

HIPERTENSION PULMONAR

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Romina Maur* y Guillermo Bortman**

Introducción

Desde los primeros casos del síndrome de inmunodeficiencia adquirida humana (SIDA) reportados en la literatura, la introducción de nuevas terapéuticas ha determinado cambios en la historia y el curso evolutivo de la enfermedad. No sólo en lo referente a nuevas patologías suscitadas como efectos adversos o colaterales de la medicación, sino en el cambio del cuadro nosológico que implica el pasaje de una patología con baja expectativa de vida a otra prácticamente crónica.

Es así como el desarrollo de tratamientos antirretrovirales contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cada vez más efectivos en generar cargas virales indetectables, y la terapéutica coadyuvante que hace que la profilaxis adecuada evite infecciones oportunistas, desenmascaran nuevas afecciones del VIH en diferentes aparatos.

En el caso del aparato cardiovascular, éste parece ser especialmente susceptible a la terapia antiinfecciosa desde que convierete al individuo en un potencial blanco por aumentar o generar los factores de riesgo clásicos¹.

De forma similar, el mayor tiempo de exposición al virus y la menor mortalidad por patógenos oportunistas desenmascara nuevos terrenos diana. Tal es el caso del endotelio pulmonar y su parénquima².

El objetivo de esta revisión es actualizar lo referente a hipertensión arterial pulmonar (HTP) en la infección por el VIH.

Epidemiología

El primer caso de HTP en VIH-SIDA fue reportado en un paciente hemofílico en 1987³. Inicialmente, se lo asoció con la utilización de un preparado liofilizado en estos pacientes, pero

la aparición de nuevos casos en individuos que no lo recibían puso en duda la relación causal para desterrarla. Hasta la fecha han sido reportados más de 200 casos.

La prevalencia actual de esta asociación se estima en 1:1200 pacientes (0,5%). El valor es elevado si se tiene en cuenta que en la población general la incidencia de HTP primaria es de 1-2:1.000.000. Dado que múltiples casos de VIH-SIDA no son reportados y/o ocurren en zonas de escasos recursos sanitarios con escaso acceso a los centros de salud y métodos diagnósticos de moderada a alta complejidad, se estima que el número es mayor. A esto hay que agregarle que sólo el 10% de los pacientes en los que se llega a este diagnóstico presentan quejas concretas respecto de síntomas cardiorrespiratorios.

Si se compara la población VIH-SIDA con la general, la aparición de este factor expone a estos pacientes a un riesgo 2500 veces mayor de padecer algún grado de HTP⁴.

La presencia de HTP determina un curso ominoso en la enfermedad y es la causa de muerte en el 80% de los pacientes que padecen la asociación.

La HTP en el contexto del VIH-SIDA no tiene relación alguna con el grado de inmunosupresión, la carga viral o el número de linfocitos CD4; si bien, valores mayores de presión sistólica pulmonar han sido hallados en las formas más severas de la enfermedad⁵.

La HTP es de este modo un predictor independiente de mortalidad con un riesgo relativo de 2,14⁶.

De esta forma un minucioso interrogatorio, examen físico cardiovascular y ecocardiograma Doppler deberían ser solicitados a todo paciente con este diagnóstico con el fin de establecer en forma temprana los lineamientos a seguir.

Presentación clínica e histopatología

Tanto la forma de presentación como los patrones biopsicos descriptos remedan las firmas clásicas de HTP.

En cuanto a la clínica, vale recordar la naturaleza inespecífica de la signosintomatología, destacándose la disnea como síntoma cardinal en el 85% de los individuos asociado a edemas en miembros inferiores en un 30%. Otros síntomas referidos son astenia (13%), tos no productiva (20%) y síncope (12%), característicamente de esfuerzo⁷.

El patrón histopatológico más frecuente, si bien no el único, es la arteriopatía plexiforme en un 70% de los casos. En segundo lugar, la arteriopatía trombótica y la hipertrofia de las capas medias, si bien estos modelos pueden coexistir y ninguno es

* Ex Residente de Cardiología.

Sanatorio de la Trinidad-Mitre. Bs. As. Rep. Argentina.

Fellow en Medicina Deportiva.

** Médico cardiólogo. Jefe de Trasplantes; Servicio de Cardiología.

Sanatorio de la Trinidad-Mitre. Bs. As.

Coordinador de Trasplantes del Sanatorio Denton Cooley. Bs. As.

Coordinador de Trasplantes del Hospital Italiano. Mendoza.

Director de Cardiología del Htal. de Alta Complejidad Médica. Formosa.

Director de Emprendimientos de Salud.

Subdirector Médico del Club Boca Junior. Bs. As. Rep. Argentina.

Correspondencia: Dra. Romina Maur y Dr. Guillermo Bortman
Departamento Cardiovascular Sanatorio de la Trinidad-Mitre.
Bartolomé Mitre 2553 Piso 1°
1039 - Bs. As. Rep. Argentina.

Trabajo recibido: 19/03/2007 Trabajo aprobado: 10/04/2007

patognomónico.

Lo mismo ocurre con los hallazgos ecocardiográficos. Se pueden hallar diferentes grados de HTP, crecimiento de cavidades derechas, aumento del diámetro del tronco de la arteria pulmonar y sus ramas, insuficiencia tricuspídea y valvular pulmonar y movimiento paradójal del *septum*⁸.

Fisiopatología

El VIH no infecta células endoteliales pulmonares. No hay receptores de membrana en ellas para facilitar el ingreso, como ocurre con otras células que sí son afectadas en forma directa. No se han encontrado virus o fragmentos del mismo en biopsias de pacientes con esta asociación. Es así como se planteó el interrogante acerca de la real patogenicidad pulmonar de este virus.

A pesar de lo antedicho, es demostrable la disfunción endotelial pulmonar en pacientes con presiones pulmonares elevadas no sólo a través de reactividad *in vitro* e *in vivo*, sino además, por el dopaje de sustancias vasoconstrictoras, vasodilatadores y mediadores derivados de la secreción plaquetaria, así como sus productos de degradación⁹.

Si bien, no se han encontrado segmentos genómicos de VIH en las células pulmonares, sí se observa un efecto citopático directo que implica pérdida de las uniones intercelulares, aumento de la permeabilidad, incremento en la concentración de factores quimiotácticos que convierten este escenario en un verdadero paradigma de la cascada inflamatoria.

Se encuentran aumentadas las sustancias vasoconstrictoras, hay agregación y degranulación plaquetaria que autoperpetúan este estado asociado a la liberación de citoquinas y factores de crecimiento⁹.

Palabras aparte merece la glicoproteína 120 (GP 120). Esta proteína forma parte del envoltorio del virus VIH. Se observó *in vitro* que actúa como citotóxico directo para las células del endotelio pulmonar.

Esta proteína tiene varias funciones, entre ellas, es un estímulo cardinal para la secreción de la endotelina 1, potente vasoconstrictor a nivel pulmonar, primera línea en la fisiopatología de la HTP. El estímulo se logra a través de la activación de la síntesis y secreción de endotelina 1 en monolitos circulantes infectados.

Otro mecanismo a través del cual la GP 120 produce injuria a nivel pulmonar es a través de la inducción de apoptosis. Experimentos *in vitro* demuestran que actuaría a través de la *down regulation* de la transcripción del gen antiapoptótico *bcl-x1*¹⁰.

El mediador utilizado para la generación de la *down regulation* sería la endotelina 1 hallada en niveles elevados en estos pacientes. Ha sido propuesta una etiología autoinmune. Esto es consecuente con los hallazgos de IgM anticardiolipina y anti SSB en niveles elevados en pacientes con la asociación comparados con aquellos que tienen VIH, pero que no desarrollan HTP¹¹.

Sin embargo, llama la atención el hecho de que no todos los individuos con VIH/SIDA desarrollan HTP. En este aspecto, ha sido propuesta la participación del sistema mayor de histocompatibilidad dado que han sido encontradas algunas formas particulares de estos antígenos en esta patología.

Los HLA DR 6 y DR 52 son los antígenos de superficie leucocitaria que se han encontrado con mayor frecuencia¹².

Respecto de otros mediadores comúnmente estudiados en la HTP

primaria, no hay datos relevantes acerca de la participación del gen de la proteína morfogenética del hueso con expresión aumentada en pacientes VIH positivos, comparada con los hipertensos pulmonares VIH negativos.

Conclusiones

Es evidente que la HTP se ha convertido en una patología emergente derivada de las mejores terapéuticas y el cambio en los tiempos de otra enfermedad como el VIH-SIDA.

La toma de conciencia respecto de este punto llevará a un diagnóstico temprano de una patología asociada que es causa de dos tercios de las muertes atribuidas al virus cuando se presenta la asociación.

Si bien la HTP no es curable en ninguna de sus formas, sí es tratable. Y su tratamiento no sólo brinda una mejor calidad de vida en términos de disminución de internaciones, intercurencias y mejoría de la capacidad funcional; sino que además en algunos casos, prolonga la sobrevida.

En la actualidad, ya han sido testeadas drogas aprobadas para el tratamiento de la HTP en pacientes con VIH a nivel multicéntrico con buenos resultados, similares a los de las poblaciones no infectadas.

Existe consenso respecto de la necesidad de tratar a todos los pacientes que en el curso de su infección por VIH desarrollan HTP, independientemente de la carga viral o las enfermedades marcadoras. Esta es la verdadera importancia del *screening* pulmonar¹³.

Queda un campo inmenso por explorar aún que comienza por la toma de conciencia de la existencia de nuevas formas de una enfermedad ya conocida.

Referencias bibliográficas

1. AIDS Epidemias update: In Joint United Nations Programme on HIV-AIDS (UNAIDS). Geneva Switzerland, World Health Organisation, 2004;1-94.
2. Restrepo C, Diethelm L, Lemos J, Velázquez E, Martínez S, Carrillo J, Lemos D. Cardiovascular complications of human immunodeficiency virus infection. *Radiographics* 2006; 26: 213-231.
3. Speich R, Jenni R, Opravil M. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *CHEST* 1991; 100: 1268-1271.
4. Limsukon A, Sabed A, Ramsay V, Nalamatti J, Dhyper S. HIV-related pulmonary hypertension. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2006; Vol 73; n° 7.
5. Pellicelli A, Barba G, Palmer F. Primary pulmonary hypertension in HIV patients: A systematic review. *Angiology* 2001; 52: 31-41.
6. Bugione A, Viamonte M, García H. Imaging findings in human immunodeficiency virus related pulmonary hypertension; Reporter of five cases and review of the literature. *Radiology* 2002; 223: 820-827.
7. Mehta N, Kahn I, Mehta R, Sepkowitz D. HIV related pulmonary hypertension analytic review of 131 cases. *CHEST* 2000; 118: 1133-1141.
8. Afessa B, Green W, Choo J. Pulmonary complications of HIV infection. *Autopsy findings*. *CHEST* 1998;113: 1225-1229.
9. Budhiroja R, Tuder R, Hassoun P. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004;109: 159-165.
10. Kaumogne G, Primereaux Ch, Grammas P. Induction of apoptosis and endothelin-1 secretion in primary human lung endothelial cells by HIV-1 GP 120 proteins. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005;333:1107-1115.
11. Opravil M, Pechere M, Speech R. HIV associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 990-995.
12. Mores JH, Barst R, Itescu S. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. An outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(4 pt1): 1299-1301.
13. Bisset LR, Cone R, Huber W et al. Highly active anti-retroviral therapy during early HIV-infection reverses T-cell activation and maturation abnormalities. *AIDS* 1998; 12: 2115-2123.