

## Hipertensión pulmonar primaria

A. Moreno Galdó

Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 2]: 36-43)

### INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar primaria (HPP) es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 1-2 casos por millón de habitantes y año, que afecta el lado arterial de la circulación pulmonar. Debido a las características poco específicas de los síntomas es frecuente que el diagnóstico se retrase hasta 18 meses. Una vez diagnosticada, la mediana de la supervivencia era de 2,8 años, antes de la aparición de nuevos tratamientos médicos y quirúrgicos. Es más frecuente en mujeres (1,7:1), y la edad media en el momento del diagnóstico se sitúa en la década de los 30 años<sup>1-3</sup>.

La HPP no se produce únicamente por vasoconstricción de las arterias pulmonares, sino que se asocia a unos cambios histológicos bien definidos, que también aparecen en la hipertensión pulmonar asociada a otros procesos como las enfermedades del tejido conjuntivo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y el empleo de algunos fármacos anorexígenos. Los nuevos conocimientos sobre esta enfermedad se recogen en una reunión de expertos patrocinada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998, en la que se ha establecido una nueva clasificación de la hipertensión pulmonar (tabla 1)<sup>4</sup>.

Para el diagnóstico generalmente se utilizan los criterios del Registro del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos: presión media en arteria pulmonar en reposo superior a 25 mmHg en ausencia de alguna causa secundaria de las recogidas en la tabla 1. En la reunión de expertos de la OMS se definió la hipertensión pulmonar como una presión sistólica en arteria pulmonar superior a 40 mmHg.

En la última década se ha producido un cambio importante en las expectativas de supervivencia de esta enfermedad, debido por una parte a la mejora de las técnicas diagnósticas que permiten un diagnóstico más precoz y, por otra, la aparición de nuevos tratamientos, fundamentalmente la prostaciclina y sus análogos.

### GENÉTICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR PRIMARIA

Una proporción de pacientes (entre el 6 y el 10% de los casos) tienen una historia familiar de hipertensión pulmo-

nar. La hipertensión pulmonar familiar se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia incompleta. El síndrome puede saltar alguna generación, y el hecho de tener el gen implica una probabilidad de 10-20% de presentar la enfermedad. También existe un fenómeno de anticipación génica, de forma que se puede presentar a edades más precoces en generaciones sucesivas.

Esto hace que esté indicado el estudio de los familiares de primer grado por ecocardiografía en el momento del diagnóstico del caso índice y en cualquier momento posteriormente si desarrollan síntomas compatibles con la hipertensión pulmonar.

El análisis de los genes de una región del cromosoma 2q33 (el *locus PPH1*) ha permitido la identificación de varias mutaciones en el gen *BMPR2* en pacientes con HPP. Este gen codifica el receptor morfogenético óseo tipo 2 (*BMPR-II*), un miembro de la superfamilia del factor beta de transformación del crecimiento (*TGF-β*). Se han descrito mutaciones de este gen en hasta el 60% de los pacientes con hipertensión pulmonar familiar y en el 25% de los casos esporádicos<sup>5-8</sup>.

Se han descrito también algunas personas sin signos de hipertensión pulmonar que presentan esta mutación. Esto junto al hecho de que la enfermedad a veces no se manifieste hasta los 30-40 años hace, pensar que pueda haber una segunda lesión que haga que el fenotipo se manifieste.

### PATOGENIA

La patogenia de la HPP es desconocida. Se trataría de una enfermedad de personas con una predisposición genética que responderían de forma adversa a una variedad de estímulos que desencadenarían una cascada de sucesos que conduciría al desarrollo de la enfermedad vascular pulmonar.

Las células endoteliales forman la íntima de las arterias pulmonares. El endotelio produce sustancias vasoconstrictoras (tromboxano y endotelina 1) y vasodilatadoras (prostaciclina y óxido nítrico [NO]). Es posible que estas sustancias vasoactivas sean responsables del remodelamiento celular de forma que la HPP pueda considerarse como consecuencia de un desequilibrio entre las sustancias va-

soconstrictoras que, además, actuarían como factores de crecimiento estimulando el remodelamiento de los vasos y las sustancias vasodilatadoras que actuarían como antifactores de crecimiento. Hay evidencias de un aumento de la expresión de endotelina 1 en los pacientes con hipertensión pulmonar y de un descenso de la concentración de NO exhalado y de la expresión de la NO sintetasa.

Algunos datos también sugieren que pueda existir una alteración de los canales de potasio en las células musculares lisas. Se produciría un cambio en el potencial de acción de la membrana con aumento de la concentración de calcio libre intracelular y aumento del tono vascular.

La HPP no recidiva en el pulmón trasplantado lo que sugiere que es una enfermedad intrínseca de la circulación pulmonar y no sólo la reacción a un producto anormal o excesivo circulante.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

La HPP se caracteriza por cambios en los tres tipos celulares de las arterias pulmonares: engrosamiento y fibrosis de la íntima, hipertrofia de las células musculares lisas de la media con aumento de grosor de las arterias musculares y extensión de la muscularización a áreas previamente no musculares. En la adventicia hay aumento de la matrix proteica, probablemente debido en parte a la proliferación de fibroblastos. Además se puede observar trombosis *in situ*.

Se distinguen tres tipos histológicos<sup>2</sup>:

1. Forma plexogénica (30-60% de los casos): la lesión plexogénica consiste en una dilatación aneurismática de una rama arterial distal a una arteria obstruida. La dilatación está llena de una red de microcanales recubiertos por endotelio.

2. Forma trombótica (40-50%): además de una histología similar, hay presencia de múltiples trombos. Estos trombos pueden ser secundarios al daño endotelial y dan una apariencia parcheada cuando se realiza una gammagrafía de perfusión.

3. Forma venooclusiva (<10%): es una entidad separada, con proliferación de la íntima de las venas pulmonares en lugar de las arterias. Aunque muy rara, es muy importante diferenciarla, porque en estos casos el tratamiento con vasodilatadores intravenosos como la prostaciclina puede ocasionar el fallecimiento del paciente.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Los síntomas de la hipertensión pulmonar son inespecíficos e incluyen disnea de esfuerzo sin otra causa aparente y cansancio fácil. La presencia de dolor torácico con el esfuerzo, síncope y edemas son indicativos de una hipertensión pulmonar más grave, e insuficiencia ventricular derecha.

La disnea se debe a la alteración del aporte de oxígeno durante el ejercicio, como resultado de la imposibilidad de aumentar el gasto cardíaco. El dolor torácico se produce

TABLA 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud

<b>1. Hipertensión pulmonar arterial</b>
1.1 Hipertensión pulmonar primaria
a) Esporádica
b) Familiar
1.2 Relacionada con:
a) Enfermedades del tejido conjuntivo
b) Cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos
c) Hipertensión portal
d) Infección por virus de la inmunodeficiencia humana
e) Fármacos-toxinas
f) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
g) Otros
<b>2. Hipertensión pulmonar venosa</b>
2.1 Afectación cardíaca auricular o ventricular izquierda
2.2 Afectación cardíaca valvular izquierda
2.3 Compresión extrínseca de las venas pulmonares centrales
a) Mediastinitis fibrosante
b) Adenopatías-tumores
2.4 Enfermedad pulmonar venooclusiva
2.5 Otros
<b>3. Hipertensión pulmonar asociada a trastornos del aparato respiratorio y/o hipoxemia</b>
3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
3.2 Enfermedad pulmonar intersticial
3.3 Trastornos del sueño
3.4 Enfermedades con hipoventilación alveolar
3.5 Exposición crónica a alta altitud
3.6 Enfermedad pulmonar neonatal
3.7 Displasia alveolar-capilar
3.8 Otros
<b>4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad crónica trombótica y/o embólica</b>
4.1 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares principales
4.2 Obstrucción distal de las arterias pulmonares
a) Embolismo pulmonar (trombos, tumores, huevos o parásitos, material extraño)
b) Trombosis <i>in situ</i>
c) Enfermedad de células falciformes
<b>5. Hipertensión pulmonar debida a procesos que afectan directamente la vasculatura pulmonar</b>
5.1 Inflamatorios
a) Esquistosomiasis
b) Sarcoidosis
c) Otros
5.2 Hemangiomatosis capilar pulmonar

Tomada de Rich<sup>4</sup>.

por la isquemia del ventrículo derecho al alterarse el flujo sanguíneo coronario debido al aumento de masa ventricular derecha y a las presiones sistólicas y diastólicas elevadas. El síncope indica una mayor restricción del gasto cardíaco que conduce a una disminución del flujo sanguíneo cerebral y puede desencadenarse por la vasodilatación periférica durante el ejercicio.

TABLA 2. Valoración funcional de la hipertensión pulmonar

<p><b>Clase I</b> Sin limitación de la actividad física</p> <p><b>Clase II</b> Ligera limitación de la actividad física Cómodos en reposo La actividad física normal produce: disnea, cansancio, dolor torácico o casi síncope</p> <p><b>Clase III</b> Limitación marcada de la actividad física Cómodos en reposo Actividad física inferior a lo normal produce: disnea, cansancio, dolor torácico o casi síncope</p> <p><b>Clase IV</b> Incapaces de realizar cualquier actividad sin presentar síntomas Síntomas de insuficiencia cardíaca derecha Pueden tener disnea y/o cansancio incluso en reposo El malestar aumenta con cualquier actividad física</p>
--

Tomada de Rich<sup>4</sup>.

A la exploración se puede apreciar un segundo ruido fuerte, un soplo de insuficiencia pulmonar, y signos de insuficiencia cardíaca derecha.

La tabla 2 recoge la clasificación funcional de los pacientes según su sintomatología (New York Heart Association modificada por la OMS)<sup>4</sup>.

**PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO**

La evaluación diagnóstica de la HPP y su diagnóstico diferencial<sup>1-2</sup> se resumen en la figura 1.

Las exploraciones más importantes se analizan a continuación:

**Radiografía de tórax**

Cardiomegalia, aumento del tronco de la arteria pulmonar, disminución de la vasculatura pulmonar periférica. En la enfermedad venooclusiva la radiografía de tórax se caracteriza por presencia de congestión venosa.

**Electrocardiograma**

Hipertrofia ventricular y auricular derecha, desviación del eje a la derecha.

**Ecocardiografía transtorácica**

Es la exploración no invasiva más útil. Puede demostrar la presencia de:

1. Hipertensión pulmonar: a través de la velocidad del jet de la insuficiencia tricuspídea y la disminución de la relación del tiempo de aceleración con el tiempo de eyección en el tracto de salida pulmonar. El aumento de la presión sistólica estimada por encima de 40 mmHg indica la necesidad de seguimiento y de otras investigaciones.
2. Sobrecarga de ventrículo derecho: hipertrofia o aumento en el tamaño de ventrículo derecho, movimiento paradójico del tabique interventricular e insuficiencia tricuspídea.

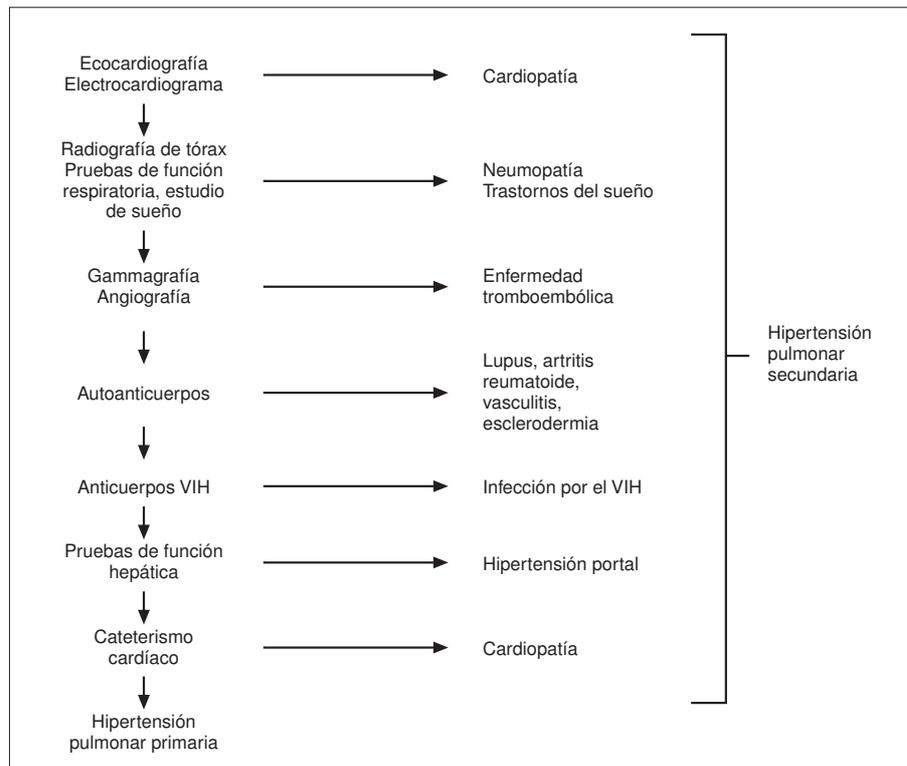


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la hipertensión pulmonar. Tomada de Gaine y Rubin<sup>2</sup>.

3. Diagnósticos subyacentes: coágulos, cortocircuitos, enfermedad ventricular izquierda.

Uno de los inconvenientes de la ecocardiografía es que se realiza en reposo, y es necesario que esté obstruido al menos el 70 % de la circulación pulmonar para que aumente la presión pulmonar en reposo.

### Pruebas de función pulmonar

La espirometría y los volúmenes pulmonares son normales en estos pacientes. La transferencia de monóxido de carbono, está disminuida debido a la reducción del volumen sanguíneo capilar pulmonar.

### Prueba de caminar 6 minutos

La prueba de caminar 6 min valorando la distancia recorrida y la saturación de hemoglobina permite valorar la presencia de desaturación con un esfuerzo no muy intenso y es muy útil para el seguimiento de la respuesta al tratamiento. Los resultados de esta prueba se correlacionan con la hemodinámica pulmonar y la supervivencia a largo plazo<sup>9</sup>.

### Prueba de ejercicio cardiopulmonar

Los pacientes con una capacidad de ejercicio superior al 75 % son aquellos que es más probable que respondan al tratamiento vasodilatador.

### Gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión

La gammagrafía de ventilación es normal. La gammagrafía de perfusión puede mostrar defectos parcheados de perfusión debido a la oclusión vascular en las formas trombotica y venooclusiva, mientras que es relativamente normal en la plexogénica.

### Tomografía computarizada pulmonar

Los cortes de alta resolución ayudan a descartar enfermedad pulmonar parenquimatosa subyacente y mediante la técnica helicoidal con contraste se observa la presencia de grandes arterias pulmonares y se puede descartar la presencia de coágulos intravasculares en las arterias pulmonares principales.

### Cateterismo cardíaco derecho

Es necesario para la valoración definitiva de la enfermedad y la elección del tratamiento más adecuado. Debe ser realizado únicamente en centros experimentados en el estudio y tratamiento de la hipertensión pulmonar.

Los procedimientos a realizar incluyen la medición de presiones y gasto cardíaco, la exclusión de cortocircuitos, la valoración de la respuesta vasodilatadora y, en casos seleccionados en los que exista duda acerca de la presencia de tromboembolismo, la angiografía pulmonar, procedimiento que tiene un riesgo elevado en estos pacientes.

Para la realización de la prueba vasodilatadora los fármacos más usados son el NO inhalado y la prostaciclina intravenosa, que tienen la ventaja de su corta duración de acción de forma que se pueden revertir rápidamente sus efectos si se deteriora la situación del paciente. El NO tiene además la ventaja de la ausencia de efectos sistémicos.

En la prueba con prostaciclina se utilizan dosis progresivas del fármaco desde 2 a 12 ng/kg/min o más, mientras que en adultos la probabilidad de una prueba vasodilatadora positiva es menor al 25-30 %, en niños más del 40 % son respondedores<sup>10</sup>.

Los niños toleran dosis más altas de prostaciclina que los adultos y la probabilidad de una respuesta positiva es mayor cuanto menor es la edad.

Una prueba vasodilatadora positiva se define por un descenso mayor o igual al 20 % de la presión media de la arteria pulmonar, sin cambios o aumento en el índice cardíaco, y sin cambios o descenso en el cociente resistencia vascular pulmonar-resistencia vascular sistémica.

### TRATAMIENTO

El tratamiento de la HPP es un tratamiento para toda la vida. Se basa en el empleo de anticoagulantes y vasodilatadores, existiendo además otras posibilidades médicas y quirúrgicas.

### MEDIDAS GENERALES DE SOPORTE

Los diuréticos se utilizan con frecuencia para disminuir el edema en los pacientes con fallo derecho.

Los pacientes con hipoxemia en reposo o con el esfuerzo deben recibir oxígeno suplementario.

Se ha demostrado que el empleo de digoxina mejora el gasto cardíaco y produce una disminución de las aminas simpaticomiméticas en los pacientes con HPP. Por lo tanto, estará indicada en los pacientes que muestren signos de fallo derecho. Los bloqueadores  $\beta$  y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pueden producir un deterioro de los pacientes y no deben utilizarse.

### ANTICOAGULANTES

Los pacientes con hipertensión pulmonar tienen un riesgo aumentado de trombosis y tromboembolismo debido al enteltecimiento de la circulación pulmonar, la dilatación de las cámaras cardíacas derechas, la estasis venosa y la vida sedentaria.

El tratamiento a largo plazo con anticoagulantes mejora el pronóstico de los pacientes con HPP, aun cuando éstos no respondan a los vasodilatadores pulmonares. En un estudio, Rich et al<sup>11</sup> comprobaron que la supervivencia en un grupo de pacientes tratados con anticoagulantes que no respondía a los vasodilatadores era mejor a los 3 años, comparado con un grupo no tratado con anticoagulantes. Por otro lado, los anticoagulantes proporcionan un beneficio adicional cuando se añaden a los vasodilatadores.

Se recomienda la utilización de warfarina, mejor que la de ácido acetilsalicílico o dipiridamol para prevenir la trombosis *in situ*. La práctica estándar es iniciar tratamiento con warfarina en los pacientes en que la presión media de la arteria pulmonar en reposo es mayor de 30 mmHg. El objetivo es conseguir un cociente normalizado internacional (INR) de 1,5-2,5.

Parece que los anticoagulantes evitan la trombosis *in situ* que ocurre en estos pacientes, en particular en la forma trombótica.

### BLOQUEADORES DE LOS CANALES DEL CALCIO

En los últimos 10 años se ha demostrado que los bloqueadores de los canales del calcio mejoran la morbilidad y la supervivencia en los pacientes con HPP. Sólo se deben utilizar en aquellos casos en los que se demuestra una respuesta vasodilatadora aguda positiva en el cateterismo.

La figura 2 resume el esquema propuesto por Gaine y Rubin<sup>2</sup> para la aplicación del tratamiento vasodilatador en los pacientes con HPP.

Pueden ser necesarias dosis muy elevadas (hasta 720 mg/día de diltiacem o 300 mg/día de nifedipino en pacientes adultos), aunque no existe una relación clara dosis-respuesta<sup>11</sup>. El amlodipino, un bloqueador de los canales del calcio con propiedades vasodilatadoras más selectivas, se ha usado en dosis de 2,5 a 5 mg/12 h como una

alternativa en los pacientes que no toleran los otros fármacos (por edemas, bradicardia, taquicardia o hipotensión). También se ha utilizado nicardipino.

El inconveniente principal de estos fármacos es su efecto depresor sobre el miocardio, por lo que se debe monitorizar estrechamente a los pacientes. Además, pueden producir hipoxemia por aumento del desequilibrio ventilación-perfusión, hipotensión sistémica y arritmias. La administración de un vasodilatador de acción larga en un paciente con enfermedad vascular grave fija puede producir vasodilatación sistémica con poca o ninguna vasodilatación pulmonar y shock cardiogénico.

Los efectos secundarios más importantes que impiden su uso son la aparición de fallo cardíaco derecho tras el inicio del tratamiento, o la presencia de síntomas durante la administración a largo plazo como náuseas, vómitos, mareos o cefaleas.

La combinación de antagonistas del calcio y anticoagulantes en los pacientes que responden a la prueba vasodilatadora puede lograr supervivencias de hasta el 90%.

### PROSTACICLINA Y ANÁLOGOS

La prostaciclina es un vasodilatador natural producido por las células endoteliales. Además, tiene un efecto antiagregante plaquetario, inhibidor de la adhesión e inhibidor de la proliferación de músculo liso. En 1984 se publicó su empleo en una paciente joven

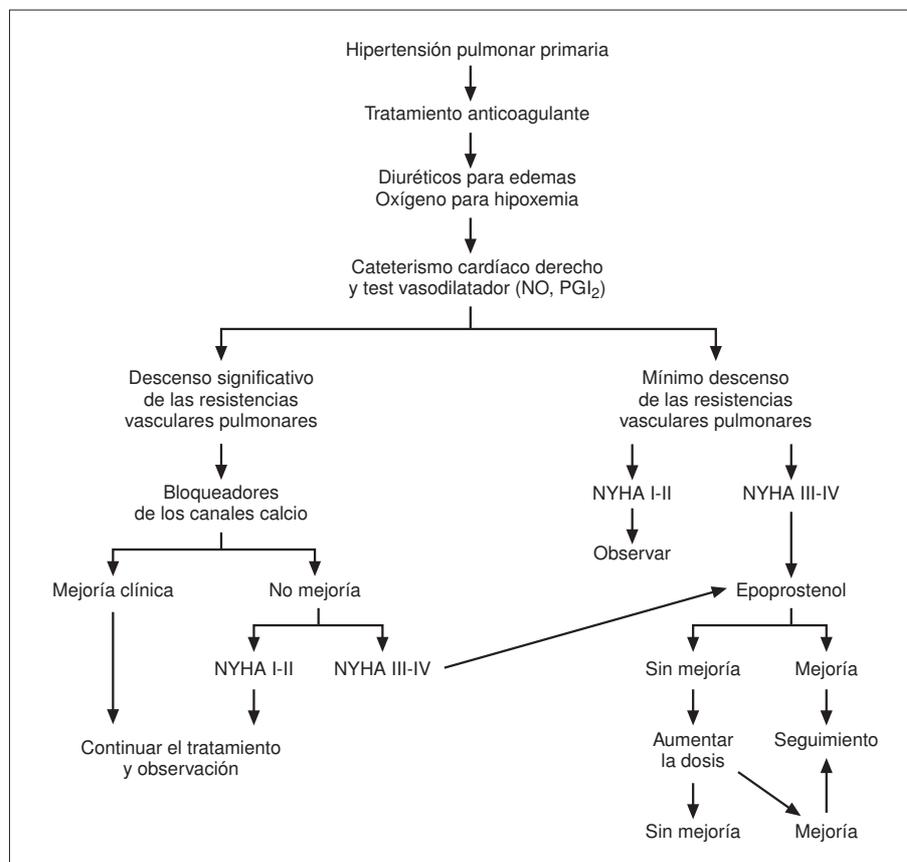


Figura 2. Esquema de tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria. Tomada de Gaine y Rubin<sup>2</sup>.

con HPP como puente al trasplante pulmonar, y en 1990 se publicó la primera serie larga de pacientes. Rubin et al<sup>12</sup> mostraron un descenso de la presión de la arteria pulmonar de más de 10 mmHg en 6 de 10 pacientes durante un estudio de 8 semanas de duración y los beneficios del tratamiento se extendieron hasta 18 meses.

Posteriormente, en 81 pacientes con HPP severa se demostró (Barst et al<sup>13</sup>) que la prostaciclina era superior al tratamiento convencional (anticoagulantes y antagonistas del calcio), produciendo una mejoría en la tolerancia al ejercicio y en los parámetros hemodinámicos en el curso de 12 semanas. Este mismo grupo comprobó una disminución media del 53% de la resistencia vascular pulmonar a lo largo de 1 año en un grupo de pacientes con prueba vasodilatadora positiva. La disminución de la presión media de la arteria pulmonar fue superior a la obtenida en la prueba vasodilatadora. Esto, junto al hecho de que la prostaciclina es capaz de producir también un descenso a largo plazo de las presiones en pacientes en los que no produce vasodilatación de forma aguda, parece indicar que el beneficio a largo plazo de la prostaciclina no es únicamente el obtener una vasodilatación, sino que probablemente produce una mejoría de las alteraciones histológicas en los vasos de la circulación pulmonar actuando como un antifactor de crecimiento y revertiendo el proceso de remodelación vascular. Esto significa que en alguna forma este tratamiento consigue revertir la enfermedad.

El tratamiento se inicia con dosis de 2 ng/kg/min que se van incrementando de forma progresiva. La dosis terapéutica eficaz es variable, pero puede oscilar entre 20 y 40 ng/kg/min. Los pacientes pueden ir desarrollando una tolerancia progresiva al tratamiento que puede hacer necesario ir aumentando la dosis hasta más de 100 ng/kg/min.

Un inconveniente de este tratamiento es la necesidad de disponer de un acceso venoso central permanente, con los subsiguientes riesgos de infección, trombosis o malfuncionamiento del catéter. La interrupción brusca del tratamiento puede originar una crisis de hipertensión pulmonar y el fallecimiento del paciente. Posibles efectos secundarios son: vómitos, hipotensión sistémica, mareos, síncope, enrojecimiento cutáneo, cefalea, dolor abdominal, diarreas, dolor de mandíbulas.

El otro problema importante con la prostaciclina es el coste, entre 60.000 y 80.000 1 (10 y 14 millones de pesetas) por paciente y año, lo que hace necesario que se centralice su empleo en unidades especializadas.

Por estos motivos, se están investigando otras vías de administración de análogos de la prostaciclina. Se ha empleado la prostaciclina por vía inhalada, pero tiene el inconveniente de su semivida corta y no hay evidencias de que sea tan efectiva como por vía intravenosa. El iloprost tiene unos efectos similares a la prostaciclina cuando se administra por vía intravenosa, pero tiene una semivida más larga, lo que facilita su empleo por vía inhalada. Se han

realizado ensayos no controlados en los que se ha observado mejoría en algunos de los pacientes<sup>14-15</sup>. En cambio en otros trabajos no se han obtenido resultados tan positivos<sup>16,17</sup>. Hay también algunos casos aislados descritos de su posible eficacia en niños<sup>18</sup>.

Otro enfoque es el empleo de otro análogo el uniprost por vía subcutánea mediante una minibomba portátil. Tiene el inconveniente de que algunos pacientes desarrollan dolor intenso en el lugar de administración. En un ensayo clínico comparado con placebo también ha mejorado la tolerancia al ejercicio y la hemodinámica pulmonar<sup>19</sup>.

Otro análogo, el beraprost, que es efectivo por vía oral se ha utilizado en Japón en pequeños grupos de pacientes. Se ha comprobado que mejora la supervivencia de los pacientes y la tolerancia al ejercicio en estudios no controlados<sup>20</sup>.

## NUEVOS TRATAMIENTOS

La intensa investigación que se está desarrollando en el campo de la hipertensión pulmonar ha permitido que vayan apareciendo nuevos medicamentos.

La endotelina es un potente vasoconstrictor y un mitógeno, que podría tener un papel en la remodelación vascular que ocurre en la HPP. Se ha desarrollado un antagonista de los receptores A y B de la endotelina, que disminuye de forma aguda la presión de la arteria pulmonar en los pacientes con hipertensión pulmonar. En un ensayo clínico en pacientes con esclerodermia e hipertensión pulmonar, con el tratamiento con bosentan se produjo una mejoría de la tolerancia al ejercicio en un grado similar al que produce la perfusión de prostaciclina en pacientes con grado similar de hipertensión pulmonar<sup>21</sup>.

Otra nueva clase de medicamentos que pueden ser útiles en la hipertensión pulmonar son los inhibidores de la fosfodiesterasa, particularmente de la tipo 5 como el sildenafil. La fosfodiesterasa tipo 5 metaboliza y limita la actividad del monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Este nucleótido media las acciones vasculares del NO y los péptidos natriuréticos (relajación vascular e inhibición del crecimiento), por lo que la inhibición de su metabolismo puede aumentar el efecto de estas sustancias vasoactivas. Se han descrito algunos casos aislados en que este tratamiento ha sido efectivo<sup>22,23</sup>.

Es posible que en el futuro una combinación de medicamentos orales sea la base del tratamiento de la HPP.

Finalmente, también existen datos de algunos pacientes tratados con NO inhalado de forma continuada con éxito<sup>24</sup>.

## MÉTODOS QUIRÚRGICOS

En pacientes con hipertensión pulmonar grave la realización de una septostomía auricular con balón o cuchilla, con el consiguiente cortocircuito derecha-izquierda, permite descargar el corazón derecho y mejorar la precarga del ventrículo izquierdo a través de la comunicación interauricular. Aunque no se han realizado ensayos clínicos

formales, este procedimiento se ha realizado en algunos centros con resultados beneficiosos<sup>25</sup>. La saturación de la hemoglobina lógicamente disminuye, pero al aumentar el gasto cardíaco el aporte de oxígeno a los tejidos mejora. Con este procedimiento la supervivencia en algunas series ha aumentado desde el 54 % al año y el 42 % al segundo año al 87 y 76 % a los 2 años.

Este procedimiento estaría indicado en pacientes con síncope recurrentes o fallo cardíaco derecho a pesar de tratamiento médico máximo, sin otra opción terapéutica que el trasplante como un puente al mismo.

### TRASPLANTE PULMONAR Y CARDIOPULMONAR

El trasplante pulmonar o cardiopulmonar era el tratamiento estándar para los pacientes con hipertensión pulmonar grave antes de la aparición de los nuevos tratamientos médicos. La supervivencia de los pacientes trasplantados con hipertensión pulmonar es del 70 % al año y 50-60 % a los 3 años, resultados ligeramente inferiores a los del tratamiento médico en los pacientes que responden.

Originariamente se pensaba que el trasplante cardiopulmonar era el único posible en estos pacientes, ya que tienen un fallo importante del ventrículo derecho. Posteriormente se han realizado con éxito trasplantes unipulmonares y bipulmonares en casos de HPP, ya que el descenso inmediato de la presión en la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar se asocia con una mejora en la función ventricular derecha.

En la mayoría de centros se prefiere realizar un trasplante bipulmonar ya que además de presentar menos problemas hemodinámicos en el postoperatorio inmediato proporciona una mayor reserva funcional en caso de problemas de infección o rechazo.

En general, si un paciente no mejora con el tratamiento médico debe ser remitido a un centro de trasplante para su evaluación. Los pacientes que se encuentran en clase funcional III o IV y tienen parámetros hemodinámicos que predicen una supervivencia corta deben evaluarse para trasplante. Estos parámetros hemodinámicos incluyen un índice cardíaco menor a 2 l/min/m<sup>2</sup>, una presión de aurícula derecha mayor de 15 mmHg y una presión media de arteria pulmonar mayor de 55 mmHg.

La estrategia que se emplea para incluir en lista de espera de trasplante pulmonar a los pacientes con HPP que siguen tratamiento con prostaciclina es la siguiente (Conte et al)<sup>26</sup>:

1. Todos los pacientes en clase funcional IV se incluyen en lista al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con prostaciclina. Si mejoran hasta una clase II se retiran de la lista.

2. En los pacientes en clase III se observa la respuesta al tratamiento con prostaciclina. Se les incluyen en lista si no muestran ninguna o mínima respuesta al tratamiento.

3. Los pacientes en clase II únicamente se incluyen en lista si se descompensan a una clase funcional peor o empeoran sus datos hemodinámicos.

### PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

La supervivencia mediana de los pacientes pediátricos con HPP antes de la disponibilidad de los tratamientos actuales era de 10 meses.

Barst et al<sup>10</sup> han seguido entre 1982 y 1995, 77 niños entre 7 meses y 13 años de edad afectados de HPP. El tratamiento con prostaciclina estuvo disponible desde 1987. Se utilizaron bloqueadores de los canales del calcio en aquellos niños con una prueba vasodilatadora positiva y prostaciclina (si estuvo disponible y los padres lo aceptaron) en aquellos con una prueba vasodilatadora negativa o que se deterioraron durante el tratamiento con vasodilatadores orales.

1. Respondieron de forma aguda a la prueba vasodilatadora 31 pacientes. Todos ellos mejoraron inicialmente con vasodilatadores orales, de los que 16 lo hicieron a largo plazo. Quince se deterioraron posteriormente en un período entre 2 y 126 meses (mediana, 33 meses). Diez de ellos continuaron tratamiento con prostaciclina (en tres no estaba disponible y dos padres rehusaron).

2. Tuvieron una prueba vasodilatadora negativa 43 pacientes. Sólo dos mejoraron con el tratamiento convencional.

La supervivencia de los pacientes que recibieron únicamente tratamiento convencional fue del 97 % para los pacientes con prueba vasodilatadora positiva al año, 3 y 5 años, mientras que para aquellos con prueba negativa fue del 66, 52 y 35 %, respectivamente.

3. Recibieron tratamiento con prostaciclina intravenosa 31 niños, bien por presentar una prueba vasodilatadora positiva o por fracaso del tratamiento con vasodilatadores orales. En ellos se observó una disminución de la presión media de arteria pulmonar del 33 %, un descenso de las resistencias pulmonares del 59 % y una mejoría de la clase funcional. De estos 31 pacientes, 1 falleció (por hemorragia durante un cambio de acceso vascular), 24 continuaban con mejoría en tratamiento con prostaciclina intravenosa, y 6 recibieron un trasplante pulmonar por persistencia de los síntomas o falta de mejora hemodinámica. La supervivencia global en este grupo (incluyendo los pacientes trasplantados) fue del 100 % al año, y 94 % a los 2, 3 y 4 años.

En cambio, un grupo de 28 niños no recibió prostaciclina por no disponibilidad o no consentimiento familiar, aún cuando estaba indicado. La supervivencia en este grupo fue del 50 % al año, 43 % a los 2 años y 38 % a los 3 y 4 años.

El tratamiento de estos pacientes se encuentra hoy en un punto esperanzador. Los avances realizados en los últimos

años desde el punto de vista de los estudios genéticos y de los nuevos tratamientos desarrollados permiten prever un horizonte mucho más positivo que el pronóstico infausto ante el que nos enfrentábamos hace unos años.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peacock AJ. Primary pulmonary hypertension. *Thorax* 1999; 54: 1107-1108.
2. Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 352: 719-725.
3. Haworth SG. Primary pulmonary hypertension in childhood. *Arch Dis Child* 1998; 79: 452-455.
4. Rich S, ed. Primary pulmonary hypertension. Executive Summary from the World Symposium. World Health Organization, 1998.
5. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 737-744.
6. Lane KB, Machado RD, Pauciulo MW, Thomson JR, Phillips JA 3rd, Loyd JE et al. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. The International PPH Consortium. *Nat Genet* 2000; 26: 81-84.
7. Thomson JR, Machado RD, Pauciulo MW, Morgan NV, Humbert M, Elliott GC et al. Sporadic primary pulmonary hypertension is associated with germ-line mutations of the gene encoding BMPR-II, a receptor of the TGF- $\beta$  family. *J Med Genet* 2000; 37: 741-745.
8. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345: 367-371.
9. Miyamoto S, Nagaya S, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M. 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: 487-492.
10. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208.
11. Rich S, Kaufman E, Levy PDS. The effects of high dose calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
12. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol): Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-491.
13. Barst TRJ, Rubin LJ, Long WA. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy from primary pulmonary hypertension: The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
14. Olschewski H, Ghofrani HA, Schmehl T, Winkler J, Wilkens H, Hopper MM et al. Inhaled iloprost to treat severe pulmonary hypertension. An uncontrolled trial. German PPH Study Group. *Ann Intern Med* 2000; 132: 435-443.
15. Hoeper MM, Schwarze M, Ehlerdin S, Alder-Shuermeyer A, Spiekeroetter E, Niedemeyer J et al. Long-term treatment of primary pulmonary hypertension with aerosolized iloprost, a prostacyclin analogue. *N Engl J Med* 2000; 342: 1866-1870.
16. Machherndl S, Kneussl M, Baumgartner H, Schneider B, Petkov V, Schenk P et al. Long-term treatment of pulmonary hypertension with aerosolized iloprost. *Eur Respir J* 2001; 17: 8-13.
17. Schenk P, Petkov V, Madl C, Kramer L, Kneussl M, Ziesche R et al. Aerosolized iloprost therapy could not replace long-term IV epoprostenol (prostacyclin) administration in severe pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 119: 296-300.
18. Beghetti M, Berner M, Rimensberger PC. Long term inhalation of iloprost in a child with primary pulmonary hypertension: An alternative to continuous infusion. *Heart* 2001; 86: 10.
19. Barst RJ, Simonneau G, Rich S, Blackburn SD, Naeije R, Rubin LJ et al. Efficacy and safety of chronic subcutaneous infusion UT-15 in pulmonary arterial hypertension (PAH) [resumen]. *Circulation* 2000; 102 (Suppl II): A477.
20. Vizza CD, Sciomer S, Morelli S, Lavalle C, DiMarzio P, Padovani D et al. Long term treatment of pulmonary arterial hypertension with beraprost, an oral prostacyclin analogue. *Heart* 2001; 86: 661-665.
21. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: A randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123.
22. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. *Heart* 2000; 84: 4.
23. Wilkens H, Guth A, König J, Forestier N, Cremers B, Hennen B et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 104: 1218-1222.
24. Perez-Peñate G, Julia-Serda G, Pulido-Duque JM, Gorrioz-Gomez E, Cabrera-Navarro P. One-year continuous inhaled nitric oxide for primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 970-973.
25. Rich S, Dodin E, McLaughlin VV. Usefulness of atrial septostomy as a treatment for primary pulmonary hypertension and guidelines for its application. *Am J Cardiol* 1997; 80: 369-371.
26. Conte JV, Gaine SP, Orens JB, Harris T, Rubin LJ. The influence of continuous intravenous prostacyclin therapy for primary pulmonary hypertension on the timing and outcome of transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17: 679-685.