

Hipertensión arterial pulmonar primaria. Consideraciones actuales.

Tomás Pulido Zamudio*

Resumen

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una enfermedad rara, progresiva y fatal. Debido a que los signos y síntomas son inespecíficos, al momento del diagnóstico los pacientes se presentan con una enfermedad ya avanzada. En años recientes se han realizado avances importantes en el conocimiento de esta enfermedad. Una nueva nomenclatura ha sido propuesta, se ha definido mejor la patobiología, se han identificado nuevos factores de riesgo y las nuevas estrategias terapéuticas parecen estar cambiando la historia natural y el pronóstico de esta enfermedad.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar primaria. Patobiología. Clasificación.

Key words: Primary pulmonary hypertension. Pathobiology. Nomenclature.

Summary

PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION.
ACTUAL CONSIDERATIONS

Primary pulmonary hypertension (PPH) is a rare, progressive and fatal condition. Because of non-specific signs and symptoms, patients diagnosed with PPH are often present with a relatively advanced disease. Significant advances have been made in recent years. A revised nomenclature has been proposed, the pathobiology is now better defined, new risk factors have been identified, and the newer therapeutic strategies appear to be changing the natural history and prognosis of this disease.

En condiciones normales, las presiones de la arteria pulmonar son notablemente bajas si se comparan con las de la circulación sistémica. La presión media de la arteria pulmonar es de sólo 15 mmHg a nivel del mar (10 veces menor que la sistémica). Esto tiene su fundamento en bases anatómicas y funcionales. Las paredes de las arterias pulmonares son delgadas y contienen relativamente poco músculo liso. La circulación pulmonar sólo requiere de la presión necesaria para llevar el flujo al vértice del pulmón, en contraste con la circulación sistémica que regula el flujo hacia diferentes órganos con diferentes requerimientos.¹

La hipertensión pulmonar (HP) se define como la presencia de una presión arterial pulmonar media mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio.² A la definición de hipertensión pulmonar primaria (HPP), habrá que añadir la existencia de una presión capilar pulmonar normal y la ausencia de causas conocidas de HP. Recientemente, se ha propuesto una nueva clasificación de la HP dependiendo de su

etiología. Esta nueva clasificación refleja los recientes avances en la patobiología de las enfermedades hipertensivas pulmonares y reconoce la similitud entre la hipertensión pulmonar primaria (HPP) y la HP debida a ciertas causas conocidas³ (Tabla I).

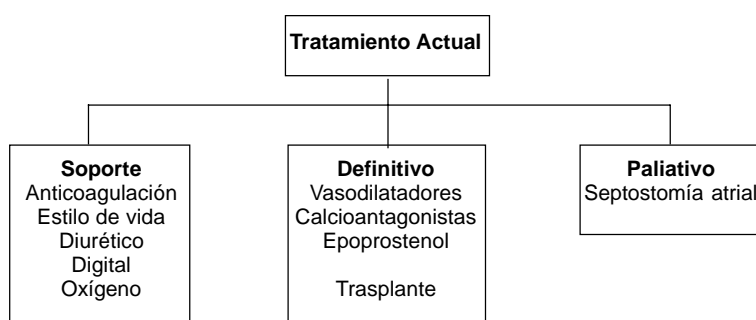
La HPP es una enfermedad rara (su prevalencia se ha estimado en 1-2 casos por millón de habitantes en la población general) y potencialmente fatal; sin embargo, en la última década se han realizado avances importantes en el campo de la patobiología que han permitido entender mejor la enfermedad y al mismo tiempo, desarrollar nuevos medicamentos para su tratamiento.^{1,2,4}

Los factores necesarios para que se produzca un aumento en la resistencia vascular pulmonar, son: 1) vasoconstricción; 2) remodelación de la pared vascular y, 3) trombosis *in situ*.¹⁻³ Esta remodelación anormal es el resultado de alguna forma de daño endotelial mediado por un estímulo nocivo en un individuo susceptible. Los estímulos nocivos incluyen sustancias ingeridas (anfetaminas, anorexígenos, cocaína, etc.), infecciones (VIH),

* Adscrito al departamento de Cardiopulmonar. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F. Tel. 5573-2911 ext. 1255 Fax: 5513-9348 tpulido@prodigy.net.mx)

Cuadro I. Clasificación diagnóstica de la hipertensión pulmonar.

1- Hipertensión arterial pulmonar	1.1- Primaria
2- Hipertensión venosa pulmonar	a) Esporádica
3- HP Asociada con alteraciones del sistema respiratorio (hipoxemia)	b) Familiar
4- HP Debida a enfermedad trombótica o embólica crónica	1.2- Asociada a:
5- HP Debida a alteraciones que afectan directamente los vasos pulmonares	a) Colágena
	b) Cortocircuito S-P congénito
	c) Hipertensión portal
	d) Infección por VIH
	e) Drogas Anorexígenos
	f) HAP Persistente del RN
	1.3 Otras

**Fig. 1.** Tratamiento actual de la hipertensión arterial pulmonar primaria

y enfermedades inflamatorias.³ La ocurrencia de HPP en una misma familia apoya la teoría de la susceptibilidad genética. En esta rara entidad se ha descrito un patrón autosómico dominante y penetrancia incompleta y se ha asociado a un defecto en el cromosoma 2q33.⁵

En cuanto al mecanismo de daño celular, se ha descrito un imbalance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, que involucra endotelina, tromboxano, serotonina y canales de potasio por un lado y, por el otro, el óxido nítrico, la prostaciclina y a la trombomodulina. Además de vasoconstricción, estos factores son capaces de inducir proliferación de la capa íntima de los vasos pulmonares, dada por el aumento de células endoteliales y la migración de músculo liso.¹⁻⁴

La remodelación vascular en la HP primaria incluye también la presencia de las lesiones plexiformes características, de fibrosis y de trombosis *in situ*. La fibrosis está caracterizada por un aumento en el recambio de matriz extracelular y un aumento en el número de fibroblastos vasculares. La proliferación y migración de fibroblastos está mediada por la acción de la endotelina y por el factor de crecimiento derivado de plaquetas, producidos por el endotelio vascular. En la trombosis *in situ* se ha demostrado tanto

un aumento de factores protrombóticos (tromboxano A2, endotelina), como una disminución de factores antiagregantes (prostaciclina, óxido nítrico y trombomodulina).^{3,4}

Los signos y síntomas de la HPP no son específicos y dependerán del estadio de la enfermedad. Los síntomas más tempranos son la disnea y el cansancio de esfuerzo. La disnea, de esfuerzo cada vez menor, progresa hasta convertirse en el síntoma universal de los pacientes con HPP. En etapas avanzadas o terminales, el enfermo presenta disnea de mínimo esfuerzo y puede referir ortopnea y disnea paroxística nocturna como reflejo de disfunción ventricular derecha y fenómenos de interdependencia ventricular, que afectan la función del ventrículo izquierdo. Los signos cardiovasculares dependen también del estadio de la enfermedad, y en general destacan: aumento del 2P, soplo de insuficiencia tricuspídea, y galope ventricular derecho (S4). Conforme la enfermedad progresa, aparecerán datos de congestión venosa sistémica (indicadores de disfunción de VD).^{2,6}

Los estudios de laboratorio y gabinete deberán realizarse de acuerdo a la sospecha clínica. Los estudios hematológicos apoyan o descartan etiologías definidas e incluyen: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, perfil inmunológico y VIH. Los estudios de gabinete, aunque no específicos, contribuyen a reforzar la impresión clínica de HP e incluyen: radiografía de tórax, ecocardiograma, gammagrama ventilatorio/perfusorio y tomografía helicoidal. Establecer el diagnóstico de algunas formas de HP, especialmente la forma primaria, requiere, además, de un estudio completo de la hemodinámica pulmonar con el objeto de establecer la existencia de reactividad vascular pulmonar y, con ello, normar el tratamiento a largo plazo. Dentro de los medicamentos que se utilizan para evaluar la vasoreactividad, se encuentran el epoprostenol, la adenosina y el óxido nítrico. A diferencia de lo que ocurre en la hipertensión arterial sistémica, el diagnóstico de hipertensión pulmonar no es sinónimo del uso de vasodilatadores, ya que muchas veces éstos pueden tener efectos secundarios deletéreos. Su uso está limitado en aquellos pacientes que demuestren de una manera muy clara una respuesta favorable al vasodilatador durante un cateterismo derecho con reto farmacológico controlado.

Las opciones terapéuticas en la HP primaria, basadas en el conocimiento de su fisiopatología, han aumentado considerablemente en la última década (Fig. 1). La anticoagulación formal de estos pa-

cientes ha demostrado un efecto benéfico en la sobrevida. Una respuesta favorable durante el reto agudo con vasodilatadores (disminución de la presión arterial pulmonar media y de la resistencia vascular pulmonar en 20% o más con respecto a la basal, sin evidencia de efectos deletéreos sistémicos y en el intercambio gaseoso) ocurre en el 25% de los pacientes con HPP y es indicación para el uso de estos medicamentos a largo plazo. En los pacientes sin respuesta, la infusión continua con epoprostenol (análogo de prostaciclina) ha tenido resultados impresionantes en cuanto a sobrevida y, más importante aún, en la calidad de vida.⁷ En centros donde no se puede utilizar el epoprostenol, la septostomía atrial es un método paliativo con

buenos resultados a mediano plazo.⁸ Los resultados obtenidos con el epoprostenol muestran el beneficio que se obtiene del conocer mejor la fisiopatología de la HP y han motivado, tanto al desarrollo de vías alternas de administración (oral, inhalada o subcutánea) como la búsqueda de nuevas intervenciones terapéuticas que, a otro nivel, modifiquen los mecanismos involucrados en la remodelación anormal de la circulación pulmonar (óxido nítrico, bloqueadores de endotelina, etc.). Hasta hace pocos años la HP primaria se consideraba como enfermedad fatal a corto plazo. Afortunadamente, el tratamiento actual parece haber modificado favorablemente la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

Referencias

1. TUDER RM, LEE SD, COOL CC: *Histopathology of Pulmonary Hypertension*. Chest 1998; 114: 1S-6S.
2. RUBIN LJ: *Primary Pulmonary Hypertension*. N Engl J Med 1997; 336: 111-117
3. RICH S (ED): *Primary Pulmonary Hypertension: Executive summary from the World Symposium on PPH*, 1998. <http://www.who.int/ncd/cvd/pph.html>
4. GALIE N, MANES A, UGUCCIONI L, SERAFINI F, DE ROSA M, BRANZI A, ET AL: *Primary Pulmonary Hypertension. Insights into pathogenesis from epidemiology*. Chest 1998; 114: 184S-194S.
5. BARST RJ, LOYD JE: *Genetics and immunogenetic aspects of primary pulmonary hypertension*. Chest 1998; 114: 231S-236S.
6. RICH S, BRAUNWALD E, GROSSMAN W: *Pulmonary Hypertension*. En: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed, Braunwald E (ed), Philadelphia, WB Saunders Co, 1997.
7. BARST RJ, RUBIN LJ, LONG WA, MCGOON M, RICH S, BADESH DD, ET AL: *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension*. N Engl J Med 1996; 334: 296-302.
8. SANDOVAL J, GASPAR J, PULIDO T, BAUTISTA E, MARTÍNEZ-GUERRA ML, ZEVALLOS M, ET AL: *Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment*. J Am Coll Cardiol 1998; 32: 297-304.