

Avances en la fisiopatología y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar postoperatoria grave

Enrique López Mora*

Resumen

Una gran variedad de cardiopatías congénitas o adquiridas evolucionan con hipertensión arterial pulmonar. En otras ocasiones esta condición se presenta en el período postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca donde puede dar lugar a complicaciones hemodinámicas que requieren del manejo juicioso de distintos recursos en el contexto del tratamiento integral del paciente en la terapia intensiva postquirúrgica. En los últimos años se han logrado algunos avances en el conocimiento de la fisiopatología de esta complicación y por ello ha sido posible implementar algunas estrategias de manejo con fundamentos científicos más sólidos. En el presente trabajo se revisan dichos conceptos y se ofrece un panorama general del tratamiento actual de esta condición clínica en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Palabras clave: Hipertensión pulmonar postoperatoria

Key words: Postoperative pulmonary hypertension.

Introducción

Es ampliamente conocido que diversas cardiopatías congénitas o adquiridas, evolucionan con hipertensión arterial pulmonar (HAS). Incluso algunos pacientes (pts) con cifras de presión sistólica pulmonar normal en el período preoperatorio pueden presentar elevaciones importantes de las cifras de presión pulmonar, las cuales responden a una serie de mecanismos desarrollados por el organismo como respuesta ante la circulación extracorpórea (CEC) y ante otros estímulos ambientales ligados a la cirugía cardíaca. Dichos aumentos adicionales en el nivel de las cifras de presión sistólica pulmonar son capaces de desencadenar complicaciones hemodinámicas que dificultan

Summary

ADVANCES IN THE PATHOPHYSIOLOGY AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE PULMONARY HYPERTENSION

Pulmonary hypertension is a condition frequently seen and associated to many cardiovascular diseases and can become a hemodynamic complication in postoperative period. This can require the integral management in the intensive care room. In the last years we have many new concepts about the pathophysiology of this condition and new therapeutic options. In this paper we review the current strategies for the management of this condition.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 76-80)

la evolución y el manejo de los pts postoperados de cirugía cardíaca (QxC). El presente trabajo muestra un panorama general de los avances registrados en el entendimiento de la fisiopatología de esta condición y de las estrategias de manejo diseñadas y probadas para mejorar la evolución de estos enfermos.

Fisiopatología

La circulación pulmonar es un circuito de bajas presiones y de alta distensibilidad. Esto quiere decir que en condiciones normales el nivel de flujo determina, desde el punto de vista hidrostático la cantidad de vasos sanguíneos que se encuentran abiertos, permaneciendo cierto número en reserva y con la potencialidad de ser

* Unidad de Terapia Intensiva Postquirúrgica Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dr. Enrique López Mora. Unidad de Terapia Intensiva Postquirúrgica Cardiovascular. Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez". (INICICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F).

reclutables.¹ Gracias a este mecanismo la circulación pulmonar tiene la capacidad de mantener dentro de valores normales sus niveles de presión ante el aumento de la presión hidrostática transmitida en forma retrógrada dentro del sistema, como se observa frecuentemente en las etapas iniciales de algunas valvulopatías tales como la estenosis mitral, o con disminuciones ligeras de los índices de funcionamiento ventricular ante cardiopatías que condicionan un aumento en la presión telediastólica ventricular izquierda. Por otra parte, el endotelio pulmonar es un órgano muy activo en la secreción de múltiples sustancias que participan en la regulación del tono vascular. Diversos factores humorales se han encontrado relacionados con el mantenimiento de las cifras normales de presión pulmonar destacando distintos compuestos con acción vasodilatadora tales como óxido nítrico, serotonina, factor de necrosis tumoral alfa, distintas interleucinas y otras con acciones vasoconstrictoras entre las que se encuentran el tromboxano como A_2 y la endotelina.² Esta última es una de las sustancias que ha sido más investigada en relación a la patogénesis de hipertensión arterial pulmonar perioperatoria (HAPPO). Así la endotelina 1 (ET-1) es un polipéptido de 21 aminoácidos cuyos efectos se producen después de su unión con por lo menos dos tipos de receptores denominados A y B (ET_A y ET_B). Su producción y subsecuente liberación es estimulada ante la hipoxemia y por medio de la secreción de epinefrina, angiotensina II, trombina, endotoxina e interleucinas.³ En una interesante preparación experimental, Carteaux y cols.⁴ sometieron a CEC a dos grupos de animales por 90 minutos, controlando la temperatura, el grado de hemodilución y el equilibrio ácido-base. El grupo de estudio se integró por un total de 8 especímenes y por 7 en el grupo control. A los primeros se les administró bosentan que es un antagonista sintético no peptídico de los receptores ET_A y ET_B . A ambos grupos se les determinó, antes, durante y al finalizar la CEC la concentración de ET-1 por el método de radioinmunoensayo. En el grupo control la concentración plasmática de ET-1 se incrementó desde un valor basal promedio de 35 pg/mL a 53.5 ± 11 pg/mL a los 120 minutos después de la CEC. En el grupo de estudio los incrementos fueron más notables, debido al bloqueo de los receptores ET_A y ET_B . Por otra parte se pudo observar que en el grupo control la CEC produ-

jo un aumento muy significativo de las cifras de presión pulmonar ($+78 \pm 13\%$ $p < 0.005$) y de las resistencias vasculares pulmonares ($+228 \pm 50\%$ $p < 0.005$). Este fenómeno fue completamente abolido por la infusión previa a la CEC de bosentan.

La ET-1 participa en la HAPPO de manera inmediata e incluso extiende el aumento en sus concentraciones después de la interrupción de la CEC fenómeno comúnmente observado cuando el pte se encuentra en la terapia intensiva postquirúrgica. Incluso desde el preoperatorio, se ha visto que la ET-1 se encuentra incrementada en diversas situaciones clínicas tales como el síndrome de Eisenmenger, diversas cardiopatías congénitas y estenosis mitral.⁵ En los pts portadores de cardiopatías congénitas que cursan con HAP se observa una disminución paulatina de los niveles de ET-1 después de la corrección quirúrgica exitosa.⁶

Otra de las sustancias que también han sido motivo de múltiples estudios es el óxido nítrico (ON), el cual se produce en el pulmón a través de la óxido nítrico sintetasa participando en la regulación del tono vascular pulmonar y manteniendo una adecuada relación ventilación/perfusión. La actividad de la óxido nítrico sintetasa es regulada a nivel transcripcional y postraduccion. El ON actúa a través del aumento de las concentraciones de GMP_c , una vez activada la guanilato ciclasa.^{7,8} En pts con HAP se han encontrado alteraciones de la síntesis o de la actividad biológica de este compuesto, que pueden ser potencialmente reversibles dependiendo de la cronicidad de la elevación de las cifras tensionales pulmonares. Esto debe ser tomado en cuenta en los pts postoperados de QxC pues un número considerable de ellos puede no mostrar una regresión inmediata a lo normal de la presión sistólica de la arteria pulmonar. Por otra parte la hipoxemia es capaz de generar alteraciones del funcionamiento de la óxido nítrico sintetasa a través de su unión con caveolina la cual disminuye o evita la activación de la enzima.⁹ En otras ocasiones, aunque la actividad de la óxido nítrico sintetasa aumente, se produce también un incremento aún mayor en la concentración de inhibidores endógenos tales como la dimetil arginina asimétrica dando como resultado una disminución de la actividad vasodilatadora del ON con la consecuente aparición de HAP.¹⁰

Como se ha mencionado algunos otros factores humorales juegan también un papel en el aumento o disminución del tono vascular pulmonar.

Entre ellos cabe mencionar a la serotonina, la cual desempeña también funciones regulatorias en la circulación mayor.¹¹

Por otra parte, los dos factores que clínicamente son de mayor importancia para mantener un adecuado nivel de resistencias vasculares pulmonares (RVP) son la hipoxemia y la acidosis. Es bien conocido que la disminución aguda o crónica de la PaO_2 conlleva un aumento en el tono vascular pulmonar, actuando aparentemente a través de la apertura de canales de potasio. Además la acidosis, ya sea respiratoria o metabólica exacerba dicho efecto y produce una potenciación del mismo de manera tal, que la coexistencia de ambos factores genera una respuesta mayor que la que se esperaría por la simple sumatoria individual de cada uno de ellos.

Desde el punto de vista ventilatorio, cabe hacer mención que el tono vascular pulmonar también se ve influenciado por cambios mecánicos producidos por el nivel de la presión intraalveolar. En este sentido, debe recordarse la estrecha relación que guardan los capilares intraalveolares con el volumen alveolar. Cuando hay una disminución de este último, disminuyen las fuerzas de tracción radiada sobre los capilares dando como resultado un aumento en la presión pulmonar, misma que disminuye a medida que aumenta el volumen residual. Sin embargo una vez lograda una óptima relación entre ambas presiones, el aumento progresivo de la capacidad residual funcional, da como resultado sobredistensión pulmonar, generándose una compresión extrínseca de la vasculatura capilar la cual desemboca finalmente en un nuevo incremento de la presión capilar y por ello de la presión sistólica de la arteria pulmonar.

El aumento de las RVP en el postoperado de QxC, genera distintas consecuencias deletéras para el enfermo. Entre ellas cabe mencionar el aumento de la presión telediastólica ventricular derecha, el desplazamiento hacia la izquierda del septum interventricular (interdependencia) y el aumento progresivo de la presión venosa central con aparición de congestión hepática pasiva. En relación con el fenómeno de interdependencia, éste genera una disminución del diámetro del ventrículo izquierdo y un aumento de su presión telediastólica final con aparición de hipertensión venocapilar pulmonar. Esta congestión retrógrada genera un incremento aún mayor de la presión pulmonar sobre todo cuando condiciona edema agudo pulmonar intersticial o

alveolar que evoluciona con hipoxemia. Conforme aumenta la presión venosa central disminuye la presión media circulatoria sistémica, llevando al resultado final de hipoperfusión generalizada con acidosis e hipoxemia tisulares.¹

Generalidades del manejo postoperatorio

Un buen manejo postoperatorio del pte sometido a QxC inicia con una adecuada valoración preoperatoria, por parte de todos los especialistas involucrados. Desde el punto de vista del intensivista cardiovascular deben tenerse en cuenta distintos elementos de los cuales destacan entre otros: cardiopatía subyacente, tiempo de evolución, mecanismo productor de la HAP, niveles actuales de presión pulmonar, resultado de pruebas farmacológicas para valorar la reversibilidad de la misma y comorbilidad relacionada o adicional. No se recomienda de forma rutinaria la realización de pruebas de funcionamiento respiratorio, excepto en pts con neumopatías muy avanzadas en quienes pueden ser útiles para valorar el riesgo perioperatorio o incluso aceptar o rechazar el procedimiento quirúrgico cuando esto es éticamente válido.

En relación con la realización de pruebas farmacológicas, éstas se han diseñado para valorar la reversibilidad de las RVP ante distintas circunstancias clínicas tales como insuficiencia cardíaca crónica terminal tributaria de trasplante cardíaco y diversas cardiopatías congénitas.² La información derivada permite además evitar complicaciones postoperatorias graves como falla ventricular derecha refractaria y seleccionar en su caso al fármaco que haya mostrado un mejor efecto clínico y hemodinámico.¹² Se han empleado distintos esquemas con diferentes medicamentos, tales como nitroglicerina, dobutamina, milrinona y óxido nítrico. También se ha utilizado la adenosina e incluso al oxígeno.^{2,13}

En aquellos casos donde a pesar de la administración de óxido nítrico no se produce una respuesta vasodilatadora significativa puede adicionarse el uso de dipiridamol el cual puede identificar un grupo de pts que aún conserva cierto grado de reversibilidad.¹⁴

Una vez que el pte ha ingresado a la unidad de terapia intensiva se debe evitar hipoxemia y acidosis por las consecuencias enumeradas en las líneas precedentes. El uso juicioso de PEEP

evita la disminución del volumen residual, favorece el reclutamiento alveolar y por este mecanismo mejora la oxemia. Se debe tener en cuenta que los niveles excesivos de PEEP también aumentan la presión pulmonar, por lo cual se recomienda una titulación cuidadosa de la misma. Otras medidas generales incluyen: mantenimiento de una adecuada volemia asegurando una precarga suficiente, evitar provocar estados hiperdinámicos, tratamiento adecuado de la disfunción ventricular y de la hipotensión sistémica para evitar acidosis por hipoperfusión tisular y finalmente preservar la estabilidad metabólica poniendo especial atención en los niveles de glucemia.

Tratamiento farmacológico

Para el tratamiento farmacológico de la HAPPO no existe una ruta terapéutica única. La elección del medicamento depende del contexto hemodinámico en el cual evoluciona el enfermo. Por ejemplo, si el pte tiene además de cifras tensionales pulmonares elevadas, datos de bajo gasto cardíaco y taquicardia el fármaco indicado pudiera ser milrinona. En cualquier caso, un error común es creer que el procedimiento quirúrgico en sí mismo y el tratamiento médico normaliza de inmediato las cifras de presión pulmonar, cuando la situación más común es que esto se produzca hasta varias semanas o meses después. Basta con asegurar niveles de presión pulmonar que permitan mantener los gradientes normales de la circulación y evitar la aparición de falla ventricular derecha. A continuación se revisan de manera muy breve los datos más importantes en relación con los fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento de la HAPPO.

Nitroglicerina (NTG)

La NTG es uno de los fármacos más ampliamente estudiados en el tratamiento de la HAPPO. A dosis bajas o intermedias tiene acciones vasodilatadoras de predominio venoso sistémico y arterial pulmonar. Es capaz de producir la apertura de cortocircuitos intrapulmonares en algunos pts, lo cual condiciona hipoxemia. Además es importante evitar hipotensión sistémica, la cual se produce con dosis mayores del medicamento, especialmente en presencia de hipovolemia. Puede asociarse a vasopresores sistémicos como norepinefrina o vasopresina sin perder sus acciones vasodilatadoras pulmonares.

Nitroprusiato de sodio

Este fármaco posee desde el punto de vista pulmonar efectos similares a la NTG, sin embargo hay mayor probabilidad de hipotensión sistémica debido a sus acciones vasodilatadoras sistémicas más potentes. Puede producir el fenómeno conocido como robo coronario, por lo que en pts portadores de cardiopatía isquémica es prudente su asociación con NTG. Es de gran utilidad en el control de las crisis hipertensivas sistémicas postoperatorias.

Dobutamina

Es un agonista adrenérgico β_2 . Tiene propiedades vasodilatadoras pulmonares y sistémicas, así como inotrópicas positivas. Por ello es útil en el tratamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco asociado al postoperatorio. Debe evitarse producir estados hiperdinámicos. Es arritmogénica y dependiendo de una interacción compleja dependiente del radio ventricular, la frecuencia cardíaca y el "stress" intraparietal, puede aumentar o disminuir el consumo miocárdico de oxígeno.

Milrinona

Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 3. Presenta una menor tendencia arritmogénica que los agonistas adrenérgicos. Sus acciones inodilatadoras la convierten en fármaco útil cuando el pte presenta un síndrome de bajo gasto asociado. Deben evitarse también estados hiperdinámicos. Puede utilizarse de manera conjunta con ON, NTG y agonistas adrenérgicos. Se ha descrito que potencia y prolonga los efectos de la prostacilina y puede administrarse por vía inhalatoria.¹⁵ Incluso en un modelo experimental realizado por Lamarche y cols. y publicado recientemente se sugiere que esta última vía podría ser de mayor utilidad que la vía endovenosa al no disminuir de manera notable las resistencias vasculares sistémicas y causar menor hipotensión sistémica.¹⁶

Óxido nítrico

Es un fármaco que se administra por vía inhalatoria. Su dosis habitual para el control de las cifras de presión pulmonar se encuentra entre 20-40 ppm. Tiene múltiples acciones adicionales tales como la amplificación de la respuesta inmune y la regulación de la actividad leucocitaria. Su vida media es muy breve y se une al grupo HEM de la hemoglobina, por lo que se

deben monitorizar las concentraciones de meta-hemoglobina. En concentraciones tóxicas puede producir edema agudo pulmonar, hemorragia pulmonar e hipertensión arterial pulmonar de "rebote". Para evitar dicho efecto se ha utilizado la administración conjunta de sildenafil, el cual es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5. Aunque este último compuesto genera por sí solo concentraciones de GMP_c menores que el ON, cuando se administran de manera simultánea, se observa un incremento mayor que con el uso de cualquiera de los dos de manera individual.¹⁷

Otros fármacos

Finalmente se han utilizado también antagonistas de la endotelina como el bosentan, prostacilina inhalada e iloprost. Estos dos últimos se han utilizado con éxito en el control de la HAP

residual en pts sometidos de tromboendarterectomía pulmonar. En particular el iloprost ha demostrado reducir las resistencias vasculares pulmonares, disminuir la postcarga ventricular derecha y facilitar el manejo postoperatorio de estos enfermos.¹⁸

Conclusiones

En los pts postoperados de cirugía cardíaca con HAPPO se desencadenan una serie de mecanismos complejos que influyen en la situación clínica y la evolución de estos enfermos. Aunque se han logrado importantes avances en la comprensión de su fisiopatología, falta aún dilucidar muchos aspectos de la misma y desarrollar así nuevas estrategias de manejo más efectivas y cada vez más racionales, las cuales se podrán aplicar, en el futuro desde el período preoperatorio.

Referencias

1. LÓPEZ MORA E: *Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar perioperatoria*. Arch Cardiol Mex 2002; 72 Supl 1: S122-25.
2. LÓPEZ MORA E: *Manejo de la hipertensión arterial pulmonar grave postbomba*. Arch Cardiol Mex 2004; 74 Supl 2: S509-14.
3. LEVIN ER: Endotelins: N Engl J Med 1995; 6: 356-63.
4. CARTEAUX JP, ROUXS, SIAGHY M, SCHJOTH B, DELOTON P: *Acute pulmonary hypertension after cardiopulmonary bypass in pig: the role of endogenous endothelin*. Eur J Cardiothorac 1999; 15: 346-351.
5. CACOUB P, DORENT R, MAISTRE G, NATAF P, CARAYON A: *Endothelin-1 in primary pulmonary hypertension and the Eisenmenger syndrome*. Am J Cardiol 1993; 5: 448-50.
6. ISHIKAWA S, MIYACHI T, SAKAI S, USHNOHAMA H, SAGAWA K: *Elevated levels of plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension caused by congenital heart disease are decreased after successful surgical repair*. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 1: 271-3.
7. DINCER E, PRESBERG K: *Current management of pulmonary hypertension*. Clin Pulm Med 2004; 11: 40-53.
8. GHOFrani H, PEPKE-ZABA J, BARBERA J, CHANIK R, KEOGH A: *Nitric oxide pathway and phosphodiesterase inhibitors in pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 688-725.
9. MURATA T, SAT K, HORI M: *Decreased endothelial nitric oxide synthase (eNOS) activity resulting from abnormal interaction between eNOS and its regulatory proteins in hypoxia induced pulmonary hypertension*. J Biol Chem 2002; 277: 44085-44092.
10. COOKE J: *A novel mechanism for pulmonary arterial hypertension*. Circulation 2003; 108: 1420-21.
11. BLAISE G, LANGLEBEN D, HUBERT B: *Pulmonary arterial hypertension*. Anesthesiology 2003; 99: 1415-32.
12. STOBIEKSKA B, AWAD H, MICHLER R: *The evolving management of acute right side heart failure in cardiac transplant recipients*. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 923-31.
13. PAMBOUKIAN S, CARERE R, WEBB J, COOK R, DYANKOVA B, ABEL J: *The use of milrinone in pretransplant assessment of patients with congestive heart failure and pulmonary hypertension*. J Heart Lung Transpl 1999; 18: 367-71.
14. LEPORE J, DEC W, ZAPOL W, BLOCH K, SEMIGRAN M: *Combined administration of intravenous dipyridamole and inhaled nitric oxide to assess reversibility of pulmonary arterial hypertension in potential cardiac transplant recipients*. J Heart Lung Transpl 2005; 24: 1950-6.
15. HARALDSSON A, KIELER-JENSEN NRICKSTEN S: *The additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled prostacilin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension*. Anesth Analg 2001; 93: 1439-45.
16. LAMARCHE Y, MALO O, THORIN E, DENAULT A, CARRIER M, ROY J, PERRAULT LP: *Inhaled but no intravenous milrinone prevents endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 130: 83-92.
17. MICHELAKIS E, TYMCHAK W, LIEN D, WEBSTER L, HASHIMOTO K: *Oral sildenafil is an effective and specific vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension. Comparison with inhaled nitric oxide*. Circulation 2002; 105: 2398-2403.
18. KRAMM T, EBERLE B, GUTH S, MAYER E: *Inhaled iloprost to control residual pulmonary hypertension following pulmonary endarterectomy*. Eur J Cardiothorac Surg 2005; 28: 882-88.