



Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas

ISSN: 1665-7330

revespmedquir@issste.gob.mx

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de  
los Trabajadores del Estado  
México

Porres, Mateo; Ixcamparij, Carlos H.; Porres, Mateo; Mateo de Acosta, David Antonio  
Hipertensión pulmonar primaria

Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, vol. 7, núm. 2, 2002, pp. 14-22

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Mexico, México

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47370203>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

## Artículos de Revisión

43. Chalmers, D.J. The puzzle of conscious experience. *Scientific American* 2002;**12**(1):90-100.
44. Ader R, Cohen N, Felten D. Psychoneuroimmunology: Interactions between the nervous system and immune system. *Lancet* 1995;**345**:99-103.
45. Reichlin S. Mechanisms of disease: neuroendocrine-immune interactions *N Engl J. Med.* 1993;**329**:1246-1253.
46. Vedhara K; Hyde J; Gilchrest ID; Tylberleigh M; Plummer S. Acute stress, memory attention and cortisol. *Psychoneuroendocrinology* 2000;**25**(6):535-49.
47. Ader R, Cohen N, The influence of conditioning on immune responses in: Ader R, Felten D.L., Cohen N. Eds. *Psychoneuroimmunology*. San Diego: Academic Press, 1991:611-646.
48. Kidd BL, Mapp P, Gibson SJ, Polak JM, O' Higgins T, Blake DR y Cols. A neurogenic mechanism for symmetrical arthritis. *Lancet* 1989;**2**:1128-1130.
49. Rivest S. How circulating cytokines trigger the neural circuits that control the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 2001;**26**(8):761-88.
50. Blalock J.E. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev.* 1989;**69**:1-32
51. Wilder RL. Neuroendocrine-immune system interactions and autoimmunity *Ann Rev Immunol* 1995;**13**:307-330.
52. Lacey K. A prospective study of neuroendocrine and immune alterations associated with the stress of an oral academic examination among graduate students. *Psychoneuroendocrinology* 2000;**25**(4):339-56.
53. Borella P; Bargellini A; Rovesti S; Pinelli M; Vivoli R; Sulfrini A; Vivoli G. Emotional stability, anxiety, and natural killer activity under examination stress. *Psychoneuroendocrinology* 1999;**24**(6):613-27.
54. Mason D. Genetic variation in the stress response: susceptibility to experimental allergic encephalomyelitis and implications for human inflammatory disease. *Immunology Today* 1991;**12**:79-133.

## Hipertensión Pulmonar Primaria

<sup>1</sup>Mateo Porres Aguilar, <sup>2</sup>Dr. Carlos H. Ixcamparij Rosales, <sup>3</sup>Dr. Mateo Porres Muñoz  
<sup>1</sup>David Antonio Mateo-de-Acosta Andino

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina Universidad La Salle  
Facultad Mexicana de Medicina  
7<sup>mo</sup> Semestre

<sup>2</sup>Jefe del Servicio de Ecocardiografía C.M.N. "20 de Noviembre"  
Profesor Titular del Curso de Cardiología Clínica  
Universidad La Salle  
Facultad Mexicana de Medicina

<sup>3</sup>Medicina Interna  
Beneficencia Española de Tampico

### Correspondencia:

Mateo Porres Aguilar  
E-mail: maticloti@hotmail.com

### Resumen

La Hipertensión Pulmonar Primaria es una enfermedad progresiva caracterizada por elevación en las resistencias vasculares pulmonares, generando en el paciente una falla ventricular derecha crónica ( COR PULMONALE ). HPP afecta principalmente al sexo femenino, la edad de presentación suele ocurrir durante la cuarta década de la vida. Su etiología no está bien definida, a pesar de que las formas familiares representan el 10% de todos los casos de HPP, sugiriendo una fuerte susceptibilidad genética. Las teorías sobre la patogenia de HPP se han enfocado principalmente en la interacción existente entre el endotelio y las células del músculo liso. Una disfunción endotelial puede derivar en desbalance entre los mediadores endoteliales, favoreciendo la vasoconstricción. Por otro lado, las alteraciones de los canales de K<sup>+</sup> sensitivos al voltaje de las células musculares lisas contribuyen al mantenimiento de dicha vasoconstricción y a la remodelación vascular. Los estudios como el ecocardiograma Doppler, gammagrafía ventilatoria/perfusoria y pruebas de función respiratoria descartan causas secundarias. El estándar de oro para el diagnóstico de HPP es el cateterismo de cavidades derechas evaluando,

así mismo, la respuesta vasorreactiva que pueda tener el paciente ante un vasodilatador administrado al mismo tiempo en que se lleva a cabo el cateterismo. Un descenso del 30% de las resistencias vasculares pulmonares durante esta prueba es indicativo de que habrá una respuesta favorable al tratamiento a largo plazo con los antagonistas de los canales de Ca<sup>++</sup>. Por tanto, en los pacientes que presentaron resultados favorables durante la prueba vasorreactiva, la terapia con Epoprostenol (análogo de prostaciclina) intravenoso mejoran hemodinámicamente como mayor tolerancia al ejercicio, prolongando la supervivencia y la clase funcional NYHA en HPP severa. El trasplante pulmonar está reservado para aquellos pacientes que cuyo tratamiento resultó un fracaso durante la terapia farmacológica.

**Palabras clave:** hipertensión pulmonar primaria, endotelio, músculo liso, plaquetas, poprostenol

### Summary

Primary pulmonary hypertension (PPH) is a progressive disease characterised by raised pulmonary vascular

resistance, which results in chronic right ventricular dysfunction (COR PULMONALE). PPH occurs most commonly in women, the mean age of presentation is during the fourth decade of life. The etiology of PPH is unknown, although familial disease accounts for 10% of cases, which suggest a genetic predisposition. Current theories on pathogenesis of PPH had been focused principally on abnormalities in interaction between endothelial and smooth-muscle cells. Endothelial dysfunction may result in an imbalance in endothelium-derived mediators, favoring vasoconstriction. By the other side defects in ion-channel activity (K<sup>+</sup>v) in smooth-muscle cells may contribute to vasoconstriction and vascular remodeling. Diagnostic testing like Doppler echocardiography, the

ventilatory/perfusory gammagraphy and pulmonary function tests primarily excludes secondary causes. The gold standard diagnostic test is the right heart catheterization evaluating vasoreactivity during acute drug challenge. A decrease of 30% in pulmonary vascular resistance predicts a good response to chronic therapy with oral calcium channel blockers. For patients unresponsive during acute testing, continuous intravenous epoprostenol (Flolan) improves hemodynamics, exercise tolerance, prolongs survival and improves NYHA functional class in severe PPH. Pulmonary transplantation is reserved for patients who fail pharmacological therapy.

**Key words:** primary pulmonary hypertension, endothelium, smooth muscle, platelets, epoprostenol

### Perspectivas históricas

La Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP) fue descrita, por primera vez, hace más de 100 años en un paciente cuyo diagnóstico de base era el de Cor Pulmonale crónico, y que al momento de realizar la necropsia nunca se encontraron hallazgos de aterosclerosis coronaria<sup>1</sup>. En 1901, Ayerza clínicamente notaba en estos pacientes una cianosis marcada, describiendo dicha enfermedad como “cardíacos negros”, pero fue Dresdale y colaboradores quienes usaron por primera vez el término de hipertensión pulmonar primaria<sup>2</sup>.

### Definición y clasificación

HPP es una condición caracterizada por elevación sostenida de la presión arterial pulmonar sin causa alguna demostrable. Se han propuesto varias definiciones basadas en el criterio diagnóstico de la enfermedad, por ejemplo la usada por el Instituto Nacional de Salud (NIH) que incluye presión arterial pulmonar mayor a 25 mmHg en reposo o una presión mayor a 30 mmHg, bajo régimen de ejercicios y la exclusión de una patología valvular en corazón izquierdo, infarto agudo del miocardio, cardiopatía congénita, neumoopatía crónica de base, enfermedad del tejido conectivo o tromboembolia pulmonar crónica<sup>3</sup>. HPP se definió, según el comité experto de la Organización Mundial de la Salud en 1973, como una patología cuya etiología se desconocía<sup>4</sup>. Por otro lado, Paul Wood la describió 45 años atrás como una patología rara, que comúnmente se encuentra en mujeres entre los 20 y 30 años, de difícil detección, a menos de que se encontrara en estado muy avanzado y, además, el curso es rápidamente desgastante, llevando a la muerte a la persona 2 años después de haberse diagnosticado, pronóstico generalmente seguro en la mayoría de los casos<sup>5</sup>.

Otra definición, hemodinámicamente hablando, sería en base a las presiones, mayor a 25 mmHg durante el reposo o 30 mmHg bajo ejercicio y que, desde este punto de vista, se le llamaría hipertensión “precapilar”, teniendo un gradiente transpulmonar mayor a 15 mmHg, el gradiente transpulmonar es un factor que se determina restando la presión arterial pulmonar a la presión capilar pulmonar. En la práctica clínica se ha observado que los pacientes llegan a ser sintomáticos en el momento en que su presión arterial pulmonar media supera los 45 mmHg durante estado de reposo<sup>6</sup>.

La clasificación actual de la HPP se divide universalmente en:<sup>7</sup>

- 1.- HPP Leve: 26 a 35 mmHg
- 2.- HPP Moderada: 36 a 45 mmHg
- 3.- HPP Severa: mayor de 45 mmHg

### Epidemiología

La incidencia anual se estima entre 1 a 2 casos/1 000 000 en la población general y la incidencia de HPP en personas con alguna otra patología asociada se desconoce —como el VIH o la hipertensión portal—, pero se ha encontrado que el porcentaje de casos va del 0.5 al 2%<sup>8-9</sup>. La incidencia de HPP entre los que ingieren supresores del apetito por la obesidad va del 25-50/1000000 por año<sup>10</sup>. La edad media de diagnóstico es de 36 años, siendo su presentación más tardía en hombres que en mujeres, la relación mujer/hombre es de 3.5/1.7 y los casos de HPP familiar abarcan el 10% del total<sup>11</sup>. La variante familiar se caracteriza por manifestarse tempranamente, teniendo una herencia autosómica dominante y está asociada a patrón de anticipación genética<sup>12</sup>.

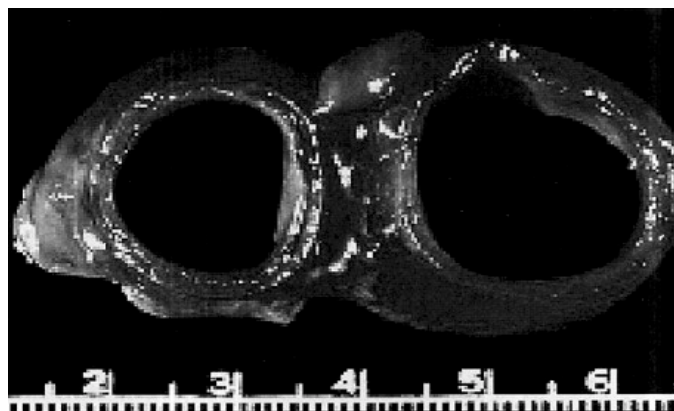


Figura 1. Corte transversal a nivel de grandes vasos del corazón en donde se muestra dilatación del tronco de la pulmonar.

### Patología y Etiopatogenia

La importancia de la vasoconstricción en HPP fue primeramente descrita por Wood, quien en un estudio detectó una respuesta vasodilatadora ante la infusión de acetilcolina; subsecuentemente, Wagenvoort descubrió el rol de la hipertrofia de la media como una lesión temprana la cual indicaba la presencia de algún estímulo vasoconstrictor y la proliferación de músculo liso<sup>12</sup>. Los hallazgos histopatológicos en HPP no son únicos o característicos pueden incluir:

## Artículos de Revisión

- a) hipertrofia de músculo liso,
- b) hiperplasia y fibrosis de la íntima y
- c) un componente trombótico *in situ*.

HPP tiene tres patrones histopatológicos distintos: arteriopatía plexogénica (30-60%), arteriopatía trombótica (40-50%) y veno-oclusiva (< del 10%) que es una presentación poco común habiendo fibrosis excéntrica de la íntima y trombosis en las venulas pulmonares<sup>7-13</sup>.

Se ha propuesto que las lesiones plexiformes representan una forma de lesión neoplásica, siendo un reflejo de la disfunción endotelial. Alternativamente, pudieran representar una respuesta angiogénica local ante la isquemia e hipoxia crónica, creando una red colateral asociado con obstrucciones vasculares<sup>14-15</sup>. Cuando hay evidencia de proceso inflamatorio, usualmente es una forma de arteritis necrotizante que probablemente pudiera representar una forma de HPP maligna, siendo la manifestación más severa<sup>7</sup>. No cabe duda de que estamos ante la presencia de una heterogeneidad de lesiones patológicas.

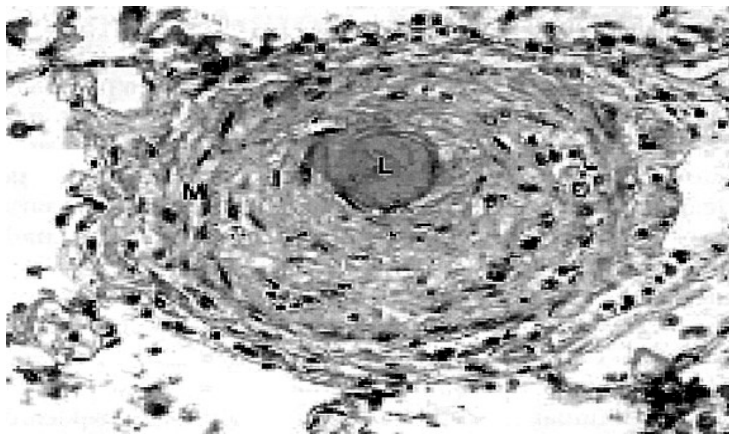


Figura 2. Corte histopatológico a nivel de arteriolas pulmonar en la que se aprecia hipertrofia de la capa media, hiperplasia y fibrosis de la íntima, así como trombopatía *in situ*.

¿Cómo podemos relacionar o explicarnos las diferentes hipótesis acerca de la etiología de esta enfermedad, ante los hallazgos histopatológicos al hacer las necropsias de pacientes que padecieron HPP? ¿Cuál es el significado oculto que hay entre la asociación HPP con hipertensión portal, así como con pacientes con VIH? ¿Cuál es la relación existente entre HPP y algunas enfermedades reumatológicas como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia? ¿Cuál es la relación entre HPP y la ingesta de supresores del apetito al tratar la obesidad? Dentro de los aspectos inmunogenéticos de HPP se ha encontrado relación estrecha con Lupus Eritematoso Sistémico y Esclerodermia, así como frecuencia incrementada con el fenómeno de Raynaud y anticuerpos antinucleares. Históricamente, las asociaciones más fuertes han resultado de la correlación que se establece con los alelos clase 2 del HLA<sup>16</sup>. Niveles de anticuerpos antinucleares están significativamente elevados en HPP<sup>17</sup>, pero muy pocos pacientes con HPP tienen anticuerpos marcadores característicos de una enfermedad específica del tejido conectivo. El HLA DR-52 y HLA DQ7 se han encontrado elevados en pacientes con HPP, siendo éste último muy importante ya que comparte el mismo alelo que el de los anticuerpos antifosfolípidos (incluyendo el anticoagulante lúpico)<sup>18</sup>.

La HPP familiar fue reconocida por Dresdale y

colaboradores a principios de años 50's<sup>2</sup>, poco después de las primeras descripciones clínicas y, en este punto han reportado una serie de alteraciones asociadas en núcleos familiares con HPP, como tener anticuerpos antinucleares elevados que aumenten el riesgo de padecer una patología autoinmune, habiendo una relación con los genes que codifican para el HLA, cerca del locus del cromosoma 6p21.3 que codifica para el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)<sup>19</sup>.

Por otro lado, puede existir otros genes involucrados, como el que codifica para las integrinas que se localizan en el cromosoma 2q, dichas integrinas son receptores de ciertos productos mitogénicos, tales como las transformantes que son producidas por las elastinas y metaloproteinasas durante la remodelación vascular<sup>20</sup>. Recientemente, Hervas y colaboradores llevaron a cabo un mapeo en las familias con HPP e identificaron que los genes involucrados se encuentran en el cromosoma 2q33<sup>21</sup>, además de que Hervas descubrió que las pérdidas alélicas del cromosoma 11 han sido reportadas en algunas neoplasias pulmonares, sugiriendo que esta región contiene un gen de supresión tumoral.

### Fisiopatología

Varios son los factores que juegan un rol trascendental dentro de los mecanismos fisiopatológicos que evolucionan hacia situaciones prácticamente críticas e irreversibles. La disfunción endotelial implica mantener un equilibrio (vasodilatación *vs.* vasoconstricción) inclinando la balanza hacia los mecanismos vasoconstrictores, habiendo una disminución en los metabolitos generados por la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) combinado con un aumento en los metabolitos tromboxano A<sub>2</sub>, ambas sustancias tienen un efecto divergente en lo que a agregación plaquetaria y hipertrofia muscular se refiere<sup>12</sup>. La actividad plaquetaria podría estar aumentada pues se ha detectado que los niveles de serotonina, el inhibidor del factor activador del plasma (FAP), y fibrinopeptido A están elevados, así como un descenso en las concentraciones de trombomodulina<sup>22</sup>. Por otro lado se ha encontrado una disminución en la expresión de la enzima óxido nítrico sintetasa (NO<sub>s</sub>), en comparación con sujetos control<sup>24</sup>, sin embargo, la síntesis de óxido nítrico (NO) en la vasculatura pulmonar se han encontrado normales e incluso ligeramente elevada.

En pacientes con HPP se han observado niveles urinarios de GMPc elevados en comparación con grupos de controles, concluyendo que este parámetro es inversamente proporcional al índice cardíaco y a la saturación de oxígeno mixta venosa<sup>25</sup>.

La endotelina-1 (ET-1) es un potente vasoconstrictor y un potente mitógeno, se han detectados niveles elevados de ET-1 en pacientes con HPP, sugiriendo que también puede jugar un papel vital en la fisiopatología de la HPP.

El rol que desempeña la serotonina ha sido un enigma. La mayor fuente de almacén de serotonina se encuentran en los gránulos densos plaquetarios, Hervas y colaboradores postularon que la HPP podría estar asociada con secreción inadecuada de los gránulos densos por parte de las plaquetas, resultando así en aumento de los niveles de serotonina<sup>23</sup>. Normalmente, la serotonina actúa como un potente vasoconstrictor de la vasculatura pulmonar incrementando de esta forma, las resistencias pulmonares vasculares.

TEORIA	EVIDENCIA
Exceso en la producción de sustancias vasoconstrictoras vs. prostaglandinas	Niveles elevados de $TxA_2$ / descenso en los niveles de $PGI_2$ .
ET-1 vs. NO	Desbalance entre estas dos sustancias. Antagonistas de ET-1 han demostrado mejoría.
Exceso de serotonina	Anorexígenos inhiben la recaptura de serotonina incrementando sus niveles.
Canalopatía en músculo liso y plaquetas	Su inhibición (K+v 5.1) favorece la despolarización del músculo liso, activación de los canales tipo L de calcio provocando vasoconstricción sostenida.
Elastasas y metaloproteinasas	Dichas enzimas favorecen la producción de mitógenos, promoviendo la proliferación celular.
Trombosis <i>in situ</i>	Activación plaquetaria aumentada, trombomodulina deficiente y PAI-1 elevado.

Tabla 1. Teorías acerca de la patogénesis en HPP. ET-1: Endotelina-1, NO: Oxido nítrico.

Los canales transmembrana de K+v (voltaje) son tónicamente activos en las células del músculo liso de la vasculatura pulmonar, se ha propuesto la existencia de disfunción o inhibición de dichos canales, manteniendo K+ intracelular, aumentando el potencial transmembrana celular y activando, a su vez, a los canales de Ca++ tipo L, según este procedimiento, el calcio intracelular activa al aparato contráctil del miocito aumentando la contracción, vasoconstricción y, posiblemente, dando inicio a la proliferación celular<sup>27</sup>. Hay nueve familias de canales de K+v y cada una tiene subtipos (K+v 1.1 a 1.6, por mencionar un ejemplo), detectando que en pacientes con HPP existen niveles de Kv1.5 RNAm que se encuentran disminuidos en las células musculares lisas, por lo que se establece una asociación con inhibición en las corrientes de K+, prolongando, como consecuencia el estado vasoconstrictivo en el músculo liso y, por consiguiente, tener efecto deletéreo progresivo en dicha enfermedad<sup>28</sup>. Se descubrió recientemente que los anorexígenos tienen la capacidad de bloquear los canales de K+ dependientes de voltaje, siendo uno de sus blancos el subtipo K+v 2.1, lo que explicaría el potencial que desarrollan los anorexígenos para producir vasoconstricción sostenida<sup>40</sup>. Además de estos efectos, se ha observado que la dexfenfluramina, independientemente de sus efectos bloqueadores del canal K+v 2.1, también incrementa la liberación de Ca++ del retículo sarcoplásmico<sup>41</sup>.

Algunos investigadores sugieren que ante la disfunción endotelial inicial hay extravasación de factores que estimulan el crecimiento del músculo liso, resultando en la liberación de mitógenos vinculados a una proteína de matriz extracelular, como el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), dicho factor estimula la degradación de la matriz por medio de la activación de metaloproteinasas; dichas metaloproteinasas pueden estimular la producción de varios cofactores mitógenos, tales como la tenascina, factor que desencadena un proceso proliferativo celular al unirse a ciertos receptores de las familias de las integrinas (alfa beta3 integrinas)<sup>21</sup>. De igual forma, se ha encontrado que algunas metaloproteinasas tales como la MMP-2 y la MMP-9 también son capaces de afectar el tono vascular y la función plaquetaria.

### Manifestaciones clínicas

El síntoma más temprano en los pacientes que padecen HPP es la disnea progresiva al hacer esfuerzo. La disnea es inespecífica, generalmente tienen un tiempo de instala-

ción de hasta 2 años, y llegan a causar tal preocupación al paciente que decide acudir al médico. Otros síntomas comunes son el dolor torácico secundario a la isquemia ventricular derecha, fatiga, presíncope o síncope y edema de extremidades inferiores. La presencia del fenómeno de Raynaud puede traer consigo un pronóstico desfavorable, suele llegar a presentarse hasta en un 10% de los pacientes, especialmente en mujeres<sup>5</sup>. La ronquera se puede deber a una compresión del nervio laríngeo recurrente izquierdo debido a la dilatación excesiva de la arteria pulmonar (Sx. de Ortner).

Los signos en HPP pueden variar dependiendo de la gravedad del padecimiento<sup>3</sup>. Los signos más comunes son un segundo ruido en su componente pulmonar desdoblado o acentuado al llevar a cabo maniobras que incrementan volúmenes a cavidades izquierdas, como las fases II y III de la maniobra de Valsalva en foco pulmonar (segundo espacio intercostal, línea paraesternal izquierda). Puede escucharse un galope S-4 sobre el precordio correspondiente al ventrículo derecho. En pacientes con hipertensión ventricular derecha marcada puede detectarse a la palpación, levantamiento o hiperactividad en el precordio. En algunos pacientes se puede percibir una faja de matidez de 2 cm, lateral a la línea paraesternal izquierda, elemento que corrobora el aumento de volumen del tronco del pulmón. Las venas yugulares pueden presentar ondas "a" prominentes, sugestivas de ingurgitación yugular por falla cardíaca derecha con aumento en la presión venosa yugular, y la presencia de onda "v" sugiere la regurgitación tricuspídea.

### Diagnóstico

Ante estas circunstancias, la clínica pasa a ser el elemento fundamental para la sospecha de HPP ya que, por hallazgos en la exploración física es que podemos concluir un proceso hipertensivo. Como primer paso habrá que descartar algún proceso que pudiera estar generando hipertensión pulmonar, excluyendo todas las formas de hipertensión pulmonar secundaria. Se pueden indicar ciertas pruebas de laboratorio tales como: pruebas funcionales hepáticas, ensayos que detecten anticuerpos contra VEGF, estudios serológicos que descarten la presencia de alguna colagenopatía vascular, sin embargo, se debe de tomar en cuenta que algunos pacientes con HPP pueden presentar anticuerpos antinucleares positivos a bajos títulos, sin evidencia alguna de cierta patología reumatológica<sup>16</sup>. En una tele de tórax AP se detecta aumento de volumen

## Artículos de Revisión

las arterias pulmonares principales con campos pulmonares limpios, se puede apreciar cardiomegalia a expensas de cavidades derechas, aquí se puede determinar el índice cardiotorácico para corroborar cardiomegalia. Además, la placa de tórax nos ayuda a descartar neumopatía parenquimatosa de fondo en los pacientes y que dicho evento hipertensivo pueda ser secundario a estos procesos crónicos, junto con las pruebas de función respiratoria, que van a ser contundentes en el momento de descartar algún patrón obstructivo, restrictivo o mixto.

El electrocardiograma puede mostrar eje de QRS desviado a la derecha, ondas P pulmonales, traducido en un aumento en su voltaje, crecimiento ventricular derecho calculando índice de Lewis (R-DI + S-DIII - R-DIII + S-DI) con resultado menor a los -14mm y, finalmente, cambios en la onda T que sugieran sobrecarga ventricular derecha en derivaciones precordiales<sup>13,3</sup>.

Se debe indicar el Ecocardiograma Doppler color, sobre todo para descartar cardiopatías congénitas y causas postcapilares de HAP, como estenosis mitral, estenosis aórtica o insuficiencia cardíaca izquierda. El ecocardiograma nos puede mostrar dilatación de cavidades derechas, engrosamiento e hipertrofia de las pared ventricular derecha, movimiento paradójico del septum, así como calcu-

lar los gradientes transpulmonares y la presión arterial pulmonar sistólica media. Se ha comprobado que el ecocardiograma transesofágico es mucho más sensible para cartar defectos congénitos, como persistencia del foramen oval<sup>13,3</sup>.

La gammagrafía ventilatoria/perfusoria pulmonar puede descartar hipertensión pulmonar tromboembólica crónica. La prueba de estrés cardiorrespiratorio se utiliza para monitorear la respuesta al tratamiento y reconocer patrones característicos de qué tanto tolera el paciente hacer ejercicio. La caminata de 6 minutos nos brinda información acerca de las cifras basales hemodinámicas y sobrevida a largo plazo<sup>29</sup>. La polisomnografía se recomienda en pacientes que refieren somnolencia diurna, ya que de un 10 a un 20% de los casos con síndrome de apnea obstructiva del sueño presentan hipertensión pulmonar<sup>13</sup>.

El cateterismo cardíaco de cavidades derechas es el estudio más importante para el diagnóstico de HPP, si bien que establece las condiciones hemodinámicas con máxima exactitud y es capaz de correlacionar dichos parámetros con la sobrevida, tales como índice cardíaco, presión arterial atrial, resistencias vasculares pulmonares y la presión arterial pulmonar media<sup>13</sup>.

A continuación se muestra, en la siguiente figura, algunas de las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar secundaria.

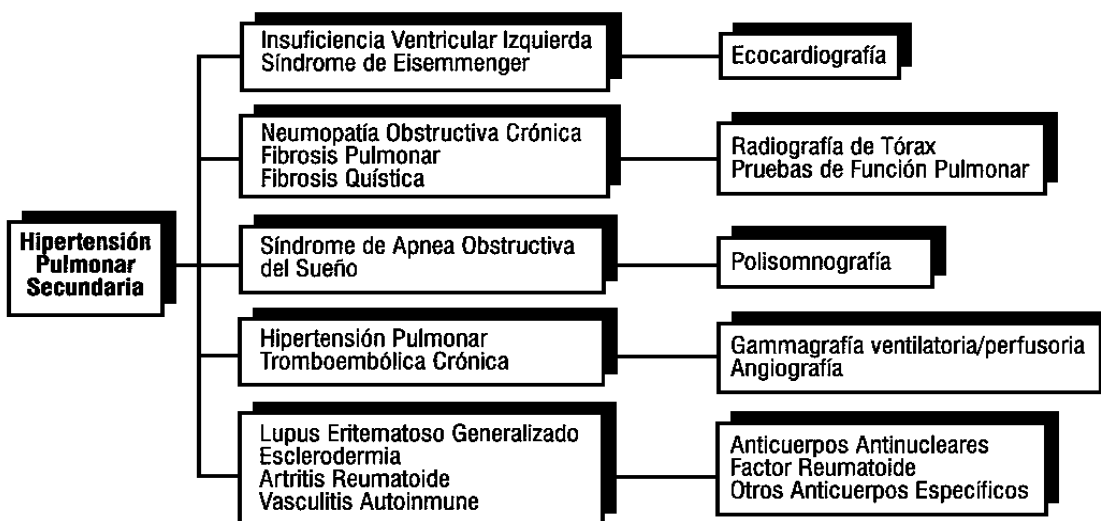


Figura 3. Algoritmo que muestra las causas más frecuentes de hipertensión pulmonar secundaria y sus estudios correspondientes para su diagnóstico.

### Tratamiento

Ya que los procesos vasoconstrictores son uno de los eventos que tienen mayor trascendencia en la historia natural de HPP, la terapia con vasodilatadores está basada en dichos fenómenos. Desafortunadamente, no se puede predecir quien va a responder adecuadamente a la terapia vasodilatadora, por esto, se ha hecho una prueba inicial para valorar la respuesta primaria de un paciente, si se detecta vasorreactividad y, por consecuencia, si va a tener éxito con la terapia vasodilatadora vía oral, siendo imperativo para todos los pacientes hacerse esta prueba antes de iniciar una terapia a largo plazo<sup>29</sup>. Los fármacos de empleo reiterativo para este tipo de pruebas son la prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) o epoprostenol, el óxido nítrico inhalado y la adenosina, todos estos son químicos de gran potencia y muy corta vida media<sup>12,13</sup>. Un paciente que responde inicialmente se caracteriza por manifestar descenso en la presión arterial pulmonar, índice cardíaco que no

sufre variaciones o que mejora, y que puede o no disminuir ligeramente la presión sistémica. Es muy probable que los pacientes que presentan mejoría en su sintomatología y hemodinámica a largo plazo; lo contrario ocurre con aquel paciente cuyas presiones no cambian, cayendo en hipotensión sistémica marcada, disminuyendo el índice cardíaco y desaturación de oxígeno, su sintomatología aumenta progresivamente siendo indicativo de un pronóstico desfavorable<sup>15</sup>.

Tabla 2. Vasodilatadores en HPP. (ppm = pulsos por minuto).

Fármaco	Ruta de administración	Dosis
Epoprostenol	I.V.	2-20ng/kg/min
Adenosina	I.V.	50-200 mg/kg/min
Oxido Nítrico	Inhalado	5-80 ppm
Nifedipina	V.O.	30-240 mg/día
Diltiazem	V.O.	120-190mg/día

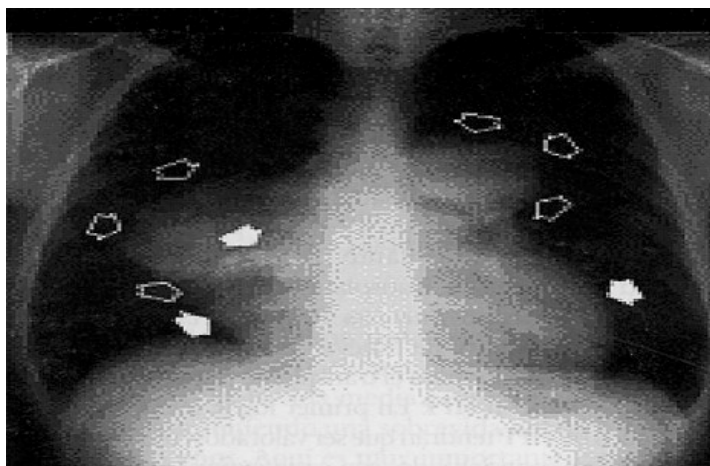


Figura 4. Telerradiografía del tórax en proyección AP donde se observa dilatación de ambas arterias pulmonares y cardiomegalia a expensas de cavidades derechas.

Los antagonistas de los canales de  $Ca^{++}$  son los vasodilatadores orales que más se prescriben en el mundo, reportando mejoría sostenida en el 25 a 30% de los pacientes con HPP, desafortunadamente se trata de un porcentaje bajo, las dosis utilizadas de este tipo de medicamentos tienen que ser más altas que aquellas que se emplean para tratar la hipertensión arterial sistémica y la angina de pecho<sup>31</sup>. La experiencia que se ha adquirido con el verapamilo ha sido desalentadora, pues se ha demostrado que tiene efectos inotrópicos negativos y puede empeorar el gasto cardíaco. Comúnmente se utilizan la Nifedipina 30 a 240 mg/día y el Diltiazem de 120 a 900 mg/día. Esta terapia vasodilatadora, puede ajustarse de acuerdo a la mejoría sintomatológica, status hemodinámico, saturación de oxígeno y hallazgos a la exploración. El ecocardiograma Doppler es un buen método no invasivo para el monitoreo de los efectos farmacológicos: reducción del diámetro del atrio derecho, gasto cardíaco y cálculo de la presión arterial pulmonar sistólica, entre otros parámetros<sup>13,31</sup>.

El empleo del epoprostenol intravenoso (prostaciclina) ha reportado mejoría hemodinámica, sintomatológica, tolerancia al ejercicio y es de notar que dichos pacientes con HPP severa (NYHA clase III y IV) tienen una supervivencia mayor, sobre todo en aquellos pacientes que no responden a la terapia con los antagonistas de los canales de  $Ca^{++}$ <sup>32</sup>, su administración debe de ser intravenosa por bomba de infusión continua a través de un catéter subclavio tipo Hickman, dicho fármaco tiene una vida media de 3 a 5 min en plasma y el pH ácido del estómago lo inactiva<sup>13</sup>. Su mecanismo de acción lo convierte en un vasodilatador selectivo de la vasculatura pulmonar, también tiene propiedades antitrombóticas aunque no se sabe exactamente su base molecular por la cual inhibe la agregación plaquetaria así como propiedades antiproliferativas<sup>12,13,29</sup>. Entre los efectos adversos más comunes que se han observado en pacientes que consumen este medicamento se encuentran el dolor mandibular, diarrea, eritema cutáneo, trombocitopenia y artralgias; entre los más graves se describen la falla de la bomba de infusión, infecciones a través del catéter, sepsis y trombosis. Generalmente, se ha usado el epoprostenol como el medicamento de elección en muchos centros especializados, o como puente para trasplante pulmonar, sin embargo, se ha reportado que un buen número de pacientes han permanecido en bomba de infusión por casi 10



Figura 5. Angiografía pulmonar que muestra amputación súbita de la circulación distal.

años con beneficios clínicos y hemodinámicos sostenidos.

En un estudio prospectivo y aleatorizado se comparó el uso de epoprostenol más terapia convencional vasodilatadora con calcio antagonistas contra terapia convencional en 81 pacientes en clase NYHA III y IV, habiendo mejoría realmente notoria en el grupo de epoprostenol más terapia convencional con respecto a la tolerancia al ejercicio ( $P=0.002$ ); mejoría en la calidad de vida ( $P=0.001$ ), así como reducción en la presión pulmonar ( $P=0.001$ ); sin embargo, se observó que las dosis se incrementaron conforme pasaba el tiempo, con el fin de mantener el beneficio a largo plazo. Otro estudio prospectivo evaluó los efectos a largo plazo (16 meses+5.2) del epoprostenol en 27 pacientes con HPP, incrementando la dosis cada 2 años hasta la tolerancia máxima, encontrando que en 26 de los pacientes se reportó mejoría clínica y hemodinámica, haciendo especial énfasis en las resistencias vasculares pulmonares, las cuales disminuyeron en un 53% al final del estudio ( $P=0.001$ )<sup>33</sup>.

Iloprost, un análogo de prostaciclina que se puede administrar inhalado, está siendo evaluado en un estudio multicéntrico; la mayor ventaja de la estrategia es que requiere de una dosis menor, evitando así menos efectos colaterales sistémicos, pero no puede sustraerse de presentar desventajas: su vida media es muy corta, lo que requiere de inhalaciones frecuentes al día<sup>34</sup>. Un estudio observacional con iloprost en 24 pacientes evaluó los efectos a largo plazo —posteriores a un año—, inhalando una dosis de 100 o 150 microgramos/día, encontrando una mejoría en la capacidad para la realización de ejercicio ( $P=0.001$ ), descenso en las resistencias vasculares pulmonares ( $P=0.001$ ), concluyendo que la terapia con el iloprost a largo plazo es segura y bien tolerada, obteniendo excelentes resultados con respecto a la tolerancia al ejercicio y mejoría hemodinámica sostenida<sup>35</sup>. El Beraprost es un análogo de prostaciclina, de administración vía oral que se absorbe bien, con buenos resultados a corto plazo en pacientes con PPH<sup>36</sup>.

La warfarina ha mostrado, en estudios tanto retrospectivos como prospectivos, una mejoría en la supervivencia se ha indicado debido a que en cortes histopatológicos mostrados trombosis *in situ*, se recomienda usarla hasta obtener un INR de 2 a 2.5 veces lo normal del tiempo protrombina, teniendo así un riesgo mínimo de hemorragia

## Artículos de Revisión

Los antagonistas de los receptores a endotelina-1, tanto selectivos como no selectivos (subtipos ET-A y ET-B), se han ido desarrollando y han estado siendo evaluados en estudios prospectivos clínicos. Los receptores ET-A regulan la vasoconstricción y promueven la hipertrofia del músculo liso, bloqueando dichos receptores, se han demostrado beneficios<sup>37</sup>. El rol del subtipo ET-B no está bien definido. En un estudio doble ciego, aleatorizado y prospectivo, 32 pacientes con HPP fueron aleatorizados para recibir Bosentan, un antagonista a receptores ET-1 no selectivo o placebo por 12 semanas, teniendo como resultado una mejoría estadísticamente significativa en la tolerancia al ejercicio, el índice cardíaco y las resistencias vasculares pulmonares, concluyendo que la endotelina-1 juega un rol vital en la patogénesis de la HPP<sup>38</sup>.

Dentro del campo de la genoterapia, algunos investigadores han transferido genes para la prostaciclina sintetasa y para la óxido nítrico sintetasa a través de vectores adenovirales, por medio de nebulizaciones, hasta alcanzar las arteriolas pulmonares en animales, demostrando una sobreexpresión de estos genes<sup>39</sup>.

La septostomía atrial con balón de Blade, como procedimiento invasivo paliativo en pacientes con HPP severa refractaria a terapia vasodilatadora, ha mejorado sintomatológicamente al paciente y hemodinámicamente al descender la presión intra-atrial, estando indicada en pacientes que tienen síncope por hipoflujo hacia cavidades izquierdas y aquellos que presentan bajo gasto cardíaco<sup>13</sup>. La técnica consiste en crear un corto circuito de derecha a

izquierda con el fin de descomprimir la aurícula derecha. Una variante de este procedimiento es la septostomía más dilatada con balón de Mansfield que ha sido demostrado tener el mismo éxito<sup>45</sup>.

Más de 6,400 trasplantes se han llevado a cabo en los que se transplantó el primer órgano a principios de los años 70. Sin embargo, muchos candidatos mueren durante la espera. En un consenso realizado en 1998, por parte de la Sociedad Internacional de Transplante de Corazón y Pulmón, la Sociedad Americana de Trasplantes, la Sociedad Americana de Torácica, la Sociedad Europea Respiratoria y la Sociedad Australiana y de Nueva Zelanda establecieron los parámetros y criterios para el trasplante pulmonar en el paciente con HPP. En primer lugar, los pacientes con diagnóstico de HPP tendrán que ser valorados cuidadosamente por un centro especializado, con vasta experiencia en terapia vasodilatadora, además de ser valorados íntegramente en los aspectos médicos y quirúrgicos, los siguientes criterios serán tomados en cuenta para un potencial candidato a trasplante pulmonar por esta causa:

1.- Enfermedad progresiva sintomática y, que a pesar de la terapia vasodilatadora adecuada (análogo de prostaciclina o Ca++ antagonista), persistan en una clase funcional de la NYHA III o IV.

2.- Parámetros hemodinámicos contundentes que establezcan el fracaso ante la terapia vasodilatadora y que incluyan un índice cardíaco menor a 2l/min/m<sup>2</sup>, presión intra-atrial mayor a 15 mmHg, y presión arterial pulmonar media mayor a 55 mmHg<sup>43</sup>.

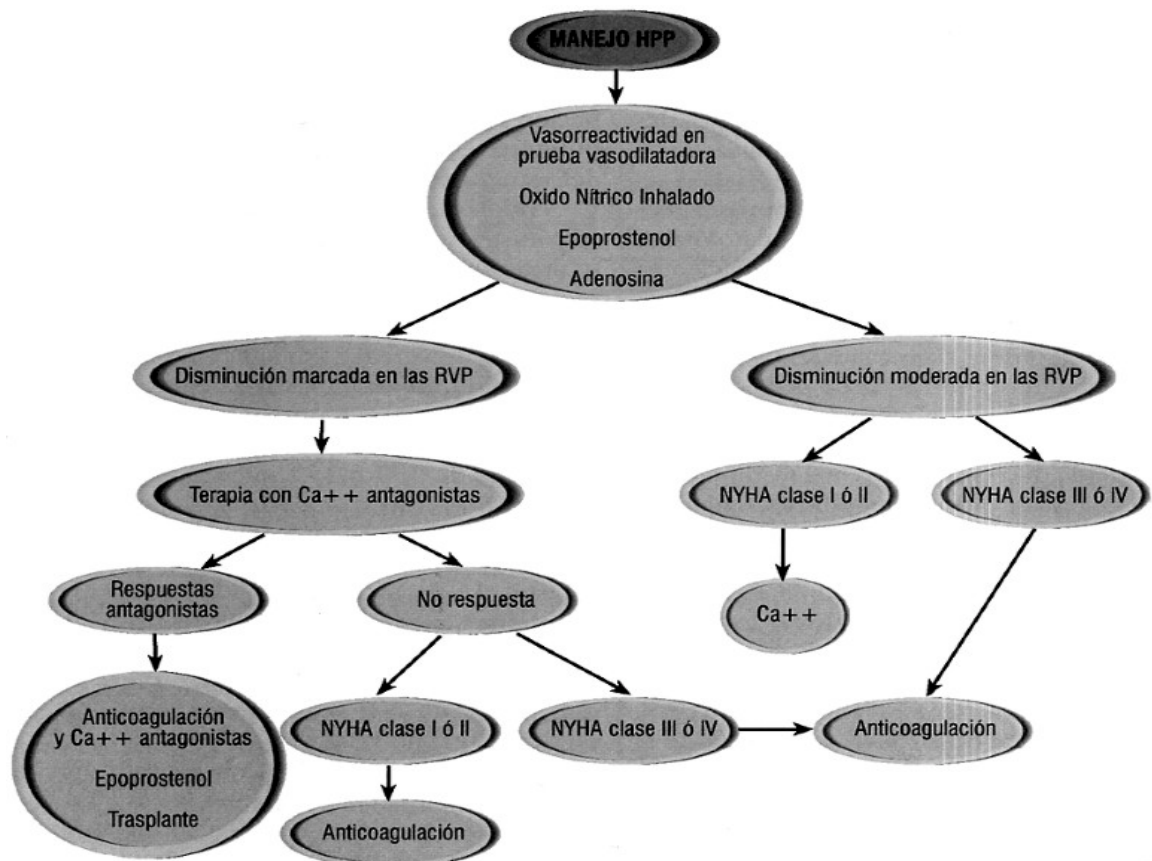


Figura 6. Algoritmo para establecer el tratamiento de HPP.

Se ha encontrado similitud en la sobrevida del paciente en trasplante pulmonar y en el trasplante de corazón-pulmón<sup>42</sup>. La sobrevida a un año en pacientes trasplantados es del 65 al 70%, habiendo una mortalidad mayor en pacientes que son sometidos a trasplante por HPP que en pacientes trasplantados por otras causas. La complicación más seria y grave es el desarrollo de la Bronquiolitis Obliterante, la cual ocurre con, mayor frecuencia, en pacientes trasplantados por HPP<sup>44</sup>.

### Pronóstico

El pronóstico de la HPP no tratada es negativo y pobre. En un estudio con 200 pacientes en el Instituto Nacional de Salud en E.U.A. la vida media posterior al diagnóstico fue de 2.5 años, teniendo una sobrevida del 64% a un año y del 48% a 3 años. Aquí es muy importante tomar como parámetros hemodinámicos el volumen latido, el índice cardíaco, la presión intra-atrial, la presión arterial pulmonar media, al momento de hacer el cateterismo, ya que están muy vinculadas a la sobrevida a largo plazo.

Los pacientes que responden a la terapia con Ca++ antagonistas desde el inicio del tratamiento tienen un 95% de posibilidades de tener una sobrevida a 5 años y se puede catalogar como muy buena, sobre todo cuando se agrega a esto warfarina<sup>29</sup>. El eprostenol ha incrementado la

sobrevida en aquellos pacientes que carecen de una respuesta óptima con los Ca++ antagonistas, estando asociado el hallazgo de que puede incrementar hasta 5 años la sobrevida, in可比ables con los pacientes que ya fueron sometidos a trasplante<sup>46</sup>.

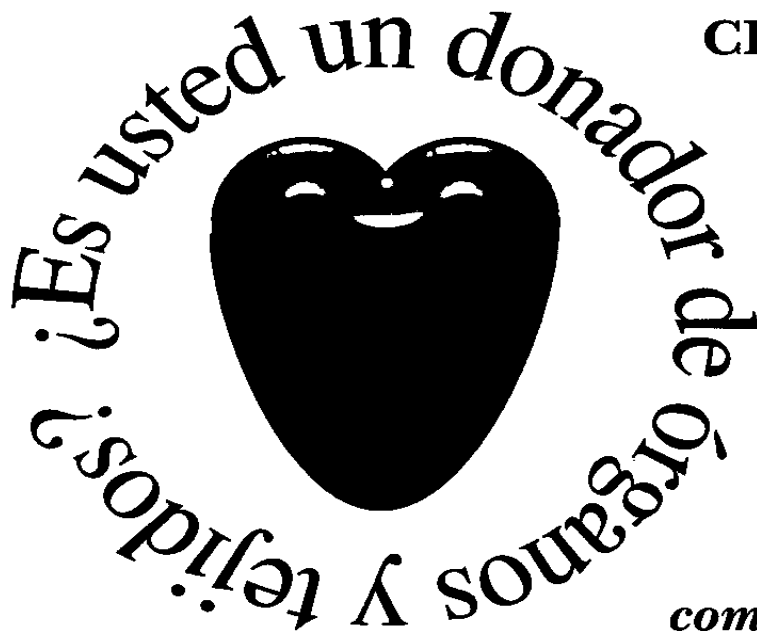
### Perspectivas futuras

Nuevos medicamentos se han estado desarrollando respecto al tratamiento de esta enfermedad tan devastadora, dichos compuestos tienen sus blancos en el bloqueo de los receptores a endotelinas y que sean más selectivos, el bloqueo enzimático a la tromboxano sintetasa, inhibidores específicos de la fosfodiesterasa, así como el tratamiento de los análogos de prostaciclina sobre todo por vía oral, inhalada y transdérmica, especialmente para que los pacientes puedan tener un mejor apego al tratamiento y no ser tan invasivos como el tener que llevar un catéter con bomba de infusión y que pudiera acarrear complicaciones y efectos adversos indeseables. No cabe duda que muchas de las terapias recomendadas van a estar dirigidas hacia todos los pacientes (como la antiinflamación), mientras que otras estarán reservadas y serán específicas para cada subtipo de paciente, dependiendo del mecanismo biológico involucrado y la respuesta inmediata al reto terapéutico.

- Romberg E. Ueber sklerose der lungen arterie. Dtsch Archiv Klin Med 1891;48:197-206.
- Dresdale DT, Schultz M, Michtom RJ. Primary pulmonary hypertension: clinical and haemodynamic study. Am J Med 1951;11:686-705.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM y Cols. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. Ann Intern Med 1987;107:216-23.
- Hatano S, Strasser T. eds. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension: report of committee. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1975.
- Wood P. Pulmonary Hypertension Br. Med Bull 1952;8:348-53.
- The international primary pulmonary hypertension study group. The international primary pulmonary hypertension study (IPPHS). Chest 1994;105(suppl 2):37s-41s.
- Nazzareno G, Alessandra M, Uguccioni L, y Cols. Primary pulmonary hypertension, insights in to pathogenesis from epidemiology. Chest 1998;114:184s-193s.
- Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary Pulmonary Hypertension in HIV infection. Chest 1991;100:1268-71.
- McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? Am Rev Respir Dis 1983;127:437-41.
- Abenheim L, Moride Y, Brenot F, y Cols. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension: International Primary Pulmonary Hypertension study group. N Engl J Med 1996;335:609-16.
- Lloyd J, Newman J. Familial primary pulmonary hypertension: clinical patterns. Am Rev Respir Dis 1984;129:194-97.
- Rubin JL. Primary Pulmonary Hypertension. N Engl J Med 1997;336:111-118.
- Gaine S, Rubin JL. Primary Pulmonary Hypertension. Lancet 1998;352:719-725.
- Voelkel NF, Cool C, Lee SD, y Cols. Primary pulmonary hypertension between inflammation and cancer. Chest 1998;114:225s-230s.
- Lee SD, Shroyer KR, y Cols. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not in secondary pulmonary hypertension. J Clin Invest. 1998;101:927-931.
- Theofilopoulos AN. The basis of autoimmunity: II Genetic predisposition. Immunol Today 1995;16:150-59.
- Rich S, Kieras K, Hart K, y Cols. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 1986;18:1307-11.
- Morse JH, Zhang Y, Fotinon M, y Cols. Primary pulmonary hypertension is associated with HLA-DQ7 in Caucasians. Circulation 1994;90:1-149.
- Barst RJ, Loyd J. Genetics and Immunogenetic aspects of Primary pulmonary hypertension. Chest 1998;114:231s-235s.
- Cowan KN, Jones AC, Barst RJ, y Cols. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. Circulation 1997;95:2603-2606.
- Deng Z, Haghghi F, Helleby L, y Cols. Fine mapping of PPH1 a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 1.5 cM region on chromosome 2q33. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1055-1059.
- Welsh CH, Hassell KL, Badesch DB, y Cols. Coagulation and fibrinolytic profiles in patients with severe pulmonary hypertension. Chest 1996;110:710-717.
- Herve P, Launay JM, Scrobobaci ML, y Cols. Increased platelet serotonin in primary pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med 1995;99:249-254.
- Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1995;333:214-221.
- Bogdan M, Humbert M, y Cols. Urinary cGMP concentration in severe primary pulmonary hypertension. Thorax 1997;52:1059-1062.
- Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, y Cols. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. N Engl J Med 1993;328:1732-1739.
- Weir EK, Archer SL. The mechanism of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: the tale of two channels FASII. Am J Physiol 1995;9:183-189.
- Yuan XJ, Wang J, Juhaszova M, y Cols. Attenuated K+ channel gene transcription in primary pulmonary hypertension. Lancet 1998;351:726-727. Letter.

## Artículos de Revisión

29. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, y Cols. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension: The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996;**334**:296-302.
30. Kessler R, Chaout A, Weitzenblum E, y Cols. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;**9**:787-94.
31. 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.
32. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, y Cols. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;**112**:485-91.
33. McLaughlin V, Genthner D, Panella M, y Cols. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;**338**:273-277.
34. Olschewski H, Walmarath D, Schermuly R, y Cols. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996;**124**:820-824.
35. Hoepfer M, Schwarze M, Ehlerding S, y Cols. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000;**342**:1866-1870.
36. Nagaya N, Uematsu M, Okano Y, y Cols. Effect of orally active prostacyclin analogue on survival of outpatients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardio* 1999;**34**:1188-1192.
37. Chen SJ, Chen YF, Opgenorth TJ, y Cols. The orally active nonpeptide endothelin A receptor antagonist A-127722 prevents and reverses hypoxia-induced pulmonary hypertension and pulmonary vascular remodeling in Sprague-Dawley rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;**29**:713-725.
38. Channick r, Simonneau G, Sitbon O, y Cols. Effects of dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo controlled study. *Lancet* 2001;**358**:1119-1123.
39. Champion HC, Bivalacqua TJ, D'Zouza FM, y Cols. Transfer of endothelial nitric oxide synthase to the lung in the mouse in vivo: effect on agonist induced and endothelin mediated vascular responses. *Circ Res* 1999;**84**:1422-1429.
40. Weir EK, Reeve HL, Huang JMC, y Cols. The anorexic aminorex, fenfluramine, and dexfenfluramine inhibit potassium current in rat pulmonary vascular smooth muscle and attenuate pulmonary vasoconstriction. *Circulation* 1996;**94**:2216-2222.
41. Reeve HL, Archer SL, Soper M, y Cols. Dexfenfluramine increases pulmonary artery smooth muscle intracellular calcium, independent of membrane potential. *Am J Physiol* 1999;**277**:L662-L666.
42. Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, y Cols. The registry of the international society for heart and lung transplantation: fourteenth official report. *J Heart Lung Transplant* 1997;**16**:691-712.
43. ASTP, ATS, ERS, ISHLT. International Guidelines on selection of Lung transplant candidates. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**158**:335-339.
44. Kshetry VR, Kroshus TJ, Savik K, Hertz MI, Bolman R. Primary pulmonary hypertension as a risk factor for development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients. *Chest* 1996;**110**:704-709.
45. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, y Cols. Gracil balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**:297-301.
46. Gaine S, Rubin L. Medical and surgical treatment options for primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci* 1998;**315**:179-184.



## CENTRO NACIONAL DE TRASPLANTE

Pregúntele hoy a su familia  
y permítales, también  
conocer su decisión

De esta forma, usted y ellos  
estarán en conocimiento  
después no habrán dudas

*Comparta su vida  
comparta su decisión*

Para mayor información, establezca contacto con

CENATRA

Tel. 01 800 201 7861, 01 800 201 7862

[www.cenatra.org.mx](http://www.cenatra.org.mx)