

# Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 22 OCTUBRE 2011

## Hipertensión pulmonar y embarazo

P. Avellana, J. Segovía, F. López, M. Gómez Bueno, M.D. García-Cosío y L. Alonso-Pulpón

## Utilidad de la valoración de la hemodinámica pulmonar durante el ejercicio en la hipertensión pulmonar

M.J. Ruiz Cano

## Patología de la hipertensión arterial pulmonar

F.J. Martínez Tello

## GALERÍA DE IMÁGENES

## Aneurisma en arteria pulmonar en paciente con hipertensión arterial pulmonar

E. Barrios



Elsevier España, S.L.  
Travesera de Gracia, 17-21  
08021 Barcelona  
Tel.: 932 000 711  
Fax: 932 091 136  
www.elsevier.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma sin el permiso escrito del titular del copyright.

Depósito legal: B - 38.889 - 2003  
ISSN: 1697-6185

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

## Hipertensión pulmonar y embarazo

P. Avellana<sup>a</sup>, J. Segovía<sup>a</sup>, F. López<sup>b</sup>, M. Gómez Bueno<sup>a</sup>, M.D. García-Cosío<sup>a</sup> y L. Alonso-Pulpón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid. España.

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad de baja prevalencia que puede afectar a mujeres en edad fértil. Según distintas series clásicas, en pacientes con formas avanzadas de la enfermedad la mortalidad materna durante el embarazo oscila entre el 30 y el 50%<sup>1</sup>. La mayoría de las muertes maternas ocurren hacia la segunda semana del puerperio<sup>2</sup>. En algunas series se ha encontrado que la HP es la enfermedad cardiovascular que mayor mortalidad materna conlleva<sup>3</sup>. Si bien la supervivencia fetal es mayor, la hipoxia materna supone un factor de riesgo para el desarrollo de crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino.

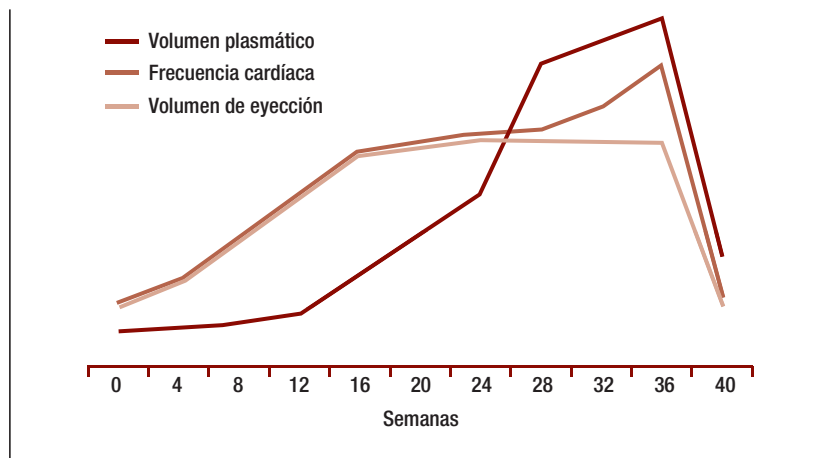
Aunque durante la última década el tratamiento con los nuevos fármacos vasodilatadores ha mejorado la supervivencia de los pacientes que presentan esta enfermedad, no hay ensayos clínicos que hayan valorado su utilización durante el embarazo. En este artículo se revisan aspectos de la circulación pulmonar y cambios hormonales que ocurren durante la gestación, la evidencia clínica-experiencia disponible y, por último, aspectos prácticos del manejo en el embarazo, el parto y el puerperio de estas pacientes.

## GESTACIÓN Y SISTEMA CARDIOVASCULAR

### Cambios fisiológicos en la paciente embarazada

Durante el embarazo se producen una serie de cambios fisiológicos (fig. 1) que se inician ya en el primer trimestre, alcanzan su máximo al final del segundo, y se extienden hasta 2 meses después del parto. Entre ellos se encuentran los siguientes<sup>4</sup>:

- Cambios hormonales. Entre las 4 hormonas responsables de los cambios hemodinámicos figuran: a) gonadotropina coriónica humana: se produce sólo en el embarazo y sus valores aumentan de forma drástica durante el primer trimestre; b) lactógeno de la placenta humana: estimula las glándulas mamarias para la lactancia. Esta hormona es necesaria para el desarrollo correcto del feto; c) estrógenos: estimulan el crecimiento del útero para el desarrollo del feto, y d)



**Figura 1.** Cambios hemodinámicos durante el embarazo. Modificada de Harris IS. *Management of pregnancy in patients with congenital heart disease. Prog Cardiovasc Dis. 2011;53:305-11.*

progesterona: estimula el desarrollo de las glándulas mamarias en la producción de leche y contribuye a la relajación del útero<sup>5</sup>.

- Aumento del volumen plasmático (10, 30 y 45%, en el primer, segundo y tercer trimestre respectivamente). El volumen de glóbulos rojos aumenta en menor proporción, lo que explica la anemia relativa de la embarazada.

- Aumento del gasto cardíaco (40% aproximadamente), que alcanza su máximo a finales del segundo trimestre. Este incremento se debe principalmente a un aumento del volumen sistólico (30%) y, en menor medida, al aumento de la frecuencia cardíaca (10-15 lat/min). El gasto cardíaco varía de forma importante en función de la posición debido a que, en decúbito supino, el útero grávido comprime la vena cava inferior, reduciendo así el retorno venoso.

- Disminución de las resistencias vasculares sistémicas: desde el primer trimestre, lo que provoca una reducción de la presión arterial media y aumento del gasto cardíaco.

- Hipercoagulabilidad sanguínea, como resultado del incremento de los valores de fibrina, la reducción de la actividad fibrinolítica y el aumento de la actividad procoagulante.

- Durante el parto, las contracciones uterinas agregan 500 ml de sangre a la

circulación. El estrés y el esfuerzo del período expulsivo incrementan el tono simpático aumentando la presión de la aurícula derecha, la presión arterial sistémica, el gasto cardíaco y el consumo miocárdico de oxígeno.

- En el puerperio inmediato se produce un aumento brusco de las resistencias vasculares pulmonares que puede provocar fracaso del ventrículo derecho, que es el causante del acúmulo de mortalidad materna durante este período. Además, aproximadamente después de las 48 h del parto, se produce una importante diuresis y natriuresis que provocan una disminución del gasto cardíaco.

- A pesar de la rápida normalización del volumen sanguíneo en el puerperio, el retorno completo del sistema cardiovascular al estado previo al embarazo es un proceso lento que puede demorarse meses.

### Influencia de los cambios en la paciente embarazada con hipertensión pulmonar

En las pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) —caracterizadas por tener las resistencias vasculares pulmonares fijas y elevadas— existe una gran dificultad para el manejo del gasto cardíaco elevado durante el embarazo, y su incremento durante el parto<sup>6</sup>. Esto se

debe a que la obliteración de las arteriolas pulmonares reduce el lecho vascular pulmonar efectivo y a que las arteriolas de paredes gruesas no tienen capacidad de vasodilatación, lo que produce un incremento agudo de la presión pulmonar que puede precipitar el fracaso del ventrículo derecho.

El deterioro clínico aparece con mayor frecuencia durante el segundo trimestre de embarazo, correspondiente a un aumento de hasta un 40% en el gasto cardíaco.

Entre las posibles causas de HP en la embarazada se encuentran la HAP idiopática, hereditaria, asociada a cardiopatías congénitas, enfermedades del tejido conectivo, virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), hipertensión portal, uso de anorexígenos o presencia de enfermedades venooclusivas (tabla 1). Si bien pueden presentarse otras categorías de HP —como la debida a enfermedades pulmonares, cardiopatías izquierdas o enfermedad tromboembólica crónica— hay menos bibliografía que describa estas enfermedades en la mujer embarazada. Esto se debe a que estas últimas ocurren con mayor frecuencia en personas de edad avanzada, y menos frecuentemente en mujeres en edad fértil. Una excepción es la enfermedad valvular reumática, que puede presentarse con mayor frecuencia en mujeres jóvenes.

En las pacientes con síndrome de Eisenmenger previo, el cortocircuito derecha-izquierda se incrementa debido a la reducción de las resistencias vasculares sistémicas, lo que disminuye el flujo pulmonar y provoca mayor cianosis.

Existen otras situaciones especiales que pueden ser causa de HP durante la gestación y que son las siguientes:

- *Estenosis mitral.* Es la causa más frecuente de enfermedad cardíaca en series de pacientes embarazadas y —en las pacientes con HP secundaria— el embarazo es una situación crítica incluso en pacientes que previamente estaban asintomáticas. El incremento de la fre-

**TABLA 1.** Clasificación de la hipertensión pulmonar (HP)

<p><b>I. Hipertensión arterial pulmonar</b></p> <p>Idiopática</p> <p>Familiar</p> <p>Asociada a:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedades del tejido conectivo</li> <li>Cortocircuitos congénitos entre circulación sistémica y pulmonar</li> <li>Hipertensión portal</li> <li>Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana</li> <li>Fármacos o tóxicos</li> <li>Otros (trastornos tiroideos, enfermedades del depósito del glucógeno, enfermedad de Gaucher, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía)</li> </ul> <p>Asociada con alteración capilar o venosa significativa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad venooclusiva pulmonar</li> <li>Hemangiomas capilar pulmonar</li> <li>HP persistente del recién nacido</li> </ul>
<p><b>II. HP con enfermedad cardíaca izquierda</b></p> <p>Enfermedad auricular o ventricular del lado izquierdo del corazón</p> <p>Enfermedad valvular del lado izquierdo del corazón</p>
<p><b>III. HP asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia</b></p> <p>Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</p> <p>Neumopatías intersticiales</p> <p>Trastornos respiratorios durante el sueño</p> <p>Hipoventilación alveolar</p> <p>Exposición crónica a grandes alturas</p> <p>Anomalías del desarrollo</p>
<p><b>IV. HP debida a enfermedad tromboembólica crónica</b></p> <p>Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales</p> <p>Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales</p> <p>Embolia pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)</p>
<p><b>V. Miscelánea</b></p> <p>Sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatía, tumor, mediastinitis fibrosante)</p>

Modificada de Galìè et al<sup>9</sup>.

cuencia cardíaca del embarazo reduce el tiempo de llenado ventricular; el mayor volumen circulante incrementa la presión en la aurícula izquierda, y retrógradamente la presión capilar pulmonar y la presión pulmonar, produ-

ciendo grados variables de congestión pulmonar. Esta forma de HP parece tener un pronóstico menos ominoso que otras<sup>7</sup>.

– *Coriocarcinoma*. Puede aparecer tras una mola hidatidiforme (hasta el 50% de los casos), una gestación interrumpida o un embarazo a término. Este tumor puede producir embolias múltiples que en ocasiones provocan HP aguda. Clínicamente se caracteriza por sangrado vaginal irregular tras un período de amenorrea variable. El test de embarazo suele ser positivo por la elevación de la hormona gonadotropina coriónica humana.

– *Embolia de fluido amniótico*. Puede producir descompensación cardíaca aguda durante el parto o el puerperio inmediato. Se produce una intensa vasoconstricción pulmonar, con una elevación severa de las resistencias vasculares pulmonares y un fracaso agudo del ventrículo derecho, junto a una coagulopatía severa, lo que puede determinar la aparición de coagulación intravascular diseminada.

### Consideraciones para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar durante el embarazo

Debido al estrés producido por la gestación, y a los cambios hemodinámicos comentados, durante el embarazo puede manifestarse una HP previamente asintomática. En todos los casos debe investigarse la presencia de disnea progresiva, síncope y angor. La embolia pulmonar debe ser el primer diagnóstico de exclusión.

La utilización del ecocardiograma para el diagnóstico de HAP en el embarazo ha sido evaluada en 2 series que reúnen a 52 pacientes<sup>7,8</sup>. En un 30% de las pacientes el diagnóstico de HP establecido en el ecocardiograma no se confirmó con un cateterismo y en el 25% de los casos las presiones pulmonares fueron infraestimadas en el ecocardiograma. Algunas explicaciones posibles para dichas discrepancias son la incapacidad de evaluar correctamente el

colapso de la vena cava inferior para estimar la presión de la aurícula derecha y el incremento del chorro regurgitante de la insuficiencia tricúspide producida por la anemia relativa del embarazo o el alto gasto cardíaco.

Dada la trascendencia del diagnóstico de HAP en el embarazo, se recomienda realizar un cateterismo derecho completo con determinación cuidadosa de la presión capilar pulmonar, el gasto cardíaco y las resistencias vasculares pulmonares<sup>8</sup>. En general, debe evitarse en lo posible el uso de escopia radiológica por los posibles riesgos derivados de la irradiación del embrión o el feto.

### PREVENCIÓN DEL EMBARAZO EN LA PACIENTE CON HIPERTENSIÓN

Toda paciente con HP (especialmente HAP) en edad fértil debe ser adecuadamente informada acerca de los riesgos del embarazo, especialmente en cuanto a mortalidad materna. Este consejo debe realizarse y repetirse de forma sistemática en cada consulta, haciendo hincapié en que el embarazo en esta enfermedad es una situación de alto riesgo y que por tanto constituye una contraindicación. Todo ello debe realizarse teniendo en cuenta el nivel sociocultural de la paciente, así como sus propias creencias y valores éticos y espirituales acerca del tema. Siempre se mantendrá el debido respeto a la autonomía de decisión que la paciente debe tener, una vez correctamente informada. En la recomendación de la utilización de un método anticonceptivo eficaz, existen las siguientes opciones:

– *Fármacos*. No hay consenso sobre el método anticonceptivo más adecuado. Los métodos de barrera son seguros, pero pueden no ser efectivos. Los anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos aumentan el riesgo de trombosis, motivo por el cual están contraindicados. Los preparados que contienen solamente derivados de la progesterona, como acetato de me-

droxiprogesterona o etonogestrel, son los más adecuados. Se debe tener en cuenta que el bosentán puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos. Una opción útil puede ser la utilización simultánea de 2 métodos anticonceptivos diferentes<sup>9</sup>.

– *Dispositivos.* Una opción recomendable es un dispositivo intrauterino (Mirena®) que contiene 52 mg de levonorgestrel, cuya tasa de liberación es de 20 µg/24 h, teniendo precaución durante la implantación por el riesgo de reacciones vagales. Su acción se mantiene durante 5 años, tras los cuales debe ser sustituido por uno nuevo.

– *Quirúrgicos.* La esterilización quirúrgica es una opción que ha sido realizada de forma exitosa, aunque con una mortalidad que puede llegar al 6% en casos de cirugía abierta<sup>10</sup>. Los métodos actuales de oclusión tubárica por vía endoscópica (laparoscopia o histeroscopia) conllevan menor riesgo. En cualquier caso, se recomienda que este tipo de intervenciones se lleven a cabo bajo vigilancia estricta en centros con experiencia en el manejo de pacientes con HP y que se tomen todas las precauciones necesarias. En pacientes con síndrome de Eisenmenger con hipoxemia crónica y coagulopatía asociada a poliglobulia, puede ser necesario realizar flebotomía preoperatoria para reducir estas anomalías.

### EXPERIENCIA EN GESTACIÓN EN HIPERTENSIÓN PULMONAR

Se han publicado algunas series de pacientes con HP y embarazo que se describen a continuación. La mayoría reúne a pacientes con HAP, correspondiente a la clase I de Dana Point. La información disponible sobre las clases II (HP con enfermedad del corazón izquierdo), III (HP con enfermedad pulmonar) y IV (HP tromboembólica crónica) es menor, debido en parte a que estas patologías ocurren a edad más avanzada y, por lo tanto, afectan con menor frecuencia a mujeres en edad fértil. Una excepción es la enfermedad

reumática, que provoca estenosis mitral y puede ocasionar HP que afecta a mujeres jóvenes.

La primera serie que analizó la evolución de la HP de las diferentes etiologías por separado, reunió a 125 pacientes entre los años 1978 y 1996. Las etiologías eran: 73 casos de síndrome de Eisenmenger, 27 mujeres con HAP idiopática y 25 pacientes con HAP asociada a otras entidades, como ingesta de anorexígenos, conectivopatía o HP portopulmonar. La mortalidad materna fue de 36, 30 y 56%, respectivamente. Excepto 3 fallecimientos antes del parto en pacientes con Eisenmenger, el resto se produjo durante el primer mes tras el parto por muerte súbita o insuficiencia cardíaca refractaria, relacionados principalmente con un diagnóstico e ingreso hospitalario tardíos. El uso de vasodilatadores pulmonares específicos no estaba estandarizado<sup>11</sup>.

La segunda serie extensa analizó la evolución de 73 pacientes entre 1997 y 2007 con HAP idiopática, síndrome de Eisenmenger, o HP asociada a conectivopatía y HIV. La mortalidad fue de 17, 28 y 33%, respectivamente. La disminución de la mortalidad materna respecto a series previas se relaciona principalmente con el uso de vasodilatadores pulmonares específicos. La mayor parte de los fallecimientos se produjeron en el primer mes tras el parto. Se observó que la utilización de anestesia general durante el parto cuadruplicaba el riesgo respecto de la anestesia regional<sup>1</sup>.

La tercera serie, publicada recientemente, reunió a 10 pacientes entre 2002 y 2009. Cuatro de los casos de HP eran de origen idiopático, 3 se asociaron a cardiopatías congénitas, una era HP tromboembólica, una conectivopatía y otra asociada a consumo de anfetaminas. Cuatro de estas pacientes fueron diagnosticadas de HP en el embarazo; 5 estaban en clase funcional (CF) II, 3 en CF III, 2 en CF IV. Sólo 2 recibían tratamiento oral (una silденаfilo y bosentán y otra solamente bo-

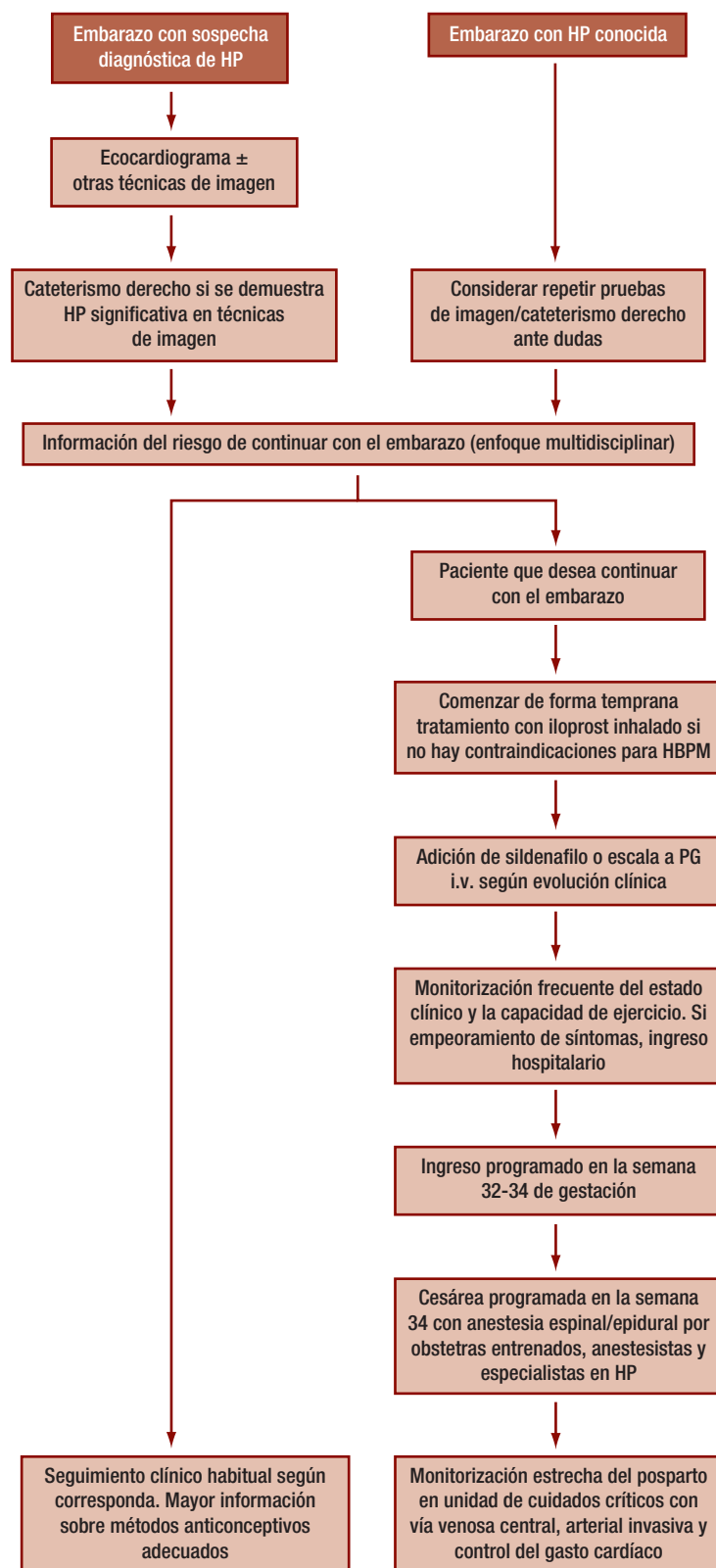
sentán). Todas comenzaron con terapia con iloprost inhalado entre la semana 8 y 34 de gestación. Las pacientes en CF II iniciaban tratamiento en el segundo trimestre, y las que se encontraban en CF III lo hacían inmediatamente. Cuatro requirieron terapia adicional o conversión a prostaglandinas intravenosas (i.v.). Las visitas se realizaban cada 4 semanas hasta la semana 28, cada 2 semanas hasta la 32 y, posteriormente, de forma semanal hasta el ingreso. A las 10 pacientes se les realizó una cesárea con anestesia regional programada entre la semana 26 y la 37, resultando en 10 neonatos sin patología añadida. El ingreso se realizaba 24 h antes de la cesárea en la unidad de cuidados intensivos y la monitorización continuaba durante la primera semana del puerperio. Una paciente falleció al mes del parto en relación con la discontinuación del tratamiento. El resto de pacientes y bebés continuaban vivos después de una mediana de seguimiento de 3,2 años (0,8-6,5)<sup>12</sup>. En esta serie —en cuyo manejo clínico pudieron utilizarse los modernos vasodilatadores pulmonares— los resultados son notablemente mejores que en las experiencias anteriores, por lo que la estrategia de manejo propuesta por estos autores debe ser considerada como de elección en ausencia de evidencias más sólidas.

### MANEJO DEL EMBARAZO EN LA PACIENTE CON HIPERTENSIÓN PULMONAR (Fig. 2)

Si pese a la adecuada información y consejo prenatal, la paciente se queda embarazada, se le debe informar sobre los riesgos que implica continuar con la gestación. Las pacientes deben conocer la posibilidad de dar a luz a un recién nacido vivo y sano, pero a expensas de una mortalidad materna muy elevada, que ocurre generalmente en el puerperio (días 7-9)<sup>13</sup>.

### Interrupción del embarazo

Teniendo en cuenta la edad gestacional, la viabilidad fetal, el deterioro clínico,



**Figura 2.** Manejo del embarazo en la paciente con hipertensión pulmonar (HP). HBPM: heparina de bajo peso molecular; i.v.: intravenosa; PG: prostaglandinas. Modificado de Kiely et al<sup>12</sup>.

la decisión y las creencias individuales, debe ofrecerse a la mujer embarazada con HP la posibilidad de realizar una interrupción legal del embarazo por causa médica. Ésta se debe realizar de la forma más precoz posible y siempre antes de las 22 semanas. Se recomienda utilizar anestesia regional (espinal o epidural). La mortalidad asociada no ha sido determinada, pero es mayor cuando más tarde se realiza y, en cualquier caso, inferior a la mortalidad materna que implica el embarazo.

### Progresión

Si, pese a todo lo descrito, la paciente decide continuar su embarazo o se diagnostica HP de novo en una paciente embarazada, ésta debe ser derivada a centros de referencia en el tratamiento de la HP. Es de suma importancia que se realice un seguimiento multidisciplinar que incluya anestesistas, obstetras y médicos expertos en el área. En general, si permanecen asintomáticas, las pacientes deben seguir revisiones mensuales o una monitorización más estrecha: con umbral bajo para el ingreso hospitalario ante la aparición y/o empeoramiento de los síntomas. Se recomienda seguimiento ecocardiográfico materno para evaluar la evolución del ventrículo derecho durante la gestación. Desde el punto de vista obstétrico es importante el control del crecimiento y del bienestar fetal mediante ecografía-Doppler y registro cardiotocográfico externo.

### Tratamiento: medidas generales y tratamiento médico

Durante la gestación las pacientes deben reducir su actividad física y evitar la hipoxemia, con aporte de oxigenoterapia suplementaria si es preciso<sup>4</sup>. No es aconsejable la inmovilización por el riesgo de enfermedad tromboembólica.

Las pacientes que responden al tratamiento crónico con antagonistas del calcio, con normalización de las presiones pulmonares y en CF I, son el

único subgrupo en el que el embarazo es asumible con un riesgo aceptable. La nifedipina y el diltiazem se pueden usar con seguridad durante la gestación.

La anticoagulación durante el embarazo es controvertida, especialmente en pacientes con síndrome de Eisenmenger, por el riesgo de sangrado. La anticoagulación con dicumarínicos no es recomendable por su capacidad teratogénica y está contraindicada durante el primer trimestre, siendo preferible el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM). En la medida en que se aproxime la fecha del parto, puede cambiarse por heparina no fraccionada, debido a que es más fácil revertir sus efectos en casos de sangrado. Si se planea una cesárea o la inducción del parto, puede continuarse el tratamiento con HBPM hasta el día anterior<sup>14</sup>.

### Situaciones especiales:

**Estenosis mitral.** La restricción hídrica, los diuréticos y el control de la frecuencia cardíaca son medidas básicas que pueden prevenir la congestión pulmonar. Los diuréticos deben utilizarse con precaución, ya que la mujer embarazada tiene una mayor tasa de filtrado glomerular y responde con más intensidad a dosis bajas de diuréticos.

Si el tratamiento médico se muestra incapaz de controlar los síntomas, o la paciente estaba sintomática (CF III-IV) antes del embarazo, la valvuloplastia percutánea es la técnica de elección. Para el parto se recomienda la utilización de anestesia epidural y monitorización estricta incluyendo catéter de Swan-Ganz.

**Coriocarcinoma.** Es un tumor muy sensible a la quimioterapia y su pronóstico es bueno en los casos de enfermedad no diseminada.

**Embolia del líquido amniótico.** El tratamiento establecido es ventilación mecánica, administración de fármacos

inotrópicos y transfusión de hemoderivados. El óxido nítrico y la prostaciclina inhalada se pueden utilizar en algunos casos para disminuir las resistencias vasculares pulmonares y mejorar la oxigenación.

### Tratamiento: experiencia con fármacos vasodilatadores pulmonares

El tratamiento está indicado de forma precoz tras el diagnóstico de HAP durante el embarazo y, en las pacientes con HAP ya tratada previamente, éste debe amoldarse a la nueva situación. El objetivo es evitar el fracaso del ventrículo derecho y controlar los síntomas.

No hay ensayos clínicos aleatorizados realizados con ningún fármaco vasodilatador. En la bibliografía se recogen casos clínicos publicados de evolución favorable con la utilización de análogos de la prostaciclina (treprostinil e iloprost<sup>15</sup> y epoprostenol<sup>16-18</sup>), sildenafil<sup>16,17</sup> y antagonistas del calcio. La utilización de antagonistas de los receptores de la endotelina no se recomienda, ya que se ha objetivado su poder teratogénico en animales, aunque se han publicado casos aislados de mujeres que recibieron tratamiento durante toda la gestación sin que se hayan producido malformaciones fetales<sup>18</sup>. En los pacientes en CF III-IV, en general se recomienda comenzar con epoprostenol en perfusión i.v. continua tan pronto como sea posible. En las pacientes en situación clínica más estable, el iloprost inhalado o el sildenafil son de elección<sup>14</sup>.

### Parto

El objetivo durante el parto es evitar los incrementos bruscos de las resistencias vasculares pulmonares y mantener adecuados niveles de precarga del ventrículo derecho. Además, debe preservarse la contractilidad del ventrículo derecho y una poscarga adecuada en el izquierdo<sup>19</sup>.

No existe consenso acerca de si debe realizarse cesárea o parto vaginal en estas pacientes, por lo que la decisión

debe ser individualizada y acordada por el equipo multidisciplinar implicado<sup>20</sup>.

Si bien el parto vaginal se asocia con menor riesgo de hemorragia, tromboembolismo (se puede controlar con trombo-profilaxis) e infección, un parto vaginal prolongado y laborioso puede tener efectos deletéreos en la circulación pulmonar.

En general, para evitar las situaciones urgentes que favorecen o precipitan la inestabilidad hemodinámica, la cesárea programada se utiliza con mayor frecuencia. Se suele programar en torno a las 34 semanas, siempre y cuando lo permita la situación materna y fetal. Si el embarazo tiene que finalizarse antes, es necesario administrar corticoides a la madre (betametasona o dexametasona) para acelerar la maduración pulmonar fetal. El parto se debe monitorizar con electrocardiograma, pulsioxímetro, presión venosa central y presión arterial de forma invasiva. La monitorización de las presiones pulmonares es controvertida, ya que no está exenta de riesgos, y no está claro el beneficio que aporta. Asimismo, se recomienda también canalizar una vía venosa central que permita la perfusión rápida de volumen.

En el momento del parto debe suspenderse temporalmente la anticoagulación.

La oxitocina se administra mediante una bomba de perfusión continua a la mínima dosis que mantenga una dinámica uterina efectiva y no origine sobrecargas de volumen.

### Anestesia

Se recomienda la anestesia regional sobre la general. La anestesia general deprime la contractilidad cardíaca, aumenta las resistencias vasculares pulmonares (ventilación con presión positiva) y puede ocasionar un aumento de las presiones pulmonares durante la intubación<sup>1</sup>. Las dosis progresivas de anestesia epidural son las más recomendadas<sup>21</sup> y una opción alternativa es utilizar una combinación de anestesia espinal y epidural.

## Puerperio

Es el momento más crítico para la exacerbación de la HP. La paciente debe permanecer al menos 72 h en la unidad de cuidados intensivos. Deben monitorizarse estrictamente signos vitales (en general, con vía arterial invasiva), diuresis, balance y presión venosa central. La utilización de monitorización invasiva con catéter de Swan-Ganz en todos los casos es controvertida.

La aparición de hipoxemia o hipotensión sugiere disfunción del ventrículo derecho relacionada con el incremento de volumen (aporte extra de sangre por involución uterina, efecto antiurético de la oxitocina) o la existencia de anemia.

En las crisis de HP con igualación de presiones pulmonares y sistémicas es fundamental disminuir las resistencias vasculares pulmonares. Para esto puede utilizarse óxido nítrico, iloprost inhalado o epoprostenol.

En la mayoría de los casos publicados se han utilizado prostaglandinas i.v. durante el posparto con buenos resultados<sup>22</sup>.

Generalmente, el soporte inotrópico también es necesario y la dobutamina es el fármaco de elección. Si hay hipotensión arterial sistémica se pueden utilizar dosis bajas de noradrenalina. En ausencia de sangrado debe iniciarse anticoagulación con HBPM 12 h después del parto.

Se debe evitar y tratar precozmente la anemia.

## CONCLUSIONES

El embarazo en una paciente con HP conlleva una alta mortalidad y debe considerarse una situación de muy alto riesgo. La mayoría de las muertes ocurren en el puerperio precoz y en su mayoría se deben a un incremento brusco en las resistencias vasculares pulmonares. Se debe aportar información adecuada sobre la contraindicación del embarazo y utilizar un método anticonceptivo eficaz, con un enfoque multidisciplinar. En caso de embarazo

se debe informar de modo apropiado acerca del pronóstico materno y fetal, así como de la posibilidad de realizar una interrupción legal del embarazo por causa médica. En gestaciones evolutivas, si existen dudas diagnósticas de HP se recomienda realizar las maniobras diagnósticas necesarias, incluido un cateterismo derecho, para su confirmación. El embarazo debe finalizarse alrededor de la semana 34 o incluso antes en caso de que la situación materna o fetal así lo requiera. Habitualmente se hace de forma programada mediante cesárea electiva o inducción del parto si las condiciones obstétricas son favorables. En ambos casos debe mantenerse siempre una monitorización estricta, con el objetivo de disminuir la incidencia de insuficiencia ventricular derecha y la hemorragia obstétrica debida a la anticoagulación.

Fármacos como las prostaglandinas, el óxido nítrico y el sildenafil pueden tener un papel en la estabilización de las pacientes, pero con escasas evidencias en cuanto a mejoría en la supervivencia. No se recomienda el uso de antagonistas de la endotelina, por su efecto teratogénico.

## Bibliografía

1. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary artery hypertension? *Eur Heart J*. 2009;30:256-65. Epub 2009 Jan 15.
2. Roberts NV, Keast PJ. Pulmonary hypertension and pregnancy—a lethal combination. *Anaesth Intensive Care*. 1990;18:366-74.
3. Avila WS, Grinberg M. Gestação em portadoras de afecções cardiovasculares: experiência com 1000 casos. *Arq Bras Cardiol*. 1993;60:5-11.
4. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2003;24:761-81.
5. Thornburg KL, Jacobson SL, Giraud GD, Morton MJ. Hemodynamic changes in pregnancy. *Semin Perinatol*. 2000;24:11-4.

6. Manso B, Gran F, Pijuán A, Giral G, Ferrer Q, Betrián P, et al. Embarazo y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:236-43.
7. Weiss B, Hess O. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives. *Eur Heart J*. 2000;21:104-15.
8. Lane R, Trow T. Pregnancy and pulmonary hypertension. *Clin Chest Med*. 2011;32:165-74.
9. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537. Epub 2009 Aug 27.
10. Temelcos C, Kuhn R, Stribley C. Sterilization of women with Eisenmenger syndrome: report of 4 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1997;37:121-3.
11. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:1650-7.
12. Kiely D, Condliffe R, Webster V, Mills G, Wrench I, Gandhi S, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG*. 2010;117:565-74.
13. Monnery L, Nanson J, Charlton G. Primary pulmonary hypertension in pregnancy; a role for novel vasodilators. *Br J Anaesth*. 2001;87:295-8.
14. Maslovitz S, Many A, Landsberg JA, Varon D, Lessing B, Kupferminc MJ. The safety of low molecular weight heparin therapy during labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;17:39-43.
15. Elliot CA, Stewart P, Webster VJ, Mills GH, Hutchinson SP, Howarth ES, et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary artery hypertension. *Eur Respir J*. 2005;26:168-73.
16. Tacoy G, Ekim NN, Cengel A. Dramatic response of a patient with pregnancy induced idiopathic pulmonary artery hypertension to sildenafil treatment. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36:414-7.
17. Highton AM, Whale C, Musk M y Gabbay E. Pulmonary hypertension in pregnancy: two

- cases and review of the literature. Intern Med J. 2009;39:766-70.
18. Huang S, DeSantis ER. Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy. Am J Health Syst Pharm. 2007 15;64:1922-6.
19. Mangano DT. Anesthesia for the pregnant cardiac patient. En: Shnider SM, Levinson G, editors. Anesthesia for Obstetrics. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1983. p. 502-8.
20. Siu SC, Sermer M, Colman JM, Alvarez AN, Mercier LA, Morton BC, et al; Cardiac Disease in Pregnancy (CARPREG) Investigators. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. Circulation. 2001;104:515-21.
21. Smedstat KG, Cramb R, Morison DH. Pulmonary hypertension and pregnancy: a series of eight cases. Can J Anaesth. 1994;41:502-12.
22. Nahapetian A, Oudiz R. Serial Hemodynamics and complications of pregnancy in severe pulmonary arterial hypertension. Cardiology. 2008;109:237-240.
-

# Utilidad de la valoración de la hemodinámica pulmonar durante el ejercicio en la hipertensión pulmonar

M.J. Ruiz Cano

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

## INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) se define como un incremento de la presión pulmonar media en reposo por encima de 25 mmHg, medida a través de un catéter de presión en la arteria pulmonar.

Las primeras descripciones de la respuesta de la presión pulmonar durante el ejercicio obtenida de forma invasiva comenzaron hace más de 60 años. Las guías europeas y americanas previas definían la HP como una presión pulmonar media obtenida mediante cateterismo cardíaco derecho mayor de 25 mmHg en reposo o mayor de 30 mmHg durante el ejercicio. Sin embargo, el grupo de trabajo en hipertensión arterial pulmonar (HAP), en el 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, celebrado en Dana Point (Estados Unidos), acordó la eliminación del término de HP de ejercicio en la definición. La razón de este cambio es la ausencia de evidencia de los valores normales de la presión pulmonar durante el ejercicio en sujetos sanos, con datos escasos provenientes de estudios de grupos heterogéneos en edad y sexo, realizados mediante modalidades de ejercicio muy diversas (decúbito, sedestación, etc.). Por otra parte, diversas poblaciones de individuos sanos —como atletas o pacientes ancianos— presentan una elevación de la presión pulmonar con el esfuerzo por encima

de los criterios considerados normales (> 2 desviaciones estándar de los estudios poblacionales).

La presión pulmonar puede incrementarse como resultado del aumento de la resistencia, pero también como consecuencia del aumento del flujo pulmonar o por el aumento de la presión en la aurícula izquierda, con el consecuente incremento de la presión capilar pulmonar (PCP) y, de forma retrógrada, de la presión pulmonar. En deportistas, el incremento del flujo en relación con el alto grado de entrenamiento condiciona la elevación de la presión pulmonar, pero sin incremento paralelo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) pues la presión pulmonar se incrementa proporcionalmente al incremento del gasto cardíaco (GC).

Por lo tanto, en el momento actual, no existe una definición para la HP de ejercicio.

Los parámetros hemodinámicos de la función de la circulación pulmonar obtenidos mediante cateterismo cardíaco de reposo, son capaces de predecir de forma consistente el pronóstico de los pacientes con HP tanto en el estudio inicial como a lo largo de su evolución, siendo un parámetro fundamental para determinar la respuesta a los distintos fármacos que se utilizan en el tratamiento de la HP. Por otro lado, la valoración de la capacidad funcional es

clave en el proceder diagnóstico y terapéutico del paciente con HAP ya que define su estabilidad y tiene implicaciones pronósticas.

La valoración de la capacidad funcional se puede realizar a través de la estimación de la clase funcional, del test de caminar 6 min y de la ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar.

La clase funcional (en su versión modificada por la Organización Mundial de la Salud o Clasificación de la OMS), aunque ampliamente utilizada, depende de la subjetividad del paciente y del médico y es poco reproducible a la hora de clasificar a los pacientes en las clases II-III.

El test de caminar 6 min es una variable submáxima que estima la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida cotidiana. Actualmente es el único método aprobado para la valoración de la capacidad funcional en la HAP. Su realización es sencilla, aunque siempre hay que realizarlo en un medio hospitalario y por personal (generalmente de enfermería) entrenado. No obstante, son bien conocidas sus numerosas limitaciones, y su correlación con variables hemodinámicas y ecocardiográficas es pobre.

La ergoespirometría o prueba de esfuerzo cardiopulmonar se considera el patrón oro para la evaluación de la capacidad funcional ya que no estima, sino que determina directamente —de forma no invasiva, objetiva y reproduc-

cible— la capacidad funcional, analizando y cuantificando los mecanismos fisiopatológicos que la limitan. Aunque está plenamente validada en la disfunción sistólica ventricular izquierda, su complejidad y la necesidad de experiencia para interpretar adecuadamente sus resultados han retrasado su empleo en ensayos multicéntricos en la HAP. Sin embargo, su aplicabilidad clínica en esta patología está claramente demostrada y, de hecho, las recientes guías de la Sociedad Europea de Cardiología la consideran una herramienta recomendable para el diagnóstico y la valoración de la respuesta al tratamiento y del grado de estabilidad del paciente.

La realización de ejercicio es un factor importante de estrés para el ventrículo derecho (VD) y la pared vascular en los pacientes con HP establecida. De hecho, la disnea es el síntoma más frecuente y la primera manifestación de la enfermedad en la mayoría de los pacientes, siendo el grado funcional un marcador pronóstico fundamental tanto para los pacientes con HAP establecida como para aquellas patologías cardíacas con riesgo de desarrollar HP como las de los pacientes con cardiopatía izquierda de origen valvular, los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), y que se relaciona con la capacidad de acomodación del lecho vascular pulmonar y el VD a la necesidad de aumentar el GC durante el esfuerzo.

### **CATETERISMO DE EJERCICIO Y RESPUESTA DE LA PRESIÓN PULMONAR AL EJERCICIO EN LA POBLACIÓN NORMAL**

La monitorización hemodinámica invasiva durante el ejercicio se puede realizar mediante diferentes protocolos de esfuerzo como son la ergometría en bicicleta (en posición supina o en sedestación), el ejercicio ergométrico en miembros inferiores o los protocolos en cinta rodante. Las mediciones hemodi-

námicas se realizan mediante un catéter Swan-Ganz en arteria pulmonar o con catéteres de alta fidelidad con micromanómetros en la punta del catéter, que ofrecen máxima exactitud en las medidas de las presiones durante el procedimiento y que son utilizados en estudios experimentales.

Durante el ejercicio incremental se toman medidas de presión pulmonar, GC y PCP a intervalos regulares para evaluar el gradiente transpulmonar (GTP) y el comportamiento de la presión pulmonar en relación con los cambios del GC durante el esfuerzo.

En aquellos pacientes con sobrepeso o con escaso nivel de entrenamiento es particularmente importante realizar las medidas al final de la espiración en un intento de obviar los incrementos de la presión intratorácica que pueden alterar la fiabilidad de las medidas.

Con estos datos podremos realizar una evaluación del comportamiento de la presión pulmonar con los incrementos progresivos de la carga de esfuerzo y el GC, así como analizar la contribución relativa de la PCP y del GTP respecto al GC en el aumento de las RVP durante el ejercicio incremental.

En los estudios de hemodinámica pulmonar al ejercicio en sujetos sanos se ha observado que las variaciones de la presión pulmonar en reposo y con el ejercicio máximo están relacionadas con la edad y con los distintos protocolos de ejercicio. En condiciones normales se produce un incremento de aproximadamente 1 mmHg en la presión pulmonar media por cada litro de incremento del GC durante el ejercicio.

En sujetos jóvenes hay una contribución mayor del incremento de la PCP en relación con el aumento del GC respecto al incremento del GTP con una relación 2:1. El aumento modesto del GTP respecto al incremento del GC provoca en estos sujetos una disminución de las RVP que se relaciona con un incremento del reclutamiento pulmonar y la vasodilatación del lecho vascular durante el ejercicio, el cual es

capaz de acomodar grandes aumentos del flujo pulmonar con un aumento modesto de la presión pulmonar media y una disminución de las RVP.

En pacientes ancianos la elevación de la presión pulmonar media puede estar relacionada con varios factores, como la disminución de la distensibilidad arterial por la pérdida de elasticidad y colágeno en relación con la edad o la elevación de la presión telediastólica del VI, con transmisión retrógrada de presiones hacia el lecho capilar pulmonar. Así, los pacientes con mayor edad presentan mayor incremento de la presión pulmonar media ante el esfuerzo con relación al incremento del GC y con una contribución similar de la PCP y del GTP.

### **RESPUESTA HEMODINÁMICA AL EJERCICIO COMO MÉTODO PARA DESENMASCARAR LA HIPERTENSIÓN PULMONAR**

Para aquellos pacientes con riesgo de desarrollar HAP, como las enfermedades del tejido conectivo familiares de pacientes con HAP idiopática o pacientes con cirrosis hepática y riesgo de desarrollo de HAP portopulmonar, los análisis hemodinámicos de esfuerzo se han evaluado en algunos estudios como método de cribado de enfermedad vascular pulmonar en estadios subclínicos de pacientes que permanecen asintomáticos y no presentan HP en reposo en el ecocardiograma o para aquellos pacientes de riesgo que presentan limitación funcional al ejercicio en forma de disnea de esfuerzo pero sin HP de reposo en el ecocardiograma. La medición de la presión pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho durante el ejercicio podría ser una técnica invasiva atractiva para determinar el comportamiento de la presión pulmonar y el GC durante diferentes estadios del ejercicio. Mediante la evaluación sistemática de datos hemodinámicos durante el esfuerzo controlado podemos relacionar la contribución relativa del incremento de la presión pulmonar me-

dia (mediante el GTP) y de la PCP en el incremento de la RVP.

El aumento patológico de la presión pulmonar al ejercicio puede estar relacionado con patología precapilar (HP del grupo 1 de la clasificación de Dana Point), con patología del VI (HP del grupo 2 de la clasificación de Dana Point) o un comportamiento patológico mixto, como el observado en algunos pacientes con HP relacionada con enfermedades del tejido conectivo en los que el incremento de la presión pulmonar durante el ejercicio se puede explicar por una respuesta patológica combinada del GTP (patología vascular pulmonar) pero con aumento simultáneo patológico de la PCP relacionado con disfunción diastólica del VI con un aumento de la presión telediastólica del VI que genera la incapacidad de éste para acomodar el incremento del GC durante el esfuerzo. En este sentido, Kovacs et al realizaron un estudio en pacientes con esclerosis sistémica como patología con riesgo de desarrollo de HAP en la evolución. En este estudio los autores valoraron a pacientes con presión pulmonar media invasiva de reposo < 25 mmHg y demostraron que los pacientes con respuestas más elevadas de la presión pulmonar media y con ausencia de reducción de las RVP durante el ejercicio tuvieron una respuesta más reducida en la valoración funcional con ergoespiometría y test de 6 min caminando, lo que sugiere que estos pacientes se encuentran en una forma intermedia entre los pacientes sanos y los que presentan HAP establecida. No obstante, debe investigarse si estos pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento durante las fases subclínicas de la enfermedad. En esta población de riesgo para HP, otro estudio con hemodinámica de ejercicio ha demostrado que esta técnica es capaz de discriminar el mecanismo (elevación de las RVP a expensas de la presión pulmonar media o elevación de la PCP) de la intolerancia al ejercicio y la HP de esfuerzo en esta población.

Esta técnica puede ser también enormemente interesante en el estudio de pacientes con disnea no explicada con factores de riesgo para el desarrollo de ICFEP. En estadios iniciales, este diagnóstico en reposo puede ser difícil ya que —como describieron Kitzman et al— pacientes estables con ICFEP en estadios iniciales pueden presentar presión pulmonar media y PCP normales en reposo, que se elevan únicamente en relación con el esfuerzo con aparición de HP secundaria. Al igual que con técnicas de sobrecarga de volumen durante el cateterismo, esta forma de HP puede desenmascarse mediante cateterismo derecho de ejercicio, pudiendo observar un aumento de la presión pulmonar media a expensas de un aumento patológico de la PCP de esfuerzo con un aumento leve del GTP y una disminución de la RVP respecto al reposo.

En la misma línea, esta técnica puede ser útil en pacientes con patología valvular mitral con disnea de esfuerzo desproporcionada para el grado de patología mitral. En estos pacientes, el cateterismo de esfuerzo puede ser capaz de desenmascarar una elevación patológica de la PCP (> 20-25 mmHg) en relación con la alteración de la distensibilidad de la aurícula izquierda y que explique la disnea en relación con la elevación patológica de la presión pulmonar media y la PCP. Schwammenthal et al demostraron que la reducción de la distensibilidad auricular por ecocardiograma (< 4 ml/mmHg) se relaciona más con la aparición de HP y disnea que el área mitral en reposo y que precedía a la necesidad de recambio valvular.

### **RESPUESTA HEMODINÁMICA AL EJERCICIO EN LA ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR HIPERTENSIVA**

Pese a los avances en el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con HP, muchas de las variables que pueden influir en la diferente evolución de los

pacientes con HP no están adecuadamente definidas. Las diferentes formas en las que se clasifica la HP siguiendo los criterios del 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension celebrado en Dana Point (Estados Unidos) presentan un curso clínico, una supervivencia y un pronóstico bien diferenciados para el mismo grado de severidad hemodinámica en reposo y para el mismo grado de afectación funcional y ecocardiográfica. La medida de la presión pulmonar media en el cateterismo de reposo tiene una escasa correlación con los síntomas y la capacidad funcional en gran parte de los pacientes con HAP.

El comportamiento de la hemodinámica pulmonar y del GC durante el ejercicio controlado en los diferentes grupos y estadios de la HP podría ofrecer luz en este sentido y ser capaz de complementar la valoración pronóstica en el seguimiento de la HP.

No obstante, en el momento actual esta técnica pertenece al área de investigación y las guías clínicas no la mencionan para el cribado ni para el estudio pronóstico de los pacientes de riesgo o con HAP establecida.

En los estudios de pacientes con patología vascular pulmonar establecida se ha demostrado un incremento desproporcionado de la presión pulmonar media en relación con los incrementos del GC al ejercicio que provoca un severo aumento del GTP y de las RVP. Asimismo, en las etapas máximas de esfuerzo se puede observar un comportamiento en meseta de las curvas de presión pulmonar-GC que son indicativas de disfunción del VD. La evaluación invasiva de esta relación entre la presión pulmonar y el GC y la respuesta de las RVP durante el ejercicio incremental es una forma de evaluar el comportamiento del acoplamiento ventriculoarterial durante el ejercicio que permite un análisis más completo de la compleja interacción entre el funcionamiento del VD y su acoplamiento con el lecho vascular pulmonar en los incrementos del

flujo pulmonar durante el esfuerzo. La información obtenida es así mucho más completa que la medición aislada de la presión pulmonar.

Por otra parte, se desconoce si — en los pacientes con HP en diferentes grados funcionales y con diferentes formas de HP— la morfología de las curvas que relacionan la presión pulmonar y el GC durante el ejercicio puede ser un marcador pronóstico de la enfermedad y puede variar bajo tratamiento con determinados fármacos específicos para la HAP. Los estudios que correlacionan las formas de respuesta de la hemodinámica pulmonar al ejercicio con los demás parámetros que se utilizan en la práctica clínica para el seguimiento de los pacientes con HAP podría mejorar la evaluación y seguimiento de estos pacientes y avanzar en el conocimiento de otros parámetros que condicionan la supervivencia y la respuesta al tratamiento en las diferentes formas de HP.

En los pacientes con HP tromboembólica crónica se desconoce la respuesta de la presión pulmonar al ejercicio y el acoplamiento entre el VD y la distensibilidad de la arteria pulmonar. El estudio de los cambios fisiológicos en la circulación pulmonar durante el ejercicio que se producen tras la tromboendarterectomía pulmonar y con el uso

de fármacos específicos podría mejorar el conocimiento del pronóstico de esta forma de HP y ayudar en el tratamiento más precoz de la enfermedad.

### **Bibliografía recomendada**

D'Alto M, Ghio S, D'Andrea A, Pazzano AS, Argiento P, Camporotondo R, et al. Inappropriate exercise-induced increase in pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis. *Heart*. 2011;97:112-7.

Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.

Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, Fijalkowska A, Fischer C, Fourme T, et al. Stress-Doppler-echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation*. 2009;119:1747-57.

Janicki JS, Weber KT, Likoff MJ, Fishman AP. The pressure-flow response of the pulmonary circulation in patients with heart failure and pulmonary vascular disease. *Circulation*. 1985;72:1270-8.

Kim HK, Kim YJ, Hwang SJ, Park JS, Chang HJ, Sohn DW, et al. Hemodynamic and prognostic implications of net atrioventricular compliance in patients with mitral stenosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2008;21:482-6.

Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J*. 2009;34:888-94.

Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Scheidl S, Hesse C, et al. Assessment of pulmonary arterial pressure during exercise in collagen vascular disease: echocardiography vs right-sided heart catheterization. *Chest*. 2010;138:270-8.

Laskey WK, Ferrari VA, Palevsky HI, Kussmaul WG. Pulmonary artery hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:406-12.

Lonsdorfer-Wolf E, Richard R, Doutreleau S, Billat VL, Oswald-Mammosser M, Lonsdorfer J. Pulmonary hemodynamics during a strenuous intermittent exercise in healthy subjects. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1866-74.

Saggar R, Khanna D, Furst DE, Shapiro S, Maranian P, Belperio JA, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension associated with systemic sclerosis: four distinct entities. *Arthritis Rheum*. 2010;62:3741-50.

Schwammenthal E, Vered Z, Agranat O, Kaplinsky E, Rabinowitz B, Feinberg MS. Impact of atrioventricular compliance on pulmonary arterial pressure in mitral stenosis: an exercise echocardiographic study. *Circulation*. 2000;102:2378-84.

Tolle JJ, Waxman AB, Van Horn TL, Pappagianopoulos PP, Systrom DM. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2008;118:2183-9.

# Patología de la hipertensión arterial pulmonar

F.J. Martínez Tello

Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.  
Hospital Madrid-Norte Sanchinarro. Universidad CEU. Madrid. España.

## INTRODUCCIÓN

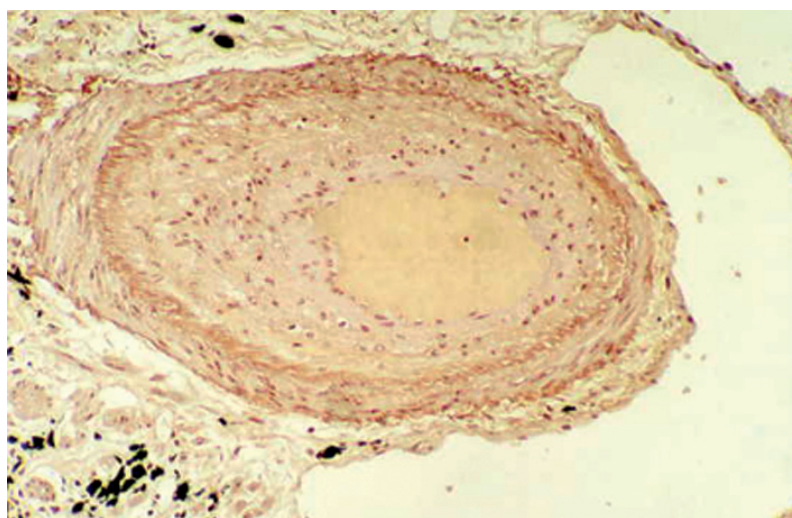
La hipertensión arterial pulmonar (HAP) puede estar relacionada con una gran variedad de causas conocidas (HAP asociada) o ser de naturaleza desconocida (antiguamente denominada HAP primaria). En el Tercer Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Venecia en 2003<sup>1</sup>, se abandonó el término “HAP primaria” para pasar a denominarse “HAP idiopática”. La HAP, considerada de forma global, incluye una gran variedad de enfermedades asociadas que tienen características clínicas, hemodinámicas y anatomopatológicas comunes, independientemente de su etiología.

## PATOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Las lesiones a considerar en la patología de la hipertensión arterial pulmonar son las que se describen a continuación.

### Engrosamiento de la íntima

El engrosamiento de la íntima puede ser de 3 tipos: concéntrica laminar, concéntrica no laminar (fig. 1) y excéntrica. La *concéntrica laminar* ocurre en arterias pequeñas y arteriolas en la HAP idiopática y en la HAP asociada a la esclerodermia<sup>2</sup>. Patogenéticamente, se supone que un daño endotelial en arteriolas y pequeñas arterias es el primer suceso desencadenante de un proceso de remodelación de la íntima y su posible obstrucción ulterior<sup>2,3</sup>. Estudios ultraestructurales e inmuno-



**Figura 1.** Arteria preacinar. Hiperplasia concéntrica no laminar de la íntima (tinción elástica de Van Gieson,  $\times 400$ ).

histoquímicos<sup>2,4</sup> han mostrado que las células proliferantes en la íntima engrosada pueden ser fibroblastos, miofibroblastos o de fibras musculares lisas. Los tipos *concéntrica no laminar* y *excéntrica* se deben fundamentalmente a una proliferación fibroblástica con aumento de la matriz extracelular. Tradicionalmente, estos cambios se han imputado a causas tromboembólicas<sup>5</sup>, la llamada *arteriopatía tromboembólica*. Sin embargo, más recientemente, se han observado también en otros tipos de HAP.

### Hipertrofia muscular de la media

La hipertrofia muscular de la media consiste en un aumento del área de sección de la media en arterias preacinares

e intraacinares. Los valores normales son  $< 10\%$ <sup>3</sup>. El engrosamiento de la media se debe a hipertrofia y a hiperplasia de las fibras musculares lisas y a aumento de la matriz del tejido conectivo y de las fibras elásticas. La “muscularización de las arteriolas” consiste en la extensión de las fibras musculares lisas a las arteriolas intraacinares, carentes de fibras musculares lisas. En arterias que han experimentado un marcado engrosamiento de la íntima y en arterias con lesiones de dilataciones se llega a producir una “atrofia de la media”.

### Lesión plexiforme

La lesión plexiforme (fig. 2) se encuentra en pequeñas arterias musculares (preacinares e intraacinares) usualmen-

te distales a su origen de vasos más grandes, en los que existe hipertrofia de la media y, frecuentemente, engrosamiento de la íntima. Consiste en una expansión aneurismática de la pared vascular y proliferación focal de canales vasculares revestidos por células endoteliales, rodeados por miofibroblastos y por células musculares lisas, inmersas en una matriz conectiva<sup>2-4</sup>. La proliferación plexiforme puede extenderse a través de la pared arterial al tejido conjuntivo perivascular. En los canales vasculares y en las paredes de las arterias supletorias pueden hallarse pequeños trombos de fibrina. En lesiones antiguas se produce colágeno en el intersticio entre los canales vasculares, y la lesión resultante es frecuentemente difícil de distinguir de un trombo o un tromboémbolo recanalizado.

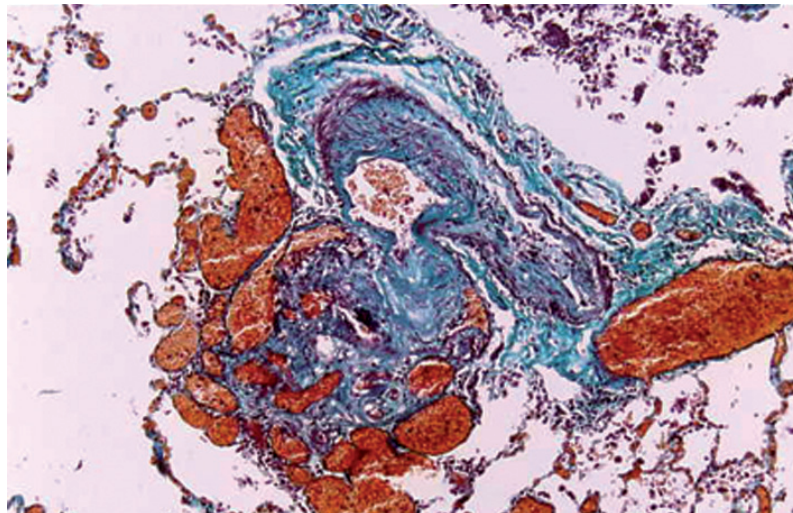
La ubicación del árbol arterial pulmonar en que se producen las lesiones plexiformes varía según la causa. Las producidas por *shunt* izquierda-derecha suelen ocurrir en arterias de 100-200  $\mu\text{m}$  de diámetro exterior en tanto que en la HAP idiopática suelen producirse en arterias < 100  $\mu\text{m}$  de diámetro externo<sup>2,3,6</sup>. Las lesiones plexiformes no son patognomónicas de la HAP idiopática<sup>2,3</sup>.

### Lesiones dilatadas

Las lesiones dilatadas consisten en vasos dilatados de finas paredes que parten de una arteria pulmonar muscular. Tienen una única lámina elástica y el grosor de la media puede disminuir tanto que si no se presta atención expresa a la localización de estos vasos y a su origen en una arteria pueden ser confundidos con venas pulmonares. Por lo general se localizan distalmente a la lesión plexiforme. Pueden causar hemorragia u obliteración trombótica que se puede fibrosar.

### Lesión angiomatoide

La lesión angiomatoide parece ser una forma exagerada de ramas similares a venas (*vein-like branches*) en la que



**Figura 2.** Lesión plexiforme rodeada de lesiones angiomatoides (tinción tricrómico de Masson,  $\times 90$ ).

una discreta conglomeración de vasos de finas paredes, repletas de sangre, se encuentran adyacentes a una arteria pulmonar vascular. Usualmente aparecen junto a las lesiones plexiformes (fig. 2).

### Lesiones de arteritis

Primariamente, las lesiones de arteritis se encuentran con poca frecuencia en la HAP. Consisten en necrosis fibrinoide de la pared arterial e infiltración de ésta por células de la inflamación aguda y crónica.

Patogenéticamente, se cree que el primer suceso en el desarrollo de estas lesiones es el daño del endotelio<sup>3,6</sup> —por diversos factores involucrados en la vasoconstricción arterial pulmonar<sup>1</sup>— que incrementa la resistencia vascular, que también se ve aumentada por fenómenos de remodelación y trombosis. La matriz extracelular es remodelada a través de un proceso dinámico de degradación y síntesis de proteína matricial, desencadenada por el elevado flujo y presión de la vasculatura arterial pulmonar<sup>3</sup>, contribuyendo por tanto a los cambios obstructivos. Las lesiones plexiformes son atribuibles a alteraciones de la angiogénesis. Se ha demostrado monoclonalidad en la proliferación

endotelial de las lesiones plexiformes de la HAP idiopática<sup>7</sup> pero no así en las lesiones de la HAP con formas asociadas.

### Enfermedad pulmonar venooclusiva

La enfermedad pulmonar venooclusiva (EPVO)<sup>1</sup> —denominada también venopatía oclusiva pulmonar— es la causa de un reducido número de casos de HAP. Consiste en la oclusión extensa y difusa de vénulas y venas de pequeño calibre que afecta raramente a venas de mayor calibre. La oclusión es debida al engrosamiento de la íntima por tejido conectivo que puede ser laxo o fibroso, denso y acelular (fig. 3). La oclusión de la luz vascular puede ser excéntrica o completa con múltiples luces, lo que sugiere la recanalización de trombos ocluyentes. La media de las vénulas y venas puede aparecer engrosada por aumento de fibras elásticas y musculares lisas, lo que se denomina arterialización de las venas. Estos cambios no se producen en la hipertensión venosa crónica. Los capilares aparecen ingurgitados por sangre y presentan trayectos tortuosos, que pueden inducir erróneamente al diagnóstico de hemangiomatosis capilar pulmonar. La plétora capilar es a su vez causa de otro

aspecto muy característico de la EPVO, consistente en la presencia de grandes cantidades de pigmento de hemosiderina en el citoplasma de neumocitos tipo II y de macrófagos alveolares y del intersticio de los septos.

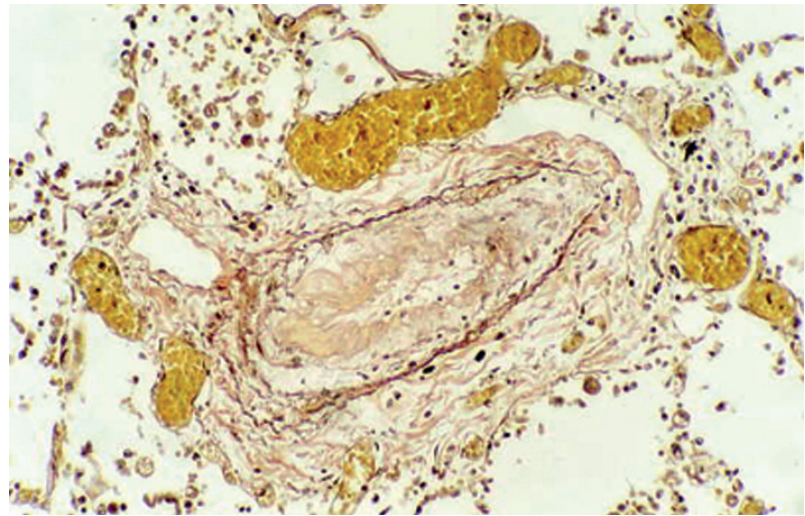
Las lesiones en la EPVO no se producen exclusivamente en las venas, puesto que las arterias y las arteriolas también se ven afectadas en aproximadamente la mitad de los casos de EPVO de moderada a severa. Sin embargo, en la EPVO no se han encontrado lesiones plexiformes o de arteritis.

El intersticio pulmonar presenta edema y se puede producir una fibrosis intersticial que, si es muy extensa, puede sugerir una enfermedad intersticial pulmonar o aparecer infiltrados intersticiales linfocitarios que pueden confundir el cuadro con una enfermedad inflamatoria pulmonar intersticial.

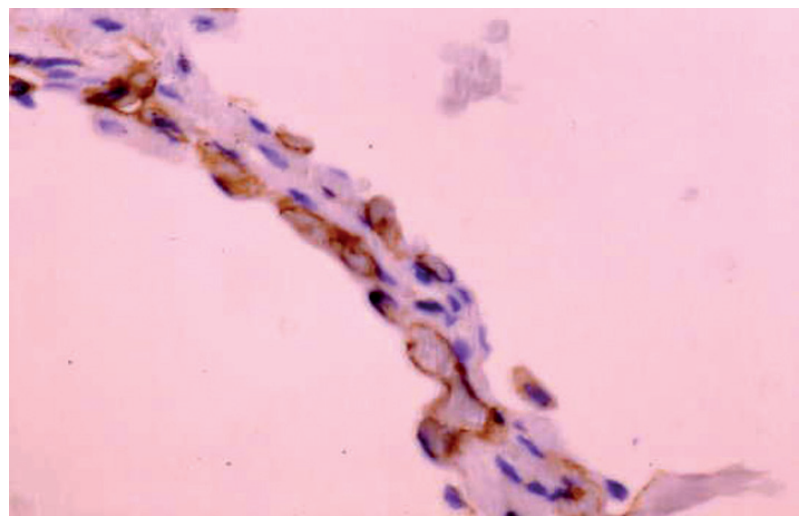
El diagnóstico de la EPVO es difícil in vivo. El diagnóstico es, en definitiva, histológico y de máxima importancia, puesto que los pacientes con EPVO no sólo son refractarios al tratamiento con prostaciclina y sus análogos, sino que dichos tratamientos tienen resultados adversos a veces deletereos<sup>8</sup>.

### **Hemangiomatosis pulmonar capilar**

La hemangiomatosis pulmonar capilar (HPC) —también denominada microvasculopatía pulmonar<sup>4</sup>— consiste en la proliferación de vasos capilares que infiltran el intersticio de los septos, las paredes vasculares y, más raramente, las paredes bronquiales. La lesión es panlobular y de patrón parcheado, alternando zonas no afectadas con áreas infiltradas por el proceso. En el análisis histológico lo característico es la presencia de capilares a ambos lados de la pared alveolar, lo cual se demuestra histológicamente con impregnaciones argénticas o con inmunotinción con marcadores endoteliales (factor VIII; CD31) (fig. 4). Los endotelios de los vasos capilares de la lesión presentan características citológicas normales, siendo las figuras de



**Figura 3.** Venopatía venooclusiva. La luz de la vena aparece obliterada (tinción elástica de Van Gieson,  $\times 40$ ).



**Figura 4.** Hemangiomatosis capilar. Inmunotinción con inmunosuero anti-CD31. Las células endoteliales aparecen teñidas a ambos lados de la pared alveolar ( $\times 600$ ).

mitosis muy escasas. Para establecer el diagnóstico de HPC se precisa observar al menos 2 capas de capilares en los septos alveolares, pero pueden ser más y formar penachos glomeruloides o nódulos que pueden proyectarse en las luces de venas y de vasos linfáticos y espacios aéreos. La proliferación microvascular también puede ser perineural e intraneural e infiltrar la pleura y los ganglios linfáticos. En las zonas afectadas se pueden encontrar hemorragias

recientes y neumocitos tipo II y macrófagos alveolares cargados con pigmento de hemosiderina, notable hipertrofia muscular y engrosamiento de la íntima de las venas que pueden simular una EPVO. La infiltración de las paredes arteriales por capilares también puede simular lesiones plexogénicas, las cuales no se encuentran realmente en la HPC, así como tampoco lesiones dilatadas.

La HPC es una causa rara de hipertensión pulmonar que eventualmente

conduce a la muerte. Con frecuencia se confunde clínicamente con la EPVO, habiéndose diagnosticado post mórtem en la autopsia, aunque son pocos los casos diagnosticados en vida del paciente<sup>9</sup>. El proceso es refractario al tratamiento con prostaciclina y sus análogos que, además, pueden ser gravemente contraproducentes<sup>9</sup>. El diagnóstico seguro sólo se establece de forma histológica<sup>2</sup>.

Aunque no se conoce la causa de la HPC, se considera una lesión hamartomatosas, una neoplasia de bajo grado o una lesión reactiva.

En la hipertensión pulmonar y la arteriopatía plexogénica se ha evidenciado inmunohistoquímicamente hiperplasia de células pulmonares neuroendocrinas productoras de calcitonina y bombesina<sup>10</sup>. Aunque no es específica de la patología pulmonar hipertensiva, la hiperplasia puede suponer un mecanismo implicado en el desarrollo de las lesiones.

### **Bibliografía**

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 12 Suppl S:5S-12S.
2. Yi ES, Kim H, Ahn H, Strother J, Morris T, Masliah E, et al. Distribution of obstructive intimal lesions and their cellular phenotypes in chronic pulmonary hypertension. A morphometric and immunohistochemical study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1577-86.
3. Rabinovitch M. Pathobiology of pulmonary hypertension. Extracellular matrix. *Clin Chest Med*. 2001;2:433-9.
4. Smith P, Heath D, Yacoub MH, Madden B, Caslin A, Gosney J. The ultrastructure of plexogenic pulmonary arteriopathy. *J Pathol*. 1990;160:111-21.
5. Moser KM, Bloor CM. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993;103:685-92.
6. Cool CD, Stewart JS, Werahera P, Miller GJ, Williams RL, Voelkel NF, et al. Three-dimensional reconstruction of pulmonary arteries in plexiform pulmonary hypertension using cell-specific markers. Evidence of a dynamic and heterogeneous process of pulmonary endothelial cell growth. *Am J Pathol*. 1999;155:411-9.
7. 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;67:737-44.
8. Palmer SM, Robinson LJ, Wang A, Gossage JR, Bashore T, Tapson VF. Massive edema and death after prostacyclin infusion in a patient with veno-occlusive disease. *Chest*. 1998;113:237-40.
9. Wagenaar SS, Mulder JJ, Wagenvoort CA, Van den Bosch JM. Pulmonary capillary haemangiomas diagnosed during life. *Histopathology*. 1989;14:212-4.
10. Gosney J, Heath D, Smith P, Harris P, Yacoub M. Pulmonary endocrine cells in pulmonary arterial disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1989;113:337-41.

# Aneurisma en arteria pulmonar en paciente con hipertensión arterial pulmonar

E. Barrios

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Mujer de 34 años que a la edad de 24 fue remitida para estudio por disnea a moderados esfuerzos, cianosis central y acropaquias que presentaba desde la infancia. En la radiografía de tórax presentó infiltrado alveolointersticial bilateral. En una primera tomografía computarizada (TC) de alta resolución se observaron atelectasias e infiltrados pulmonares, adenopatías mediastínicas y dilatación de la arteria pulmonar principal. En el ecocardiograma transtorácico el ventrículo izquierdo era normal; el ventrículo derecho estaba dilatado pero con función global normal; la presión sistólica pulmonar estimada era de 60 mmHg. Se descartaron cardiopatías congénitas.

Con estos datos fue remitida a nuestra unidad, donde se le realizaron las siguientes pruebas complementarias:

– Pruebas de función respiratoria con resultado de patrón mixto en grado leve-moderado (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] del 61%, capacidad vital forzada del 76%, índice de Tiffeneau [IT] del 81%, volumen residual del 145%) e insuficiencia respiratoria global (presión arterial de oxígeno de 32 mmHg y presión arterial de anhídrido carbónico de 53 mmHg).

– Cateterismo derecho con test de vasorreactividad. La presión media en la arteria pulmonar (PAPm) basal era de 44 mmHg y el gasto cardíaco (GC) de

3,5 lat/min; tras la administración de prostaciclina la PAPm bajó a 38 mmHg y el GC aumentó a 5,3 lat/min.

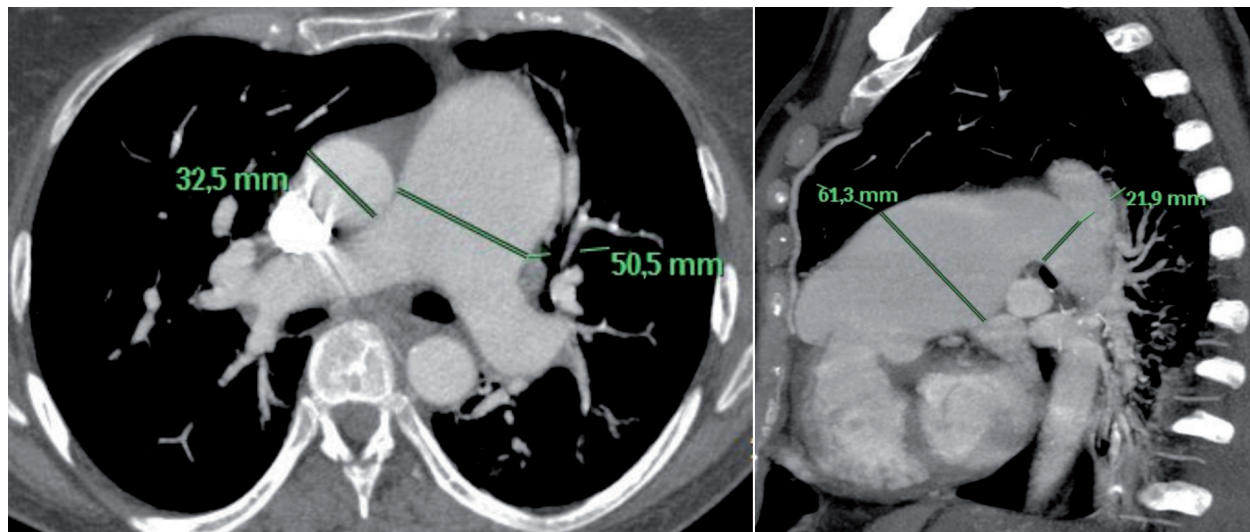
Con el diagnóstico de hipertensión pulmonar (HP) severa secundaria a patología pulmonar frente a idiopática y test de vasorreactividad positivo (criterios previos al Tercer Congreso Mundial de Hipertensión Pulmonar, celebrado en Venecia en 2003) se inició tratamiento con amlodipino y 3 años después, dada la mala evolución clínica y la persistencia de HP severa, se sustituyó por treprostínil y tras 2 años se añadió tratamiento con sildenafil. Se mantuvo en clase funcional II-III de la Organización Mundial de la Salud (OMS): caminando 370 m en el test de los 6 min (T6M) con desaturación importante al ejercicio (del 87% basal al 54% a pesar del tratamiento con oxigenoterapia), con disfunción del ventrículo derecho, con valores del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) de 79 pg/ml y en el cateterismo derecho de control una PAPm de 34 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) de 4,2 UW.

Su última revisión fue en abril de 2011. Mantenía una clase III de la OMS; era dependiente de oxigenoterapia; presentaba un ligero empeoramiento en el T6M (345 m con desaturación de O<sub>2</sub>); el ecocardiograma y los valores de NT-proBNP se mantenían igual y la

RVP había aumentado a 6 UW. Se repitieron las pruebas de función respiratoria con predominio del patrón obstructivo severo (FEV<sub>1</sub> del 41%, capacidad pulmonar total del 118%, IT del 72% y capacidad de difusión de monóxido de carbono del 15%) y persistencia de la insuficiencia respiratoria. Se solicitó una angio-TC de control en la que se describió a nivel del parénquima pulmonar un extenso enfisema centroacinar en todos los campos pulmonares, bronquiectasias bibasales bilaterales, pérdida de volumen del lóbulo inferior izquierdo y nódulos milimétricos en los campos superiores. En el estudio cardiovascular, el ventrículo derecho estaba levemente dilatado e hipertrofiado y lo que más llamaba la atención era un tronco pulmonar severamente dilatado, con un diámetro máximo de 61,3 mm y con las ramas pulmonares principales normales (fig. 1).

En resumen, se trata de una paciente con HP severa ligada a patología pulmonar, enfisema centroacinar, a pesar de tratamiento con oxigenoterapia, treprostínil y sildenafil, y un aneurisma gigante en el tronco pulmonar. La pregunta que se plantea es: ¿cuál debe ser la siguiente actitud terapéutica a tomar?

El aneurisma de la arteria pulmonar es una entidad muy infrecuente y de difícil diagnóstico que suele cursar de forma silente. Ocasionalmente, produce graves complicaciones como com-



**Figura 1.** Dilatación aneurismática severa del tronco de la arteria pulmonar. Ramas principales de diámetros normales.

presión de la vía aérea, disección de la arteria pulmonar y trombosis intravascular. Entre los factores asociados a la aparición de aneurismas proximales de la arteria pulmonar se encuentran: los *shunts* intracardíacos por hiperflujo; la dilatación postestenótica, como en la tetralogía de Fallot; la HP de distintas etiologías, como en nuestro caso; los secundarios a traumatismos, infecciones, enfermedades del colágeno y, finalmente, las formas idiopáticas.

El manejo terapéutico no está claramente establecido; lo que sí parece estar claro es que el tratamiento inicial debe ser el de la causa responsable, que en nuestro caso sería la optimización del tratamiento para la HP<sup>1</sup>. Una vez optimizado, si existen datos de progresión o aparición de complicaciones asociadas, nos plantearíamos el tratamiento quirúrgico<sup>2</sup>. Sin embargo, en este caso —dada la evolución de la patología pulmonar y la edad de la pa-

ciente— una opción razonable sería el trasplante bipulmonar.

### **Bibliografía**

1. Hernández V, Ruiz-Cano MJ, Escibano P, Sánchez MA. Complicaciones de los aneurismas proximales de la arteria pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar severa. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:617-8.
2. Vistarini N, Aubert S, Gandjbakhch I, Pavie A. Surgical treatment of pulmonary artery aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:1139-41.



