



Hipertensión arterial pulmonar asociada a virus de inmunodeficiencia humana. Una entidad emergente

José Luis Sandoval Gutiérrez,¹ Ricardo Stanley Vega,¹ Akio Murakami,¹ Gustavo Reyes Terán¹

RESUMEN. Desde el advenimiento de la terapia antirretroviral altamente efectiva, la supervivencia de los pacientes con virus de inmunodeficiencia humana se ha incrementado exponencialmente; es necesario revisar patologías crónicas como la hipertensión arterial pulmonar que se presentan como nuevas entidades y que pueden deteriorar la evolución clínica de este grupo de pacientes.

Palabras clave: VIH, hipertensión pulmonar, cor pulmonale.

ABSTRACT. From arrival of the therapy antiretroviral highly effective, the survival of the patients with virus of human immunodeficiency themselves there is augmented exponentially; is necessary to revise the chronic pathologies as the arterial pulmonary hypertension that are presented like new pathologies and that can deteriorate the clinical evolution of this group of patients.

Key words: HIV, pulmonary hypertension, cor pulmonale.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se asocia a complicaciones infecciosas y no infecciosas. Durante los primeros años de la epidemia las complicaciones cardiovasculares no se detectaban, el advenimiento del tratamiento antirretroviral altamente efectivo (TAVA) y el incremento en la supervivencia hizo que emergiera el diagnóstico de complicaciones cardiovasculares (cardiomiopatía, derrame pericárdico, endocarditis y aterosclerosis).

En 1987 Kim et al.¹ reportaron por vez primera un caso de hipertensión arterial pulmonar (HAP) donde se mostraron anomalías anatómicas caracterizadas por lesiones plexiformes en las arterias pulmonares. Este patrón histológico se ha repetido en el 85% de los casos.

La HAP primaria tiene una incidencia anual en la población abierta de 1-2 casos por millón; en el paciente con VIH es hasta 500 veces más frecuente.

De acuerdo a los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos el diagnóstico de HAP comprende una presión media de la arteria pulmonar > 25 mmHg en reposo o de > 30 mmHg en ejercicio.

Se han reportado hasta el momento aproximadamente 220 casos de HAP/VIH.

Los síntomas descritos son: Disnea (90%), síncope (30%), edema periférico (30%), tos no productiva (19%), fenómeno de Raynaud (15%), dolor torácico (7%).

En la mayoría de los casos predomina el género masculino con una edad media de 33 años.

HIPERTENSIÓN PULMONAR ASOCIADA CON EL VIH

La hipertensión pulmonar es una enfermedad grave que limita la vida, y que frecuentemente afecta a pacientes jóvenes. La conexión entre la infección por VIH y el desarrollo de hipertensión pulmonar está bien documentada.²

La patobiología subyacente aún no está clara. La hipertensión pulmonar grave se está convirtiendo en un factor que limita la vida, dado que el pronóstico de la infección por VIH se ha mejorado mediante la TAVA.³

¹ Centro de Investigación de Enfermedades Infecciosas (CIENI). Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). México D.F.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

José Luis Sandoval Gutiérrez
Tlalpan Núm. 4502, Del. Tlalpan
México D.F. 14080

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y CLASIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar se debe a vasoconstricción, una reducción de la elasticidad arterial por una remodelación estructural de las paredes de los vasos, una obstrucción de los vasos, así como a una rarefacción de vasos. Todas las formas muestran el desarrollo de alteraciones funcionales (vasoconstricción reversible) y cambios estructurales (remodelación vascular), que se presentan combinadas a menudo con trombosis intravascular. El aumento de la poscarga ventricular izquierda induce una hipertrofia ventricular derecha y/o dilatación.

La hipertensión pulmonar crónica se divide en cinco grupos, de acuerdo con la clasificación desarrollada en el *Simposio Mundial sobre Hipertensión Pulmonar Primaria de 1998* (1998 *World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension*) en Evián, Francia (modificado en Venecia, 2003). La hipertensión pulmonar asociada con el VIH pertenece al grupo número uno (HAP) (*Cuadro 1*).

La hipertensión pulmonar se clasifica en tres etapas clínicas:

1. **La hipertensión pulmonar latente** se caracteriza por presiones arteriales pulmonares (PAP) medias menores de 21 mmHg, con un incremento inducido por el ejercicio a valores mayores de 30 mmHg. Los pacientes padecen disnea con el ejercicio.
2. **La hipertensión pulmonar manifiesta** donde la PAP media excede 25 mmHg en reposo. Los pacientes padecen disnea incluso durante el ejercicio ligero.
3. **La hipertensión pulmonar grave** se caracteriza por un gasto cardiaco gravemente reducido en reposo, que no puede incrementarse con ejercicio, debido al aumento de la poscarga ventricular derecha. Por consiguiente, los pacientes son incapaces de realizar cualquier actividad física sin aflicción.

DIAGNÓSTICO

Aunque el "estándar de oro" es el cateterismo cardiaco derecho, éste sólo se realiza en el 25% de los casos; el diagnóstico en la mayoría se realiza por ecocardiograma.

CATETERIZACIÓN DEL CORAZÓN DERECHO

Se considera aun que la cateterización del corazón derecho es el estándar de oro para establecer el diagnóstico de la hipertensión pulmonar crónica. Pueden evaluarse los parámetros esenciales de la hemodinamia pulmonar. El parámetro principal es la resistencia pul-

monar, que puede ser anormal incluso sin afectar a la presión arterial pulmonar. Debe realizarse una prueba de la reversibilidad de la vasoconstricción en la etapa de la hipertensión pulmonar manifiesta, con el fin de identificar a los pacientes que responden a la terapia vasodilatadora. Estos respondedores se identifican con el uso de insuflación de oxígeno o de vasodilatadores durante la cateterización del corazón derecho. Por ejemplo, durante la inhalación de óxido nítrico, estos pacientes muestran un decremento de la presión arterial pulmonar de 30% y una normalización simultánea del gasto cardiaco.

ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

Las alteraciones del ECG, inducidas por la hipertensión pulmonar, se presentan después de un aumento del doble de la musculatura del corazón derecho. Los signos típicos son:

- Desviación del eje derecho (eje QRS medio $> +110^\circ$)
- Cociente RS en la derivación V6 < 1
- Onda S en la derivación I y onda Q en la derivación III
- Ondas S en las derivaciones I, II y III
- Amplitud aumentada de la onda P (no obligatoria).

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX

La hipertensión pulmonar puede inferirse mediante observaciones de una radiografía de tórax:

- Arteria pulmonar descendente derecha agrandada (diámetro mayor de 20 mm), dilatación arterial pulmonar central, en contraste con arterias segmentarias angostas
- Vasos sanguíneos pulmonares periféricos cortados
- Aumento del diámetro transversal del corazón y del área de contacto retroesternal del ventrículo derecho

Cuadro 1.

-
- Hipertensión pulmonar arterial (HAP)
- 1.1 Hipertensión pulmonar primaria (HPP)
 - a) Trastorno esporádico
 - b) Trastorno familiar
 - 1.2 Asociada con
 - a) Enfermedad vascular de la colágena
 - b) Derivación sistémica pulmonar congénita
 - c) Hipertensión porta
 - d) *Hipertensión pulmonar asociada con el VIH*
 - e) Fármacos
 - f) HAP persistente del recién nacido
-

ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía permite reconocer la dilatación ventricular derecha y estimar la presión arterial pulmonar sistólica. Los signos típicos son:

- Hipertrofia miocárdica ventricular derecha
- Movimientos anormales del septo
- Intervalos sistólicos anormales
- Patrones anormales de movimiento de la válvula pulmonar
- Perfil de flujo de eyección del ventrículo derecho alterado (ecocardiografía Doppler transtorácica)

BARRIDO DE VENTILACIÓN-PERFUSIÓN, ANGIOGRAFÍA PULMONAR Y BARRIDO DE CT

Estas técnicas radiológicas se utilizan para identificar o excluir la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH) y pueden guiar un tratamiento quirúrgico. La CTEPH es un diagnóstico diferencial importante en los pacientes con HIV que consumen drogas y quienes padecen tromboembolias recurrentes.

TERAPIA

Tratamiento general

Se han establecido varias modalidades de tratamiento general para la terapia de la hipertensión pulmonar con base en datos empíricos. Éstas son:

- 1. Diuréticos:** En las etapas tardías de la hipertensión pulmonar, la retención de fluidos puede causar un gran aumento de la precarga ventricular derecha, seguido de una hepatomegalia congestiva, edema y formación de ascitis. La retención de fluidos se debe no sólo a la insuficiencia cardíaca derecha crónica, sino también al estímulo del sistema de renina-angiotensina y posteriormente, a los niveles elevados de aldosterona. Por esta razón, una combinación de diuréticos del asa (por ejemplo, 20-80 mg al día de furosemida) y antagonistas de la aldosterona (por ejemplo, 50-200 mg al día de aldactona) ha resultado ser exitosa. Deben considerarse las contraindicaciones comunes, así como el riesgo de deshidratación, seguido de un decremento crítico de la precarga ventricular derecha. Se requiere una precarga de aproximadamente 6-10 mmHg para tener un rendimiento óptimo del ventrículo derecho.
- 2. Digital:** El uso de digital aún está en debate. De acuerdo con un ensayo aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, sólo los pacientes que padecían simultáneamente

neamente cor pulmonale y una función disminuida del ventrículo izquierdo, se beneficiaron del medicamento con digital. Sin embargo, la digital siempre se justifica en el caso de arritmias auriculares taquicárdicas. Debe considerarse que la digital tiene un elevado potencial arritmogénico, combinado con hipoxemia, lo que puede conducir a complicaciones graves.

- 3. Anticoagulación:** Después de considerar las contraindicaciones, la aplicación de heparina o de anticoagulantes orales es lo correcto. La terapia de anticoagulación a largo plazo aborda los siguientes aspectos acerca de la patofisiología de la HAP:

- Riesgo aumentado de trombosis *in situ*, debido a un flujo sanguíneo alterado en vasos pulmonares angostos y deformados
- Riesgo aumentado de trombosis, debido a estasis venosa periférica, dilatación del ventrículo derecho y disminución del ejercicio físico
- Niveles disminuidos de los productos circulantes de la degradación de trombina y fibrinógeno, que supuestamente funcionan como factores de crecimiento en los procesos de remodelación vascular

La dosis de los anticoagulantes debe ajustarse para mantener el tiempo de protrombina en un cociente normalizado internacional (INR) de 2.5.

- 4. Terapia antirretroviral altamente efectiva (TAVA):** Se considera que la TAVA es un tratamiento general para la hipertensión pulmonar asociada con el VIH de acuerdo con la clasificación de los CDC, la hipertensión pulmonar es una complicación sintomática y por consiguiente, se clasifica en la categoría B. Esto es independiente de las cuentas de células CD4 y de la carga viral, lo que indica la obligación de administrar un tratamiento antirretroviral. La evidencia demuestra que el pronóstico de la hipertensión pulmonar asociada con el HIV mejora con una terapia antirretroviral eficaz.³ Además, el estado inmunológico de este grupo de alto riesgo debe estabilizarse para prevenir una infección sistémica y sobre todo, una neumonía.

Tratamiento específico

El objetivo de la terapia específica es reducir la presión arterial pulmonar, con lo que se reduce la poscarga ventricular derecha.

Aún no existe el agente de elección para el tratamiento de esta patología.

Las sustancias que se usan actualmente para tratar la hipertensión pulmonar o que se prueban en ensayos clínicos son:

- Bloqueadores de los canales de calcio
- Prostanoides (intravenosos, inhalados, orales, subcutáneos)
- Antagonistas del receptor de endotelina (selectivos, no selectivos)
- Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Además de tener un efecto inmediato en la relajación muscular, algunos vasodilatadores (especialmente los prostanoides y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5) parecen tener un efecto antiproliferativo sostenido.

- 1. Bloqueadores de los canales de calcio:** La nifedipina y el diltiazem son los bloqueadores de los canales de calcio más usados en la actualidad. Alrededor de 5-10% de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria se denominan respondedores. La respuesta a los bloqueadores de los canales de calcio debe evaluarse durante la cateterización del corazón derecho. Los efectos en la circulación sistémica son desventajas importantes de la terapia con bloqueadores de los canales de calcio orales. La vasorrelajación periférica causa hipotensión y el efecto inotrópico negativo de los bloqueadores de los canales de calcio conduce a una disminución del gasto cardiaco. Es más, una vasodilatación no selectiva de la circulación pulmonar podría tener efectos adversos en el intercambio de gases, al aumentar los desequilibrios de ventilación-perfusión. Se utilizan hasta 250 mg de nifedipina o 720 mg de diltiazem para la terapia a largo plazo. La dosis debe aumentarse lentamente a lo largo de semanas, hasta alcanzar la dosis correcta del tratamiento.
- 2. Prostaciclina intravenosa:** Se ha descrito que la síntesis de prostaciclina endotelial se reduce en pacientes que padecen hipertensión pulmonar.⁵ Por consiguiente, la sustitución con prostaciclina sintética exógena es una opción terapéutica evidente. Debido a su corta vida media, el iloprost se infunde continuamente por vía intravenosa, con una bomba portátil, a través de un catéter o con un acceso implantado. La dosis intravenosa de iloprost se aumenta lentamente, hasta alcanzar la dosis común de entre 0.5 y 2.0 ng por kg de peso corporal por minuto. El tratamiento de los pacientes externos con prostaciclina intravenosa es un método establecido hoy en día para la terapia de la hipertensión pulmonar a largo plazo.⁶ La terapia a largo plazo con prostaciclina intravenosa induce un beneficio hemodinámico sostenido en el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria (por ejemplo, hipertensión pulmonar asociada con el VIH).

Las desventajas de la prostaciclina intravenosa son:

- Efectos secundarios sistémicos de vasodilatadores no selectivos, por ejemplo, hipotensión arterial, ortostasis, hiperemia de la piel, diarrea, dolor del maxilar y cefalea
- Riesgo de descompensación aguda del corazón derecho, debido a fallas en la aplicación
- Posible infección del catéter
- Taquifilaxia

La taquifilaxia se observa en la aplicación de prostaciclina intravenosa a largo plazo y requiere aumento de las dosis.

Conclusión: la experiencia con la prostaciclina en la hipertensión pulmonar asociada con el VIH se basa en ensayos pequeños, no controlados. Sin embargo, estos estudios sugieren que se presenta una mejoría en el pronóstico de los pacientes afectados.⁷

- 3. Prostanoides inhalados:** Se pueden evitar muchas de las desventajas de la aplicación por vía intravenosa al utilizar prostanoides en aerosol. Los depósitos alveolares de prostanoides tienen un efecto intrapulmonar selectivo. En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, se demostró que la inhalación repetida de iloprost era eficaz y segura en pacientes negativos para HIV.⁸ Los pacientes tratados con iloprost mostraron tener una mejoría significativa en su capacidad para realizar ejercicio, según se midió mediante la prueba de seis minutos de marcha, y así como se incluye en la clasificación New York Heart Association (NYHA). El efecto de este tratamiento en la hipertensión pulmonar asociada con el VIH se demostró en otro ensayo clínico.⁹ Las desventajas de esta forma de terapia son la tecnología compleja de aerosolización, la corta duración de la acción después de una sola aplicación (60-90 min), que requiere inhalaciones frecuentes (6-9 al día), y el intervalo libre de tratamiento durante la noche. Se administran 25 a 75 µg de iloprost en 6-9 inhalaciones al día.
- 4. Antagonistas del receptor de endotelina:** Los antagonistas de endotelina selectivos y no selectivos resultaron ser eficaces en varios ensayos experimentales. Se ha demostrado una mejoría en la capacidad para realizar ejercicio físico y un aumento del tiempo de supervivencia libre de complicaciones de los pacientes con Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP), en un ensayo de fase III acerca del antagonista de endotelina bosentan, que se administra por vía oral.¹⁰ Las dosis que se aplican varían entre 62.5 y 125 mg, dos veces al día. El principal efecto secundario de esta terapia es el aumento de las enzimas hepáticas. Por consiguiente, se requiere llevar controles rigurosos de éstas. El uso de bosentan en los pacientes

que padecen una coinfección por virus de la hepatitis C (HCV/VIH) tiene que considerarse con cautela.

Con base en estos datos, el bosentan fue aprobado para utilizarse en el tratamiento de la hipertensión pulmonar arterial en Europa. Debido al incremento potencial de las enzimas hepáticas, se requiere llevar controles frecuentes de ellas.

5. Inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5): Los datos recientes sugieren que el sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa-5, tiene un fuerte potencial vasodilatador pulmonar. Se ha demostrado una eficacia y una tolerabilidad altas de esta sustancia de administración oral, en ensayos clínicos con pocos pacientes, para varias formas de hipertensión pulmonar.¹¹ Un ensayo de fase III recientemente terminado podría permitir que el sildenafil se apruebe para el tratamiento de la HAP.

Actualmente no hay recomendaciones definitivas, ni aceptadas por una mayoría, acerca del tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada con el VIH. Sin embargo, al considerar las asociaciones dentro del grupo uno de la HPA (Venecia 2003), puede aplicarse un régimen terapéutico similar a aquél para la hipertensión pulmonar idiopática, según la gravedad clínica de la enfermedad. Generalmente se administran de 25-150 mg de sildenafil, en dos o tres aplicaciones únicas.

CONCLUSIONES

Con la HAP/VIH es una enfermedad que está en subregistro.

A la mínima sospecha de HAP se deben realizar estudios diagnósticos no invasivos.

Actualmente existe un arsenal terapéutico que permite incrementar la sobrevida de estos pacientes.

La HAP/VIH contribuye significativamente en la mortalidad.

La HAP/VIH muestra peor pronóstico que la HAP primaria esporádica.

Aun la patogénesis de HAP/VIH se desconoce.

No se ha establecido una terapéutica óptima de esta entidad.

La realización de un ecocardiograma en pacientes con VIH que acudan con disnea y/o síncope es mandatorio.

Los pacientes con HIV que padecen una disnea inducida por el ejercicio deben someterse a exámenes de hipertensión pulmonar cuando se han excluido otras enfermedades pulmonares o cardíacas (por ejemplo, trastornos de la ventilación restrictivos u obstructivos, neumonía, enfermedad cardíaca coronaria). La incidencia de la hipertensión pulmonar aumenta con un factor de 1,000

en los pacientes con VIH, comparados con la población general. No se incluyen las cantidades estimadas de casos no reportados.

Una sospecha del diagnóstico de hipertensión pulmonar puede basarse en métodos diagnósticos no invasivos (por ejemplo, ecocardiografía). El diagnóstico correcto es fundamental, puesto que se dispone recientemente de nuevas opciones terapéuticas.

El diagnóstico completo y el tratamiento de los pacientes que padecen cualquier tipo de hipertensión pulmonar deben realizarse en centros especializados, que cuenten con experiencia en el tratamiento de la hipertensión pulmonar y de la infección por VIH.

REFERENCIAS

1. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol* 1987; 18(12): 1293-1296.
2. Simonneau G, Galie NL, Rubin J, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 5S-12S.
3. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Declining mortality from HIV-associated pulmonary arterial hypertension with combined use of highly active antiretroviral therapy and long-term epoprostenol infusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: A 412.
4. Zuber J, Calmy A, Evison J, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1178.
5. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1212-1217.
6. Tuder R, Cool M, Geraci M, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1925-1932.
7. Cea-Calvo L, Escribano S, Tello de M, et al. [Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil]. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 421-425.
8. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-329.
9. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, et al. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002; 136: 515-522.
10. Rubin L, Badesch D, Barst R, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.
11. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS* 2002.