

Hipertensión pulmonar

Parte I de III

Pulmonary Hypertension

Part I from III

Frank Boris Pernet Alvarado, MD*

INTRODUCCIÓN

La Hipertensión Pulmonar Arterial (HPA) hasta hace muy poco tiempo era considerada una manifestación final de algunas enfermedades y en el caso de la HPA Idiopática, una enfermedad terminal con muy pocas opciones de manejo. En los últimos años ha aumentado mucho el conocimiento de la fisiopatología y se han desarrollado nuevos tratamientos que han dado una luz de esperanza a los pacientes que sufren esta enfermedad. A pesar de esto, el diagnóstico es, generalmente, un reto clínico y los costos de los nuevos tratamientos hacen difícil su utilización en países de bajos ingresos per cápita.

En este primer artículo, revisaremos la definición, clasificación y lo más relevante de la fisiopatología.

DEFINICIÓN

Se considera HPA cuando la Presión Arterial Pulmonar Media (PAPm) = 25 mm Hg en reposo o = 30 mm Hg en ejercicio, y específicamente para HPA Idiopática, que la Presión en cuña de la Arteria Pulmonar sea = 15 mm Hg (1). Estos valores solo aplican a la medición directa con cateterismo cardíaco derecho.

ETIOLOGÍA

Hay múltiples patologías que finalmente llevan a Hipertensión Pulmonar por lo que se consideran varios los mecanismos fisiopatológicos implicados aunque el desenlace final es vasoconstricción y remodelación estructural (3). Figura 1.

Por esta razón revisaremos las diferentes teorías propuestas, desde el punto de vista fisiopatológico, para la aparición de HPA

Óxido Nítrico (ON)

El ON es un radical libre y los productos que se derivan de su oxidación, (nitrito y nitrato) en grandes cantidades, tienen efectos tóxicos. Es producido por la oxidación de la L-arginina, reacción que es catalizada por la enzima Óxido Nítrico Sintetasa (ONS) la cual existe en tres isoformas: ONS neuronal (nONS), ONS inducible (iONS) y la ONS endotelial (eONS). Los efectos titulares del ON dependen de la concentración. En altas concentraciones reacciona rápidamente con el oxígeno y con iones súper óxido formando sustancias citotóxicas y altamente reactivas, como el peroxinitrito. En concentraciones bajas tiene un papel regulador a través de la activación de la Guanilato Ciclasa Soluble que aumenta los niveles de GMPc en las células blanco. En el músculo liso vascular, el GMPc produce disminución del tono vascular mediante la reducción de la concentración de calcio intracelular y por regulación hacia abajo del aparato contráctil. Estas acciones son mediadas principalmente por la proteinquinasa dependiente de GMPc tipo I (3). Aún no se ha elucidado su papel exacto en la regulación del tono vascular, los estudios con inhibidores de la ONS han mostrado resultados contradictorios, y no parecen inducir vasoconstricción pulmonar. Es posible que estos hallazgos se deban a que la mayoría de estudios experimentales en animales, utilizan preparaciones con arterias de gran calibre, que son las que menos contribuyen, *in vivo*, a la resistencia vascular pulmonar. Los estudios en humanos utilizando el inhibidor de la ONS, L-NMMA, solo lograban HPA a dosis excesivamente altas, con dosis 10 veces menores ya se presentaba hipertensión arterial sistémica, sin ningún efecto en la vasculatura pulmonar (4). Otro punto interesante es que la expresión de la eONS es nula en vasos pulmonares

*Frank Boris Pernet Alvarado. Internista – Neumólogo. Especialista del servicio de neumología Hospital Militar Central.
Correspondencia: fpernett@cable.net.co

Tabla 1. Clasificación Clínica de la Hipertensión Pulmonar – Venecia 2003

<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensión Pulmonar Arterial (HPA) <ol style="list-style-type: none"> 1.1. Idiopática (HPAI) 1.2. Familiar (HPAF) 1.3. Asociado con: (HPAA) <ol style="list-style-type: none"> 1.3.1. Enfermedad del Tejido Conectivo (ETC) 1.3.2. Cortocircuitos sistémico pulmonares congénitos 1.3.3. Hipertensión Portal 1.3.4. Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) 1.3.5. Drogas y Toxinas 1.3.6. Otros (Trastorno de depósito de glicógeno, Enfermedad de Gaucher, Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, enfermedades del tiroides, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía) 1.4. Asociadas con compromiso capilar o venoso significativo <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1. Enfermedad Pulmonar Veno-Oclusiva (EPVO) 1.4.2. Hemangiomas Capilar Pulmonar (HCP) 1.5. Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido
<ol style="list-style-type: none"> 2. Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedades Cardíacas Izquierdas <ol style="list-style-type: none"> 2.1. Enfermedad Ventricular o Auricular Izquierda 2.2. Enfermedad Valvular Izquierda
<ol style="list-style-type: none"> 3. Hipertensión Pulmonar Asociada a Enfermedades Pulmonares Respiratorias y/o Hipoxia <ol style="list-style-type: none"> 3.1. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) 3.2. Enfermedad Pulmonar Intersticial 3.3. Desórdenes Respiratorios del Sueño 3.4. Desórdenes de Hipoventilación Alveolar 3.5. Exposición Crónica a Grandes Altitudes 3.6. Anormalidades del desarrollo
<ol style="list-style-type: none"> 4. Hipertensión Pulmonar asociada a enfermedad tromboótica y/o embólica crónica <ol style="list-style-type: none"> 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares dístales 4.3. Embolismo Pulmonar no tromboembólico (tumoral, parasitario, materiales extraños)
<ol style="list-style-type: none"> 5. Misceláneas <p>Sarcoidosis, Histiocitosis X, Linfangioleiomiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumores, mediastinitis fibrosante)</p>

Modificada de Simonneau, G., et al., Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol, 2004 (2)

pequeños, y se encuentra en grandes cantidades en vasos pulmonares grandes y solo en < 25% de los vasos de mediano calibre (5). Algunos estudios adicionalmente han demostrado la producción de ON en los senos paranasales y este llegaría a la vía aérea con la inhalación (6).

Sin embargo, estudios más recientes han demostrado disminución en la producción endógena de ON en pacientes con HPA Idiopática (7), que puede de-

berse a una disminución de la producción basal de ON dependiente de ONS o por aumento del metabolismo del ON en estos pacientes. Otra explicación para la reducción de la producción endógena de ON es el estrés oxidativo. Estudios experimentales en corderos han demostrado que la infusión intratraqueal de Super óxido Dismutasa (SOD) disminuye la resistencia vascular pulmonar en modelos de animales con síndrome de dificultad respiratoria (8).

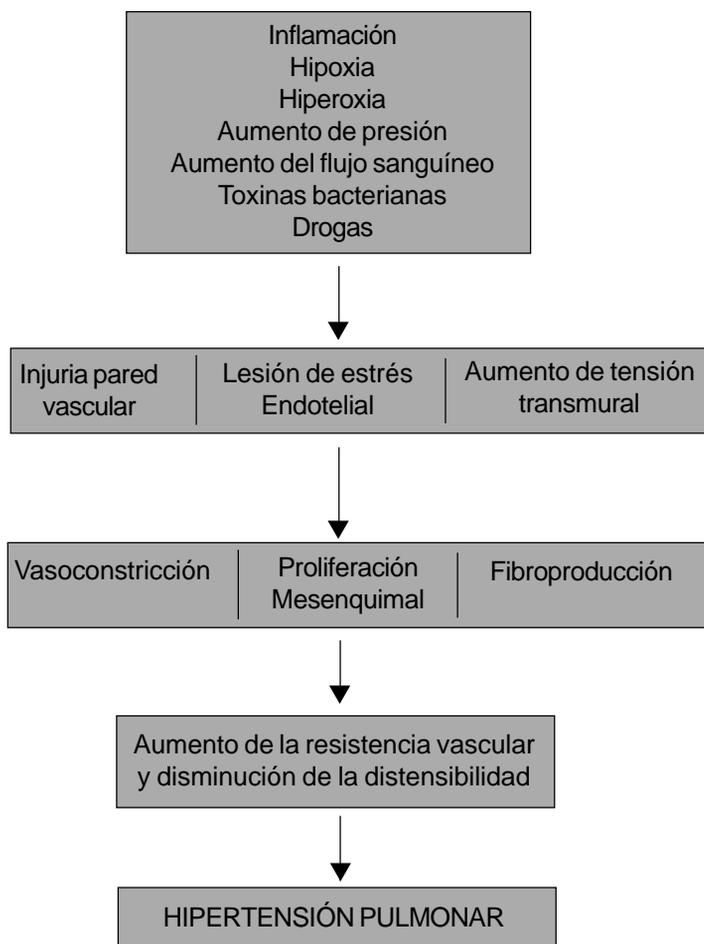


Figura 1. Cascada de eventos que conducen a hipertensión pulmonar.

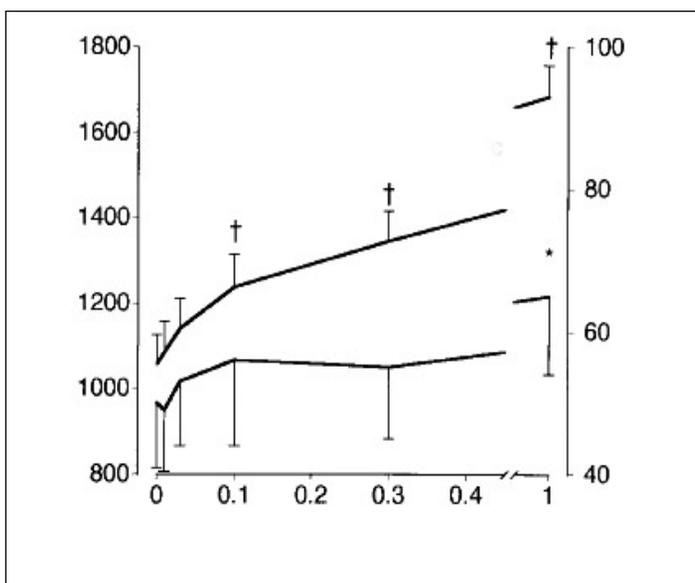


Figura 2. N^o-Monometil-L-Arginina (L-NMMA) induce vasoconstricción pulmonar en humanos sanos solo a grandes dosis, mientras que dosis menores son suficientes para producir HTA sistémica. * p < 0.05. † p < 0.01. Datos de referencia (4).

El segundo mensajero del ON, el GMP cíclico (cGMP) es inactivado por las fosfodiesterasas. Las isoenzimas 1, 3, 4 y 5 se expresan de manera variable en la vasculatura pulmonar y tienen diferentes acciones, de ahí que los diferentes inhibidores de fosfodiesterasas que existen tienen un perfil hemodinámico diferente (9). Un reporte reciente también sugiere una disminución de la caveolina en las lesiones plexiformes, que estaría en relación con sus características proliferativas (10). Esto resume las generalidades de la fisiopatología de la HPA (Figura 3), pero teniendo en cuenta las diversas causas vamos a revisar, brevemente, las características específicas de algunas causas de HPA.

CLASIFICACIÓN

Uno de los grandes cambios ocurrió en 1998 en la segunda conferencia mundial en HPA de 1998 en Evian, Francia, donde se modificó la clasificación previa de 1973. Esta clasificación trató de agrupar las diferentes formas de HPA según sus características clínicas y fisiopatológicas. Posteriormente en el 2003 en Venecia, durante la tercera conferencia mundial en HPA se cambió el término de HPA primaria por HPA Idiopática y se realizaron unos cambios menores a la estructura de la clasificación de Evian (2). Tabla 1.

HPAI e HPAF

Los principales hallazgos que diferencian estas dos patologías de las otras causas son:

- 1) Las células endoteliales que conforman las lesiones plexiformes son monoclonales, mientras que en otras formas de HPA son policlonales (11).
- 2) Las mutaciones heterocigotas en el gen del receptor de la proteína morfogénica del hueso tipo II (BMPR2, por sus siglas en inglés) se encuentran en el 50% de los casos de HPAF y en 10-25% de los pacientes con HPAI (12).
- 3) El factor de crecimiento de Fibroblastos básico (bFGF, por sus siglas en inglés) se encuentra aumentado de manera significativa en los pacientes con HPAI, comparados con los pacientes de HPAA a enfermedades del tejido conectivo o cardiopatías congénitas (13).
- 4) Niveles más elevados de anticuerpos contra células endoteliales con un perfil similar al de los pacientes con esclerosis sistémica (14).

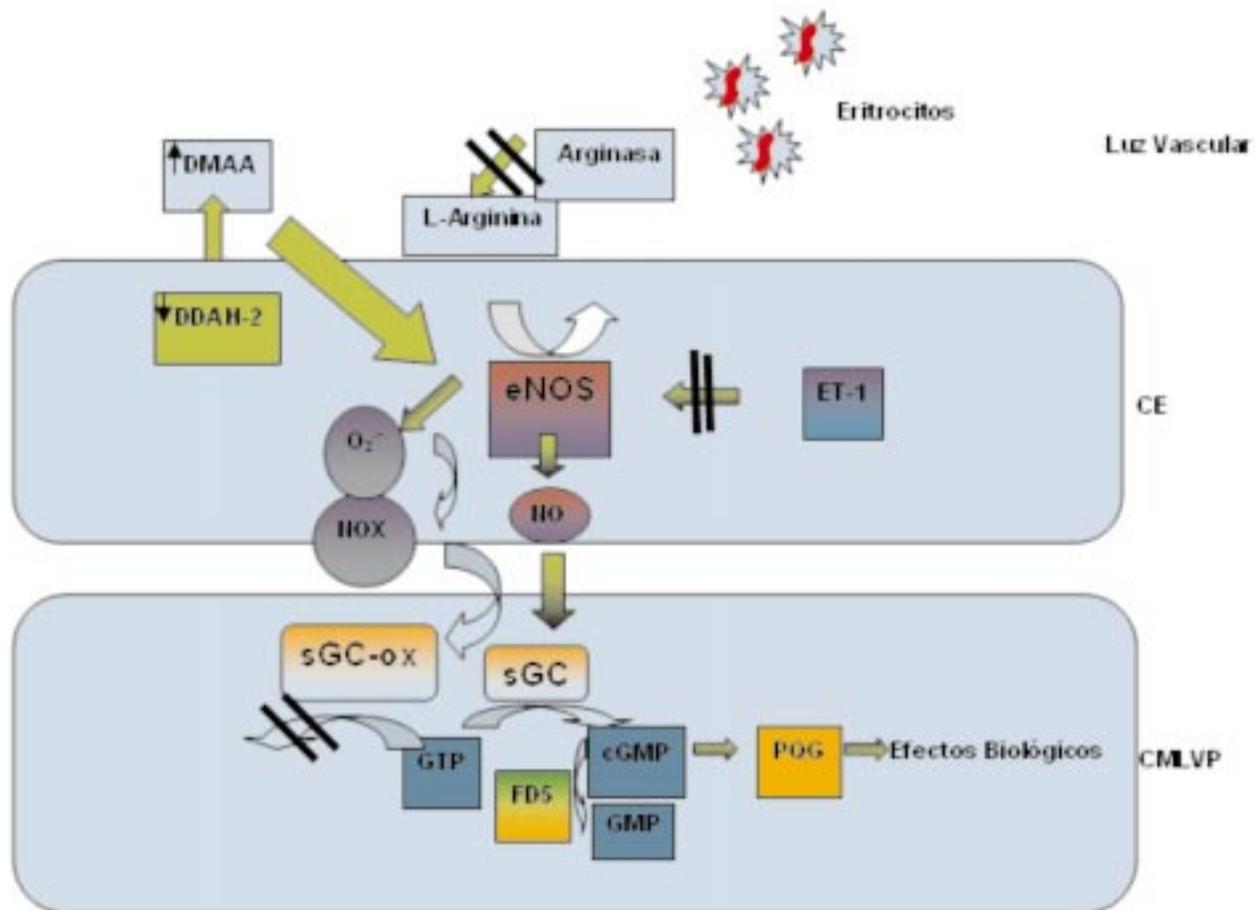


Figura 3. Alteraciones de la vía óxido nítrico (ON)-Guanosin Monofosfato cíclico (cGMP) en hipertensión pulmonar. Bajo condiciones fisiológicas Normales, la óxido nítrico sintetasa endotelial (eONS) cliva el ON del aminoácido L-arginina. El ON entra a las células de músculo liso de la vasculatura pulmonar donde activa la guanilato ciclasa soluble (sGC), que resulta en la formación de cGMP, que ejerce sus efectos biológicos principalmente por activación de la Fosfoquinasa G (PQG). El cGMP es desactivado por la Fosfodiesterasa 5 (FD5). Este sistema homeostático puede ser alterado en varios puntos en los pacientes con hipertensión pulmonar. Las concentraciones plasmáticas de L-arginina, el sustrato de la ONS, pueden reducirse por la actividad aumentada de la arginasa, especialmente en condiciones asociadas con hemólisis crónica. La actividad reducida de la enzima dimetilarginina dimetilaminohidrolasa (DDAH-2) resulta en un incremento plasmático de la dimetilarginina asimétrica (DMAA), que es un inhibidor endógeno de la ONS. Además, en la presencia de concentraciones elevadas de DMAA, la eONS puede producir radicales de oxígeno (O_2^-), que llevan a una inactivación del ON (ONX) y a disfunción endotelial. La actividad de la eONS puede ser reducida por la endotelina-1 (ET-1). El estrés oxidativo puede desactivar la sGC porque la forma oxidada de la enzima (sGC-ox) no es capaz de formar cGMP. CE = célula endotelial; CMLVP = célula muscular lisa de la vasculatura pulmonar. Modificado de referencia [9]

Infección por virus de la inmunodeficiencia humana

Hasta el momento los estudios *in vivo* e *in vitro* no han podido demostrar la presencia del virus en las células del endotelio vascular pulmonar, tampoco se ha encontrado DNA o antígeno p24 en el endotelio de pacientes con infección e HPA. Por lo que se considera que la causa debe ser indirecta. Hay evidencia que las proteínas gp 120 del virus, inducen secreción de la endotelina 1 (15). También hay evidencia indirecta que la Terapia Antiretroviral Altamente Activa mejora la

sobrevida y el compromiso hemodinámico de estos pacientes (16). Adicionalmente existe controversia, con respecto a la coinfección por el Virus del Herpes Humano 8, el cual tiene un gran tropismo por la vasculatura, pues existe evidencia serológica del virus en pacientes sin infección por VIH y con HPAI (17, 18).

Anemia de células falciformes

Probablemente la hemólisis sea la causante de las alteraciones del endotelio vascular. Hasta el momento existen dos mecanismos posibles para explicar la HPA

en estos pacientes. El primero se debe a la liberación de la arginasa de los glóbulos rojos en el plasma, disminuyendo la síntesis de ON; y esta misma hemólisis aumenta los niveles de hemoglobina plasmática libre que captura el ON endotelial. La hemólisis tiene un efecto protrombótico adicional al activar las plaquetas, lo cual lleva a producir microtrombosis, que asociadas a la vasoconstricción producen remodelación vascular y proliferación del músculo liso y de la íntima (19).

ASOCIADA A HIPOXIA

El porque algunos individuos desarrollan hipertensión pulmonar asociada a hipoxia y otros no, es todavía una duda difícil de resolver. Y en el camino para resolver esta duda debemos mirar los estudios de fisiología aplicada en especies de animales diferentes a los humanos. Lo primero que se conoció es que la respuesta de la vasculatura pulmonar a la hipoxia es diferente entre especies. Y se debe recordar que la hipertensión pulmonar aguda asociada a la hipoxia, no se traduce necesariamente en HPA crónica. En los animales nativos de grandes altitudes se encuentra menor concentración de Factor de Crecimiento Transformante $\beta 1$ (TGF $\beta 1$, por sus siglas en inglés) el cual tiene un papel importante en la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, que es un paso crucial en la remodelación vascular (20). La hipoxia también parece inducir aumento de leucocitos y mediadores inflamatorios que influyen en la remodelación vascular (21). La vasoconstricción pulmonar hipóxica, que es mediada por especies de oxígeno reactivo en la cadena de transferencia de electrones mitocondrial, y por canales de potasio, es un mecanismo fisiológico, pero en ciertas ocasiones, su respuesta exagerada puede llevar a HPA crónica (22)

BIBLIOGRAFÍA

- Rubin, L.J., Executive Summary: Diagnosis and Management of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*, 2004; 126(1_suppl): p. 4S-6.
- Simonneau, G., et al., Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2004;43(12 Suppl S): p. 5S-12S.
- Hampel, V. and J. Herget, Role of Nitric Oxide in the Pathogenesis of Chronic Pulmonary Hypertension. *Physiol. Rev.*, 2000;80(4):1337-1372.
- Stamler, J.S., et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation*, 1994; 89(5):2035-40.
- Xue, C., et al. Distribution of ONS in normoxic vs. hypoxic rat lung: upregulation of ONS by chronic hypoxia. *Am J Physiol*, 1994; 267(6): L667-78.
- Menzel, L., et al. Temporal nitric oxide dynamics in the paranasal sinuses during humming. *J Appl Physiol*, 2005; 98(6): 2064-71.
- Demoncheaux, E.A.G., et al. Decreased Whole Body Endogenous Nitric Oxide Production in Patients with Primary Pulmonary Hypertension. *Journal of Vascular Research*, 2005; 42(2):133-136.
- Kinsella, J.P., et al. Superoxide Dismutase Improves Gas Exchange and Pulmonary Hemodynamics in Premature Lambs 10.1164/rccm.200501-146OC. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005;172(6): 745-749.
- Hoepfer, M.M. and L.J. Rubin, Update in Pulmonary Hypertension 2005 10.1164/rccm.2512003. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006;173(5): 499-505.
- Achcar, R.O.D., et al. Loss of Caveolin and Heme Oxygenase Expression in Severe Pulmonary Hypertension 10.1378/chest.129.3.696. *Chest*, 2006;129(3):696-705.
- Rudarakanchana, N., R.C. Trembath, and N.W. Morrell, New insights into the pathogenesis and treatment of primary pulmonary hypertension. *Thorax*, 2001;56(11):888-890.
- Elliott, C.G. Genetics of pulmonary arterial hypertension: current and future implications. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005. 26(4): 365-71.
- Benisty, J.I., et al. Elevated Basic Fibroblast Growth Factor Levels in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 2004; 126(4): 1255-1261.
- Tamby, M.C., et al. Anti-endothelial cell antibodies in idiopathic and systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax*, 2005; 60(9): 765-772.
- Kanmogne, G.D. Noninfectious pulmonary complications of HIV/AIDS. *Curr Opin Pulm Med*, 2005;11(3): 208-12.
- Zuber, J.P., et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2004; 38(8):1178-85.
- Cool, C.D., et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2003;349(12):1113-22.
- Montani, D., et al. Human herpes virus 8 in HIV and non-HIV infected patients with pulmonary arterial hypertension in France. *Aids*, 2005;19(11):1239-40.
- Castro, O. and M.T. Gladwin, Pulmonary hypertension in sickle cell disease: mechanisms, diagnosis, and management. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2005;19(5): 881-96, vii.
- Rhodes, J. Comparative physiology of hypoxic pulmonary hypertension: historical clues from brisket disease. *J Appl Physiol*, 2005; 98(3):1092-1100.
- Stenmark, K.R., et al. Hypoxia, leukocytes, and the pulmonary circulation. *J Appl Physiol*, 2005;98(2):715-721.
- Moudgil, R., E.D. Michelakis, and S.L. Archer, Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*, 2005;98(1):390-403.