

Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

Volumen **17**
Volume

Suplemento **1**
Supplement




Enero-Marzo **2004**
January-March

Artículo:




Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Tratamiento médico de la hipertensión pulmonar

JOSÉ PABLO HERNÁNDEZ REYES*

RENÉ NARVÁEZ DAVID*

JOEL DORANTES GARCÍA*

JORGE OSEGUERA MOGUEL†

* Médico adscrito, Servicio de Cardiología, INCMNSZ.

† Jefe del Servicio de Cardiología, INCMNSZ.

RESUMEN

La hipertensión arterial pulmonar primaria es una enfermedad con gran limitación funcional, con pronóstico fatal a corto plazo, y donde, generalmente, los pacientes mueren de falla ventricular derecha. En las últimas décadas, los avances en el conocimiento de la patobiología del endotelio vascular han contribuido a nuevos tratamientos que conllevan a la mejoría en la calidad de vida del paciente y una disminución de la mortalidad. Uno de los avances más importantes en estos tratamientos es la administración intravenosa de prostaciclina. El tratamiento inicial de la enfermedad fue con vasodilatadores con resultados no concluyentes; en los años 1970 a 1990 surge el uso de bloqueadores de los canales de calcio, los anticoagulantes orales, y el tras-

Palabras clave: Hipertensión pulmonar, tratamiento médico, tratamiento no farmacológico.

Key words: Pulmonary hypertension, medical treatment, non pharmacological treatment.

plante de corazón y pulmón. De 1990 al 2000 surge el uso de la prostaciclina intravenosa, lo cual modificó la morbimortalidad de la enfermedad. En los últimos años han surgido los inhibidores de endotelina (Bosentan), inhibidores de fosfodiesterasa (Sildenafil), así como otras formas de prostaciclina en forma subcutánea, oral e inhalada y otros tratamientos no farmacológicos como la atriopneumotomía, tratamientos que pretenden modificar la morbimortalidad.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar primaria (HAPP) es una enfermedad con gran limitación funcional desde el diagnóstico, con pronóstico fatal a cor-

ABSTRACT

The primary pulmonary arterial hypertension (PPH) is a disease with great functional limitation, poor prognosis in a few times, where the patients died for right ventricular failure. In the last decades, advances about knowledge in the pathobiology of the vascular endothelium, have contributed to new treatment with improvement of functional class for the patient and have had a reduction in the mortality. The most important advance in those treatments is the intravenous administration of prostacyclin. Initial treatment of this disease was the vasodilator without optimal results, from 1970 to 1990 when used calcium-channel blockers, oral anticoagulants, heart-lung transplant and from 1990 to 2000 the venous prostacyclin was used, which modified the mobility and mortality of this disease.

In the last years have appeared the endothelial inhibitors as bosentan, phosphodiesterase inhibitors as sildenafil, also another forms of prostacyclin in subcutaneous way, oral or inhaled and other treatment non pharmacologic as the atriopneumotomía, those treatments pretend modified the morbimortality.

to plazo, y eventualmente los pacientes mueren por falla ventricular derecha. Hasta hace algunos años las opciones terapéuticas para esta entidad eran limitadas. En las últimas décadas los avances en el conocimiento de la patobiología del endo-

telio vascular han contribuido a nuevos tratamientos que contribuyen no sólo a la mejoría en la calidad de vida, sino también en una disminución de la mortalidad. Uno de los avances más importantes en estos tratamientos es la administración intravenosa de prostaciclina.

El tratamiento en un inicio fue en forma empírica y se utilizaron un sin número de diferentes vasodilatadores con resultados no concluyentes debido a los diferentes criterios para considerar una respuesta aguda favorable; posteriormente, en los años 1970 a 1990 surge el uso de los calcio antagonistas, los anticoagulantes orales, y el trasplante de corazón y pulmón; en los años 1990 al 2000 surge el uso de la prostaciclina intravenosa y, en países en donde la economía no permitió el uso de estos tratamientos surgió la septostomía atrial, México se considera pionero en esta opción terapéutica con los estudios del doctor Julio Sandoval y colaboradores. En los últimos años han surgido los inhibidores de endotelina como es el bosentán, el uso de la prostaciclina subcutánea, así como otras formas de prostaciclina en forma oral e inhalada, esta última aprobada su uso en la comunidad europea.

El tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) se debe dirigir a las siguientes metas:

- Promover la dilatación del lecho vascular pulmonar y disminuir la presión arterial pulmonar
- Tratamiento de la falla del ventrículo derecho
- Mejorar la capacidad funcional y calidad de vida del paciente
- Mejorar la sobrevida

MEDIDAS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Prevenir circunstancias que puedan agravar la enfermedad, esto incluye procedimientos médicos como angiografías, biopsia pulmonar, cateterismos cardíacos derechos innecesarios de repetición. Evitar vasodilatadores y anestésicos los cuales producen disminución en la presión arterial sistémica, con efectos secundarios sobre la interacción ventricular, la perfusión coronaria del ventrículo derecho, así como deterioro del intercambio gaseoso.

Se deben eludir medicamentos que se han descrito asociados a la HAP, como aminorex, flenfluramine, dexfenfluramine así como cualquier

droga relacionada con moléculas de anfetaminas, incluyendo medicamentos descongestionantes con propiedades alfa adrenérgicos. Asimismo, tener cuidado con los medicamentos que alteran el metabolismo de los cumarínicos, ya que la mayoría de los pacientes con HAP reciben este tratamiento.

Actividad física. El nivel de actividad física recomendable para estos pacientes es discutible, ya que el esfuerzo excesivo puede desencadenar hipotensión grave debido a que, el ventrículo derecho no puede ser capaz de incrementar su gasto en proporción con el aumento en el consumo periférico de O_2 y la reducción concomitante en las resistencias periféricas que conlleva. El ejercicio, por tanto, puede inducir angina por isquemia del ventrículo derecho, presíncope o síncope e incluso muerte súbita. Por otro lado, el sedentarismo contribuye a desacondicionamiento muscular y limitación funcional, así se aconseja una actividad física que no condicione dolor torácico, disnea o presíncope, con lo que suele lograrse una mejor capacidad de ejercicio para cualquier nivel de deterioro hemodinámico.

Hipoxia. Agrava la HAP por vasoconstricción con aumento en las resistencias vasculares pulmonares; por esta razón, situaciones que promueven la hipoxia como infecciones pulmonares deben ser tratadas en forma temprana y agresiva, la neumonía se ha identificado como una causa de mortalidad en HAP hasta en 7% de los casos ya que induce hipoxemia por cortocircuitos, incremento de las demandas por sepsis y disminución en la presión arterial sistémica.

La hipoxia hipobárica es una circunstancia deletérea por vasoconstricción pulmonar. Se han visto pacientes que presentan disnea y edema como síntomas iniciales de HAP aun a alturas de 1500 a 2000m. Los pacientes que viajan en avión pueden hacerlo en forma segura pero se recomienda el uso de oxígeno suplementario durante su transcurso. Los viajes a alturas mayores a 3000m se deben evitar.

Embarazo y parto. Es aconsejable impedir el embarazo por la sobrecarga hemodinámica que lleva y por el riesgo de deterioro brusco que conlleva a falla ventricular derecha.

Tratamiento con oxígeno

Si bien, se ha demostrado que la terapia con oxígeno mejora la calidad de vida y disminuye la mortalidad en pacientes con HAP secundaria a enfermedades pulmonares crónicas y/o hipoxemia, el incremento en resistencias vasculares pulmonares en HAP no suele ser debido a vasoconstricción hipóxica. Cuando existe hipoxemia, usualmente, es debida a disminución en el gasto cardíaco y en menor grado a alteraciones ligeras de la ventilación perfusión (V/Q), de tal manera que la terapia con oxígeno a todos los pacientes con HAP es discutido. Existe mayor grado de hipoxemia en los casos de HP grave y cortocircuito de derecha a izquierda por apertura del foramen oval y en situaciones terminales de falla ventricular derecha, casos donde está indicado el uso de oxígeno continuo. Roberts, y colaboradores¹ en un estudio reciente mostró una respuesta inmediata (5min) a la administración de O₂ al 100% en una serie corta de pacientes con hipoxemia intensa, encontrando reducción de resistencias vasculares pulmonares del 24% y un aumento del índice cardíaco del 21%.

Algunos pacientes muestran hipoxemia significativa durante el sueño, por lo que requieren de oxígeno suplementario durante él, al igual que los pacientes que presentan hipoxemia durante el esfuerzo físico².

Inotrópicos

El tratamiento con inotrópicos es controversial en pacientes con HP, aun cuando la causa principal de muerte en estos pacientes es la falla ventricular derecha.

La contractilidad del ventrículo derecho en pacientes con HAP está habitualmente preservada incluso en etapas avanzadas de la enfermedad, como es visto en la recuperación que se presenta después de la respuesta exitosa con tratamiento con calcio antagonistas o después del trasplante pulmonar. Se han descrito efectos benéficos con la utilización de catecolaminas (dobutamina, dopamina) en pacientes con falla cardíaca derecha grave, no se ha determinado si este efecto benéfico sea por mejoría en la presión arterial, en la perfusión coronaria o de la interacción sistólica interventricular o directa-

mente del efecto inotrópico sobre el ventrículo derecho. En casos apropiados de falla severa del ventrículo derecho se indica dobutamina a dosis de 2 a 20µg/kg/min con monitoreo de presión venosa central con catéter central y función ventricular con ecocardiograma.

La digoxina ha demostrado recientemente la capacidad de incrementar en forma discreta el gasto cardíaco del ventrículo derecho, y una reducción de los valores plasmáticos de norepinefrina en un estudio de 17 pacientes con HAP, siendo estos sus mismos controles³. Sin embargo, la trascendencia de este hallazgo quedó pendiente a la realización de un estudio clínico. Se menciona que la digoxina puede ser de utilidad como una forma de contrarrestar el efecto inotrópico negativo que tienen los bloqueadores de los canales de calcio en pacientes con HAP.

Diuréticos

El incremento en las presiones de llenado del ventrículo derecho lleva a congestión del lecho venoso con incremento en retención de sodio y agua por diversos mecanismos: activación del sistema nervioso simpático, sistema renina angiotensina aldosterona y hormona antidiurética, lo que lleva a hipervolemia que agrava la dilatación del ventrículo derecho, alterando la dinámica del septum interventricular y afectando la función diastólica del ventrículo izquierdo. Esta situación puede condicionar congestión pulmonar. En estas condiciones el uso juicioso de diuréticos a dosis bajas puede mejorar los síntomas y signos de insuficiencia cardíaca, disminuyendo el edema y la disnea, sin embargo, su utilización debe ser cautelosa por el peligro que supone una disminución excesiva del volumen circulante ya que la función del ventrículo derecho en estos pacientes es dependiente de adecuada precarga.

Anticoagulación

Estudios histológicos de especímenes de biopsia pulmonar en pacientes con HAP muestran trombosis arteriolar *in situ* en un tercio a la mitad de los pacientes, y esas microtrombosis probablemente contribuyan a la progresión de la enfermedad. Aunado a lo anterior, los pacientes con HAP tienen factores de riesgo de trombosis como vida

sedentaria, dilatación de las cavidades derechas, flujo pulmonar retardado, insuficiencia venosa periférica, etcétera. Esto ha justificado el uso de anticoagulación oral crónica, sin embargo, existen pocos estudios que respaldan su uso. En 1984 Fuster, y colaboradores⁴ reportaron un estudio retrospectivo de pacientes con HAP, de los cuales 78 fueron tratados con warfarina y 37 sin anticoagulación oral. La anticoagulación oral fue asociada con mayor sobrevivida a 3 años de 21 a 49%. En 1992, Rich, y colaboradores⁵ realizaron un estudio pequeño prospectivo mostrando que en pacientes que no se beneficiaron de calcio antagonistas, la warfarina incrementó la sobrevivida a 1 año de 62 a 91%, y sobrevivida a 3 años 31 a 47%. Estos dos estudios son los que han soportado el uso de anticoagulación oral crónica en pacientes con HAP.

La dosis de los cumarínicos está recomendada a mantener el índice internacional normalizado (INR) entre 2 y 3. Estudios recientes indican que el riesgo de trombosis aumenta con el INR menor a 2, mientras el riesgo de sangrado es bajo si el INR se mantiene menor a 3, así que 2.5 parece ser el valor más recomendable⁶⁻⁹.

VASODILATADORES

Prueba de reactividad vascular pulmonar

Mediante el abordaje por punción con técnica de Seldinger vía femoral y con catéter de Swan Ganz o Cournaud se realiza cateterismo cardiaco derecho, realizando las respectivas mediciones de presión en cavidades (aurícula derecha, ventrículo derecho, arteria pulmonar y presión capilar pulmonar), toma de gasometrías arterial y venosa para cálculo de gasto cardiaco indirectamente o el uso de la técnica de termodilución.

Asimismo, se realiza reto con oxígeno al 100% para verificar cambios en la presión sistólica y media de la pulmonar, posteriormente se utiliza cualquiera de los tres siguientes fármacos: óxido nítrico, adenosina, prostaciclina, (de acción corta), para valorar la reactividad vascular pulmonar, siendo los dos primeros selectivos a ésta y el último con efecto sistémico.

Óxido nítrico: identificado en 1987 como factor relajante del endotelio, es producido por

las células endoteliales por la conversión de L-arginina a L-citrulina bajo el efecto del óxido nítrico sintetasa, éste produce dilatación de la vasculatura pulmonar mediado por el GMP cíclico. Es el fármaco más selectivo para el lecho vascular pulmonar. Predice la respuesta aguda y crónica a los bloqueadores de canales de calcio. La inhalación del óxido nítrico se inicia a 10 partes por millón y se puede ir escalando hasta 80 partes por millón, su vida media es de 15 a 30 segundos^{10,11}.

Adenosina: es un nucleósido formado por la defosforilación de ATP, actúa sobre receptores A₁ y A₂, estos últimos receptores están presentes en el endotelio y músculo liso vascular, las acciones de la adenosina son dependientes de la frecuencia y vía de administración. Después de su administración intravenosa es transportado dentro de los eritrocitos y células endoteliales. También es un fármaco selectivo para el lecho vascular pulmonar. Su vida media es de 10 segundos. Se recomienda en infusión a una dosis de 50-200 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto¹².

Prostaciclina (Epoprostenol): las prostaglandinas son una familia de compuestos lipídicos derivados del ácido araquidónico, la prostaglandina I₂ o prostaciclina es el principal producto del ácido araquidónico en el endotelio vascular, y se libera de los fosfolípidos de las membranas celulares endoteliales de la capa íntima vascular y es un potente agente farmacológico de acción corta, siendo su vida media cerca de 3 minutos. Es un potente vasodilatador pulmonar y sistémico e inhibidor de la agregación plaquetaria. La dosis es de 2-20 nanogramos por kg por minuto¹³ (Figura 1).

Bloqueadores de los canales de calcio

Estos medicamentos causan vasodilatación sistémica y pulmonar, su uso crónico debe restringirse a los pacientes con HP que responden a la prueba de reactividad vascular. Los medicamentos más utilizados son el diltiazem y la nifedipina, el verapamil no es recomendable por su efecto inotrópico negativo; por otro lado, la amlodipina es otra alternativa, sin embargo, su eficacia a largo plazo no se ha evaluado.

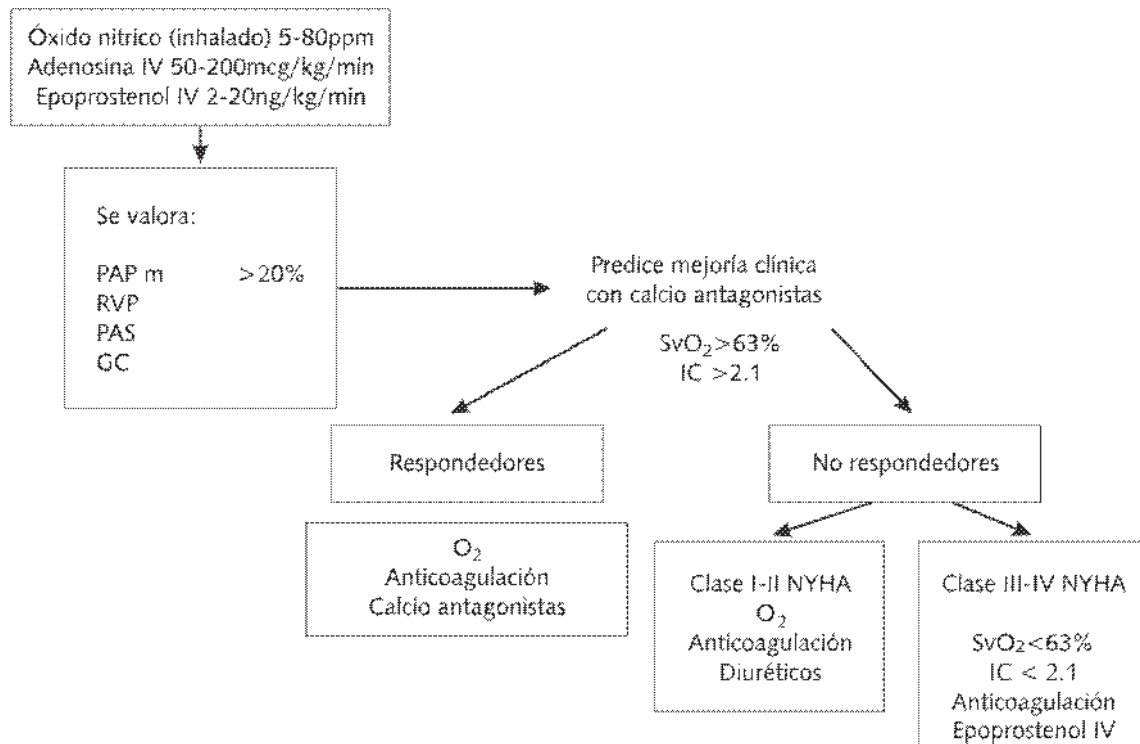


Figura 1. Prueba farmacológica aguda en hipertensión pulmonar.

El problema es que en sólo una minoría (20 a 30%) de los pacientes se observa una respuesta positiva. Se ha demostrado que altas dosis de nifedipina y diltiazem a largo plazo reducen la presión pulmonar, la mortalidad y mejoría de los síntomas. Asimismo, la mejoría en la sobrevida por los calcio antagonistas es notoria en pacientes con presión de aurícula derecha de <10mmHg. Las dosis recomendadas para nifedipina son de 90 a 180mg por día y 360 a 720mg para el diltiazem. Los efectos colaterales son hipotensión y edema de miembros inferiores^{10,13,14}.

Terapia a largo plazo con prostaglandinas

Son vasodilatadores endógenos potentes que tienen varias propiedades, como inhibición en la agregación plaquetaria, efectos antiproliferativos y citoprotectores, tienen efecto en la remodelación vascular pulmonar, disminuyen el daño endotelial y la hipercoagulabilidad.

Los dos derivados de las prostaciclinas de mayor utilidad clínica son: el epoprostenol (flolan) y el iloprost, ambos efectivos en la HAP.

Se ha demostrado que las prostaglandinas se inactivan con el pH gástrico y por su vida corta, se hace necesario que la utilización sea intravenosa y en forma continua, a través de un catéter de Hickman y en bomba de infusión.

En una prueba randomizada y prospectiva se demostró que el epoprostenol mejoraba la calidad de vida, la hemodinamia, la tolerancia al ejercicio y la sobrevida en pacientes con clase funcional III-IV NYHA, comparado con los pacientes que recibieron terapia convencional.

Los pacientes con una respuesta negativa al reto farmacológico se benefician mayormente en la sobrevida por medio de la terapia con epoprostenol. Además, los pacientes con HP severa con SvO₂ < 63% mejoraron su sobrevida a uno, dos y tres años. Varios pacientes han estado recibiendo epoprostenol por casi 10 años con sostenido beneficio clínico y hemodinámico, se considera un medicamento útil y como puente al trasplante pulmonar.

Uno de los problemas con el medicamento es la tolerancia ya que se requiere el incremento de la dosis, otros son las infecciones del catéter,

trombosis y mal funcionamiento de la bomba de infusión. Los efectos colaterales son: eritema cutáneo, dolor mandibular, diarrea y artralgias.

La dosis de epoprostenol es de 2 ng/kg/min y de Iloprost 1ng/kg/min^{10,13,14}.

CONCLUSIÓN

La HAP dejó de ser una enfermedad con un pobre pronóstico y tratamiento limitado, como fue hasta hace algunas décadas; ahora, con el conocimiento de la patobiología y de la historia natural de la enfermedad, existen mejores opciones terapéuticas que han mejorado no sólo la calidad de vida en estos pacientes, sino también una mejor sobrevida.

REFERENCIAS

1. Roberts DH, Lepore JJ. *Oxygen Therapy Improves Cardiac Index and Pulmonary Vascular Resistance in Patients with Pulmonary Hypertension*. Chest 2001; 120:1547-1555.
2. Rafanan AL. *Nocturnal Hypoxemia is Common in Primary Pulmonary Hypertension*. Chest 2001;120:894-899.
3. Rich S, Kaufmann E. *The Short Term Effects of Digoxin in Patients with Right Ventricular Dysfunction from Pulmonary Hypertension*. Chest 1998;114:787-792.
4. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. *Primary Pulmonary Hypertension: Natural History and the Importance of Thrombosis*. Circulation 1984;70:580-587.
5. 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.
6. Gildea TR. *Treatments and Strategies to Optimize the Comprehensive Management of Patients with Pulmonary Arterial Hypertension*. Cleve Clin J Med 2003;70:18S-27S.
7. Lobo Beristain JL. *Pauta de tratamiento de la hipertensión pulmonar*. Arc Bronconeumol 2003;38(1supl):24S-28S.
8. Runo R, Loyd JE. *Primary Pulmonary Hypertension*. Lancet 2003;361:1533-1544.
9. Naeije R, Vachiéry JL. *Medical Therapy of Pulmonary Hypertension*. Clin Chest Med 2001;22: 517-525.
10. Lewis JR. *Primary Pulmonary Hypertension*. N Eng J Med 1997;336:111-117.
11. Natale M, Piña INE. *Evaluation of Pulmonary Hypertension in Heart Transplant Candidates*. Curr Opin Cardiol 2003;8:136-140.
12. Inhbar S, Scjrader BJ, Kaufmann E. *Effects of Adenosine in Combination with Calcium Channel Blockers in Patients with Primary Pulmonary Hypertension*. J Am Coll Cardiol 1993;21:413-418.
13. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. *Recommendations on the Management of Pulmonary Hypertension in Clinical Practice Heart*. Volume 86 Supplement I, September 1, 2001.
14. Galie N, Manes A, Branzi A. *Emerging Medical Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension*. Prog Cardiovasc Dis 2002;45:213-224.

Correspondencia:

Dr. Jorge Oseguera Moguel,
Servicio de Cardiología,
Instituto Nacional de Ciencia Médicas
y de la Nutrición "Salvador Zubirán".
Vasco de Quiroga # 14, colonia Sec-
ción XIV. Delegación Tlalpan.
México DF., 14000.

S51

