

## Artículo de revisión

**Hipertensión pulmonar: definición, clasificación, abordaje diagnóstico y actualidades en el tratamiento**

Alejandro Leos García,\* Uriel Chavarría Martínez\*\*

**RESUMEN**

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad poco común y de origen desconocido. La hipertensión pulmonar secundaria es la complicación de múltiples enfermedades nosológicas pulmonares, cardíacas y extratorácicas. Independientemente del origen, la hipertensión pulmonar sin tratamiento deriva en insuficiencia cardíaca derecha. Los signos y síntomas suelen ser sutiles e inespecíficos. El diagnóstico debe sospecharse en pacientes con disnea de esfuerzo progresiva o con enfermedad pulmonar. El ecocardiograma es el estudio de imagen más útil para el diagnóstico. Una vez diagnosticado deberán realizarse otros estudios complementarios (TAC de tórax de alta resolución, pruebas de función respiratoria, gammagrama pulmonar de ventilación perfusión y cateterismo cardíaco). Actualmente, una opción para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria son las prostaciclina y antagonistas de los receptores de la endotelina. Algunos tratamientos potenciales a futuro son la administración de óxido nítrico, sildenafil, péptido vasoactivo intestinal e inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina. El tratamiento de la hipertensión pulmonar secundaria comprende la corrección de la causa subyacente. El trasplante de pulmón continúa siendo una opción para ciertos pacientes con hipertensión pulmonar que no reaccionan al tratamiento.

**Palabras clave:** bosentan, endotelina, hipertensión pulmonar, óxido nítrico, prostaciclina, remodelación vascular, resistencia vascular pulmonar.

**ABSTRACT**

Primary pulmonary hypertension is a rare disease of unknown etiology, whereas secondary pulmonary hypertension is a complication of many pulmonary, cardiac and extra-thoracic conditions. Regardless of the etiology, unrelieved pulmonary hypertension can lead to right-sided heart failure. Signs and symptoms of pulmonary hypertension are often subtle and nonspecific. The diagnosis should be suspected in patients with increasing dyspnea on exertion and a known cause of pulmonary hypertension. Two-dimensional echocardiography with Doppler flow studies is the most useful imaging modality in patients with suspected pulmonary hypertension. If pulmonary hypertension is present, further evaluation may include pulmonary function testing, high-resolution computed tomography of the chest, ventilation-perfusion lung scanning and cardiac catheterization. Therapies with prostacyclin, endothelin receptor antagonists, are some options in the management of PPH. Nitric oxide, sildenafil, vasoactive intestinal peptide, selective serotonin reuptake inhibitors are potential future therapies. Management of SPH includes the correction of the underlying cause. Lung transplantation remains an option for certain patients with pulmonary hypertension that does not respond to medical management.

**Key words:** bosentan, endothelin, nitric oxide, pulmonary hypertension, prostacyclin, pulmonary vascular resistance, vascular remodeling.

**L**a hipertensión pulmonar primaria es la enfermedad de las pequeñas arterias pulmonares que se distingue por proliferación y remodelación vascular.<sup>1</sup> Provoca

incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar y, finalmente, produce insuficiencia ventricular derecha y muerte, con promedio de vida de 2.8 años a partir del momento del diagnóstico.<sup>2</sup> La hipertensión pulmonar es un problema complejo, ya que frecuentemente se manifiesta de manera insidiosa. Por lo tanto, se requiere gran índice de sospecha del médico para el diagnóstico. En algunos casos el diagnóstico es considerablemente tardío debido a que los síntomas son inespecíficos y la enfermedad es poco frecuente.<sup>3</sup>

A pesar de las recientes mejorías en el tratamiento de los síntomas, la enfermedad es incurable. Durante los últimos 20 años las opciones de tratamiento han tenido como propósito mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

\* Departamento de Medicina Interna.

\*\* Servicio de neumología.

Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL.

Correspondencia: Dr. Alejandro Leos García. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina y Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la UANL. Avenida Madero y Gonzalitos sin número, colonia Mitras Centro, CP 64460, Monterrey, Nuevo León. E-mail: alexlega@hotmail.com

Recibido: septiembre, 2006. Aceptado: diciembre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

## DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La hipertensión pulmonar es la elevación de la tensión arterial pulmonar media por encima de 25 mmHg en reposo o de 30 mmHg durante el ejercicio.<sup>4</sup> Se clasifica en hipertensión pulmonar primaria o idiopática cuando no existe enfermedad que la explique y en hipertensión pulmonar secundaria cuando existe una causa demostrable.<sup>4,5</sup> En 1998 la OMS realizó la segunda conferencia sobre hipertensión pulmonar, la cual se llevó a cabo en la ciudad de Evian, Francia, y propuso la clasificación diagnóstica actual (Clasificación de Evian, cuadro 1). Ésta dividió a los pacientes en cinco grupos, con base en el mecanismo patogénico de la enfermedad y las características clínicas similares. Sin embargo, en cuanto a sus características histopatológicas y reacción al tratamiento, existen circunstancias dentro de la categoría de hipertensión pulmonar secundaria que se parecen a la primaria.<sup>6</sup> Los pacientes que padecen esta enfermedad también se pueden dividir según la capacidad funcional al utilizar la misma clasificación de la NHYA adaptada para la hipertensión pulmonar. Esta clasificación tiene alta correlación con el pronóstico y gran efecto en la elección del tratamiento (cuadro 2).<sup>4</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Cada año, la incidencia de hipertensión pulmonar primaria en Estados Unidos y Europa es de uno a dos casos por cada millón de personas en la población general. Estudios de necropsias mostraron prevalencia de 1,300 por cada millón de personas.<sup>7</sup> Durante la infancia afecta a ambos sexos por igual y después de la pubertad es más común en mujeres (1.7:1). La hipertensión pulmonar primaria tiene mayor prevalencia entre los 20 y 40 años de edad, aunque puede ocurrir a cualquier edad y no tiene predilección racial.<sup>8,9</sup> La forma familiar de la hipertensión pulmonar primaria se considera una variante que se hereda con carácter autosómico dominante y comprende alrededor del 6 al 10% de los casos de hipertensión pulmonar primaria.<sup>7-10</sup> La hipertensión pulmonar secundaria es, por mucho, más común; sin embargo, suele ser subdiagnosticada. Por lo tanto, resulta difícil confiar en las estimaciones de su prevalencia, debido a las múltiples causas que la provocan.

**Cuadro 1.** Clasificación diagnóstica de la Organización Mundial de la Salud

### Hipertensión arterial pulmonar

Hipertensión pulmonar primaria

- Esporádica
- Familiar

Hipertensión pulmonar arterial relacionada con:

- Enfermedades vasculares del colágeno
- Hipertensión portal
- Cortocircuito sistémico-pulmonar congénito
- Infección del virus de la inmunodeficiencia humana
- Drogas y toxinas
  - Agentes anoréxicos
  - Otros

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Otras

### Hipertensión venosa pulmonar

Disfunción auricular y ventricular izquierda

Enfermedad cardíaca valvular izquierda

Compresión extrínseca de las venas pulmonares

Mediastinitis fibrosante

Adenopatía, tumores o ambos

Enfermedad pulmonar venooclusiva

Otras

### Hipertensión pulmonar relacionada con trastornos del aparato respiratorio, hipoxemia o ambos

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad pulmonar intersticial

Trastornos de hipoventilación alveolar

Exposición crónica a grandes alturas

Enfermedad pulmonar neonatal

Displasia capilar-alveolar

Otras

*Hipertensión pulmonar debida a trombosis, embolismo crónico o ambos*

Obstrucción proximal tromboembólica de las arterias pulmonares

Obstrucción distal de las arterias pulmonares

Embolismo pulmonar (trombo, tumor, parásitos, cuerpos extraños)

Trombosis *in situ*

Enfermedad de células falciformes

### Hipertensión pulmonar debida a trastornos que afectan directamente la vasculatura pulmonar

Condiciones inflamatorias

- Esquistosomiasis
- Sarcoidosis
- Otras

Hemangiomas capilar pulmonar

Executive Summary from the World Symposium of Primary Pulmonary Hypertension 1988, Evian, France, September 6-10, 1988.

## PERSPECTIVA HISTÓRICA

El término de hipertensión pulmonar primaria lo acuñó Dresdale en 1951,<sup>1</sup> quien reportó los primeros casos

**Cuadro 2.** Evaluación funcional del paciente con hipertensión pulmonar

Clase I	Pacientes con hipertensión pulmonar sin síntomas y sin limitaciones para la actividad física. La actividad física ordinaria no genera fatiga, disnea, dolor torácico o síncope.
Clase II	Pacientes con hipertensión arterial que tienen limitación leve para la actividad física. Estos pacientes son asintomáticos en reposo, pero manifiestan indebidamente disnea, fatiga, dolor torácico o síncope con actividad física ordinaria.
Clase III	Pacientes con hipertensión pulmonar que tienen marcada limitación a la actividad física, pero que con un esfuerzo menor a la actividad física manifiestan indebidamente disnea, fatiga, dolor torácico o síncope.
Clase IV	Pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de realizar cualquier actividad física sin manifestar síntomas. Estos pacientes tienen signos de insuficiencia cardíaca derecha. La disnea, fatiga o ambas pueden aparecer en reposo y se incrementan con el ejercicio.

Modificada de la clasificación funcional de la New York Heart Association. Executive Summary from the World Symposium of Primary Pulmonary Hypertension 1988, Evian, France, September 6-10, 1988.

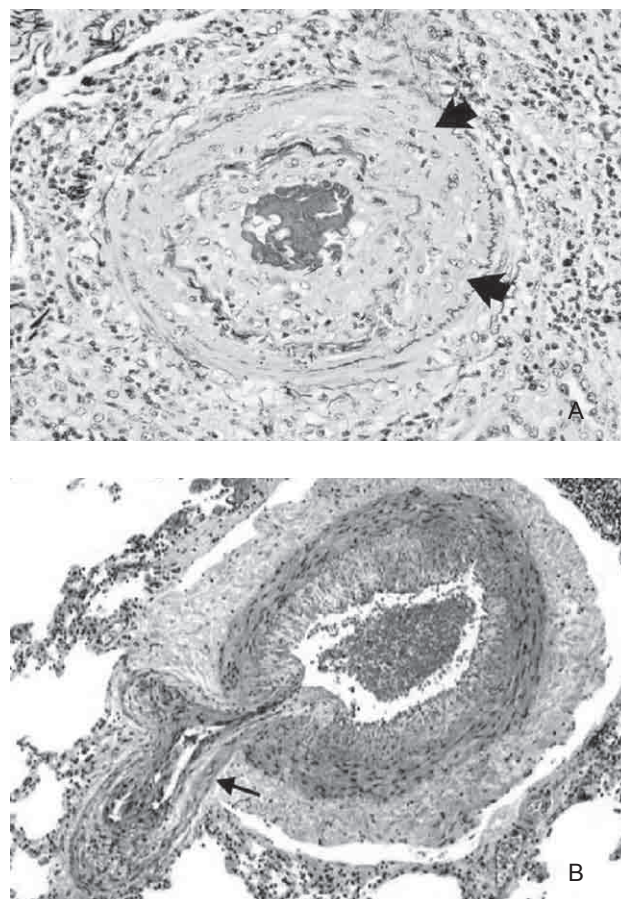
documentados de hipertensión pulmonar primaria familiar de una madre y su hijo, en los cuales se encontró incremento de tensión arterial pulmonar en cateterismo cardíaco derecho.<sup>1</sup> En 1967 en Europa se observó aumento en la frecuencia de hipertensión pulmonar primaria relacionada con ingestión del fumarato de aminorex (supresor del apetito). Como consecuencia, en 1973 la OMS convocó la primera reunión internacional de hipertensión pulmonar primaria.<sup>7</sup> En 1981 se realizó el primer estudio prospectivo multicéntrico para esclarecer las características clínicas y epidemiológicas. En 1998 se realizó el segundo simposio mundial de hipertensión pulmonar primaria, en conmemoración del 25 aniversario de la primera reunión en la que se clasificó la hipertensión pulmonar primaria como una de las causas de hipertensión arterial pulmonar (primer grupo de la clasificación de Evian).<sup>4</sup>

### CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y PATOGÉNESIS

Aún no está claro si los subgrupos de hipertensión pulmonar comparten una patogénesis en común. Se cree

que están implicados tres factores en el incremento de la resistencia vascular pulmonar: vasoconstricción, remodelación de la pared del vaso pulmonar y trombosis *in situ*.<sup>11</sup> La arteriopatía pulmonar hipertensiva, en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, afecta la muscular de las arterias y arteriolas, y probablemente representa una combinación de lesión y reparación. Se han observado varios patrones histopatológicos; sin embargo, ninguna se puede categorizar como patognomónica.<sup>12</sup>

La arteriopatía pulmonar plexiforme es la lesión más común (30 al 60%, figura 1) y consiste en la dilatación aneurismática de la arteria, se distingue por hipertrofia de la media e hiperplasia de la íntima y subsiste el espacio provocado por la dilatación aneurismática.



**Figura 1.** Características histopatológicas de la hipertensión pulmonar primaria. A) Arteria pulmonar que muestra fibrosis laminar concéntrica de la íntima, hipertrofia de la media (flechas negras) y trombosis *in situ* del lumen vascular. B) Lesión plexiforme con saco aneurismático (flecha negra) con engrosamiento de la íntima y la media.

La arteriopatía trombótica se manifiesta en 40 al 50% de los pacientes y se distingue por fibrosis intimal excéntrica y trombosis *in situ*. La lesión venooclusiva (< 10%) se distingue por proliferación y fibrosis de la íntima de las venas intrapulmonares y vénulas.<sup>7</sup> La disfunción endotelial tiene un papel determinante en la evolución de esta enfermedad. La producción ineficiente y crónica de los mediadores vasoactivos, como el óxido nítrico y la prostaciclina, y la sobreexpresión de vasoconstrictores, como la endotelina-1 y el tromboxano A2, no sólo afectan el tono vascular, también promueven la remodelación vascular. Están implicados otros mediadores, como: serotonina, adrenomedulina, péptido intestinal vasoactivo y factor de crecimiento endotelial vascular. En el cuadro 3 se resumen los efectos de estos mediadores en la vasculatura pulmonar.

**Cuadro 3.** Reacción vascular pulmonar a los mediadores en hipertensión pulmonar

Vasoconstricción	Proliferación celular	Trombosis
Incremento de TxA2	Incremento de TxA2	Incremento de TxA2
Decremento de PG I2	Decremento de PG I2	Decremento de PG I2
Decremento de ON	Decremento de ON	Decremento de ON
Incremento de ET-1	Incremento de ET-1	
Incremento de 5-HT	Incremento de 5-HT	Incremento de 5-HT
Decremento de PIV	Decremento de PIV	Decremento de PIV

### ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Con frecuencia, el diagnóstico de la hipertensión pulmonar es tardío, porque los síntomas son inespecíficos; por lo tanto, se requiere alto índice de sospecha del médico para el diagnóstico. El intervalo entre el inicio de los signos y el diagnóstico es en promedio de dos años.<sup>13</sup> La evaluación del paciente con hipertensión pulmonar deberá estar dirigida a establecer la enfermedad y la gravedad, lo cual influirá directamente en la selección del tratamiento.

#### Manifestación clínica

Con frecuencia, los síntomas resultan difíciles de diferenciar de otras enfermedades pulmonares y cardiovasculares (cuadro 4). Los síntomas más comunes son disnea de esfuerzo (60 al 90%), fatiga y síncope.<sup>9</sup> La lipotimia y el síncope pueden ocurrir en 33% de los casos y se deben a la disminución del gasto cardiaco, arritmias auriculares o ventriculares o isquemia. El síncope es un signo que frecuentemente sugiere hiper-

tensión pulmonar grave, con marcado incremento de las tensiones de las cavidades derechas.<sup>14</sup>

**Cuadro 4.** Signos y síntomas de la hipertensión pulmonar

Signos	Síntomas
Ingurgitación yugular	Disnea de esfuerzo
Impulso ventricular derecho prominente	Fatiga
Componente pulmonar de S2 acentuado	Síncope
Galope ventricular S3	Dolor precordial
Soplo de insuficiencia tricuspídea	Hemoptisis
Hepatomegalia	Fenómeno de Raynaud
Edema periférico	

Más de una tercera parte de los pacientes con hipertensión pulmonar y angiografía coronaria normales refieren dolor torácico, el cual probablemente se atribuye al incremento en la demanda de oxígeno del miocardio por estrés de la pared del ventrículo derecho, ya sea por dilatación, hipertrofia y disminución del flujo arterial.<sup>15</sup> La hemoptisis es el resultado de la rotura de los vasos pulmonares distendidos por congestión pulmonar. No es muy común, pero cuando ocurre suele ser devastadora. Los signos de la hipertensión pulmonar frecuentemente se deben al incremento en la tensión del hemicardio derecho y su insuficiencia. El signo más consistente es el incremento en el componente pulmonar del segundo ruido cardiaco.<sup>16</sup> En muchos de los pacientes la búsqueda intencionada de signos y síntomas de otras enfermedades comórbidas puede explicar la hipertensión pulmonar y su origen, los cuales deberán de ser tomados en cuenta para el diagnóstico.

#### Pruebas diagnósticas

Debido a que la historia clínica y el examen físico proporcionan información limitada de la enfermedad y su gravedad, deberán hacerse otras pruebas diagnósticas que complementen la evaluación del paciente con sospecha alta de hipertensión pulmonar.

#### Ecocardiografía

El ecocardiograma transtorácico, debido a su modalidad no invasora y por su sensibilidad para determinar hipertensión pulmonar, actualmente es el estudio de imagen más útil.<sup>2</sup> El ecocardiograma doppler es útil para determinar la tensión sistólica del ventrículo derecho, al

medir la velocidad del flujo de regurgitación tricuspídea y al aplicar la ecuación de Bernouilli modificada ( $4V^2 = TG$ ).<sup>17</sup> También, proporciona información del tamaño y la función del ventrículo derecho y la tensión de la aurícula derecha. Con la tensión de la arteria pulmonar, medida con el ecocardiograma, puede correlacionarse bastante bien la tensión de la arteria pulmonar medida por cateterismo derecho.<sup>18</sup> En algunos pacientes se subestima la tensión de la arteria pulmonar sistólica, debido al flujo de regurgitación pequeño provocado por el incremento de la tensión auricular. Por lo tanto, en todos los pacientes deberá realizarse cateterismo cardiaco para confirmar el diagnóstico.<sup>19</sup>

### **Radiografía de tórax**

En las radiografías puede apreciarse el crecimiento del hilio pulmonar y la amputación periférica de la circulación pulmonar;<sup>13</sup> sin embargo, también es útil para excluir otras causas de hipertensión pulmonar secundaria como las enfermedades del parénquima pulmonar.<sup>7</sup> La silueta cardiaca de aspecto globoso y la disminución del espacio retroesternal sugieren dilatación o hipertrofia del ventrículo derecho. El ensanchamiento mayor de 17 mm de la arteria pulmonar descendente está relacionado con incremento en la tensión de la arteria pulmonar.<sup>3</sup>

### **Electrocardiografía**

El electrocardiograma puede mostrar signos de hipertrofia ventricular, como desviación de eje cardiaco a la derecha, ondas R en derivaciones precordiales derechas,<sup>9</sup> anomalías de repolarización como inversión de la onda T e infra-desnivel del segmento ST en precordiales derechas y ondas P prominentes en derivaciones inferiores que indican sobrecarga de cavidades derechas.<sup>7</sup> El electrocardiograma es mucho más sensible que la radiografía de tórax para detectar hipertensión pulmonar grave.<sup>9</sup>

### **Gammagrama de ventilación-perfusión pulmonar**

La gammagrafía es el método de escrutinio más útil en el diagnóstico diferencial de hipertensión pulmonar primaria y tromboembolia pulmonar crónica. Los patrones de perfusión en la hipertensión pulmonar primaria suelen ser normales, y los defectos de perfusión mayor se observan en la tromboembolia

pulmonar crónica.<sup>3,7,9</sup> En pacientes con gammagrama que sugiere tromboembolia pulmonar crónica e hipertensión pulmonar, la angiografía pulmonar puede proporcionar información adicional acerca de la extensión y localización del tromboembolismo.<sup>3</sup> Otros estudios, como la angioscopia y el ultrasonido intravascular, pueden ser útiles para el diagnóstico y el tratamiento del tromboembolismo.<sup>3</sup>

### **Tomografía computada**

La tomografía computada de tórax es de gran utilidad en pacientes con hipertensión pulmonar diagnosticada o que se sospecha. El incremento del diámetro de la arteria pulmonar principal ( $\geq 29$  mm) es buen pronóstico de hipertensión pulmonar (sensibilidad del 84% y especificidad del 75%).<sup>20</sup> La tomografía computada de tórax, con imágenes de alta resolución, es útil para descartar enfermedad intersticial no diagnosticada por radiografía simple o en pruebas de función respiratoria.<sup>9</sup> La tomografía computada helicoidal con contraste puede ser de ayuda para diagnosticar tromboembolismo pulmonar proximal.<sup>3</sup>

### **Imagen de resonancia magnética**

La resonancia magnética de tórax es útil para evaluar el tamaño y la función del ventrículo derecho, el grosor de las paredes miocárdicas, el tromboembolismo pulmonar y determinar las tensiones cardiacas y pulmonares.<sup>21</sup> La angiorresonancia puede mostrar incremento en el diámetro de la arteria pulmonar mayor de 28 mm, con sensibilidad del 89%.<sup>22</sup>

### **Pruebas de función pulmonar**

Estas pruebas deberán ser parte de la evaluación inicial del paciente con hipertensión pulmonar, ya que son necesarias para establecer enfermedad pulmonar obstructiva o restrictiva.<sup>9</sup> Los resultados de estas pruebas pueden ser normales en pacientes con hipertensión pulmonar primaria, pero puede observarse disminución en los volúmenes en hipertensión pulmonar primaria grave y reducción moderada a grave en la difusión de monóxido de carbono (DLCO).<sup>1,7</sup>

### **Pruebas de esfuerzo**

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar formal muestra reducción de la tolerancia al ejercicio, consumo

máximo de oxígeno y, posiblemente, desaturación. La prueba de caminata de seis minutos, conocida como submáxima, es el método estándar para evaluar la tolerancia al ejercicio al momento del diagnóstico y, posteriormente, para evaluar la reacción al tratamiento y establecer el pronóstico.<sup>23</sup>

Esta prueba se relaciona bien con la clasificación funcional de la NYHA en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Quienes caminan menos de 332 m tienen supervivencia muy baja en comparación con los que caminan mayor distancia.<sup>23</sup> Por lo regular, la prueba de esfuerzo máxima no es útil en pacientes con hipertensión pulmonar debido al riesgo de síncope o muerte súbita.<sup>24</sup>

### Cateterismo cardiaco derecho

El cateterismo cardiaco derecho es el estándar de oro para el diagnóstico y es particularmente útil para reconocer cortocircuitos ocultos, cardiopatía congénita y estenosis de la arteria pulmonar. Sin embargo, se les deberá realizar cateterismo a todos los pacientes con sospecha de hipertensión pulmonar significativa, clínica y ecocardiográficamente, sobre todo a los sujetos susceptibles de recibir tratamiento. Desde el punto de vista de la hemodinámica, la hipertensión pulmonar puede clasificarse en: leve, con tensión de la arteria pulmonar media de 25 a 40 mmHg, moderada (41 a 55 mmHg) o grave (> 55 mmHg).<sup>3</sup> La hipertensión pulmonar secundaria, provocada por insuficiencia cardiaca izquierda o por EPOC, generalmente se manifiesta con tensión de la arteria pulmonar de leve a moderada (25-45 mmHg); por lo tanto, las tensiones mayores frecuentemente se manifiestan en la hipertensión pulmonar primaria.<sup>4</sup> En la figura 2 se muestra el algoritmo de evaluación del paciente con sospecha de hipertensión pulmonar.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la hipertensión pulmonar generalmente tiene los siguientes propósitos:

- Corregir la causa subyacente.
- Vasodilatar las arterias pulmonares para reducir la tensión de la arteria pulmonar.
- Tratar la insuficiencia ventricular derecha.
- Mejorar la capacidad funcional y la calidad de vida.

- Mejorar la supervivencia.

### Tratamiento de soporte

La anticoagulación es una práctica frecuente en estos pacientes; sin embargo, no existen estudios controlados que sustenten esta conducta, pero se ha visto franca supervivencia de uno a tres años en pacientes a los que se les prescriben anticoagulantes. En pacientes con insuficiencia cardiaca derecha la administración de diuréticos disminuye significativamente los síntomas; sin embargo, el uso indiscriminado puede derivar en hipotensión en pacientes con hipertensión pulmonar grave. La prescripción de glicósidos cardiacos en el tratamiento de la disfunción ventricular derecha es controvertida; sin embargo, son más útiles cuando existe cor pulmonale e insuficiencia ventricular izquierda.

### Prueba de reto con vasodilatadores

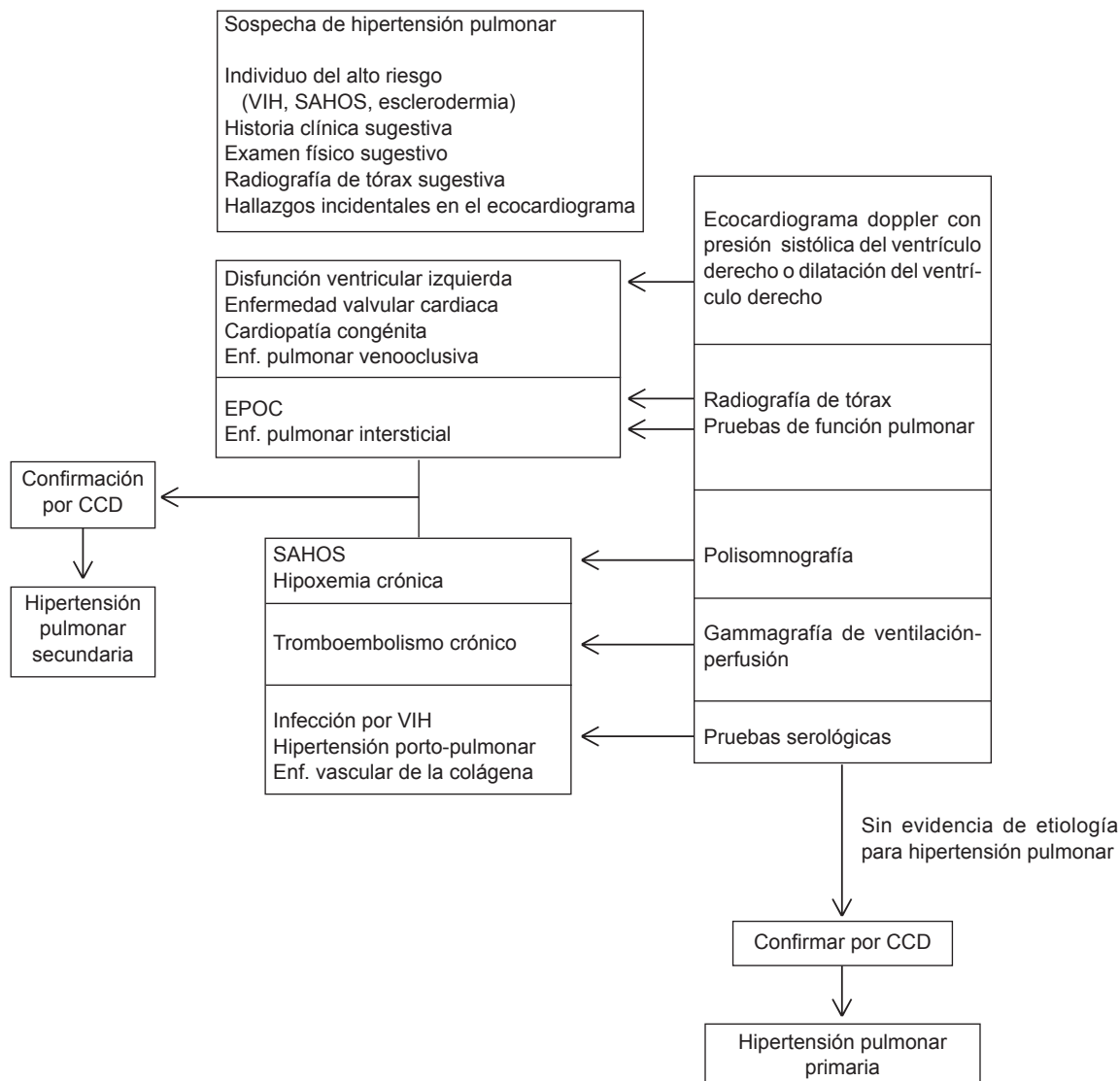
Antes de iniciar el tratamiento vasodilatador, los pacientes deberán ser identificados como vasorreectores o no-vasorreectores y medir los cambios de tensión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en reacción a vasodilatadores de acción corta como el óxido nítrico, prostaciclina o adenosina.<sup>25,26,27</sup>

Una reacción adecuada es la disminución de 10 mmHg en la tensión de la arteria pulmonar media y la disminución del 25% de la resistencia vascular pulmonar, siempre y cuando el índice cardiaco se mantenga estable, sin cambios significativos en la tensión arterial sistémica y sin desaturación de oxígeno.

### Bloqueadores de los canales de calcio

Debido a que la vasoconstricción pulmonar tiene participación significativa en la patogénesis de la enfermedad, los calcio antagonistas son los primeros medicamentos que se relacionaron con mejor supervivencia en pacientes con hipertensión pulmonar primaria en estudios no controlados.

Los pacientes que pueden tener ventajas con el tratamiento de mantenimiento con calcio antagonistas son los que fueron vasorreectores en la prueba de reto y mantuvieron índice cardiaco preservado; sin embargo, menos del 30% de los pacientes se encuentra en esta categoría.<sup>1,7</sup> En un estudio con 64 pacientes, que padecían hipertensión pulmonar primaria, se les



**Figura 2.** Algoritmo clínico para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar.

administró tratamiento con calcio antagonistas a dosis altas (nifedipino 172 mg/día, diltiazem 720 m/día). Se observó que la supervivencia a cinco años fue del 94% en pacientes con prueba de reto positiva, se relacionaron con reducción en la tensión de la arteria pulmonar y en la resistencia vascular pulmonar, y en la disminución de los síntomas.<sup>27</sup> Los calcio antagonistas administrados con mayor frecuencia son el nifedipino y el diltiazem. El nicardipino y amlodipino se han administrado también para tratar la hipertensión pulmonar primaria. La suspensión abrupta de estos

fármacos puede ser mortal debido al efecto de rebote en la hipertensión pulmonar.<sup>7</sup>

#### **Análogos de la prostaciclina**

La prostaglandina I<sub>2</sub> (prostaciclina), producto del metabolismo del ácido araquidónico, tiene efecto vasodilatador potente, propiedades como antiagregante plaquetario e inhibe la proliferación de las células del músculo liso.

Se han administrado varios análogos de la prostaciclina en la práctica clínica para el tratamiento de la

hipertensión pulmonar primaria; sin embargo, sólo el epoprostenol (folan) y treprostinil (remodulin) están aprobados por la FDA para su prescripción en Estados Unidos.<sup>28</sup> La infusión con epoprostenol fue el primer tratamiento de mantenimiento a principio del decenio de 1980.

En un estudio abierto, prospectivo, en 81 pacientes con hipertensión pulmonar primaria clase III y IV de la NYHA, se distribuyeron al azar los pacientes para recibir tratamiento estándar solo (diuréticos, oxígeno, warfarina, vasodilatadores orales) o tratamiento estándar más epoprostenol en infusión. Después de 12 semanas de tratamiento, el grupo al que se le administró epoprostenol mejoró su capacidad funcional ( $p < 0.003$ ), disminuyó la tensión de la arteria pulmonar media en 8% y se redujo 21% la resistencia vascular pulmonar ( $p < 0.001$ ).<sup>29</sup> Se ha observado la ventaja de este fármaco en pacientes con hipertensión pulmonar debida a enfermedades del colágeno, cardiopatía congénita, hipertensión portopulmonar, tromboembolismo crónico, sarcoidosis e infección por VIH.<sup>28</sup>

La dosis inicial es de 2 a 4 ng/kg/min y se titula a dosis de 8 a 15 ng/kg/min en las primeras 4 a 5 semanas. Uno de los riesgos de la administración de este medicamento es la infección y la trombosis, ya que se requiere un catéter central permanente y la interrupción de la infusión por disfunción de la bomba. Los síntomas de toxicidad comprenden: dolor mandibular, diarrea, náusea y vómito, dolor abdominal, cefalea y artralgias.<sup>28</sup>

A pesar de que se ha demostrado que mejora la capacidad funcional y los parámetros hemodinámicos, el epoprostenol dista mucho de ser el tratamiento ideal debido a las complicaciones en su administración y su alto costo.

El teprostinil es un análogo estable de la prostaciclina y se administra por vía subcutánea en infusión continua. En un estudio prospectivo comparativo 470 pacientes con HAP se distribuyeron al azar para administrarles teprostinil comparado con placebo durante 12 semanas. Se observó mejoría moderada en cuanto a la capacidad funcional, y mejoría significativa en cuanto a los parámetros hemodinámicos; sin embargo, 85% de los pacientes tuvo dolor en el sitio de la infusión provocado por la suspensión del tratamiento en 8% de los pacientes.<sup>28,30,31</sup>

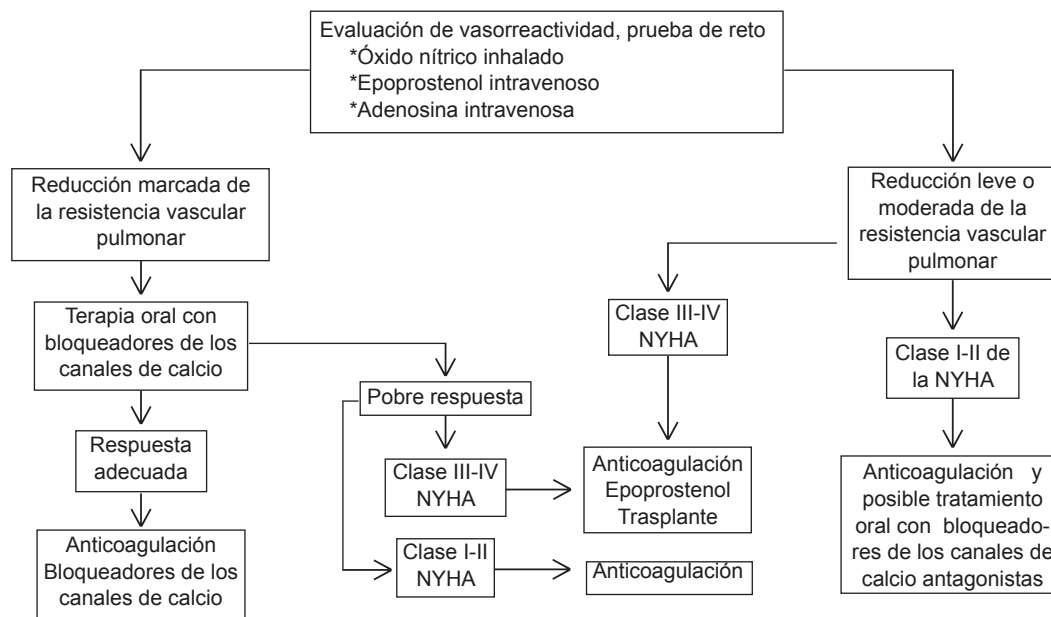
El beraprost es el primer análogo de la prostaciclina oral biológicamente estable.<sup>30</sup> Se absorbe con rapidez después de su administración oral, alcanza su pico máximo en 30 minutos y tiene vida media de 35 a 40 minutos.<sup>32</sup> En un estudio doble-ciego placebo controlado se incluyeron 130 pacientes (en clase II y III de la NYHA), a quienes se les administró al azar beraprost durante 12 semanas. Se observó que mejoró su capacidad funcional (incremento hasta de 46 m en la prueba de caminata de 6 minutos); sin embargo, no tuvieron cambios hemodinámicos significativos.<sup>33</sup>

El iloprost, análogo de la prostaciclina, se administra por inhalación y únicamente en la Unión Europea, ya que no existen estudios en Estados Unidos que aprueben su uso terapéutico. El iloprost se administra a través de un inhalador que genera partículas de 0.5 a 30  $\mu\text{m}$  de diámetro, lo cual asegura su depósito alveolar y, por lo tanto, tienen mejor selectividad pulmonar.<sup>34</sup> En un estudio al azar multicéntrico, placebo-controlado, se incluyeron 207 pacientes con hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar relacionada con enfermedades del tejido conectivo y tromboembolismo crónico con clase III y IV de la NYHA. El 17% de los pacientes tratados con iloprost durante 12 semanas alcanzó el propósito principal (incremento del 10% en la tolerancia al ejercicio), comparado con 4% del grupo placebo ( $p = 0.007$ ). Se observó ganancia de 36 mets en la prueba de caminata de 6 minutos en toda la población del estudio ( $p = 0.004$ ) y de 59 mets en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Hubo mejoría significativa en cuanto a los parámetros hemodinámicos en el grupo tratado comparado con el grupo placebo.<sup>35</sup>

#### **Antagonistas de los receptores de la angiotensina**

El bosentan es un antagonista no selectivo (receptores A y B) de la endotelina. Lo aprobó la FDA en el 2002 para el tratamiento de la HAP. En un estudio multicéntrico doble ciego comparado con placebo (BREATHE-1) se incluyeron 213 pacientes al azar para recibir: bosentan 125 mg, 250 mg y placebo dos veces al día. Se demostró mejoría significativa en la prueba de caminata de 6 minutos de 44 mets y mejoría funcional.<sup>36</sup> El efecto secundario más importante de este fármaco es la toxicidad hepática; por lo tanto, debe administrarse con precaución en pacientes con pruebas de función hepática anormales o





**Figura 3.** Algoritmo para el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria.

en combinación con medicamentos que se metabolizan por la citocromo P450.<sup>36</sup> El sitaxsentan y el ambrisentan son bloqueadores selectivos de los receptores A de la endotelina, los cuales se están estudiando para el tratamiento de la HAP. Teóricamente, estos medicamentos bloquean los efectos vasoconstrictores del receptor A y permiten la estimulación del receptor B, el cual tiene un efecto vasodilatador.<sup>37</sup>

#### Otros vasodilatadores (opciones futuras)

El óxido nítrico es un vasodilatador pulmonar potente, que se identificó en 1987 como el factor relajante del endotelio, el cual es producido por las células endoteliales del pulmón a través del metabolismo de la L-arginina a L-citrulina, bajo el efecto del óxido nítrico sintetasa, y su efecto vasodilatador está influido por el GMP cíclico.<sup>38</sup> El óxido nítrico inhalado se administra para tratar la HAP. Debido a su vida media corta, tiene selectividad pulmonar y actualmente es útil para la prueba de reactividad vascular pulmonar,<sup>39</sup> ya que pronostica la reacción aguda y crónica de los calcio-antagonistas. Su administración como tratamiento de mantenimiento mostró ventajas en series y reportes de casos; sin embargo, sus aplicaciones clínicas aún son limitadas.<sup>40</sup>

El sildenafil es un bloqueador selectivo de la fosfodiesterasa-5, la cual es una enzima que neutraliza

al GMP cíclico, incrementa sus concentraciones y favorece la vasodilatación pulmonar mediante óxido nítrico.<sup>38</sup>

Con gran frecuencia se prescribe sildenafil (Viagra) en HAP, ya que reduce la tensión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar sin disminuir significativamente la tensión sistémica; su administración oral es bien tolerada.<sup>28</sup> En un estudio reciente al azar, abierto, en el que se comparó sildenafil con óxido nítrico y epoprostenol para hipertensión pulmonar secundaria, se demostró reducción significativa en el índice de resistencia vascular pulmonar en el grupo de sildenafil.<sup>41</sup> Aunque estos hallazgos son prometedores, existen pocas pruebas en cuanto a su inocuidad y eficiencia en el tratamiento de mantenimiento.

El péptido intestinal vasoactivo inhibe la agregación plaquetaria y el crecimiento de las células del músculo liso. La administración inhalada del péptido intestinal vasoactivo demostró mejoría en la capacidad funcional y parámetros hemodinámicos en un estudio de ocho pacientes con hipertensión pulmonar primaria.<sup>42</sup>

#### Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

En estudios experimentales se observó que la serotonina tiene función significativa en la patogénesis de la hipertensión pulmonar; por lo tanto, se propuso

que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y la fluoxetina pueden tener efecto protector en HAP.

### Trasplante pulmonar

Deberá ser la última opción de tratamiento en los pacientes que no reaccionen al tratamiento médico y con clase funcional III/IV de la NYHA, índice cardiaco  $< 2$  L/min/m<sup>2</sup>, tensión de la aurícula derecha  $> 15$  mmHg y tensión de la arteria pulmonar media  $> 55$  mmHg.<sup>1,28</sup> En la figura 3 se muestra el algoritmo del tratamiento de la hipertensión pulmonar.

### REFERENCIAS

- Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 2003;361:1533-44.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
- Budev MM, Arroliga AC, Jennings CA. Diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension. *Cleve Clin J Med* 2003;70:S9-S17.
- Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium on Primary Hypertension. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
- Barst RJ. Medical therapy of pulmonary hypertension. An overview of treatment and goals. *Clin Chest Med* 2001;22:509-15.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:5S-12S.
- Gainé SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998;352:719-25.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997;336:111-7.
- Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Am Fam Physician* 2001;63:1789-98.
- Ghamra ZW, Dweik RA. Primary pulmonary hypertension: an overview of epidemiology and pathogenesis. *Cleve Clin J Med* 2003;70:S2-8.
- Voelkel NF, Tunder RM, Weir EK. Pathophysiology of primary pulmonary hypertension. In: Rubin L, Rich S, editors. Primary pulmonary hypertension. New York: Marcel Dekker, 1997;pp:83-129.
- Pietra GG. Histopathology of primary pulmonary hypertension. *Chest* 1994;105:2S-6S.
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-23.
- Gomez A, Bialostozky D, Zajarias A, et al. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1137-42.
- McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001;22:493-508.
- Chatterjee K, De Marco T, Alpert JS. Pulmonary hypertension: hemodynamic diagnosis and management. *Arch Intern Med* 2002;162:1925-33.
- Schiller NB. Pulmonary artery pressure estimation by Doppler and two-dimensional echocardiography. *Cardiol Clin* 1990;8:277-87.
- Homma A, Anzueto A, Peters JI, et al. Pulmonary artery systolic pressures estimated by echocardiogram vs cardiac catheterization in patients awaiting lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:833-9.
- Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999;54:1107-18.
- Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, et al. Utility of CT scan for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998;113:1250-6.
- Frank H, Globits S, Gloor D, et al. Detection and quantification of pulmonary artery hypertension with MR imaging: results in 23 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:27-31.
- Kruger S, Haage P, Hoffmann R, et al. Diagnosis of pulmonary arterial hypertension and pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *Chest* 2001;120:1556-61.
- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-92.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:273-7.
- Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.
- Morgan JM, McCormack DG, Griffiths MJ, et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1991;84:1145-9.
- 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.
- Gildea TR, Arroliga AC, Minai OA. Treatments and strategies to optimize the comprehensive management of patients with pulmonary arterial hypertension. *Cleve Clin J Med* 2003;70:S18-S27.
- Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al. 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.
- Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2004;351:1425-36.
- Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4.
- Galie N, Manes A, Branzi A. The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:1037-49.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502.

34. Gessler T, Schmehl T, Hoeper MM, et al. Ultrasonic *versus* jet nebulization of iloprost in severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2001;17:14-9.
35. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-9.
36. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
37. Barst RJ, Rich S, Widlitz A, et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension: open-label pilot study. *Chest* 2002;121:1860-8.
38. Mehta S. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension: exciting, but protection required. *Chest* 2003;123:989-92.
39. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 1991;338:1173-4.
40. Hasuda T, Satoh T, Shimouchi A, et al. Improvement in exercise capacity with nitric oxide inhalation in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000;101:2066-70.
41. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
42. Marcos E, Adnot S, Pham MH, et al. Serotonin transporter inhibitors protect against hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:487-93.