

La actualidad de la hipertensión pulmonar primaria

J. Sillero E de Cañete

Consideraciones generales

El concepto de hipertensión pulmonar primaria (HPP) exige dos condiciones: una elevación sostenida de las presiones en la arteria pulmonar (de acuerdo con el criterio de los NHI, más de 25 mm de Hg en reposo o más de 30 durante el ejercicio), y la exclusión de cualquier causa reconocida de hipertensión en el pequeño círculo (2); ello implica descartar:

- enfermedades valvulares del corazón izquierdo o miocardiopatías;
- cardiopatías congénitas con síndrome de Eisenmenger;
- afecciones pulmonares que conllevan hipoxemia y reducción del lecho vascular pulmonar (EPOC, fibrosis pulmonares difusas, enfermedades infecciosas gravemente destructivas del parénquima pulmonar, síndromes de obesidad-hipoventilación);
- vasculitis del lecho pulmonar (colagenosis, enfermedad de Takayasu);
- mediastinitis fibrosantes (principalmente por histoplasmosis);
- coartación de arterias pulmonares
- particularmente, embolismo pulmonar iterativo (hipertensión pulmonar tromboembólica) (3).

La incidencia de la HPP no es alarmante (1 a 2 casos por millón de población general) (4), aunque ciertamente parece creciente, no sabemos si sólo por un mejor reconocimiento o también a costa de un incremento

real de su frecuencia. En algunas familias incide con particular asiduidad, y ello representa el 6% de la totalidad del colectivo (5). Personalmente, hemos vivido un caso sugestivo de síndrome de Prader-Willi, con obesidad, hipogonadismo, retraso mental y disglucosia, en el que surgió una hipertensión pulmonar muy severa, de rápida evolución; contaba con antecedentes de dos hermanos fallecidos en circunstancias similares...

Aunque desconocemos su causalidad, sabemos que un cuadro similar se produce en drogadictos por vía venosa (3) (quizá por la mezcla con talco, además de la posible vasoconstricción), en pacientes VIH positivos y en el curso del tratamiento con anorexígenos. En los años 70, se retiró del comercio farmacéutico por este motivo aminorex; recientemente se culpabiliza de la misma acción indeseable a fenfluramina y dexfenfluramina, capaces de elevar la incidencia hasta 6 veces; se recomendó por ello su empleo por plazos cortos, no superiores a 3 meses (8); últimamente hemos asistido a la supresión de su comercialización.

Conceptos patofisiológicos

Tres elementos patogénicos parecen estar implicados en el determinismo de la HPP: vasoconstricción, cambios en la estructura de la pared de los vasos (remodelamiento) y trombosis (2).

Palabras clave: Anorexígenos. Óxido nítrico. Endotelina-1. Trasplante pulmonar.

Fecha de recepción: Marzo 1997.

Vasoconstricción

Fue probablemente WOOD (9) el primero en señalar (1958) la importancia de un factor vasotónico en la génesis de la HPP, basándose en la vasodilatación que conseguía en estos pacientes al administrar una infusión de acetil-colina. Ese estado de vasoconstricción, en principio al menos reversible, puede ser el resultado de un imbalance entre sustancias dilatadoras y constrictoras a nivel del círculo menor, con predominio de las últimas.

En tal sentido se ha elucubrado bastante con el papel de determinados eicosanoides, en concreto prostaciclina (PGI₂) y tromboxano A₂ (TXA₂), la primera de reconocida potencialidad vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, de origen endotelial, y el segundo con capacidades diametralmente opuestas y principalmente generado en los trombocitos (10).

En fechas más recientes, el acento se ha situado en productos vasorreguladores derivados del endotelio, óxido nítrico (NO) (11) como dilatador y endotelina-1 (12) como vasotónico el más potente.

El reconocimiento de estos hechos fisiopatológicos puede tener interés, como veremos más adelante, desde el ángulo del tratamiento.

Remodelamiento

Consecuencia ulterior del vasospasmo sostenido es la hipertrofia de la media, que fue ya subrayada por WAGENVOORT (13) (1960) y confirmada por otros. En realidad, el remodelamiento de la vasculatura es más complejo (14), ya que incluye también proliferación de la íntima, lesiones plexiformes y angiomatoideas en la media (que en un tiempo se consideraron exclusivas de la HPP, en contraste con las del tromboembolismo pulmonar iterativo), y cambios adventiciales. Este remodelamiento eleva definitivamente la resistencia al flujo (hipertensión pulmonar fijada) y reduce la respuesta a fármacos vasodilatadores.

Trombosis

La trombosis también está presente en la HPP no tromboembólica, probablemente a consecuencia de las propias lesiones del endotelio y de cambios en la hemostasia (activación plaquetaria, descenso del potencial fibrinolítico) (15).

La constatación de trombosis en forma constante en la histopatología de la HPP evolucionada justifica el recurso sistemático a la anticoagulación de largo curso.

Aspectos clínicos y diagnósticos

La clínica de la HPP no resulta en muchos casos suficientemente informativa, y así el diagnóstico suele retrasarse 2-3 años respecto al momento de su inicio sintomático. Se trata de sujetos que se quejan más frecuentemente de disnea al esfuerzo, fatigabilidad fácil (de hecho, se ha establecido una correlación entre la distancia que se puede caminar durante un plazo de 6 minutos y la severidad de la hipertensión) (16) y, en los casos más avanzados, tendencia al síncope en el curso del ejercicio: no es raro que se asocie un síndrome de Raynaud como expresión de vasoactividad en lechos sistémicos distales.

Entre los tests diagnósticos más útiles, se incluyen:

- el scanning ventilación-perfusión (17) que en los pacientes con HPP primaria puede resultar normal o revelar una distribución en parches del trazador inyectado, pero nunca una neta discordancia ventilación-perfusión como la que se observa típicamente en pacientes con tromboembolismo pulmonar crónico, con amplias áreas bien aireadas desprovistas de aporte hemático y otras en situación inversa;
- cuando la exploración anterior no es concluyente, la arteriografía pulmonar se muestra informativa y por lo común no peligrosa (18);
- el cateterismo de corazón derecho revelará una presión arterial pulmonar elevada, con resistencias altas (habitualmente, superiores a 300 dinas. seg. cm⁻²) y presión en-

clavada normal (incluso cuando la HPP se debe a enfermedad venooclusiva); gasto e índice cardíaco aparecen sensiblemente reducidos;

- completa el espectro exploratorio un estudio gasométrico (1) demostrativo de hipoxemia arterial constante y alto gradiente alveolo-arterial de 02

- la ecocardiografía (3), aunque sin aportar datos directos, colabora útilmente al diagnóstico diferencial.

Finalmente, es condición esencial un alto índice de sospecha clínica para emprender este conjunto de exploraciones que sin duda soportarán el diagnóstico. Recordemos, a este respecto, algunos datos elementales de la exploración clínica clásica que ponen en guardia y hacen pensar en hipertensión pulmonar y sobrecarga de corazón derecho al clínico metódico y avezado (3):

- muy precozmente, un cierre abrupto y prominente de la válvula pulmonar, con retumbo del 2.º tono a su nivel;

- algo después, percepción en margen esternal izquierdo de una especie de golpe o impulso, expresión de una contracción vigorosa de ventrículo derecho;

- un poco más tarde, es dable constatar a veces un desdoblamiento fijo del 2.º tono, que nos habla ya de una claudicación ventricular derecha en fase muy inicial;

- ulteriormente, el indiscutible fracaso de VD se va a traducir por galopes de tercer y/o cuarto ruido tricuspídeos;

- un fracaso que luego tendrá su corolario clínico de estasis yugular, hepatomegalia, edema, etc.

Es obvio que, en esta escala de alarmas clínicas, deberemos valorar en su justo significado aun las muy iniciales.

Recursos terapéuticos

El manejo de estos pacientes debe llevarse a cabo con procedimientos farmacológicos y, en situación de fracaso de éstos, es posible recurrir al trasplante de pulmón como solución última.

Aunque puede afirmarse, como dice RUBIN, que la HPP es una enfermedad progresiva para la que carecemos de recursos curativos, la terapia médica ha progresado considerablemente en la última década como para poder aseverar que resulta de positivo beneficio para más de una tercera parte de los casos. Nos referiremos aquí a vasodilatadores y terapia de sostén.

Vasodilatadores

Son el principal punto de atención en la medicación frente a la HPP, incluyendo al menos tres familias: óxido nítrico, prostaglandinas y antagonistas del calcio; más accesoriamente, se ha usado adenosina.

Parece interesante, antes de embarcarse en un tratamiento vasodilatador de largo curso, conocer la vasorreactividad aguda, es decir, la capacidad de respuesta vasodilatadora del lecho vascular pulmonar a una medicación de prueba, ya que en caso positivo las posibilidades de éxito serán evidentemente mayores (19). Resultan especialmente favorables las perspectivas en sujetos en los que la inhalación de óxido nítrico (NO) procura una reducción significativa de la presión arterial pulmonar, al tiempo que aumenta el gasto cardíaco y se registran escasas modificaciones en la presión sistémica y en la saturación arterial de 02.

De los calcioantagonistas (21), la preferencia va hacia nifedipino (dosis de 30 a 240 mg per os cada día) y diltiazem (120 a 900 mg diarios, vía oral igualmente); en cambio, la experiencia con verapamil ha resultado desalentadora, quizá por su desfavorable inotropismo negativo sobre miocardio.

Epoprostenol (prostaciclina) (22) tiene el inconveniente de su empleo obligado en infusión venosa continua (a razón de 2 a 20 ng por Kg de peso y minuto), a cuenta de la fugacidad de su acción. El paciente debe, por tanto, portar un dispositivo infusor durante meses, años incluso. La ventaja de este proceder reside en que a largo plazo puede resultar eficaz hasta en enfermos que no respondieron positivamente en la prueba vasodilatadora aguda (16).

Más interesante aun resulta la inhalación de NO (23), que en similitud a prostaciclina se comporta no sólo como vasodilatador, sino también como antiagregante plaquetario e inhibidor de la adhesión leucocítica al endotelio vascular. Una vez en circulación, NO se une a la hemoglobina y así se anulan sus efectos de tipo sistémico tales como hipotensión, cefalea o flush. El papel de NO a plazos prolongados en el manejo de la HPP está en plena evaluación en el momento actual.

Tratamiento de sostén

Bajo este encabezado incluimos:

- la terapia anticoagulante prolongada con acenocumarina (para obtener una ratio internacional normalizada de 2), con la finalidad de frenar el factor trombótico del que se habló anteriormente (24);
- medicación diurética, oxigenoterapia y alguna vez digital, en especial cuando como vasodilatadores se emplean los antagonistas del calcio.

Trasplante pulmonar

Los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento conservador son subsidiarios del trasplante de 1 ó 2 pulmones. Dado el buen resultado del trasplante de un solo pulmón, ya que la proverbial baja resistencia al flujo y adaptabilidad de la vasculatura pulmonar normal conduce de forma inmediata a descensos drásticos de las

presiones en el círculo menor, así como por la escasez de las donaciones, se prefiere el trasplante unipulmonar (25).

Con anterioridad, se temía que un ventrículo derecho claudicante diera al traste con el éxito del trasplante; hoy sabemos que una vez llevada a cabo la descompresión vascular en el pequeño círculo el ventrículo derecho se recupera muy bien. Las tasas de supervivencia a un año se sitúan en el 65-70%, y la complicación postrasplante más temida es la bronquiolitis obliterativa (26), no habiéndose, en cambio, comunicado recurrencias de la propia hipertensión pulmonar.

Orientaciones hacia el futuro

Las investigaciones en este terreno se orientan, entre otras direcciones, hacia modificaciones bioquímicas en el sentido de conseguir en el círculo menor una inhibición de la endotelina-1 vasoconstrictora potente, así como hacia la promoción de más altos niveles de NO por estímulo de la NO-sintetasa. En pleno esfuerzo investigador, podemos ya afirmar que la HPP, irreductible y fatal a corto plazo hasta hace pocos años, puede llegar a ser dominada quizá al mismo tenor que la sistémica. ◀

J. Sillero E. de Cañete, *Medicina Interna*.



Referencias bibliográficas

1. RICH, S.; DANTZKER, DR.; AYRES, S.M., et al.: «Primary pulmonary hypertension: a national prospective study». *Ann. Intern. Med.*, 1987. 107:216-223.
2. RUBIN, L.J.: «Primary pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 336:111-117.
3. FEDULLO, PE.; MOSER, KM.: «Advances in acute pulmonary embolism and chronic pulmonary hypertension». *Adv. Intern. Med.*, 1997. 42:67-104.
4. RUBIN, L.J.; BARST, R.J.; KAYSER, L.R., et al.: «Primary pulmonary hypertension». *Chest.*, 1993. 104:236-250.
5. LOYD, J.E.; ATKINSON, J.B.; PIETRA, G.G., et al.: «Heterogeneity of pathologic lesions in familial pulmonary hypertension». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988. 138:951-957.
6. SPEICH, R.; JENNI, R.; OPRAVIL, M., et al.: «Primary pulmonary hypertension in HIV infection». *Chest.*, 1991. 100:1268.
7. GURTNER, HP.: «Aminorex and pulmonary hypertension». *Cor. Vasa.*, 1985. 27:160.
8. ABENHAIM, L.; MORIDE, Y.; BRENOT, F., et al.: «Appetite-suppressants drugs and the risk of primary pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1996. 335:609-616.
9. WOOD, P.: «Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor». *Brit. Heart J.*, 1958. 20:557-570.
10. CHRISTMAN, BW.; MCPHERSON, CD.; NEWMAN, JH., et al.: «An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1992. 327:70-75.
11. GIAID, A.; SALCH, D.: «Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1995. 333:214-221.
12. GIAID, A.; YANAGISAWA, M.; LANGLEBEN, D., et al.: «Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1993. 328:1732-1739.
13. WAGENVOORT, CA.: «Vasoconstriction and medial hypertrophy in pulmonary hypertension». *Circulation*, 1960. 22:535-546.
14. LOYD, J.E.; PRIMM, R.K.; NEWMAN, JH.: «Familial primary pulmonary hypertension: Clinical patterns». *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984. 129:194.
15. VOELKEL, NF.; TUDER, RM.; WEIR, BK.: «Pathophysiology of primary pulmonary hypertension: from physiology to molecular mechanisms». In: Rubin, L.T., and Rich, S., eds. *Primary pulmonary hypertension*. Marcel Dekker. New York, 1997.
16. BARST, R.J.; RUBIN, L.J.; LONG, WA., et al.: «A comparison of continuous intravenous epoprosterol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1996. 334:296-301.
17. RICH, S.; PIETRA, G.G.; LEVINE, M., et al.: «Primary pulmonary hypertension: radiographic and scintigraphic patterns of histologic subtypes». *Ann. Intern. Med.*, 1986. 105:499-502.
18. NICOD, P.; PETERSON, K.; LEVINE, M., et al.: «Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension». *Ann. Intern. Med.*, 1987. 107:565-568.
19. RICH, S.; KAUFMAN, F.; LEVY, PS.: «Effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension». *N. Engl. J. Med.*, 1992. 327:76-81.
20. PEPKE-ZABA, J.; HIGENBOTTAM, T.W.; DINH-XUAN, AT., et al.: «Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension». *Lancet*, 1991. 338:1173-1174.
21. RICH, S.; BRUNDAGE, BH.: «High-dose calcium channel blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for longterm reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy». *Circulation.*, 1987. 76:135-141.
22. RUBIN, L.J.; MENDOZA, J.; HOOD, M., et al.: «Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprosterol): results of a randomized trial». *Ann. Intern. Med.*, 1990. 112:485-491.
23. CHANNICK, RN.; WILLIAM, P.J.; NEWHART, J., et al.: «Inhaled nitric oxide results in more favorable hemodynamic and gas exchange response than prostacyclin in patients with primary pulmonary hypertension». *Am. Respir. Crit. Care Med.*, 1994. 149:A746.
24. FUSTER, V.; STEELE, P.M.; EDWARDS, W.D., et al.: «Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis». *Circulation*, 1984. 70:580-587.
25. PASQUE, M.K.; TRULOCK, EP.; KAISER, L.R., et al.: «Single-lung transplantation for pulmonary hypertension: three-month hemodynamic follow-up». *Circulation*, 1991. 84:2275-2279.
26. KSHETRY, VR.; KROSHUS, T.J.; SAVIK, K., et al.: «Primary pulmonary hypertension as a risk factor for development of obliterative bronchiolitis in lung allograft recipients». *Chest.*, 1996. 110:704-709.