

Hipertensión Arterial Pulmonar

M^a Victoria Egurbide Arberas

Servicio de Medicina Interna. Hospital de Cruces, Baracaldo

¿Qué es?

La Hipertensión Arterial Pulmonar –HAP– es una enfermedad grave con un pronóstico vital infausto a corto plazo en ausencia de tratamiento, que surge como consecuencia de los cambios estructurales que se producen en el lecho arterial pulmonar: fenómenos de vasoconstricción, remodelado vascular y trombosis “in situ”. Estas alteraciones estructurales son responsables del **incremento de las resistencias vasculares pulmonares**, la **sobrecarga** del ventrículo derecho y el fallo cardiaco posterior. La presión elevada de la arteria pulmonar no es en sí misma una enfermedad, sino el reflejo de los cambios patológicos que ocurren en la vasculatura pulmonar.

En 1973 se celebró en Ginebra la primera reunión monográfica auspiciada por la Organización Mundial de la Salud –OMS–, elaborándose la primera clasificación de la enfermedad vascular pulmonar, que sirvió de patrón para las investigaciones de los años siguientes. El brote de hipertensión pulmonar atribuido a anorexígenos, así como los casos derivados de la ingestión de aceite de colza contaminado y la necesidad reconocida de caracterizar mejor esta enfermedad, condujeron a la creación del primer registro en el National Institute of Health –NIH–. Comenzaron entonces numerosos estudios que han permitido un avance importante en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la enfermedad, así como la investigación de nuevos fármacos que actúan a diferentes niveles del proceso fisiopatológico. Tras una segunda reunión en Evian en 1998, se celebró la tercera en Venecia en 2003. En el congreso de Venecia se estableció la clasificación utilizada hasta la actualidad (Tabla 1), así como las recomendaciones de tratamiento en función del grado de evidencia actualmente disponible. Durante el mes de febrero de 2008 tuvo lugar en DanaPoint la cuarta reunión, si bien sus conclusiones todavía no han sido publicadas de forma oficial.

La importancia de esta clasificación radica en que diferencia un primer grupo de enfermedades que comparten las mismas alteraciones estructurales en el lecho vascular pulmonar, y que a su vez se benefician de los mismos tratamientos disponibles. Por otro lado, el resto de grupos de la clasificación se corresponde con formas de hipertensión pulmonar “secundarias” a

distintas alteraciones de corazón izquierdo (grupo 2), hipoxemia (grupo 3), tromboembolismo pulmonar (grupo 4), y un quinto grupo de miscelánea. Su tratamiento, por tanto, es el de la enfermedad de base responsable de la hipertensión pulmonar.

Tabla 1: clasificación de la hipertensión pulmonar (venecia 2003)

1. Hipertensión Arterial Pulmonar

- Idiopática
- Familiar
- Asociada a conectivopatías, cardiopatías congénitas, hipertensión portal, infección VIH, fármacos y toxinas, otros
- HAP con alteración significativa venosa/capilar
- HAP persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar con enfermedad del corazón izquierdo

- Enfermedad cardiaca de la aurícula o ventrículo
- Enfermedad valvular

3. Hipertensión pulmonar con enfermedad pulmonar y/o hipoxemia

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Enfermedad pulmonar intersticial
- Trastornos del sueño, hipoventilación alveolar, exposición a elevadas altitudes
- Anomalías del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica

- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
- Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
- Embolismo pulmonar (tumor, parásitos, material extraño)

5. Miscelánea

- Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de los vasos pulmonares (adenopatías y tumores, mediastinitis fibrosante)

MODIFICACIONES PROPUESTAS (DanaPoint 2008).

Cambios en la clasificación respecto a la anterior

- La forma de HAP Familiar pasa a denominarse HAP Heredable y se registra la alteración genética si ésta es conocida (Mutación BMPR2, Mutación ALK1, Desconocida)
- Se cambia la denominación de HAP asociada a Cardiopatías Congénitas por la de HAP asociada a Cortocircuitos Sistémico-Pulmonares, y otro tipo de Cardiopatías Congénitas complejas pasan al grupo 5
- Se simplifica la clasificación de las formas tromboembólicas, pasando a tener una única denominación (independientemente de localización y origen)
- El grupo 5 (Miscelánea) pasa a denominarse “Por mecanismo desconocido o multifactorial”

¿Por qué se produce?

En la actualidad seguimos sin saber contestar a esta pregunta. La HAP comprende un grupo de entidades clínicas con sustratos patológicos diferentes y una vía final común, pero es difícil demostrar un mecanismo patogénico único. Probablemente la HAP es el resultado de una predisposición genética, factores ambientales y enfermedades adquiridas, pero ninguno de los factores implicados de forma aislada son suficientes para activar las vías patogénicas y el desarrollo de la vasculopatía pulmonar. En las formas hereditarias (familiares) se identifican mutaciones del gen BMPR2 de la familia de los receptores del TGF- pero, debido a la penetrancia incompleta y la anticipación genética, es probable que esta mutación sea necesaria pero por sí sola insuficiente para producir la expresión clínica de la enfermedad.

Inicialmente se consideró que la vasoconstricción era el mecanismo desencadenante principal, pero en la actualidad se atribuye el protagonismo a la disfunción o daño endotelial, responsable del desequilibrio del tono vascular, el incremento de la proliferación muscular, la hipertrofia, el remodelado vascular y los fenómenos de trombosis “in situ”.

Las investigaciones realizadas en los últimos 10-15 años han identificado diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de la vasculopatía responsable de la HAP. La deficiencia de prostaciclina, la alteración del monofosfato cíclico de guanosina (c-GMP) y un exceso de endotelina, potente vasoconstrictor y mitógeno de la vasculatura pulmonar, son alteraciones en tres de las vías principales que han demostrado un papel importante en el desarrollo y la progresión de la HAP.

¿Cómo se diagnostica?

Se define como HAP la presencia de una presión arterial media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo con presión capilar pulmonar normal, medida mediante cateterismo cardiaco derecho. Desde un punto de vista hemodinámico, la presión de la arteria pulmonar es directamente proporcional al flujo y la resistencia vascular del árbol pulmonar.

Manifestaciones Clínicas

El síntoma inicial más frecuente es la disnea de esfuerzo, que empeorará conforme progresa la enfermedad. El síncope o pre-síncope y el dolor torácico son también manifestaciones habituales, e indican una limitación más importante del gasto cardiaco. La presencia de astenia y edemas periféricos se relacionan con la presencia de fallo cardiaco derecho, que aparece en fases más avanzadas.

Junto a estos síntomas inespecíficos pueden existir (y se deben buscar) síntomas y signos en relación con enfermedades asociadas (conectivopatías, cardiopatías congénitas, infección VIH, etc), siendo el fenómeno de Raynaud una manifestación que aparece en alrededor del 10% de los casos, sobre todo en mujeres jóvenes, y que se ha relacionado con un peor pronóstico.

Diagnóstico de sospecha y actuación a seguir

Actualmente se recomienda identificar la HAP en una fase más precoz, cuando los pacientes están asintomáticos o con síntomas mínimos, con el propósito de iniciar el tratamiento en una fase más precoz de la enfermedad, cuando los mecanismos patogénicos presentes fueran todavía dinámicos o reversibles, lo que aumentaría el beneficio del tratamiento

La prueba a realizar en estos casos es el ecocardiograma transtorácico –ETT-. La ecocardiografía transtorácica permite hacer un cálculo aproximado de la presión pulmonar sistólica, siendo el procedimiento habitual para la detección precoz en los grupos de riesgo. Se recomienda en pacientes diagnosticados de esclerodermia, en casos de enfermedades hepáticas con hipertensión portal (obligado previo a transplante hepático). Asimismo se debe realizar un ETT en pacientes con síntomas compatibles y que pertenezcan a grupos de riesgo, como infectados por VIH, tomadores de anorexígenos, etc.

Una situación diferente es la que se deriva tras el hallazgo “casual” de “hipertensiones pulmonares moderadas”. Se denomina de esta manera a una situación cada vez más frecuente y derivada de la realización de un ETT por síntomas poco específicos: el hallazgo más o menos inesperado de cifras de presión sistólica pulmonar de 40-50 mm Hg. En estos casos se recomienda: (a) en pacientes asintomáticos repetir la exploración a los 6 meses junto con una historia clínica y una exploración física detalladas y, si se confirma el hallazgo, completar estudio diagnóstico y tratamiento como en los casos sintomáticos (b) En pacientes sintomáticos completar el estudio diagnóstico.

El diagnóstico de la HAP se basa en la realización escalonada de pruebas diagnósticas que permitan determinar su causa y estimar su severidad. Tanto en los pacientes sintomáticos como en los pacientes considerados “de riesgo” en los que se sospecha HAP después de realizar un ecocardiograma, debe completarse el estudio diagnóstico de acuerdo a las recomendaciones señaladas en el Consenso de las Sociedades de Cardiología y Neumología (SEC-SEPAR), y que van encaminadas a descartar otras causas de hipertensión pulmonar, hacer un diagnóstico de certeza de HAP y evaluar la repercusión

sión funcional y hemodinámica de la enfermedad. El cateterismo cardiaco derecho sigue siendo la prueba fundamental que nos permite confirmar definitivamente el diagnóstico, y a continuación se realizará la prueba vasodilatadora que identificará a aquellos pacientes “respondedores” al tratamiento con calcioantagonistas.

El diagnóstico hemodinámico debe ir acompañado del diagnóstico clínico de la situación funcional del paciente, lo que permite individualizar el tratamiento. Es recomendable que la confirmación del diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes se realice en unidades especializadas y familiarizadas con el manejo de los diversos recursos disponibles.

¿Cómo se trata?

Los avances en la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos de la enfermedad que se han desarrollado en los últimos años, especialmente a partir de la identificación del endotelio como regulador clave de la función vascular y la posterior identificación de sustancias de síntesis endógena que tienen un papel fundamental en la patogenia de la hipertensión pulmonar han permitido el desarrollo de fármacos que han modificado el tratamiento de la enfermedad y, más importante, han modificado radicalmente el pronóstico, transformando una enfermedad incurable con una muerte temprana (alrededor de 2 años desde el diagnóstico) a la situación actual en que puede ser tratada con buenos resultados en cuanto a supervivencia y calidad de vida.

Se distinguen dos aspectos del tratamiento: unas medidas generales para el control de las manifestaciones clínicas (diuréticos, oxigenoterapia, etc) cuando sea necesario, y el tratamiento de la propia alteración vasculopática. La anticoagulación está recomendada siempre que no exista contraindicación, así como el empleo de fármacos específicos para producir vasodilatación y modificar los cambios de remodelado vascular.

De acuerdo con los algoritmos de tratamiento, el primer paso es identificar el subgrupo de pacientes que responden al tratamiento con calcioantagonistas (“respondedores” en la prueba vasodilatadora). Para el resto de pacientes disponemos en la actualidad de 3 grupos de fármacos aprobados para su utilización: los derivados de las prostaglandinas, los

antagonistas de receptores de la endotelina (selectivos y no selectivos) y los inhibidores de la fosfodiesterasa. Estos dos últimos se administran por vía oral, por lo que son de elección en pacientes en clase funcional II y III; mientras que los pacientes en fases más avanzadas de la enfermedad necesitan la administración parenteral de prostanoides. La septostomía auricular y el trasplante se reservan para los casos que no responden o que empeoran a pesar del tratamiento farmacológico.

Una opción terapéutica atractiva, vigente y discutida en la actualidad son los tratamientos combinados. La idea es asociar diferentes fármacos con diferentes mecanismos de acción basados en el conocimiento actual de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, de forma similar al tratamiento de la hipertensión arterial sistémica, de muchas formas de cáncer o del tratamiento del dolor. Probablemente sean el futuro cercano en el tratamiento de la HAP. Pueden permitir reducir la dosis, disminuir la toxicidad y aumentar o prolongar los efectos de otros (sinergismo). También pueden incrementar interacciones medicamentosas así como la toxicidad no sospechada, son caros y en la actualidad no existen estudios concluyentes sobre eficacia y seguridad.

Mensajes clave

- Pensar en la HAP
- Detección precoz en grupos de riesgo
- Estudio diagnóstico pertinente
- Tratamiento individualizado

La recomendación de la OMS es realizar un esfuerzo especial en la detección precoz de HAP en todas las enfermedades de riesgo.

Bibliografía recomendada

1. Peacock AJ, Rubin LJ editors. Pulmonary circulation. Diseases and their treatment. 2nd Ed. London: Arnold 2004
2. Pulmonary arterial hypertension. Clinics in Chest Medicine 2007; volumen 28
3. Estándares asistenciales en hipertensión pulmonar. Documento de consenso. Revista Española de Cardiología 2008; volumen 61(2), páginas 170-84. Archivos de Bronconeumología 2008; volumen 44(2), páginas 89-99
4. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. Updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007; volumen 131, páginas 1917-1928