resultados opuestos, si bien hay que tener en cuenta que las técnicas empleadas son distintas y no comparables en muchos casos. En gran número de trabajos produce un efecto vasoconstrictor sobre la circulación pulmonar y un efecto vasodilatador sobre la circulación sistémica (éste no discutible). En otros, por el contrario, produce un efecto vasodilatador pulmonar, concretamente en recién nacidos y en sujetos que viven a grandes alturas (sujetos que tienen ya un tono vascular pulmonar elevado previamente a la administración de la amina).

Es más, Shaw encuentra que la histamina hace desaparecer la vasoconstricción experimental inducida en perros y gatos. Por otro lado, diversos estudios han observado que la hipertrofia del ventrículo derecho en la hipertensión pulmonar hipóxica precede al aumento de los mastocitos y al incremento en la liberación de histamina, como si éstos fueran más una consecuencia que una causa de la hipertensión pulmonar, en cuyo caso su misión sería precisamente lo contrario, modular en lo posible la respuesta presora a la hipoxia crónica.

Experiencias recientes parecen demostrar que la histamina se produce continuamente en concentraciones suficientemente bajas para no ser detectada en la circulación venosa pulmonar, pero suficientes para mantener un determinado tono pulmonar. La disparidad en las diferentes investigaciones encaminadas a demostrar su acción sobre la circulación pulmonar tratan de explicarse por una acción simultánea sobre receptores alfa y beta y sobre receptores H<sub>1</sub> constrictores, y H<sub>2</sub>, dilatadores; dependiendo de la proporción numérica entre unos y otros en el tejido en cuestión se obtendrían efectos vasoconstrictores o vasodilatadores.

Si problemático es el papel de la histamina, mucho más y menos conocido lo es el de los demás mediadores. De ellos tres, la *bradiquinina*, *vasopresina*, y *acetilcolina* son casi siempre vasodilatadores. Los demás son vasoconstrictores, unos como la *serotonina* y *norepinefrina* son, al igual que la histamina, almacenados en el pulmón; otros se activan o sintetizan en él (*angiotensina II*, *prostaglandina F<sub>2α</sub>* y *sustancias de reacción lenta*).

De estos cinco, las experiencias realizadas mediante bloqueo simpático alfa o beta, previo a su administración, parecen excluir a la angiotensina II y a la prostaglandina F<sub>2α</sub> como responsables de la respuesta hipóxica; concretamente para las prostaglandinas se ha visto que la inhibición de su síntesis mediante indometacina no modifica la respuesta hipóxica. Tampoco se ha comprobado variación en la tasa de prostaglandinas en las venas eferentes pulmonares, tras episodios de hipertensión y/o edema pulmonar<sup>4</sup>.

Por su parte la *serotonina*, que es uno de los constrictores vasculares pulmonares más potentes, con un 75 % de actividad más que la histamina a iguales dosis, no modifica su efecto tras el bloqueo alfa beta o H (receptores de histamina), por lo que se presume que tenga receptores propios o bien actúe sobre el músculo liso arterial por otro mecanismo, diferente al de las restantes aminas presoras. Sin embargo, es una sustancia que puede estar ausente en los mastocitos humanos, por lo que no se la considera como importante en la regulación del tono vascular pulmonar; al menos así se acepta casi unánimemente a falta de más estudios.

Con la *SRSA* no hay tampoco experiencias suficientes e igualmente sucede con otros componentes del mastocito.

La *bradiquinina* merece que le dediquemos unas líneas a la luz de las últimas investigaciones. Aunque en las experiencias en ratas se muestra como vasoconstrictora pulmonar, en las restantes su efecto sobre la circulación pulmonar es claramente vasodilatador. Una dosis única de bradiquinina o de un inhibidor de la

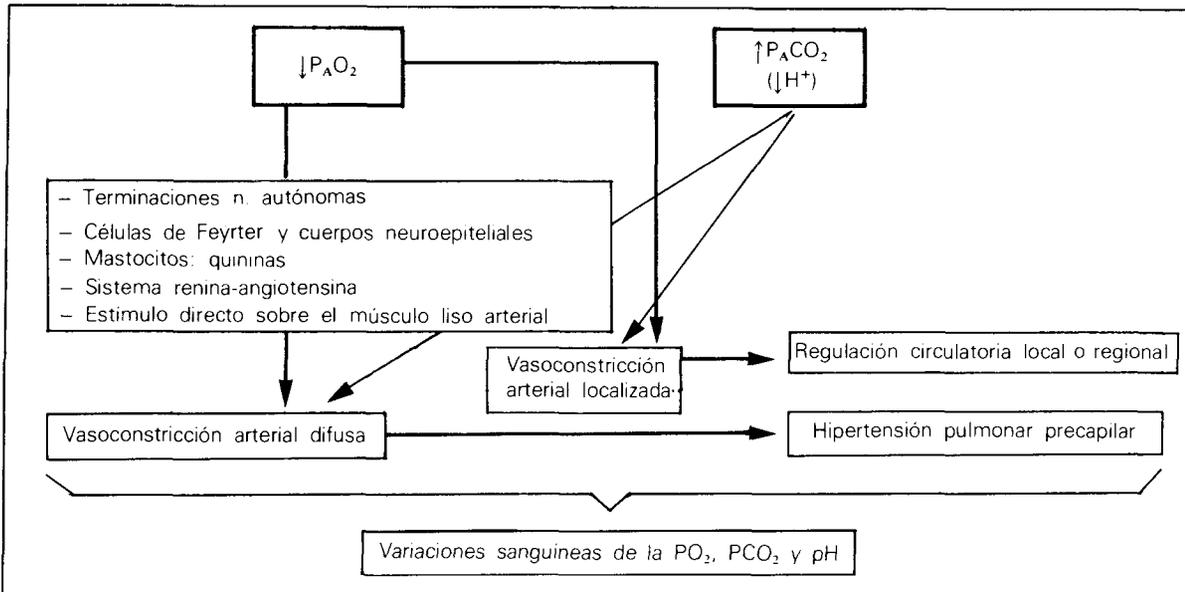
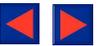


Fig. 3. Efectos sobre la circulación pulmonar de las variaciones en la composición de gases alveolares, gases sanguíneos y pH. Posibles mecanismos de la vasoconstricción arterial pulmonar hipóxica.

bradiquinasa reduce considerablemente la vasoconstricción pulmonar hipóxica en el hombre y causa vasodilatación pulmonar en pulmones no ventilados de cordero y cabra. Por otro lado, parece comprobado que durante la hipoxia alveolar hay una disminución del enzima convertor de la angiotensina y una inhibición en la inactivación de la bradiquinina; ambos efectos conducirán a una vasodilatación arterial.

Weir<sup>5</sup> sugiere: 1) que la tensión normal de O<sub>2</sub> en los alveolos estimula la producción de una sustancia vasodilatadora (la bradiquinina) que relajaría los vasos pulmonares, haciéndoles perder su tono normal. En situación de hipoxia se reduciría su síntesis y los vasos pulmonares volverían a tener un tono más de acuerdo con el que presenta la vascularización arterial sistémica.

2) Que es muy probable que exista un mecanismo competitivo potencial de interacción entre hipoxia, bradiquinina y sistema renina-angiotensina.

Según esta teoría la hipoxia y la hipercapnia alveolar producirían vasoconstricción pulmonar por mecanismos diferentes: la pACO<sub>2</sub> y el pH local actuarían reduciendo la velocidad de inactivación de la bradiquinina mediante la formación de carbamina-adtuctos, muy sensibles a las variaciones del pH, mientras que la pAO<sub>2</sub> gobernaría directamente la síntesis de bradiquinina. La broncoconstricción que aparece en zonas hipoperfundidas se explicaría asimismo por una reducida inactivación de esta quinina, que como es sabido también es broncoconstrictora.

Finalmente intentando explicar el mecanismo íntimo de la vasoconstricción pulmonar hipó-

xica, algunos autores piensan en un efecto directo de la hipoxia alveolar sobre la musculatura lisa de los vasos pulmonares, sin necesidad de mediador químico. Sería un mecanismo de estimulación similar al de los quimiorreceptores arteriales sistémicos (cambios en el potencial de membrana?, ¿alteración en el transporte de Ca iónico?, ¿activación del sistema ATP?...). En la figura 3 se esquematizan las acciones de las variaciones de los gases alveolares y sanguíneos, así como los posibles mecanismos por el que aquellas lo producen.

### Reversibilidad de la hipertensión pulmonar hipóxica

Uno de los problemas más interesantes, desde el punto de vista práctico, que plantea la hipertensión pulmonar hipóxica es la posibilidad de regresión tanto de la hipertensión pulmonar como de las lesiones anatómicas, bajo un tratamiento adecuado. En este sentido:

1. La experimentación animal es concluyente. La situación de hipoxia crónica, por ejemplo en ratas sometidas a una presión atmosférica de 380 mm Hg, equivalente a una altitud de 5.500 m, produce alteraciones anatómicas vasculares pulmonares idénticas a las descritas en el mal de las alturas, junto a hipertensión pulmonar con hipertrofia del ventrículo derecho, alteraciones que revierten totalmente, en el curso de pocas semanas, cuando vuelven a respirar aire ambiente.

Igual sucede con las alteraciones hemodinámicas y anatómicas de sujetos y animales que viven a grandes alturas; cuando bajan a nivel del

mar se produce un rápido descenso inicial de la PAP para alcanzar valores normales en el curso de pocas semanas; simultáneamente se va produciendo involución del músculo liso arterial. Por otro lado se ha comprobado que la respiración de mezclas ricas en O<sub>2</sub> producen un efecto vasodilatador pulmonar con descenso de la PAP, escasamente evidente en el sujeto sano, pero ostensible en los que padecen hipertensión pulmonar.

2. En sujetos con enfermedad pulmonar crónica e hipertensión pulmonar hipóxica, el efecto hipotensor de la oxigenoterapia depende del tipo de patología y del grado de evolución de las lesiones anatómicas<sup>6</sup>. Es indudable que la hipoxia no es la única causa de hipertensión pulmonar en estos enfermos; otros muchos factores están directamente implicados en el aumento de las resistencias vasculares pulmonares, tales como la obstrucción embólica o trombótica, y la obliteración vascular por fibrosis, distorsión, compresión, etc. Así, en las experiencias ya referidas de Daum<sup>3</sup>, al comparar por un lado la respuesta vasoconstrictora de mezclas hipóxicas y por otro lado la respuesta vasodilatadora de la respiración con oxígeno al 100 %, concluyen que la vasoconstricción arteriolar sólo contribuye en un 30 % a la hipotensión pulmonar de sujetos con EPOC. Este porcentaje de responsabilidad se reduce ostensiblemente en otras patologías y así, en la enfermedad tromboembólica y en la hipertensión pulmonar primaria sólo representa el 5 %.

En estos hechos se basa la *oxigenoterapia continua prolongada a bajo flujo*, con la que se están consiguiendo excelentes resultados en cuanto a vida y función en sujetos con EPOC y cor pulmonale avanzados. El efecto beneficioso de esta terapéutica se ejercería a través de la disminución de resistencias pulmonares vasculares e indirectamente sobre la dinámica cardíaca, pero indudablemente también actuando directamente sobre el miocardio. Se ha comprobado por ejemplo, que un gran número de sujetos con EPOC presentan episodios de desaturación nocturna con aparición de significativas arritmias cardíacas, las cuales mejoran al administrar O<sub>2</sub> continuo a baja concentración<sup>7</sup>. Para algunos autores precisamente esos episodios de desaturación durante el sueño serían uno de los factores condicionantes de la aparición del cor pulmonale crónico<sup>8</sup>.

Por otro lado, independientemente de la alteración de la compliance del ventrículo izquierdo, que el movimiento paradójico del septo interventricular pueda producir, con la consiguiente dificultad en el relleno y gasto cardíaco, ha sido demostrada una disfunción ventricular izquierda con bajos índices de contractilidad en la EPOC evolucionada; incluso se ha evidenciado una ligera hipertrofia ventricular izquierda, achacable exclusivamente a la hipoxia<sup>9</sup>.

Otra interesante perspectiva terapéutica en la hipertensión pulmonar hipóxica se ha abierto últimamente a partir de los favorables resultados obtenidos en la hipertensión pulmonar primaria mediante el uso de vasodilatadores arteriales sistémicos. Así Danay y cols. encuentran una más rápida e intensa respuesta, en cuanto a descenso de la PAP de sujetos con cor pulmonale crónico tras la administración oral de dinitrito de isosorbide, que la obtenida mediante oxigenoterapia a bajo flujo<sup>10</sup>. Queda aun mucho que investigar y mucha experiencia que recoger para poder establecer conclusiones definitivas con ambos tipos de terapéutica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. HARRIS, P. y HEATH, D.: The human pulmonary circulation. Churchill Livingstone. Edinburg 2.<sup>a</sup> ed. 1977.
2. KENNETH, M.: Pulmonary vascular disease. Marcel Dekker, INC. New York 1979.
3. DAUM S., y cols.: The importance of the vasoconstrictive reflex in precapillary pulmonary hypertension. ATEMWEGS - LUNGER KRANKH, 5: 253, 1979. (Resumen: Excerpta 37, 10, 1980).
4. SCOTT, E. y cols.: Lack of release of prostaglandins from isolated perfused lungs during pulmonary hypertension and oedema. *Br. J. Pharmacol.*, 65: 197, 1979.
5. WIE, E. K.: Does normoxic pulmonary vasodilatation rather than hypoxic vasoconstriction account for the pulmonary pressor: response to hypoxia? *Lancet*, 1: 476, 1978.
6. HERGET, J. y cols.: Pulmonary hypertension in rats with papain emphysema. *Respiration*, 38: 204, 1979.
7. FLICK, M. y BLOCK, A. J.: Nocturnal as diurnal cardiac arrhythmias in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 75: 8, 1979.
8. BLOCK, A. J. y cols.: The origins of cor pulmonale: a hypothesis. *Chest*, 75: 109, 1979.
9. GABINSKI, C. y cols.: Left ventricular function in chronic obstructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopath. Resp.*, 15: 755, 1979.
10. DANAY, D. T. y cols.: Effects of isosorbide dinitrate on pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 25: 541, 1979.