



Hipertensión pulmonar primaria (HPP)

Es una enfermedad poco frecuente y de causa desconocida. Su incidencia anual en la población general se estima entre uno y dos casos por un millón de habitantes y año [3]. La mayor prevalencia ocurre en la tercera y cuarta décadas de la vida (edad media al diagnóstico 36 años), aunque hasta un 9% de los casos comienzan pasada la sexta década. La distribución por razas es homogénea. Es más frecuente en el sexo femenino, tanto en la forma de presentación de los adultos como en la forma infantil.

La enfermedad se produce por afección de los vasos pulmonares de pequeño calibre (enfermedad vascular pulmonar), siendo la lesión plexiforme el hallazgo histopatológico típico, sin que sea patognomónico ni constante, ya que pueden producirse hallazgos clínicos y patológicos similares en algunos tipos de HP secundaria (hipertensión portal, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, adictos a cocaína por vía inhalatoria y en aquellos pacientes que toman fármacos anorexígenos). En la práctica clínica, una definición útil es la presencia de presión pulmonar elevada, con presión de enclavamiento pulmonar normal y ausencia de causas secundarias.

Hipertensión pulmonar primaria familiar

La incidencia en el registro del NIH fue del 6% de todos los casos de HPP [4]. Los hallazgos clínicos e histopatológicos de la forma familiar de la enfermedad son idénticos a los de la forma esporádica, aunque el diagnóstico suele hacerse a edades más tempranas en la forma familiar debido a un mayor nivel de sospecha. La forma de herencia es autosómica dominante con penetrancia incompleta, es decir, que puede saltar generaciones y simular casos esporádicos.

El curso clínico de la HP familiar, su gravedad hemodinámica y sus hallazgos histopatológicos son similares a los de los casos esporádicos.

Patogenia

La etiología de la HPP se desconoce. Su patogenia es compleja, y en ella concurren factores genéticos (que explican la susceptibilidad individual) y factores exógenos (fármacos, virus, tóxicos, etc.). En los últimos años se han producido avances importantes en el conocimiento de la patobiología de la HPP que explican los procesos moleculares que subyacen en los cambios complejos del vaso pulmonar. De forma esquemática, los aspectos más interesantes sobre los que se trabaja en la actualidad son los siguientes [2]:

1. Cambios del fenotipo de las células endoteliales y fibras musculares lisas, con proliferación celular y desbalance de sustancias vasoconstrictoras
2. Alteraciones de la regulación de la matriz proteica intercelular
3. Implicación de los fenómenos de apoptosis en los cambios vasculares
4. Alteraciones de los canales iónicos de la membrana de las fibras musculares lisas (canales de K⁺)



Clínica

Los síntomas más frecuentes se describen en la TABLA 3. En la mayoría de los casos el síntoma inicial es la disnea de esfuerzo de aparición gradual, disnea que no suele ser específica. Por ello no es raro que el diagnóstico de la HPP suela retrasarse hasta 2 años desde el inicio de los síntomas. La angina y el síncope o presíncope, particularmente con el ejercicio, indican una limitación más intensa del gasto cardíaco. Aproximadamente el 10% de los pacientes, normalmente mujeres, refieren fenómeno de Raynaud, que se asocia a un peor pronóstico [5].

La exploración física a veces sugiere la presencia de una enfermedad sistémica asociada a HP secundaria y, por tanto, descarta la HPP. Los signos de HP van a depender de la gravedad del proceso (tabla 4).

TABLA 3: Síntomas

Disnea de esfuerzo
Angina
Síncope o presíncope
Astenia
Edemas periféricos
Fenomeno de Raynaud

TABLA 4: Signos físicos

Segundo ruido reforzado en foco pulmonar
Galope ventricular derecho por cuarto tono
Frémito palpable en borde esternal izquierdo (hipertrofia ventricular derecha)
Pulso venoso con onda «a»
Pulso venoso con onda «b»
Presión venosa yugular elevada
Soplo de Graham-Steell
Signos de insuficiencia cardíaca derecha
Galope ventricular derecho por tercer tono

Diagnóstico y valoración de la hipertensión pulmonar primaria

El objetivo de las pruebas diagnósticas en los pacientes con sospecha de HPP es excluir causas secundarias y valorar la gravedad de la HP.

Determinaciones analíticas

Deben incluirse pruebas funcionales hepáticas y análisis para anticuerpos del VIH, así como serologías para intentar excluir enfermedades del tejido conectivo. Los pacientes con HPP pueden presentar títulos bajos de anticuerpos antinucleares sin que existan otros signos de afectación reumatológica.

Radiografía de tórax

Aparecen unas arterias pulmonares centrales prominentes con disminución de la vascularización periférica, junto con crecimiento de aurícula y ventrículo derechos. En el 6% de los casos la radiografía de tórax es normal.



Ecocardiografía

Descarta enfermedades congénitas, valvulares y miocárdicas, y puede proporcionar una estimación de la presión sistólica pulmonar, útil para valorar de forma no invasiva la respuesta al tratamiento. Se recomienda determinar los siguientes parámetros [2]:

1. Velocidad pico de la insuficiencia tricúspide
2. Tiempo de aceleración del flujo pulmonar
3. Período eyectivo del ventrículo derecho (VD)
4. Dimensiones y volúmenes del VD
5. Tiempo de desaceleración mesosistólica del período eyectivo del VD

Pruebas funcionales respiratorias

Descartan trastornos significativos del parénquima pulmonar o de las vías respiratorias. En la mayoría de los casos la gasometría arterial presenta una hipoxemia con hipocapnia causada por un desequilibrio de ventilación-perfusión [4]

Pruebas de esfuerzo cardiopulmonar

Revelan un patrón de función cardíaca alterada, con reducción del consumo máximo de oxígeno, elevación de la ventilación minuto, un umbral anaeróbico bajo y un pulso de oxígeno reducido. Existe buena correlación entre la distancia recorrida en el test de los 6 min caminando y el pronóstico de la HP. Es la prueba que mejor evalúa la situación funcional en la HP permitiendo realizar una monitorización no invasiva de la respuesta al tratamiento. En general, se recomienda realizar una prueba basal y posteriormente durante el seguimiento [5]

Gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar

Es normal, o presenta defectos subsegmentarios, particularmente en la enfermedad venooclusiva, en contraste con los grandes y múltiples defectos de perfusión típicos de la HP de origen tromboembólico [4] .

Arteriografía pulmonar

Es útil cuando la gammagrafía de perfusión pulmonar no es concluyente y es de obligada realización cuando existen defectos de perfusión segmentarios o subsegmentarios en la gammagrafía que sugieren enfermedad tromboembólica crónica de grandes vasos [4] .

Tomografía computarizada (TC) y resonancia nuclear magnética

La evaluación de los siguientes parámetros puede ser útil en el diagnóstico [2]:

1. Morfología del VD
2. Morfología de la aurícula derecha
3. Morfología de las arterias pulmonares
4. Función ventricular derecha

En general se recomienda realizar una TC de alta resolución cuando la capacidad pulmonar total es igual o inferior al 70% o el coeficiente de difusión es



igual o inferior al 50% para evaluar el parénquima pulmonar y descartar la presencia de enfermedad intersticial pulmonar y enfermedad venooclusiva.

Biopsia pulmonar

En general se considera que conlleva un riesgo elevado sin que exista evidencia de que aporte información clínica adicional. No se recomienda realizarla de rutina, y está justificada sólo en determinadas situaciones específicas individualizadas, como el diagnóstico de vasculitis activa [2].

Cateterismo cardíaco

Existe una alteración importante de la hemodinámica pulmonar con un aumento de la presión pulmonar hasta tres veces o más su valor normal, aumento de la presión de la aurícula derecha y un gasto cardíaco bajo. Las presiones del lado izquierdo del corazón habitualmente son normales, aunque cuando se produce una dilatación grave de las cavidades derechas pueden llegar a comprimir las cavidades izquierdas hasta un grado que limite el llenado produciendo un aumento ligero en las presiones diastólicas [4,5]. La presión de enclavamiento pulmonar es generalmente normal, incluso en la enfermedad venooclusiva, debido a la permeabilidad de las grandes venas pulmonares y a la naturaleza parcheada de la enfermedad en las venas [5]. Sin embargo, en la enfermedad venooclusiva, la determinación de la presión de enclavamiento pulmonar en varios sitios puede revelar presiones anormalmente elevadas en algunos segmentos vasculares [5].

Test agudo con vasodilatadores

Predice la respuesta a largo plazo con tratamiento vasodilatadores orales. Se recomienda realizarlo a todos los pacientes para determinar la capacidad de respuesta al tratamiento vasodilatador [2]. Los fármacos recomendados son: el epoprostenol intravenoso, el óxido nítrico inhalado y la adenosina intravenosa. Aunque no existe consenso en la definición de los pacientes que se consideran respondedores, se puede aceptar la siguiente división según los hallazgos objetivados durante el test [3,5]:

1. Respondedores: reducción de PAPm igual o superior al 20% o una disminución de la PAPm igual o superior a 10 mmHg, con aumento o mantenimiento del gasto cardíaco (GC). Suponen aproximadamente un 20% de todos los pacientes con HPP, y presentan una alta probabilidad de mejoría clínica y hemodinámica tras tratamiento vasodilatador oral, junto con una mayor supervivencia.
2. Respondedores de resistencia: reducción de las RVP superior al 20% sin reducción significativa de la PAPm (la reducción se produce a expensas de un aumento del GC). No se conoce su significado. No se benefician del tratamiento vasodilatador por vía oral.
3. No respondedores: reducción de las RVP inferior al 20% sin reducción significativa de la PAPm. No se recomienda el tratamiento vasodilatador con antagonistas del calcio por vía oral ya que no altera el curso clínico ni la supervivencia.



4. Respuesta desfavorable: descenso de la presión arterial sistémica media superior al 20% con mantenimiento o disminución del GC. El tratamiento vasodilatador está contraindicado.

Cribado de la hipertensión pulmonar

Actualmente las principales recomendaciones están dirigidas a intentar identificar la hipertensión pulmonar en una fase más precoz de la enfermedad, cuando los pacientes están asintomáticos o con mínimos síntomas, ya que tal vez de esta forma el tratamiento se iniciaría en un momento más temprano de la evolución, cuando los mecanismos patogénicos presentes son aún dinámicos o reversibles, lo que aumentaría las probabilidades de éxito [2]. Las pruebas de cribado deberían ser no invasivas, con bajo riesgo, y con una sensibilidad y especificidad elevadas.

Estas pruebas están especialmente recomendadas en aquellas subpoblaciones con un riesgo elevado de desarrollar HP. Actualmente la prueba que se recomienda es el ecocardiograma transtorácico [2].

1. Pacientes asintomáticos:

a) Esclerodermia: dada la alta prevalencia de HP se aconseja realizarlo cada año.

b) Enfermedades hepáticas/hipertensión portal: de realización obligada en todos los pacientes que vayan a ser evaluados para trasplante hepático.

c) Familiares de primer grado de paciente con HPP (en el momento del diagnóstico).

2. Pacientes con síntomas indicativos de HP que pertenecen a grupos de riesgo (VIH, anorexígenos, hepatopatía, etc.).

Evaluación de la hipertensión pulmonar moderada

Debido al extendido uso de la ecocardiografía en la evaluación de síntomas no específicamente cardiovasculares se ha producido un aumento en el número de diagnósticos de HP moderada, que se define como una presión sistólica pulmonar de 40-50 mmHg. Actualmente se han aceptado las siguientes recomendaciones para la evaluación de estos pacientes [2].

1. Pacientes asintomáticos (hallazgo casual): repetir el estudio en 6 meses junto con una historia clínica y exploración física detalladas.

2. Pacientes sintomáticos: realización de cateterismo para confirmación de los hallazgos hemodinámicos. Si los resultados en reposo no confirman los hallazgos, se recomienda hacer determinaciones hemodinámicas durante el ejercicio. Aquellos pacientes con HP moderada en reposo, o con el ejercicio, deberían ser tratados como el resto de pacientes con HP.

3. Pacientes de alto riesgo para HP: se recomienda repetir el estudio a los 6 meses, y si se confirma el hallazgo, manejo diagnóstico y terapéutico igual al de los pacientes con HP sintomática.

Tratamiento

Aunque la HPP no tiene cura, se han producido avances importantes tanto en el tratamiento médico como en el quirúrgico. Se debe limitar la actividad física y



evitar aquellos fármacos que puedan agravar la hipertensión pulmonar: descongestionantes vasoactivos, antihipertensivos cardiodepresores como los bloqueadores beta, y los AINE, ya que posiblemente empeoran la HP [4]. Es importante insistir en una contracepción efectiva en las mujeres, debido a que las sobrecargas hemodinámicas del embarazo, sobre todo del posparto inmediato, son mal toleradas [4].

Vasodilatadores

La razón para el uso de vasodilatadores se basa en la observación de que la vasoconstricción es un factor importante en la enfermedad. La respuesta al tratamiento vasodilatador en un determinado paciente es impredecible, por lo que es obligado llevar a cabo el test agudo durante el cateterismo con agentes de corta duración, antes de iniciar el tratamiento a largo plazo [2]. Los fármacos empleados para el test agudo son la prostaciclina intravenosa, la adenosina intravenosa o el óxido nítrico inhalado (fig. 1) [2,3,5].

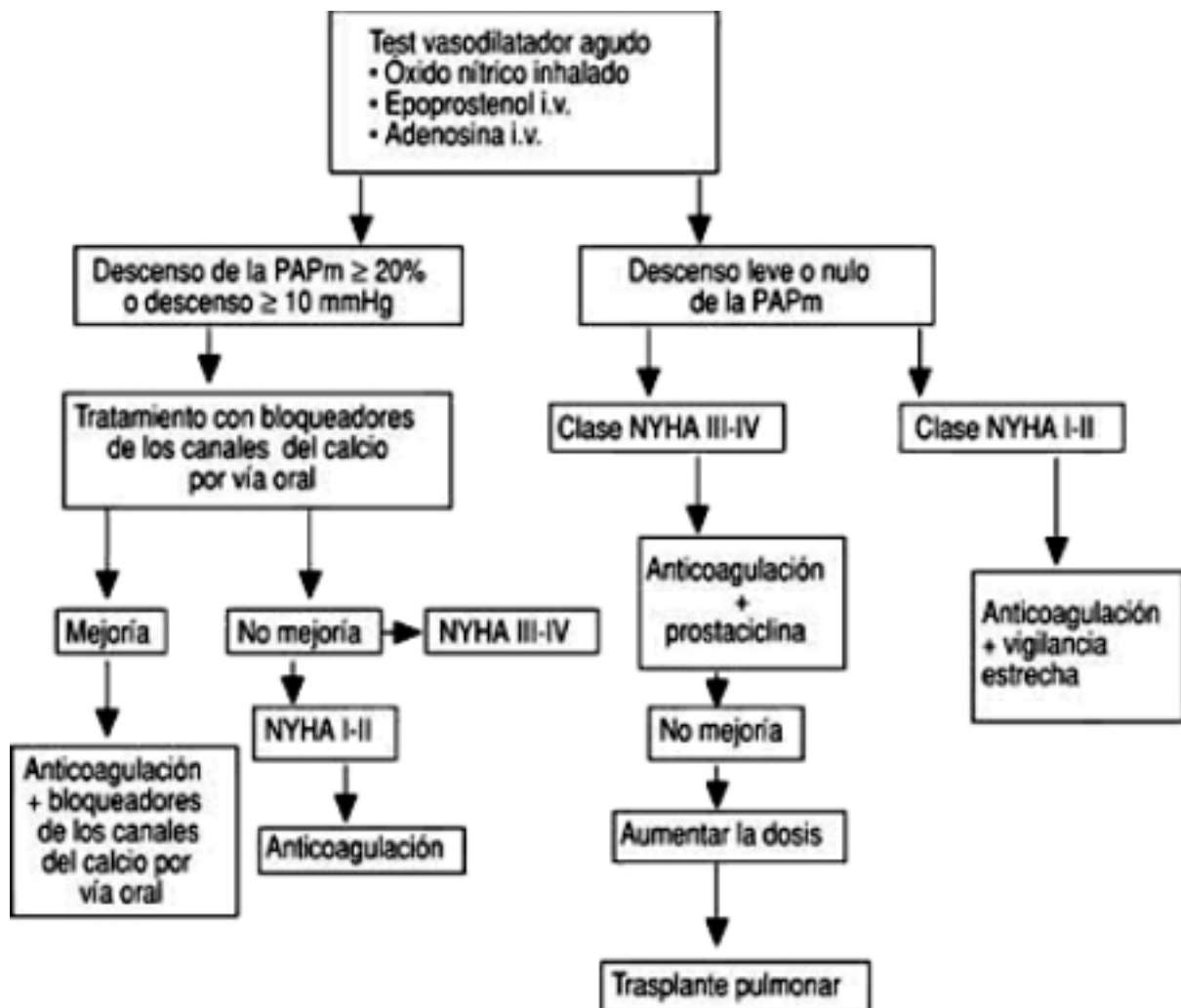


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento del paciente con hipertensión pulmonar primaria.



Bloqueadores de los canales del calcio

Sólo están recomendados en aquellos pacientes que responden al test agudo, sin que se haya demostrado su utilidad en el resto de pacientes. Los fármacos que han sido utilizados más ampliamente a largo plazo son el nifedipino y el diltiazem, que producen una mejoría sostenida en un 25 a un 30% de los pacientes². Las dosis requeridas para obtener efectos beneficiosos en la HPP son más altas que las que se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial o en la enfermedad coronaria, aunque los requerimientos y la tolerancia varían considerablemente. El uso de verapamilo no está recomendado, debido en parte a sus efectos inotrópicos negativos (tabla 5).

TABLA 5: Fármacos vasodilatadores más frecuentemente usados: vía de administración

FÁRMACO	VÍA	DOSIS
Nifedipina	Oral	30-240 mg/día
Diltiazem	Oral	190-900 mg/día
Prostaciclina	i.v.	2-24 ng/kg/min (?)(dosis óptima incierta)

Los efectos sistémicos del tratamiento a largo plazo con antagonistas del calcio incluyen hipotensión, edemas e hipoxemia. Esta última puede aparecer por tres circunstancias: un empeoramiento de la ventilación perfusión debido a aumento de la perfusión en zonas de pulmón pobremente ventiladas; hipoxemia venosa mixta debido a un deterioro del GC inducido por el tratamiento, y secundaria a shunt a través de un foramen oval permeable cuando se produce vasodilatación sistémica.

Prostaciclina

Se ha comprobado que el epoprostenol (prostaciclina, PGI₂) en perfusión intravenosa continúa la mejora en la hemodinámica y aumenta la tolerancia al ejercicio alargando la supervivencia en la HPP grave (clase funcional III-IV de la NYHA) de los pacientes que no han respondido al test vasodilatador agudo [3]. Debe ser administrado en infusión intravenosa continua, debido a su corta vida media (3-5 min) y a que es inactivado por el pH bajo del estómago. El fármaco es liberado mediante un sistema de bomba de perfusión conectada a un catéter venoso central permanente. Los efectos adversos mayores relacionados con el tratamiento se derivan principalmente del método de administración, que incluye mal funcionamiento de la bomba, infecciones en relación con el catéter y trombosis venosa. La interrupción de la perfusión de forma brusca puede ser mortal [3]. Los efectos secundarios del tratamiento farmacológico son frecuentes e incluyen dolor de mandíbula, eritema cutáneo, diarrea y artralgias. El tratamiento con epoprostenol está contraindicado en la enfermedad venooclusiva pulmonar porque puede provocar un edema pulmonar agudo al incrementar el flujo sanguíneo anterógrado. El desarrollo de tolerancia es frecuente, por lo que las dosis deben ir incrementándose de forma escalonada durante el primer año para evitar su desarrollo.

Otras propiedades del fármaco distintas a su actividad vasodilatadora, que incluyen la inhibición de la agregación plaquetaria y los efectos en el remodelado vascular, pueden ser las responsables de los beneficios a largo plazo. Puede ser usado como primera opción de tratamiento o como puente al trasplante. Existe



experiencia en grupos de pacientes con beneficios clínicos y hemodinámicos mantenidos.

Anticoagulación

Estaría indicada en todos los pacientes, ya que existe evidencia suficiente de que produce un aumento de la supervivencia en todos los grupos de pacientes con HPP, especialmente en aquellos que no responden al test vasodilatador agudo. La anticoagulación oral es la de elección [2], a dosis suficientes para mantener un INR en torno a 1,5-2.

Otras medidas de soporte

Los diuréticos son de utilidad para reducir la precarga en pacientes con fallo derecho, particularmente cuando se producen congestión hepática y ascitis, no recomendándose su uso cuando no existe insuficiencia cardíaca derecha. Los pacientes con hipoxemia, en reposo o inducida con el esfuerzo, pueden experimentar mejoría sintomática con oxígeno suplementario. Algunos recomiendan el uso de glucósidos cardíacos, como la digoxina, cuando se administran antagonistas del calcio, dirigidos a contrarrestar el efecto inotrópico negativo de los bloqueadores de los canales del calcio.

Tratamiento quirúrgico

Tanto el trasplante pulmonar uni o bilateral como el trasplante combinado corazón-pulmón se realizan para el tratamiento de la HPP; los rangos de supervivencia son similares en los dos procedimientos. La supervivencia al año tras el trasplante pulmonar en la HPP oscila de un 65 a un 70% [6]. El trasplante pulmonar debería reservarse para aquellos pacientes con HPP en clase funcional III-IV que no responden al tratamiento médico óptimo, que incluye prostaciclina, sin que exista consenso actualmente sobre cuál es el momento más adecuado para realizarlo [2]. Los rangos de mortalidad del trasplante pulmonar son significativamente más elevados entre los pacientes con HPP que para aquellos con otras indicaciones para el trasplante. La bronquiolitis obliterante, la complicación mayor a largo plazo del trasplante, también se produce con mayor frecuencia en los pacientes con HPP. No se ha descrito recurrencia de la HP tras el trasplante.

Septostomía auricular

La creación de un shunt derecha-izquierda mediante la realización de una septostomía auricular disminuye las presiones de llenado del corazón derecho en pacientes con insuficiencia cardíaca derecha grave que no responden al tratamiento médico [3]. Aunque se basa en observaciones experimentales y clínicas, y se ha realizado en cerca de 60 pacientes, debe considerarse todavía en fase de investigación, y representa una alternativa sólo en determinados pacientes. En general se considera indicado en [2]: a) síncope recurrente y/o fallo ventricular derecho a pesar de un tratamiento médico adecuado que incluye el tratamiento con prostaciclina; b) como puente al trasplante si se produce deterioro clínico a pesar del tratamiento; y c) cuando no existe otra opción terapéutica en aquellos países que no pueden disponer del tratamiento con



prostaciclina por su elevado coste. Factores que se han relacionado con un mal resultado o muerte incluyen una presión de AD superior a 20 mmHg, un índice de resistencias vasculares pulmonares superior a 55 UM [2], y una supervivencia estimada al año inferior al 40% según la fórmula desarrollada por el Instituto Nacional de la Salud de los EE.UU. [6].

Pronóstico

El pronóstico de la HPP no tratada es malo. La media de supervivencia tras el diagnóstico es de 2,5 años, aunque hay pacientes que pueden sobrevivir más tiempo, particularmente con el uso de los nuevos fármacos. Hoy día las recomendaciones se dirigen principalmente hacia un diagnóstico precoz de la enfermedad para una instauración del tratamiento en una fase más temprana de la enfermedad, hecho que se cree podría influir favorablemente en el pronóstico a largo plazo [2]. La anticoagulación casi duplica el rango de 3 años de supervivencia, y los pacientes que responden al tratamiento con antagonistas del calcio presentan una supervivencia a los 5 años del 95%. El epoprostenol aumenta la supervivencia de los pacientes que no responden a los vasodilatadores orales y se asocia a una supervivencia a los 5 años similar a la del trasplante de pulmón o incluso mejor.

Los predictores de supervivencia a largo plazo en la HPP incluyen los indicadores de gravedad de la enfermedad: datos hemodinámicos basales (PAPm, presión de AD, índice cardíaco o saturación de oxígeno de sangre venosa mixta), clase funcional, tolerancia al ejercicio (test de 6 min caminando), tratamiento anticoagulante, fenómeno de Raynaud y la respuesta a vasodilatadores [2,3,5] (tabla 6).

TABLA 6: Indicadores de mal pronóstico en la hipertensión pulmonar primaria

Clase funcional NYHA III-IV

PAPm > 85 mmHg

PADm > 20 mmHg

IC < 2 l/min/m²

Sat O₂ AP < 63%

Fenómeno de Raynaud

Distancia recorrida en el test de los 6 min

PAPm: *presión media arterial pulmonar*; PADm: *presión media arterial derecha*;

IC: *índice cardíaco*; Sat O₂ AP: *saturación de oxígeno en arteria pulmonar*.

Las causas principales de muerte son el fallo derecho progresivo (63%), la muerte súbita (7%) y la neumonía (7%) [5].

Futuro

Los nuevos enfoques terapéuticos se dirigen a identificar los mecanismos patogénicos y mejorar la terapéutica farmacológica². Entre los tratamientos actualmente en desarrollo estaría la posibilidad de nuevas vías de administración para la prostaciclina (subcutánea e inhalada), así como nuevas sustancias: inhibidores de la endotelina 1, inhibidores del tromboxano A₂ y de la angiotensina, e inhibidores de la fofodiesterasa que degrada el NO. También se



Fundación Contra la
Hipertensión Pulmonar

postula el empleo de tratamientos combinados (p. ej., prostaciclina y bloqueadores de los canales del calcio). Otras vías de investigación se dirigen a la producción de sustancias que modulan los canales de K^+ de la fibra muscular lisa (responsables de la vasoconstricción), así como al bloqueo de la angiogénesis y los factores de crecimiento celular.