

Enfermedad vascular pulmonar y cor pulmonale

XIX ENFERMEDAD VASCULAR PULMONAR Y COR PULMONALE

DR. E. WILLIAM HANCOCK

Enfermedad vascular pulmonar

Las enfermedades vasculares pulmonares incluyen las que son aparentemente primarias y las que son secundarias a otros tipos de enfermedad pulmonar, a enfermedad cardíaca o a padecimientos sistémicos. Los trastornos agudos de la circulación pulmonar, como la embolia pulmonar aguda, el edema pulmonar agudo y el síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto (SIRPA) se analizan en otros capítulos. Este análisis se enfocará a los padecimientos crónicos de la circulación pulmonar. En estas condiciones, con raras excepciones, la enfermedad vascular pulmonar se expresa desde el punto de vista fisiopatológico como hipertensión pulmonar

FISIOPATOLOGIA

Una característica única del lecho vascular pulmonar es su baja presión de perfusión: la presión promedio normal en la arteria pulmonar es menor de 25 mm Hg. Cuando el flujo de la arteria pulmonar está muy aumentado en forma crónica, como en los defectos del tabique interauricular o en casos en que un pulmón ha sido extirpado y todo el gasto cardíaco pasa a través del que queda, la presión arterial pulmonar puede permanecer normal. Esto se debe a que los vasos pulmonares pequeños tienen una gran capacidad de dilatarse y porque muchos que normalmente están cerrados se abren cuando aumenta el flujo pulmonar. Cuando la circulación pulmonar aumenta en forma aguda, como durante el ejercicio extenuante o después de la oclusión súbita de una arteria pulmonar, la presión de la arteria pulmonar aumenta sólo muy poco. Por lo tanto, el desarrollo de hipertensión pulmonar en reposo representa un alto grado de trastorno, asociado con pérdida de más del 50 por ciento del lecho vascular pulmonar.

La hipertensión pulmonar puede ser pasiva (cuando el aumento en la presión refleja solamente un aumento semejante en la presión de la aurícula izquierda), o puede indicar un aumento en la resistencia vascular pulmonar. En condiciones normales la resistencia vascular pulmonar se expresa en términos de la relación entre el gradiente de presión (mm Hg) arteria pulmonar-aurícula izquierda y el flujo sanguíneo pulmonar (L/min). Esta expresión (análoga a la ley de Ohm de resistencia en un circuito eléctrico) proporciona una aproximación de la resistencia vascular pulmonar que puede emplearse en la mayor parte de las circunstancias clínicas. Sin embargo, es simplista y puede causar interpretaciones equívocas en algunos casos, sobre todo si la cantidad calculada se considera como una medida del tono constrictivo o del diámetro luminal de las arteriolas pulmonares.^{1,2} Cuando la presión de la aurícula

izquierda es demasiado baja o la presión alveolar pulmonar o intersticial es muy alta, muchos de los vasos pulmonares se cierran, lo que ocasiona que la presión efectiva no sea ya la de la aurícula izquierda, sino la presión alveolar pulmonar, o presión de cierre. Esta situación es análoga a una cascada, en la que la presión de flujo no es ya determinante de la velocidad del mismo. El valor de la resistencia vascular pulmonar también varía con la velocidad del flujo porque las porciones de la vasculatura pulmonar que en condiciones normales están colapsadas se abren en su totalidad cuando el flujo aumenta.

PATOGENIA

Los padecimientos que causan aumento en la resistencia vascular pulmonar pertenecen a dos categorías [*ver tabla 1*]. La primera se caracteriza por la pérdida de porciones del lecho vascular pulmonar con función normal en los segmentos restantes. Esta pérdida puede ser causada por resección quirúrgica extensa del tejido pulmonar, enfisema pulmonar con pérdida de muchas paredes alveolares, deformidad de la pared torácica que disminuye el volumen de los pulmones, o una de las muchas enfermedades pulmonares parenquimatosas que remplazan el tejido pulmonar normal con varios tipos de cicatrización, infiltrados o tejido inflamatorio. La segunda categoría consiste en la reducción del diámetro de la luz de los vasos pulmonares, este trastorno puede ser funcional y reversible o puede ser un proceso vascular patológico orgánico y casi siempre irreversible. También es de esperarse que el aumento en la viscosidad sanguínea, como el que ocurre en la policitemia, aumente la resistencia vascular pulmonar aparente; sin embargo, la reología de la circulación de la sangre en los vasos más pequeños es tal que este mecanismo parece ser significativo desde el punto de vista clínico solo cuando el hematocrito es mayor de 65 por ciento.

Tabla 1 Causas de hipertensión pulmonar

<i>Causas</i>	<i>Ejemplos</i>
Comunicación no restrictiva con la circulación sistémica	Defecto del tabique ventricular de gran tamaño
Trasmisión pasiva de la presión aumentada en la aurícula izquierda	Enfermedad cardíaca del lado izquierdo
Vasoconstricción pulmonar	Enfermedad pulmonar con hipoxia alveolar Altitud elevada (enfermedad crónica de las montañas) Mediadores farmacológicos o químicos
Enfermedad vascular pulmonar orgánica	Perdida del tejido pulmonar Remplazo del tejido pulmonar por una enfermedad parenquimatosa Enfermedad vascular pulmonar obstructiva (de arterias grandes, arteriolas y venas)
Aumento de la viscosidad sanguínea	Policitemia

La vasoconstricción pulmonar está mediada por diferentes mecanismos. El estímulo fisiológico más potente es la hipoxia alveolar. La vasoconstricción resultante parece constituir una respuesta autorreguladora diseñada para desviar la sangre de las regiones hipóxicas hacia regiones mejor ventiladas. Sin embargo, la hipoxia alveolar generalizada puede ocasionar hipertensión pulmonar.

El factor de relajación derivado del endotelio (FRDE) se ha identificado como el radical libre óxido nítrico o como un compuesto nítrico que al final libera óxido nítrico.³ Es probable que el FRDE sea el principal mediador de la vasodilatación pulmonar que ocurre en los estados de flujo elevado, como el ejercicio o la enfermedad cardíaca congénita con cortocircuito de izquierda a derecha. Al parecer, la vasoconstricción hipóxica aguda es causada por disminución en el FRDE (más que por su inhibición). La hipertensión pulmonar crónica y asociada con daño estructural en los vasos pulmonares ocasiona disminución de este mediador. En estas circunstancias, aumenta la respuesta vasoconstrictora pulmonar a la hipoxia.⁴

Por lo general, los cambios estructurales de los vasos pulmonares implican disfunción de las células endoteliales. Estos defectos pueden originar mayor daño estructural en la pared de los vasos, causando hipertensión pulmonar. Además de secretar FRDE, las células del endotelio pulmonar normal producen otros vasodilatadores, como la prostaciclina, así como sustancias que inhiben la adhesión y la activación

plaquetarias y sustancias que inhiben la formación de trombina. Las células endoteliales disfuncionantes liberan también sustancias que favorecen la multiplicación y migración de las células de músculo liso en la pared vascular. Estas células, cuando son lesionadas, producen sustancias que controlan su propio tono, inducen su replicación y aumentan el mecanismo de coagulación.

Por lo tanto, la lesión de la pared vascular causada por diversos procesos, incluyendo aumento en la presión vascular, fuerzas de estiramiento asociadas con aumento en la circulación sanguínea, hipoxia, acidosis y aumento en las concentraciones de los radicales libres, pueden favorecer la enfermedad vascular pulmonar y la hipertensión pulmonar. Los pacientes con hipertensión pulmonar de diferente tipo muestran una disminución constante en la excreción de metabolitos de prostaciclina y aumento en la secreción de metabolitos de tromboxano A₂, lo que refleja el grado de activación plaquetaria.⁵ Por lo tanto, los cambios estructurales en la pared de los vasos pulmonares, incluyendo los que resultan de trombosis de los pequeños vasos, pueden ser considerados como el resultado final común de muchos tipos diferentes de lesión.

DATOS HISTOPATOLOGICOS

Las enfermedades orgánicas de los vasos pulmonares por lo general se clasifican por sus datos histopatológicos porque casi nunca se conoce su etiología.⁶ La característica histopatológica más frecuente es el engrosamiento de la capa media de músculo liso. La hipertrofia medial es el dato predominante en pacientes con hipertensión pulmonar crónica secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva izquierda o enfermedad de la válvula mitral.

También ocurre con frecuencia engrosamiento de la capa íntima. Este cambio puede ser secundario a elevación crónica de la presión arterial pulmonar, por lo menos en parte, pero puede ocurrir también como un proceso patológico primario. En algunos casos el engrosamiento de la íntima consiste en esclerosis acelular que se presenta en capas concéntricas, lo que hace que la lesión recuerde a la piel de cebolla. En otros casos existe infiltración celular considerable y el padecimiento parece representar un proceso de reparación posterior al daño endotelial, análogo a los estadios tempranos de la aterosclerosis en las arterias sistémicas. Es probable que el engrosamiento de la íntima que es excéntrico represente la cicatrización de una lesión previa localizada con trombosis asociada. En cambio, el patrón concéntrico puede representar cicatrización de una lesión difusa previa, como la causada por vasoconstricción y presión arterial pulmonar elevada. En algunos casos el engrosamiento obliterativo de la íntima tiene tantas células como para sugerir que la vasculitis es parte del proceso.

Otra característica histopatológica, conocida como lesión plexiforme o arteriopatía pulmonar plexogénica, consiste en áreas localizadas de dilatación arteriolar pulmonar en las que la luz es remplazada en gran parte por proliferación de la íntima. Las dilataciones localizadas pueden considerarse como microaneurismas, quizá como resultado de la tensión excesiva causada sobre la pared vascular debido a la obstrucción de los vasos precapilares. Esta lesión se observa con frecuencia en pacientes con hipertensión pulmonar primaria en estadios avanzados, en los que el síndrome de

Eisenmenger se asocia con cardiopatía congénita y en padecimientos del tejido conjuntivo en los que se desarrolló hipertensión pulmonar grave.^{7,8}

En algunos casos de hipertensión pulmonar primaria las lesiones muestran un patrón histológico denominado arteriopatía pulmonar trombótica.⁸ Esta lesión microvascular difiere de la lesión observada en casos de enfermedad vascular pulmonar tromboembólica de grandes vasos. Es probable que represente una variante de la respuesta a la lesión de la pared de los vasos, en la que predominan elementos trombóticos y no elementos del músculo liso.

Han ocurrido casos de hipertensión pulmonar relacionados entre sí, que parecen relacionarse con el uso de un agente para disminuir el apetito (aminorex)⁹ y con la ingestión de una toxina contenida en un aceite de linaza desnaturalizado.¹⁰

Los pacientes con hepatopatía crónica e hipertensión portal pueden también tener hipertensión pulmonar.¹¹ Los vasos pulmonares muestran arteriopatía plexogénica, con frecuencia asociada con otras lesiones tromboembólicas. La patogenia de la hipertensión pulmonar en la enfermedad hepática crónica no se conoce.

Otras causas poco frecuentes de enfermedad vascular pulmonar incluyen padecimientos como la hemangiomatosis capilar familiar,¹² la amiloidosis,¹³ la embolización tumoral miliar,¹⁴ la embolización de talco por la administración intravenosa de drogas ilícitas,¹⁵ y la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).¹⁶

MANIFESTACIONES CLINICAS

La hipertensión pulmonar leve o moderada no causa signos clínicos. Sin embargo, existen diversos datos que sugieren la presencia de hipertensión pulmonar y, en casos severos, existen uno o más de estos datos.

La onda A del pulso yugular venoso suele volverse prominente antes de que se eleve la presión venosa central promedio; este dato refleja aumento en la contracción de la aurícula derecha en respuesta a una menor complianza del ventrículo derecho. También puede producirse un ruido S₄ derecho. La intensidad del segundo ruido pulmonar (P₂) aumenta en forma relativa al del segundo ruido aórtico (A₂). Un signo que también es útil es la disminución o desaparición del desdoblamiento A₂-P₂, causado por un cierre más temprano de la válvula pulmonar, que a su vez es inducido por aumento en la presión arterial pulmonar diastólica. El crecimiento del ventrículo derecho y el aumento en la presión sistólica del mismo pueden causar un impulso sistólico paraesternal izquierdo anormal. Con frecuencia existe un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea y, en casos graves, puede escucharse también un soplo diastólico de insuficiencia de la válvula pulmonar.

El electrocardiograma puede ser normal en los casos leves; sin embargo, puede mostrar desviación del eje hacia la derecha y otros datos de hipertrofia del ventrículo derecho en los casos más graves. El patrón de hipertrofia del ventrículo derecho debe distinguirse del de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que refleja sobredistensión del pulmón y descenso del diafragma, más que hipertrofia del ventrículo derecho [ver figura 1].

Figura 1
ECG: EPOC e hipertrofia ventricular derecha

El hallazgo más importante en la radiografía de tórax es una sombra de la arteria pulmonar y de las arterias pulmonares centrales derecha e izquierda prominentes, con desaparición brusca de las ramas arteriales pulmonares dentro de los campos pulmonares.¹⁷ Los campos pulmonares en sí son normales cuando la enfermedad vascular pulmonar es difusa y limitada a los vasos pequeños. Existe crecimiento cardiaco solo en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva derecha, aunque puede observarse en estadios tempranos una silueta cardiaca redondeada que es causada por crecimiento selectivo del ventrículo derecho.

En la mayoría de los pacientes puede medirse con exactitud la presión ventricular derecha sistólica usando ecocardiografía Doppler. La técnica más útil consiste en gravar la señal de insuficiencia tricuspídea por medio de ultrasonido Doppler de onda continua.¹⁸ En la mayoría de los pacientes con hipertensión pulmonar puede detectarse una señal de insuficiencia tricuspídea, incluso en ausencia de un soplo o de alteraciones en el pulso venoso yugular. La velocidad máxima de esta señal puede emplearse para calcular el gradiente de presión máxima instantánea entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha en sístole; al agregar la presión venosa yugular a este valor se obtiene una aproximación bastante cercana de la presión sistólica del ventrículo derecho [ver figura 2]. La exactitud de este estudio aumenta con el uso de ultrasonido Doppler en color, que permite orientar en forma óptima el registro de la onda continua Doppler y el uso de solución salina intravenosa para aumentar la señal Doppler.¹⁹⁻²¹

Figura 2
Flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide: ultrasonido Doppler

Síndromes específicos de enfermedad pulmonar vascular

Se diagnostica hipertensión pulmonar primaria, o idiopática, cuando no existe una explicación aparente para el aumento en la presión arterial pulmonar diferente a la enfermedad vascular pulmonar de causa desconocida. Por costumbre, los pacientes con hipertensión pulmonar que tienen enfermedad parenquimatosa pulmonar tan extensa como para causar alteraciones radiográficas o funcionales de las vías respiratorias, o que tienen alteraciones de la ventilación causadas por trastornos de la pared torácica o enfermedad neurológica se consideran como con cor pulmonale secundario. Por lo tanto, el término de hipertensión pulmonar primaria define un grupo de pacientes con enfermedad primaria y aislada de los pequeños vasos pulmonares. El padecimiento ocurre principalmente en adultos jóvenes, con más frecuencia en mujeres, y una pequeña proporción de los casos son familiares.

Manifestaciones clínicas

Por lo general, el primer síntoma de hipertensión pulmonar primaria es la disnea al ejercicio, que se desarrolla en forma insidiosa durante meses o algunos años antes de volverse tan importante como para originar una evaluación médica. Debido a que no existe congestión vascular pulmonar, el mecanismo de la disnea no es claro. Otro síntoma temprano frecuente es el síncope, que suele presentarse con el ejercicio, pero que puede desarrollarse en circunstancias en las que ocurre vasodilatación arteriolar. Es probable que el síncope sea ocasionado por la incapacidad del ventrículo derecho para aumentar el gasto cardiaco en forma súbita en respuesta a la vasodilatación sistémica por el aumento fijo en la resistencia vascular pulmonar.

También ocurre dolor torácico semejante a la angina de pecho en la hipertensión pulmonar primaria, quizá debido a aumento en la demanda miocárdica de oxígeno por el ventrículo derecho, que no puede satisfacerse por la pequeña capacidad de las arterias coronarias que irrigan este ventrículo. Se han propuesto otros mecanismos, como la distensión de la arteria pulmonar y el espasmo de las arterias coronarias, como explicaciones para el dolor torácico.

Ocurre fenómeno de Raynaud en un número importante de pacientes con hipertensión pulmonar primaria en los que no existen otras evidencias clínicas de enfermedad del tejido conjuntivo. Esta asociación sugiere la presencia de un padecimiento vasoespástico generalizado que puede asociarse con síndromes adicionales como migraña y angina variante de Prinzmetal.

Diagnóstico

Por lo general el diagnóstico de hipertensión pulmonar primaria puede hacerse desde el punto de vista clínico con un alto grado de exactitud, sobre todo si por ecocardiograma se descarta patología del ventrículo izquierdo y se confirma el aumento en la presión sistólica del ventrículo derecho. De cualquier modo, casi siempre se requiere cateterismo cardiaco para demostrar que la hipertensión pulmonar se asocia con una presión arterial pulmonar en cuña normal y que no existe cardiopatía congénita con cortocircuito intracardiaco. El estudio hemodinámico permite también calcular la gravedad de la

enfermedad con base en la presión arterial pulmonar, la resistencia vascular pulmonar y el gasto cardiaco.

Los angiogramas pulmonares son normales en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, excepto por la dilatación de las ramas centrales de la arteria pulmonar y por la apariencia cortada en forma súbita de las ramas intrapulmonares. Se considera que la angiografía se asocia con riesgo de reacciones de hipotensión, que en ocasiones son fatales, en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria, por lo que con frecuencia se omite este estudio dentro del proceso diagnóstico. Sin embargo, la angiografía es necesaria para identificar el síndrome de hipertensión pulmonar por tromboembolismo crónico que afecta a las arterias pulmonares de gran tamaño, y debe realizarse cuando se sospeche este padecimiento. El riesgo de esta técnica puede reducirse realizando el estudio con inyecciones angiográficas pequeñas y aisladas dentro de las ramas de la arteria pulmonar, premedicando al paciente con atropina y tomando en cuenta el estado hemodinámico potencialmente inestable del enfermo que tiene insuficiencia cardiaca congestiva derecha.²²

Historia natural

Con frecuencia se ha asociado la presencia de hipertensión pulmonar primaria con un pronóstico desfavorable, con una predicción de supervivencia no mayor de uno a dos años después de que se realiza el diagnóstico. Sin embargo, este pronóstico se aplica principalmente a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva evidente en el momento del diagnóstico. Los enfermos que tienen síntomas pero que no sufren insuficiencia cardiaca congestiva pueden tener una evolución mucho más estable, y con frecuencia sobreviven durante muchos años. En ocasiones ocurre muerte súbita, pero en la mayoría de los casos la insuficiencia cardiaca congestiva crónica es la causa de la muerte.^{23,24} La ruptura o disección de la arteria pulmonar es el evento terminal en algunos casos.²⁵

Tratamiento

Los pacientes con hipertensión pulmonar primaria deben ser orientados para vivir dentro de los límites de su capacidad, evitando el ejercicio físico extenuante. Deben evitarse también las acciones o condiciones que causen una vasodilatación sistémica importante, como el ponerse de pie después de un baño caliente. El embarazo conlleva sus riesgos, y los anticonceptivos orales están contraindicados. Algunos expertos recomiendan la anticoagulación en forma rutinaria, esto porque la trombosis microvascular puede tener algún papel en la progresión de la enfermedad.

Los vasodilatadores han sido usados en forma muy amplia para disminuir la resistencia vascular pulmonar y la presión arterial pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Casi todos los medicamentos que tienen un efecto vasodilatador en la circulación arterial sistémica disminuyen la resistencia vascular pulmonar en por lo menos algunos pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Sin embargo, ninguno de los vasodilatadores ha demostrado ser siempre eficaz, y no existen evidencias de que la historia natural de la enfermedad se afecte en forma favorable por el tratamiento vasodilatador.

Debido al efecto vasodilatador sistémico y al aumento resultante en el gasto cardiaco, la reducción en la resistencia vascular pulmonar en ocasiones no se acompaña de disminución de la presión arterial pulmonar, e incluso en algunos casos ésta puede aumentar. Por lo general, la dosis de un vasodilatador está limitada por la caída en la presión arterial sistémica que ocurre en forma concomitante. Por estos motivos y debido a la respuesta impredecible de cada paciente individual a un agente vasodilatador, casi siempre es necesario iniciar la administración del medicamento en condiciones en que sea posible vigilar en forma continua la presión arterial pulmonar, el gasto cardiaco y la presión arterial sistémica. Si ocurre una respuesta hemodinámica favorable, el medicamento puede entonces administrarse en forma crónica y por vía oral.

Algunos investigadores han descrito respuestas más favorables con los bloqueadores de los canales de calcio en dosis altas (nifedipina, hasta 240 mg al día, o diltiacem, hasta 900 mg al día) que con otros esquemas de tratamiento.²⁸

Los pacientes fueron seleccionados para recibir tratamiento con bloqueadores de los canales del calcio en dosis altas en base a una respuesta inicial favorable a la infusión intravenosa de epoprostenol (prostaciclina, PGI₂).

El iloprost, un análogo estable de la prostaciclina, disminuyó tanto la presión de la arteria pulmonar como la resistencia vascular pulmonar cuando se infundió durante un periodo de 14 días.²⁹ El óxido nítrico inhalado tiene el mismo efecto y no causa la disminución concomitante en la presión arterial sistémica y en la resistencia vascular que se asocia con el tratamiento con iloprost.³⁰

Trasplante corazón-pulmón

El advenimiento de los trasplantes de corazón y ambos pulmones en 1981 ofreció la primera posibilidad de tratamiento definitivo para la hipertensión pulmonar primaria. Para el final de 1991, se habían realizado más de 800 procedimientos de este tipo en los Estados Unidos y Europa.³¹ La función cardiaca y pulmonar recuperan sus niveles esencialmente normales después del trasplante de corazón-pulmón, y los resultados clínicos suelen ser dramáticos, como en el trasplante cardiaco. Se ha demostrado una supervivencia mayor de cinco años. Sin embargo, los receptores de estos trasplantes se enfrentan a las complicaciones del rechazo del pulmón, además de los mismos problemas por la inmunosupresión que enfrentan los receptores de trasplante de corazón o riñón. El rechazo del pulmón se manifiesta como una bronquiolitis obliterativa crónica que causa insuficiencia respiratoria progresiva y que en ocasiones amerita un nuevo trasplante. La obtención de órganos es especialmente difícil porque con frecuencia el tamaño corporal de los pacientes receptores es pequeño y porque no pueden aceptarse donadores con infecciones pulmonares terminales. Por lo tanto, el trasplante de corazón-pulmón no es aún un tratamiento definitivo de rutina para la hipertensión pulmonar primaria, y debe considerarse principalmente en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva derecha grave y cuyo pronóstico

sugiera una supervivencia de un año o menos.

También se ha realizado trasplante de un sólo pulmón para la hipertensión pulmonar primaria.^{31,32} En estos casos casi toda la circulación sanguínea pulmonar pasa por el pulmón trasplantado, pero el intercambio gaseoso es satisfactorio. Existe más facilidad de donadores para este procedimiento que para el trasplante de corazón-pulmones.

Enfermedad pulmonar venoclusiva

En alrededor del cinco por ciento de los pacientes con hipertensión pulmonar primaria la enfermedad vascular pulmonar afecta más a las venas que a las arteriolas; este padecimiento se conoce como enfermedad pulmonar venoclusiva. El proceso patológico consiste en proliferación de la íntima y fibrosis obliterativa de las venas pulmonares, con frecuencia acompañadas de trombosis venosa pulmonar. Las arteriolas pulmonares muestran hipertrofia medial, que quizá es secundaria al aumento en la presión de la arteria pulmonar. En algunos casos esta condición es parte de una fibrosis mediastinal más extensa.

La radiografía de tórax en la enfermedad pulmonar venoclusiva muestra aumento en las marcas pulmonares que sugieren congestión pulmonar venosa. La presión arterial pulmonar en cuña puede estar aumentada, por lo menos en los sitios del sistema arterial pulmonar en donde está afectado el lecho venoso pulmonar distal. El gammagrama pulmonar perfusorio puede mostrar alteraciones difusas en parche. El tratamiento vasodilatador ha sido ineficaz en la enfermedad pulmonar venoclusiva, y ha inducido edema pulmonar agudo en algunos casos.

ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO Y VASCULITIS

Ciertos pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo, como lupus eritematoso generalizado (LEG), esclerodermia o síndrome de CREST (calcinosis, fenómeno de Raynaud, alteraciones esofágicas, esclerodactilia y telangiectasias) desarrollan un cuadro clínico indistinguible del de la hipertensión pulmonar primaria. En los vasos pulmonares se observan cambios patológicos semejantes, como arteriopatía plexogénica. En ocasiones la hipertensión pulmonar precede al resto de las manifestaciones clínicas, excepto por las alteraciones de laboratorio, como un título positivo para anticuerpos antinucleares (AAN). La gran prevalencia de fenómeno de Raynaud y de títulos AAN positivos en los pacientes que por otro lado parecen tener una hipertensión pulmonar primaria, indica que las enfermedades del tejido conjuntivo pueden ser un factor subyacente más frecuente de lo que por lo general se considera.

También ocurre vasculitis pulmonar dentro de diversas vasculitis sistémicas. En algunas de las vasculitis, como en la vasculitis leucocitoclástica y la periarteritis nodosa, ésto parece ser resultado del depósito de complejos inmunes circulantes en los vasos pulmonares. En otras, como en la granulomatosis de Wegener, el daño está mediado por una reacción inmunológica mediada por células. La vasculitis pulmonar no causa necesariamente hipertensión pulmonar, sobre todo en la fase activa inicial de la

enfermedad. Esta complicación es más probable en las fases tardías de cicatrización, que se caracterizan por obliteración de la íntima y fibrosis perivascular. Ha ocurrido hipertensión pulmonar primaria en algunos pacientes con hemofilia que han recibido tratamiento durante tiempo prolongado con concentrados de factor VIII.³³ Es posible que esto se explique por una respuesta inmunológica, quizá relacionada con la contaminación de los concentrados por VIH.

ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA CRONICA DE GRANDES VASOS

La embolia pulmonar puede causar hipertensión pulmonar primaria por angostamiento u obstrucción total de muchas de las ramas de la arteria pulmonar central.³⁴ Este síndrome ocurre en una pequeña proporción de pacientes que tienen episodios de embolia pulmonar aguda; sin embargo, es importante porque es una forma de hipertensión pulmonar crónica que puede ser tratada quirúrgicamente.

Los enfermos con hipertensión pulmonar secundaria a enfermedad tromboembólica crónica de grandes vasos suelen tener antecedente de por lo menos un episodio clínico compatible con embolia pulmonar aguda, aunque el diagnóstico no se haya realizado en ese momento. En estos pacientes el gamagrama perfusorio del pulmón demuestra defectos de perfusión de por lo menos el tamaño de un segmento, mientras que en los pacientes con hipertensión pulmonar primaria el gamagrama perfusorio es normal o muestra alteraciones subsegmentarias en parches. Se requiere de la angiografía para establecer la presencia de enfermedad de los grandes vasos [*ver tabla 2*]. La gran mayoría de los pacientes con enfermedad tromboembólica de los grandes vasos no tienen trastornos detectables de los sistemas de coagulación o fibrinólisis.³⁵

Tabla 2 Tipos de enfermedad vascular pulmonar primaria

<i>Enfermedad</i>	<i>Datos patológicos</i>	<i>Datos clínicos</i>	<i>Tratamiento</i>
Hipertensión pulmonar primaria plexogénica	Enfermedad arteriolar con lesiones plexiformes	Campos pulmonares limpios, gamagrama perfusorio normal	Los vasodilatadores pueden ser útiles, la anticoagulación tiene un valor dudoso
Hipertensión pulmonar primaria trombótica	Enfermedad arteriolar con lesiones trombóticas	Campos pulmonares limpios gamagrama perfusorio con irregularidades en parches	Los vasodilatadores tienen valor dudoso la anticoagulación puede ser útil
Enfermedad pulmonar venoclusiva	Enfermedad venosa con trombosis y obliteración fibrótica	Congestión venosa pulmonar gamagrama perfusorio con irregularidades en parches	Es probable que los vasodilatadores no sean útiles el valor de la anticuagulación es dudoso
Enfermedad tromboembólica de grandes vasos	Trombosis organizada en las arterias pulmonares centrales	Por lo general campos pulmonares limpios, defectos de perfusión segmentarios o de gran tamaño	Es probable que los vasodilatadores no sean útiles, la anticoagulación es indispensable, la cirugía puede ser útil

El tratamiento quirúrgico consiste en trombectomía pulmonar con colocación de un filtro en la vena cava, seguido de tratamiento anticoagulante en forma crónica. Una limitación de este procedimiento es el desarrollo frecuente de hipertrofia de la media en regiones del pulmón que no están afectadas por la enfermedad tromboembólica; esta complicación es secundaria a la hipertensión pulmonar, pero perpetúa la enfermedad vascular pulmonar a pesar de eliminar la causa original.

Cor pulmonale

El término de cor pulmonale se utiliza para las formas de cardiopatía que son secundarias a enfermedad pulmonar.³⁶ La enfermedad cardíaca es secundaria a hipertensión pulmonar y se caracteriza por varias combinaciones de dilatación, hipertrofia y disfunción del ventrículo derecho, así como insuficiencia cardíaca congestiva derecha en la fase tardía. En ocasiones se incluye dentro del término cor pulmonale a todas las formas de enfermedad cardíaca por hipertensión pulmonar; sin embargo, lo frecuente es que se incluyan solo los trastornos pulmonares que no consisten en enfermedad intrínseca vascular pulmonar

(i.e., los padecimientos del parénquima pulmonar, de la caja torácica o del sistema neuromuscular y que ocasionan hipertensión pulmonar).

PATOGENIA

La causa más importante de cor pulmonale es la enfermedad pulmonar crónica que consiste en varias combinaciones de enfisema, fibrosis y bronquitis crónica, y que es conocida como enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Varios factores participan en la patogenia del aumento en la resistencia vascular pulmonar en la EPOC, y existe controversia respecto a su importancia relativa. Durante mucho tiempo se ha considerado que la hipoxia alveolar, que causa constricción pulmonar arteriolar, es el mecanismo predominante, y que es probable que sea incrementado por la acidosis respiratoria causada por la retención de bióxido de carbono. Esta idea se relaciona con la clasificación de los pacientes con EPOC como abotagados azules (los que tienen bronquitis crónica) o sopladores rosados (los que sufren enfisema). En el primer grupo, la desaturación arterial, la retención de bióxido de carbono y la insuficiencia cardíaca congestiva son frecuentes; en el segundo, los valores de los gases en sangre arterial tienden a ser relativamente normales y es menos probable que se presente hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva.

La hipertensión pulmonar es muy lábil en los pacientes con EPOC, y suele ser importante solo durante los episodios de insuficiencia respiratoria aguda asociada con exacerbaciones de bronquitis crónica, cuando la hipoxia alveolar se vuelve más intensa. Este dato apoya el punto de vista de que la vasoconstricción hipóxica es el mecanismo de la hipertensión pulmonar en la EPOC. De cualquier modo, esta afirmación ha sido puesta en duda por varios motivos. La respuesta de la presión pulmonar elevada y de la resistencia vascular pulmonar a concentraciones altas de oxígeno inspirado suele ser muy pequeña, ya sea que el oxígeno se administre en forma aguda o crónica. Además, los estudios histológicos muestran que en la etapa tardía de la EPOC se observa aumento en el número de fibras musculares circulares en la media de las arteriolas pulmonares, que es precedido por hiperplasia de la íntima y aumento en el número de fibras de músculo liso longitudinal en las arterias musculares..^{37,38} Estas observaciones parecen apoyar una explicación mecánica para la enfermedad vascular pulmonar; esto es, en pacientes con EPOC, la mayor rigidez del pulmón y el aumento en la presión alveolar e intersticial pueden actuar como la causa inicial de la enfermedad vascular pulmonar.³⁹

DETECCION CLINICA

El cor pulmonale es difícil de reconocer desde el punto de vista clínico en los pacientes con EPOC hasta que se presenta insuficiencia cardíaca congestiva derecha. Los síntomas iniciales suelen ser oscurecidos por la disnea que ocasiona la enfermedad pulmonar. Incluso es difícil evaluar la insuficiencia cardíaca congestiva derecha porque los datos asociados con la EPOC, como movimiento exagerado del diafragma, aumento en la presión intratorácica durante la espiración y espiración prolongada, influyen para aumentar la presión venosa, sobre todo la de la vena cava inferior, por motivos mecánicos. Por lo tanto, los pacientes con EPOC tienden a sufrir edema periférico y un aumento aparente en la presión venosa

central sin tener necesariamente insuficiencia ventricular derecha verdadera.⁴⁰ Son signos que apoyan el diagnóstico clínico de cor pulmonale el S₃ derecho y datos como dilatación e hipoquinesia ventricular derecha en el ecocardiograma o en la angiografía por radionúclidos. La respuesta favorable al tratamiento con diuréticos también apoya la conclusión de que el edema es en realidad causado por insuficiencia cardíaca congestiva.

En ocasiones se encuentra dilatación ventricular izquierda e hipertrofia en la autopsia de pacientes con EPOC grave, y en algunos casos se diagnostica insuficiencia ventricular izquierda por clínica. El efecto mecánico del crecimiento del ventrículo derecho y el desplazamiento del tabique interventricular hacia la cavidad ventricular izquierda pueden contribuir a este fenómeno. En la insuficiencia ventricular miocárdica derecha, es probable que el miocardio esté afectado en forma global en la disfunción miocárdica. Por lo general los pacientes con EPOC son fumadores, por lo que pueden tener enfermedad coronaria coincidente que influya en la insuficiencia ventricular izquierda.

HISTORIA NATURAL Y TRATAMIENTO

A diferencia de su gran importancia en la historia natural en la hipertensión pulmonar primaria, la disfunción ventricular derecha y la insuficiencia cardíaca congestiva derecha no participan en forma significativa en la historia natural de la EPOC,⁴¹ siendo la enfermedad pulmonar más importante. Además, el tratamiento más eficaz para el cor pulmonale es el que se dirige hacia la enfermedad pulmonar.

Con frecuencia se considera que la digital es ineficaz en el tratamiento del cor pulmonale. Aunque este medicamento tiene el mismo efecto inotrópico sobre el miocardio ventricular derecho disfuncionante que sobre el miocardio ventricular izquierdo, los resultados clínicos son sobrepasados por la enfermedad respiratoria. Además, la digital puede contribuir a causar arritmias auriculares en los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria aguda.

No hay duda de que los diuréticos sí son útiles en el cor pulmonale en el que ocurre retención importante de líquidos, pero los beneficios clínicos no son tan grandes como cuando existe insuficiencia ventricular izquierda. Debido a que los síntomas de los pacientes con cor pulmonale son causados por la enfermedad pulmonar, que no es reversible, existe menos oportunidad de aliviar la disnea y la ortopnea en estos pacientes, a pesar de que se disminuya la congestión vascular pulmonar.

La administración crónica de oxígeno ha causado cierta mejoría en la morbilidad de los pacientes con EPOC.⁴¹ Sin embargo, los cambios hemodinámicos son muy pequeños. Al parecer, los vasodilatadores causan también una mejoría muy relativa.⁴²

Fístula pulmonar arteriovenosa

Las fístulas arteriovenosas (AV) que ocurren en los pulmones producen hipoxemia arterial al permitir el

paso de sangre de la arteria pulmonar hacia la aurícula izquierda y a la circulación sistémica sin que sea oxigenada antes en el pulmón. Las fístulas pulmonares AV pueden ser pequeñas o grandes, únicas o múltiples, y uni o bilaterales. Aunque se considera que son de origen congénito, con frecuencia son aparentes hasta la edad adulta. Alrededor del 50 por ciento de los pacientes con fístulas pulmonares AV tienen también otras fístulas AV en el resto del organismo, sobre todo en la piel, mucosas y mucosa gastrointestinal. Se considera que estos pacientes tienen el síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditaria).

Por lo general, las fístulas pulmonares AV no causan hipertensión pulmonar o insuficiencia cardíaca congestiva, sino que su importancia se relaciona con la hipoxemia asociada, que puede causar intolerancia al esfuerzo si es lo suficientemente intensa. Estas fístulas causan también complicaciones como hemoptisis, embolia cerebral y, en algunos casos, abscesos cerebrales. Muchos pacientes con síndrome de Osler-Weber-Rendu tienen anemia crónica por epistaxis repetidas o hemorragia gastrointestinal oculta; en estos pacientes la hipoxemia arterial moderada causada por las fístulas pulmonares AV puede ocasionar disnea y menor tolerancia al ejercicio.

La resección quirúrgica es el tratamiento adecuado para las fístulas pulmonares AV, sobre todo si son grandes y localizadas. Es típico que las fístulas sean irrigadas por una sola rama arterial pulmonar que las alimenta y drenadas por una sola vena pulmonar, lo que facilita su resección quirúrgica. Puede usarse un catéter para colocar guías de alambre, serpentines o balones en las fístulas pulmonares AV y ocluir así su circulación.⁴³ Deben realizarse angiografías pulmonares bilaterales antes de realizar estos procedimientos porque pueden existir fístulas adicionales más pequeñas que no se observen en las radiografías simples de tórax.

Bibliografía

1. McGregor M, Sniderman A: On pulmonary vascular resistance: the need for more precise definition. *Am J Cardiol* 55:217, 1985 [PMID 3966383]
2. Versprille A: Pulmonary vascular resistance: a meaningless variable. *Intensive Care Med* 10:51, 1984
3. Dinh-Xuan AT: Endothelial modulation of pulmonary vascular tone. *Eur Respir J* 5:757, 1992
4. Loscalzo J: Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension (editorial). *N Engl J Med* 327:117, 1992

5. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, et al: An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:70, 1992
6. Roberts WC: A simple histologic classification of pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 58:385, 1986
7. Rich S, Pietra GG, Kieras K, et al: Primary pulmonary hypertension: radio graphic and scintigraphic patterns of histologic subtypes. *Ann Intern Med* 105:499, 1986 [PMID 3752755]
8. Rich S: Primary pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 31:205, 1988
9. Gurtner HP: Aminorex and pulmonary hypertension: a review. *Cor Vasa* 27:160, 1985
10. Gomez-Sanchez MA, Saenz de la Calazada C, Gomez-Pajuelo C, et al: Clinical and pathologic manifestations of pulmonary vascular disease in the toxic oil syndrome. *J Am Coll Cardiol* 18:1539, 1991
11. Robalino BP, Moodie DS: Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol* 17:492, 1991
12. Langleben D, Heneghan JM, Batten AP, et al: Familial pulmonary capillary hemangiomatosis resulting in primary pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 109:1233, 1987
13. Shiue ST, McNally DP: Pulmonary hypertension from prominent vascular involvement in diffuse amyloidosis. *Arch Intern Med* 148:687, 1988 [PMID 3341870]
14. Winterbauer RH, Elfenbein IB, Bell WC Jr: Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. *Am J Med* 45:271, 1968 [PMID 4299069]

15. Robertson CH Jr, Reynolds RC, Wilson CE II: Pulmonary hypertension and foreign body granulomas in intravenous drug abusers: documentation by cardiac catheterization and lung biopsy. *Am J Med* 61:657, 1976 [PMID 984069]
16. Case Records of the Massachusetts General Hospital: Weekly clinicopathological exercises case 42-1992: a 59-year-old woman with severe progressive dyspnea. *N Engl J Med* 327:1226, 1992
17. Bush A, Gray H, Denison DM: Diagnosis of pulmonary hypertension from radiographic estimates of pulmonary arterial size. *Thorax* 43:127, 1988 [PMID 3353884]
18. Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 70:657, 1984 [PMID 6478568]
19. Hamer HPM, Takens BL, Posma JL, et al: Noninvasive measurement of right ventricular systolic pressure by combined color-coded and continuous-wave Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 61:668, 1988
20. Chow LC, Dittrich HC, Hoit BD, et al: Doppler assessment of changes in right-sided cardiac hemodynamics after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Cardiol* 61:1092, 1988
21. Himelman RB, Struve SN, Brown JK, et al: Improved recognition of cor pulmonale in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 84:891, 1988 [PMID 3364448]
22. Nicod P, Peterson K, Levine M, et al: Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 107:565, 1987 [PMID 3631791]
23. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 70:580, 1984 [PMID 6148159]
24. Glanville AR, Burke CM, Theodore J, et al: Primary pulmonary hypertension: length of survival in patients referred for heart-lung transplantation. *Chest* 91:675, 1987 [PMID 3105966]

25. Steurer J, Jenni R, Medici TC, et al: Dissecting aneurysm of the pulmonary artery with pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 142:1219, 1990 [PMID 2240847]
26. Brown G: Pharmacologic treatment of primary and secondary pulmonary hypertension. *Pharmacotherapy* 11:137, 1991
27. Palevsky HI, Fishman AP: The management of primary pulmonary hypertension. *JAMA* 265:1014, 1991
28. Rich S, Kaufman E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 327:76, 1992 [PMID 1603139]
29. Gomez-Sanchez MA, de la Calzada CS, Gomez-Pajuelo C, et al: Different hemodynamic responses between acute and chronic infusion of iloprost (prostacyclin-stable analogue) in severe pulmonary hypertension. *Am Rev Respir Dis* 144:1404, 1991
30. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, et al: Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet* 338:1173, 1991 [PMID 1682593]
31. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: ninth official report-1992 (pt 1). *J Heart Lung Transplant* 11:599, 1992
32. Pasque MK, Kaiser LR, Dresler CM, et al: Single lung transplantation for pulmonary hypertension: technical aspects and immediate hemodynamic results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103:475, 1992
33. Goldsmith GH Jr, Baily RG, Brettler DB, et al: Primary pulmonary hypertension in patients with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 108:797, 1988 [PMID 3130767]
34. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF: Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 81:1735, 1990 [PMID 2188751]

35. Olman MA, Marsh JJ, Lang IM, et al: Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 86:1241, 1992 [PMID 1394930]
36. Butler J: Cor pulmonale. *Textbook of Respiratory Medicine*. Murray JF, Nadel JA, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1988, p 1410
37. Pulmonary hypertension: new information from necropsy-based studies. *Lancet* 1:1315, 1988
38. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al: Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 43:183, 1988 [PMID 3406902]
39. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, et al: A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 66:65, 1988 [PMID 3174923]
40. Constant J: Right ventricular failure in COPD-a "physical" illusion. *Hosp Pract* 22:94, 1987
41. Palevsky HI, Fishman AP: Chronic cor pulmonale: etiology and management. *JAMA* 263:2347, 1990
42. Matthay RA, Niederman MS, Wiedemann HP: Cardiovascular-pulmonary interaction in chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the pathogenesis and management of cor pulmonale. *Med Clin North Am* 74:571, 1990 [PMID 2186234]
43. Hatfield DR, Fried AM: Therapeutic embolization of diffuse pulmonary arteriovenous malformations. *AJR* 137:861, 1981

Figuras

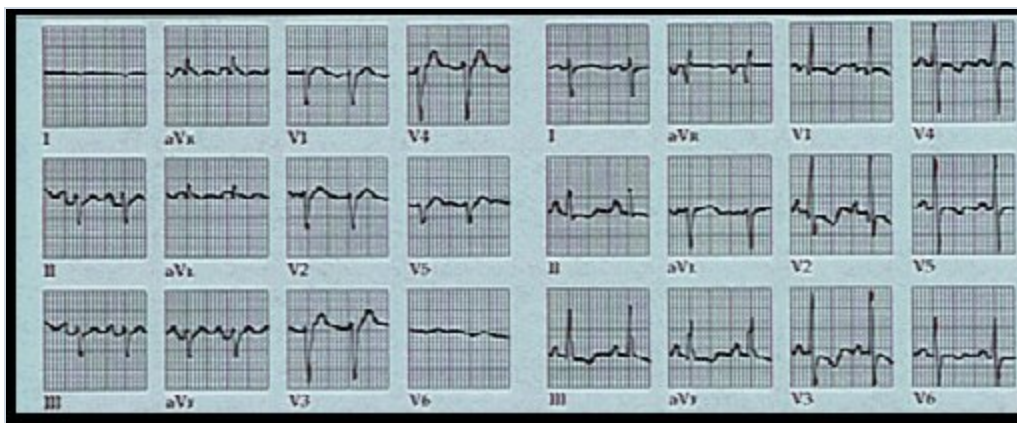


Figura 1 ECG: EPOC e hipertrofia ventricular derecha. Se muestran registros de ECG típicos de EPOC (a) e hipertrofia ventricular derecha causada por hipertensión pulmonar primaria (b). En la EPOC el eje QRS está hacia arriba, el eje de la onda P hacia abajo y los complejos precordiales tienen ondas S dominantes con muy poca amplitud en V6. Este patrón refleja un pulmón sobredistendido con diafragma descendido. En la hipertrofia ventricular derecha el eje QRS está desplazado a la derecha y existe una onda R dominante en V1.

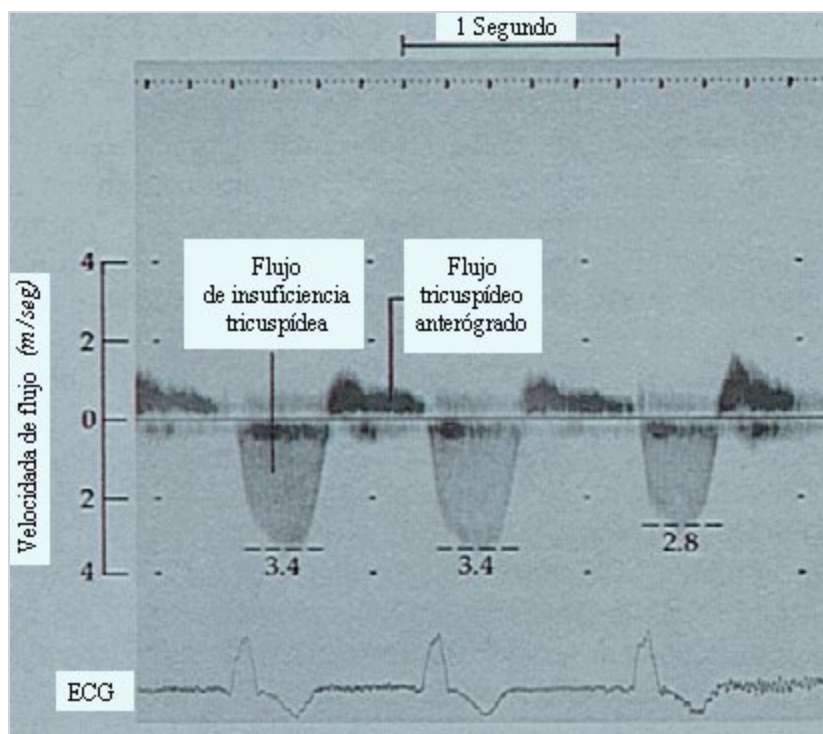


Figura 2 Flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide: ultrasonido Doppler. Se ilustra un registro de ultrasonido Doppler del flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide. En sístole el flujo está por debajo de la línea basal, y representa insuficiencia tricúspide. La velocidad máxima varía con la respiración, de 2.8 a 3.4 m/sec; este valor corresponde al gradiente de presión máxima ventrículo derecho-aurícula derecha, que es de 31 a 46 mm Hg (gradiente de presión = $4 \times \text{velocidad}^2$). La presión sistólica máxima del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar se obtienen añadiendo la presión venosa central al gradiente de presión ventrículo derecho-aurícula derecha.