

¿Es necesario definir nuevos índices hemodinámicos en la hipertensión pulmonar?

Miguel A. Gómez Sánchez

Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

La hipertensión pulmonar idiopática es un síndrome caracterizado por disnea, fatiga, dolor torácico y síncope, en el que existe un aumento de resistencias vasculares pulmonares y no se objetiva una causa. En la mayoría de los casos esta situación puede evolucionar durante años de forma asintomática, aumentando la reactividad vascular y el remodelado del árbol vascular.

Existen otras entidades que cursan con hipertensión pulmonar y presentan idéntica clínica, patología y respuesta al tratamiento que la forma idiopática y se asocian con enfermedades del colágeno, cardiopatías congénitas con *shunts* izquierda-derecha, ingesta de anorexígenos o en portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Todas estas situaciones de hipertensión pulmonar se agrupan, juntamente con la forma idiopática, bajo el epígrafe de hipertensión arterial pulmonar (HTP) tras la reunión de Evian¹, cuyas conclusiones han sido recientemente actualizadas en el III Simposium Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Venecia en junio de 2003.

El diagnóstico de hipertensión pulmonar requiere que la presión media en la arteria pulmonar sea mayor de 25 mmHg en el reposo o superior a 30 mmHg durante el ejercicio. La sintomatología aparece cuando la presión media en la arteria pulmonar sobrepasa los 30-40 mmHg. Por encima de estas cifras, el gasto cardíaco comienza a disminuir de forma progresiva. Lo que ocurre en la práctica clínica diaria es que, en muchas ocasiones, la tolerancia al esfuerzo o la clínica de insuficiencia cardíaca están disociadas de la severidad hemodinámica de la HTP.

Por ello, se requiere la incorporación de nuevas definiciones hemodinámicas de HTP que nos ayuden a

entender esta disociación. En este sentido, se deberían incluir curvas de presión-volumen, análisis de la forma de la curva latido a latido o el análisis pormenorizado de las resistencias vasculares pulmonares tras la oclusión de la arteria pulmonar²⁻⁵. Esto debería trasladarse a diagnósticos no invasivos más sensibles que permitieran detectar la enfermedad en estadios iniciales. No obstante, y dado que el mayor determinante de mortalidad es el gasto cardíaco y su respuesta al tratamiento, también se hace necesario cuantificar mejor la función ventricular y en particular desarrollar índices de contractilidad que sean independientes de la poscarga. En esta línea, lo más prometedor puede ser el Doppler tisular o la resonancia magnética (RM).

La valoración de la impedancia en el lecho vascular pulmonar, midiendo la duración de la aceleración, puede proporcionar información adicional sobre la función del ventrículo derecho. Los parámetros de impedancia pueden reflejar mejor la poscarga ventricular derecha y proporcionar información hemodinámica más allá de la derivada de las medidas de presión y flujo. Durante el cateterismo cardíaco se puede hacer una evaluación adecuada de la impedancia usando transductores multisensores de alta fidelidad para presión y velocidad¹.

En los últimos años, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la biopatología de la HTP. Sea cual fuere la causa que lleva al aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, diferentes mecanismos concurren para perpetuar la progresión de la enfermedad. En una teoría de unificación, la interacción dinámica entre factores de riesgo, predisposición genética y lesión vascular con disfunción endotelial, de la capa muscular y de la adventicia, reaccionando con los elementos circulantes de la sangre, conforman el estado actual de la fisiopatología.

La hipertrofia del músculo liso en la capa media de las arterias pulmonares, junto con la reducción de la resistencia vascular pulmonar obtenida mediante fármacos vasodilatadores, condujo hace muchos años a Wood a proponer la hipótesis «vasoconstrictora» para el conocimiento de la patogenia y la fisiopatología de la HTP idiopática. Este investigador propuso que el

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 1077-84

Correspondencia: Dr. M.A. Gómez Sánchez.
Unidad de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid. España.
Correo electrónico: mangomez@telefonica.net

Full English text available at: www.revespcardiol.org

proceso de inicio era un componente de vasoconstricción activa de las arterias musculares pulmonares de pequeño calibre y de las arteriolas y que, además, este proceso era el determinante principal de las características hemodinámicas y de la evolución de la HTP. Recientemente, en los pacientes con HTP idiopática se ha identificado una disfunción de los canales de K^+ (K^+c) de las células musculares lisas de las arterias pulmonares consistente en la despolarización de la membrana, aumento de Ca^{2+} citosólico y activación del aparato contráctil con vasoconstricción⁶. Es interesante el hecho de que esta alteración no haya sido detectada en los pacientes con HTP secundaria.

La serotonina es una sustancia que induce la contracción y proliferación de las células musculares lisas de las arterias pulmonares. Las principales reservas de serotonina se encuentran en las plaquetas, mientras que normalmente sus valores circulantes son muy bajos. Las concentraciones plasmáticas de serotonina están aumentadas en los pacientes con HTP idiopática en comparación con las de las personas sanas. Estos valores plasmáticos también se encuentran elevados en los pacientes que utilizan sustancias anorexígenas.

La enfermedad vascular pulmonar hipertensiva se caracteriza por una proliferación anormal del endotelio vascular y de las células musculares lisas que, a la larga, producen engrosamiento del vaso y obliteración celular. Las tendencias terapéuticas actuales pretenden no sólo disminuir el tono vasomotor de los vasos pulmonares, sino también inhibir esta proliferación anormal y, por tanto, tratar de controlar el remodelado patológico.

Una de las mayores limitaciones para investigar más a fondo esta biopatología es la falta de disponibilidad de modelos animales que se adapten a estos problemas; en efecto, el modelo de roedor hipóxico semeja más la HTP del mal de alturas o de la enfermedad pulmonar crónica obstructiva, y el que se induce en ratas con monocrotalina se parece más al distrés respiratorio agudo con hipertensión pulmonar añadida. Sin duda, el modelo que más se parece al concepto de HTP derivado de Evian es el del cerdo joven en crecimiento, pero que sólo desarrolla hipertrofia de la capa media. Este modelo más aproximado requeriría muchos más años de observación para poder apreciar mejor las lesiones histológicas más desarrolladas (p. ej. lesiones plexiformes).

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Grignola et al⁷ presentan un interesante trabajo experimental de adecuado diseño y desarrollado con una rigurosa metodología. Pretenden caracterizar *in vivo* la función de amortiguamiento de la arteria pulmonar y conocer el papel de la activación de la musculatura lisa vascular sobre la elasticidad parietal de ésta.

Llegan a la conclusión de que la modificación de los

cambios en la elasticidad de la arteria pulmonar producidos experimentalmente, cuando se induce HTP aguda y moderada, son distintos dependiendo de si se activa o no la capa muscular. Cuando la HTP involucra la activación de la capa del músculo liso vascular, aparece un efecto beneficioso en la mecánica arterial que evita el aumento de la rigidez parietal de la arteria pulmonar y mantiene la capacidad de amortiguamiento global del sistema arterial pulmonar. Como los propios autores comentan, es preciso definir la participación de la musculatura lisa vascular en las diferentes categorías clínicas de HTP.

Tiene las limitaciones de ser un modelo aplicable a situaciones de HTP aguda y no extrapolable a la enfermedad vascular hipertensiva crónica.

En cualquier caso, es importante por las implicaciones clínicas beneficiosas que de ello pudieran derivar.

Este apasionante estudio podría sugerir que actuar farmacológicamente sobre la musculatura lisa vascular en etapas tempranas del desarrollo de la enfermedad vascular hipertensiva resultaría de ayuda para modificar la historia natural. También podría ser de utilidad para comprobar el efecto de los diferentes fármacos sobre la elasticidad y rigidez de la arteria pulmonar en situaciones de HTP inducida o exacerbada durante el ejercicio.

Cuándo podremos trasladar estos hallazgos al tratamiento clínico del paciente con HTP es un asunto pendiente de resolver.

En cualquier caso, este trabajo experimental constituye una llamada para los clínicos que manejamos esta ominosa enfermedad, para fomentar y colaborar más con las áreas de investigación básica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rich S, editor. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium-Primary Pulmonary Hypertension 1998. World Health Organization. Disponible en: www.who.int/ncd/cvd/pph.html
2. Kafi AS, Melot C, Vachiéry LJ, Brimiouille S, Naeije R. Partitioning of pulmonary vascular resistance in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1372-6.
3. Castelain V, Chemla D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G, Lecarpentier Y, et al. Pulmonary artery pressure-flow relations after prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:338-40.
4. Nakayama Y, Sugimachi M, Nakanishi N, Takaki H, Okano Y, Satoh T, et al. Noninvasive differential diagnosis between chronic pulmonary thromboembolism and primary pulmonary hypertension by means of Doppler ultrasound measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1367-71.
5. Chemla D, Castelain V, Herve P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002;20:1314-31.
6. Galíe N, Manes A, Branzi A. Características biopatológicas de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol Supl* 2002;2:C9-14.
7. Grignola JC, Bia D, Ginés F, Armentano RL. Hipertensión pulmonar aguda: rol protector de la activación del músculo liso vascular. *Rev Esp Cardiol* 2003;56: 1077-84.