

Hipertensión pulmonar asociada a HIV

Recibido: 25/06/2013 Aceptado: 22/04/2014

Nicolás A. Atamañuk¹, Sergio L. Martini Novas².

Resumen *La hipertensión pulmonar (HP) es una patología grave, que si bien es infrecuente, en los pacientes HIV+ se presenta hasta 12 veces más que en la población general; su diagnóstico precoz, en pacientes asintomáticos o con síntomas leves brinda la posibilidad de un tratamiento específico que mejora sustancialmente el pronóstico en estos pacientes.*

Si bien la fisiopatología de la HP asociada a HIV permanece desconocida y se considera de origen multifactorial, existe evidencia de que distintas proteínas virales juegan un importante rol en su génesis. En todo paciente HIV+ con disnea a mínimos esfuerzos se debe descartar junto con otras etiologías la HP. El método de screening inicial es el ecodoppler cardíaco y la confirmación se realiza mediante cateterización cardíaca derecha. Es imprescindible tanto el tratamiento específico como la instauración precoz del TARV al diagnóstico, como así manejarse en conjunto con equipos con experiencia en esta patología.

Palabras clave: HIV; hipertensión pulmonar; cardiovascular.

¹Cardiólogo, Responsable del Grupo Multidisciplinario de Hipertensión Pulmonar, Área de Insuficiencia Cardíaca del Hospital Juan A. Fernández, (CABA). Jefe de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar y Coordinador de Trasplante Cardíaco del Hospital Universitario Austral (Pilar, Bs. As.). Docente de Fisiología Cardiovascular y Respiratoria, II Cátedra de Fisiología de la Universidad de Buenos Aires.
²Infectólogo, Becario de Infectología del Paciente Crítico y con Trasplante de Órgano Sólido de la Fundación Favaloro (CABA). Ex-residente de Infectología y Ex-jefe de Residentes de Infectología del Hospital Juan A. Fernández (CABA).

Dirección para correspondencia:
SERGIO L. MARTINI NOVAS.
EMAIL: sergiomartininovas@hotmail.com.

Introducción

Desde la instauración del tratamiento antirretroviral (TARV) y las profilaxis en los pacientes HIV+ se prolongó la sobrevida y disminuyó la incidencia de infecciones oportunistas, pero simultáneamente comenzó a incrementarse la frecuencia relativa de complicaciones no infecciosas, las cuales son causas de morbi-mortalidad frecuentemente infravaloradas y subdiagnosticadas. Dentro de estas, un grupo importante representan las alteraciones cardiovasculares, describiéndose con distinta frecuencia pericarditis, miocarditis, derrame pericárdico, endocarditis, miocardiopatía dilatada, enfermedad coronaria e hipertensión pulmonar. Esta última, es una complicación grave, que aumenta significativamente la mortalidad, de forma que en los pacientes que la desarrollan, suele ser esta la causa de muerte y no el HIV, sobre todo cuando se realiza un diagnóstico tardío, lo que ocurre hasta en un 80 % de los casos (2,10,20,42,51,55,60).

Epidemiología

Dentro del grupo de patologías que incrementan el riesgo de padecer HP, como son las enfermedades del colágeno, las enfermedades cardíacas congénitas, la hipertensión portal y la esquistosomiasis, se encuentra el HIV (grupo 1 de la clasificación de HP). Desde hace varios años que se reconoce al HIV como factor de riesgo para su desarrollo, encontrándose en la mayoría de los estudios una prevalencia cercana al 0,5 % en pacientes HIV+, que comparado al 0,02 % de la población general, refleja un incremento del riesgo en unas 6 a 12 veces; de todas formas la prevalencia real en esta población se considera más elevada, dado que la mayoría de las series solo incluyen a pacientes sintomáticos. Dicha prevalencia no presenta cambios en las últimas décadas a pesar de la mejoría en la sobrevida y de la evolución del TARV, por lo que resulta controversial el efecto de este sobre el desarrollo de la HP. Existen registros donde los pacientes HIV+ representan hasta el 6,2 % de todos los pacientes con HP, por lo tanto no debe olvidarse solicitar serología para HIV en todo paciente en el que se diagnostique esta patología (2,10,26,30,32,41,49,55,56,75,77).

Existen estudios que muestran prevalencias más altas, como por ejemplo, un reciente estudio español realizado por Quezada et al. con 392 pacientes HIV+, donde el 9,9 % presentaron HP por "ecocardiograma" (solamente en tres se realizó cateterización derecha para confirmar la patología), de los cuales el 6,4 % tenían HP leve, el 2,8 % moderada y el 0,8 % grave;

del total de pacientes con HP, 30 eran asintomáticos, todos ellos con patología leve o moderada; otro estudio español de corte transversal con 400 pacientes halló una prevalencia del 5,5 % e Isasti et al., encontró una prevalencia del 2,6 % en una cohorte de 196 pacientes HIV+ asintomáticos (2,14,51).

La aparición de HP no se relaciona a la vía de contagio del HIV, si bien se describe al uso de drogas endovenosas como factor de riesgo o cofactor para su desarrollo; la mayoría de las series observan únicamente mayor proporción de pacientes jóvenes y con mayor frecuencia de hombres (relación hombre/mujer 1.2:1) que en HP idiopática, presumiblemente relacionada a la prevalencia de estos en la población HIV (2,5,14,34,51,52,63).

A nivel nacional, si bien carecemos de estudios a gran escala que describan de prevalencia de HP, se encuentra en desarrollo en la Argentina el estudio HINPULSAR a cargo de la Federación Argentina de Cardiología con el fin de conocer las características clínicas y epidemiológicas de la HP en nuestra región.

Etiología

Si bien el mecanismo por el cual se desarrolla la HP en pacientes HIV+ no se encuentra aun esclarecido, su origen se considera multifactorial, asociándose en un principio a la infección viral directa, estímulos adrenérgicos, enfermedad hepática, tóxicos, predisposición genética o la sumatorio de varios de ellos. Si bien se encuentran documentados desde hace más de dos décadas casos de HP en pacientes HIV+ sin otros factores de riesgo, no se encontró evidencia de daño endotelial directo por el virus, impresionando ser por vía indirecta, como así tampoco se encontró relación con el tiempo de infección, recuento de CD4, ni carga viral. En el desarrollo de la HP se supone un importante rol de la inflamación, dado que se encuentran células inflamatorias como macrófagos, linfocitos y células dendríticas en la zona peri-vascular en la HP idiopática, siendo esto más evidente en la HP asociada a HIV, favorecido por la inflamación crónica y la activación inmune producida por el mismo virus, que aumenta la secreción de citoquinas pro-inflamatorias y factores de crecimiento que promueven la HP como el factor de crecimiento derivado de plaquetas y la endotelina-1 entre otros (2,15,17,19,26,29,35, 41,42,51,52,58,79).

Si bien el efecto viral directo no fue documentado por no hallarse ADN viral, ni antígeno p24 en células endoteliales pulmonares, la exposición prolon-

gada a proteínas virales impresiona jugar un rol primordial, dado que la interacción de estas con el endotelio y el músculo liso promueven la apoptosis, el crecimiento y la proliferación de los mismos. Estas proteínas inducen a las células endoteliales a liberar TNF-alfa, endotelina-1, factores de crecimiento e interleuquina-6 con distinta acción sobre los vasos pulmonares, por ejemplo, la endotelina-1 es un potente vasoconstrictor con efecto inotrópico y mitogénico que estimula el eje renina-angiotensina-alosterona y el sistema simpático con aumento del tono vascular (2,11,19,29,36,43).

Dentro de las proteínas virales, GP 120 (proteína necesaria para la entrada viral responsable de la interacción con el receptor CD4 y correceptores celulares), incrementa los marcadores de apoptosis, estimula la secreción de endotelina-1 y las citoquinas pro-inflamatorias favoreciendo el estrés oxidativo, Nef (HIV *negative factor*, proteína responsable de la patogénesis y replicación viral), actúa como regulador del tráfico de membrana incrementando la apoptosis y la proliferación de las células endoteliales *in vitro* (se postula un rol potencial de la disrupción del tráfico intracelular endotelial y del músculo liso en la génesis de la HP); Nef también estimula la migración de monocitos induciendo la liberación de moléculas inflamatorias y posee efectos vasomotores en arterias pulmonares al disminuir la expresión de la óxido nítrico sintetasa endotelial y aumentar el estrés oxidativo. Modelos animales infectados con virus SIV con Nef mutante no desarrollaron HP en comparación con los animales infectados con virus salvaje, por lo tanto mutaciones en Nef parecerían jugar un rol importante en el desarrollo de la HP, al punto que se postula que el detectar estas cuasi especies podría utilizarse como método de *screening* en dicha patología. TAT (proteína transactivadora transcripcional), estimula la proliferación endotelial y la liberación de factores de crecimiento con propiedades angiogénicas; se ha hallado relación de mutaciones en el BMPR2 (*bone morphogenetic protein receptor-2*) con cierto tipo de HP idiopática, TAT reprime y disminuye la función de este receptor por lo que podría favorecer el desarrollo de HP por esta vía (3,6,8,18,19,36,37,39,53,66,67,70,71,76).

El estímulo alfa-adrenérgico incrementa la síntesis de ADN y proteínas en el músculo liso vascular y el estímulo beta inhibe este proceso, el equilibrio favorece la vasodilatación e inhibe la proliferación del músculo liso por predominio beta. Las causas de hiperestimulación alfa en la HP asociada a HIV como la hipoxia crónica por patologías cardiopulmonares asociadas, el uso de anorexígenos y co-

caína (en casos de pacientes HIV+ consumidores de esta droga) y la enfermedad cardíaca relacionada a HIV genera sobrecarga pulmonar de presión y volumen y serían cofactores asociados al desarrollo de HP (10,68).

Reforzando los datos obtenidos en series clínicas con respecto a la relación del uso de drogas endovenosas con la aparición de HP, se evidenció en distintos trabajos *in vitro*, que la administración de drogas endovenosas (morfina, cocaína) a roedores infectados por SIV produjo proliferación, apoptosis y estrés oxidativo en el endotelio microvascular, sin embargo estos datos no pudieron corroborarse en estudios clínicos de mayor envergadura, por lo que impresiona jugar un rol secundario en el desarrollo de HP (22).

El rol de las coinfecciones, específicamente con HHV-8, hepatitis B, hepatitis C y CMV se encuentra en discusión, no observándose asociación en los estudios de mayor número de pacientes (10,28).

Con respecto a la predisposición genética, a diferencia de lo observado en la HP idiopática, no existe relación con mutaciones del receptor BMP2 en pacientes con HP asociada a HIV, pero si se encontró mayor prevalencia de HLA-DR6 y HLA-DR52 (2,46,51).

Histopatología

La histopatología de la HP asociada a HIV no presenta diferencias con la HP idiopática. Esta se caracteriza por alteración de la pared vascular, inicialmente en segmentos pre-capilares de la circulación pulmonar, con remodelación, vasoconstricción y trombosis *in situ*, este fenómeno genera aumento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, fallo ventricular derecho y muerte (10,20,41,42).

Presentación clínica

Las manifestaciones clínicas se deben a la presencia de elevación persistente de la presión arterial pulmonar y de las resistencias vasculares pulmonares, estando tanto la clínica como el pronóstico de esta enfermedad signada casi exclusivamente por la función del ventrículo derecho (20).

La presentación clínica en pacientes HIV es similar a la HP de otras etiologías, siendo más grave en pacientes que desarrollaron sida. El principal síntoma es la disnea progresiva que comienza siendo a mínimos esfuerzos y progresa hasta hacerse de reposo, pero también puede acompañarse de precordialgia,

síncope, tos no productiva, edemas periféricos y as-
tenia (2,10, 41,42,61).

En el examen físico, se encuentra frecuentemente in-
crementado de intensidad el 2do ruido cardíaco pul-
monar (siendo más fuerte que el aórtico), ritmo de
galope, soplo de regurgitación tricuspídea y pulmo-
nar, incremento de presión venosa yugular y edemas
periféricos (41).

Pronóstico

La media de sobrevida de los pacientes HIV con HP es
de 3,6 años, siendo del 90 % al año y del 70 % a los 3
años, encontrándose mayor mortalidad si se presenta
en CF III y IV o insuficiencia cardíaca al diagnóstico,
llegando a ser en estos casos del 28 % a los 3 años.
Se puede lograr mejorar la sobrevida con TARV y te-
rapia específica para HP como se describirá más ade-
lante (2,10,15,50,51,56).

Diagnóstico

Como en los pacientes con HP idiopática, el algo-
ritmo de estudio incluye la confirmación diagnósti-
ca, la evaluación de patologías asociadas y la deter-
minación del grado de compromiso funcional y he-
modinámico. Si bien el diagnóstico en los pacientes
HIV+ suele ser dificultoso dado que se requiere alta
sospecha clínica, es fundamental el diagnóstico pre-
coz para poder instaurar una terapia específica efec-
tiva que disminuya la mortalidad y mejore la calidad
de vida en estos pacientes. Para evitar este retraso
diagnóstico, toda disnea inexplicada exige estudios
para descartar o confirmar la HP, particularmente si
se acompaña de fallo ventricular derecho. Hoy en día
no está indicado el *screening* de rutina en pacientes
con HIV (2,10,15,20,32,40,42,61).

En el laboratorio no suele encontrarse más que alca-
losis respiratoria crónica e hipoxemia según la gra-
vedad del cuadro, en la radiografía de tórax se en-
cuentra dilatación del tronco de la arteria pulmonar
y cardiomegalia con campos pulmonares limpios; si
bien es un método útil para evaluar HP secundaria,
se debe tener en cuenta que si es patológica el diag-
nóstico es tardío. En el ECG se suele observar desvia-
ción del eje hacia la derecha y signos de sobrecarga
ventricular derecha, aunque un ECG normal no des-
carta HP (10,20,42).

La realización de un ecocardiograma (debe reali-
zarse junto con Doppler para estimar la PAP sistó-

lica), es imprescindible ante la sospecha diagnósti-
ca, pero ante hallazgos patológicos requiere la con-
firmación diagnóstica mediante cateterización dere-
cha, ya que solo el 27 % de pacientes con sospecha
de HP por este método tienen HP confirmada. El eco-
cardiograma también resulta útil para evaluar diag-
nósticos diferenciales como valvulopatías y miocar-
diopatías. El test de caminata de 6 minutos es funda-
mental para valorar la gravedad, teniendo fuerte va-
lor pronóstico, reflejando la función ventricular de-
recha y permitiendo evaluar la efectividad del trata-
miento. La RMN de corazón y pulmón es útil para la
valoración ventricular derecha y del flujo pulmonar
(2,20,21,42,44,48,57,80).

Con un estudio ecográfico sugestivo de HP, es man-
datoria la cateterización cardíaca derecha, ya que es-
tablecerá el diagnóstico de certeza (presión media
de arteria pulmonar (PAP) mayor a 25 mmHg en re-
poso con presión capilar pulmonar de 15 mmHg o
menos), seguido del test de vasorreactividad (reco-
mendación clase IIb C); este último resulta de suma
importancia ya que la respuesta positiva con óxido
nitrógeno inhalado, epoprostenol o adenosina predice
la respuesta a largo plazo a vasodilatadores como
los bloqueantes cálcicos (la HP asociada a HIV ra-
ramente tiene respuesta positiva a diferencia de lo
que ocurre en otros tipos de HP). Debe realizarse
monitorización estricta de los pacientes bajo trata-
miento con inhibidores de la proteasa que se reali-
zan test de vasodilatación dado el riesgo de interac-
ciones graves (20,74).

Hoy en día, el tiempo medio al diagnóstico es de 5-6
meses en HP asociada a HIV comparado con 2,5 años
en HP idiopática, pero puede demorarse el diagnós-
tico en zonas con alta prevalencia de enfermedades
con HP secundaria como hepatitis B, hepatitis C, es-
quistosomiasis, malaria y filariasis. Siempre debe
descartarse la presencia de estas patologías como
así también infecciones respiratorias, TEP crónico,
EPOC, insuficiencia cardíaca izquierda, miocarditis,
enfermedades del colágeno, tóxicos (cocaína, ano-
rexígenos) y otras causas de hipertensión porto-pul-
monar (2,10,20,41,42,64).

Tratamiento

No existe evidencia del tratamiento óptimo de la HP
asociada a HIV, ni hay estudios que comparen la efec-
tividad del mismo con HP de otras etiologías, por lo
tanto se deben seguir las guías de HP idiopática con
terapia específica de HP, terapia de soporte y eventual
tratamiento del fallo ventricular derecho (10,20,42,58).

Hay evidencia clínica que mejora el pronóstico con terapia de soporte y TARV asociados a terapia específica como vasodilatadores, análogos de las prostaciclina [treprostínil (subcutánea), epoprotenol (endovenoso) o iloprost (inhalatorio)], antagonistas del receptor de endotelinas (bosentan) y el inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5i) (sildenafil) (15,27).

Terapia de soporte

Se observó mejoría sintomática con digital, diuréticos y O₂. El oxígeno debe indicarse si existe hipoxemia con pO₂ < 60 para evitar vasoconstricción secundaria y deterioro de la función cardíaca y diuréticos si hay evidencia de sobrecarga de volumen. El uso de digoxina es controversial, siendo utilizada principalmente en la insuficiencia cardíaca global o taquiarritmias asociadas. La actividad física supervisada mejora la calidad de vida, la clase funcional y los metros recorridos en el test de marcha, por lo tanto es una recomendación I con nivel de evidencia A (gracias a 3 ensayos clínicos randomizados) (12,20,65).

Anticoagulación

La indicación de anti coagulación es controversial ya que a diferencia de lo que ocurre en la HP idiopática no hay estudios controlados que avalen su indicación rutinaria en la HP asociada a HIV. De todas formas, algunos expertos recomiendan su indicación ya que la trombosis de pequeños vasos forma parte de la histopatología de la HP y por otro lado se considera a la HP como un factor de riesgo para el trombo embolismo pulmonar. De indicarse, debe evaluarse cuidadosamente el riesgo de interacciones con el TARV (7,10,20,26,33,54).

TARV

Existe evidencia discordante sobre la repercusión de los antirretrovirales sobre la HP; algunos estudios indican que el TARV no modifica la evolución de la HP o que podría empeorarla, mientras otros encontraron que este disminuye la presión media de la aurícula derecha, reduce la mortalidad o podría atenuar o retrasar su aparición. De todas formas no parece tener efecto protector de relevancia, dado que la mayoría de los pacientes actualmente lo desarrollan estando bajo tratamiento antirretroviral (2,13-15,52,55,56,58,59,82).

De todas formas, los beneficios globales del TARV justifican su indicación aun cuando la repercusión del TARV en la HP se desconozca y no existan estudios comparativos controlados en este tipo de pa-

cientes. Se recomienda iniciar TARV en todo paciente HIV+ que desarrolle HP independientemente del estadio del HIV, CV y CD4. Se debe prestar fundamental atención a las interacciones medicamentosas como se describe más adelante (10,55).

Vasodilatadores

En pacientes HIV+ se observa generalmente baja respuesta a vasodilatadores, por lo que impresiona inadecuado el tratamiento a largo plazo con bloqueantes cálcicos de forma rutinaria, sin embargo se recomienda su indicación de presentar respuesta positiva con el test de vasodilatación. Siempre previamente a la administración de vasodilatadores evaluar el riesgo de interacciones con inhibidores de la proteasa, principalmente ritonavir (14,24,32,72).

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Dentro de los inhibidores de la fosfodiesterasa están el sildenafil, el taladafil y el vardenafil. El sildenafil genera vasodilatación pulmonar mediada por óxido nítrico cGMP dependiente que mejora la tolerancia al ejercicio, la clase funcional y los patrones hemodinámicos en HP asociada a HIV. De todas formas no hay estudios randomizados y controlados que evalúen la eficacia y la seguridad en estos pacientes. Recientemente se ha publicado un caso exitoso de tratamiento de una embarazada HIV positiva con HP que recibió tratamiento con sildenafil y óxido nítrico. Dado que se trata de una droga sustrato de CYP3A4 que es exquisitamente sensible a interacciones inhibitorias, se observa ante la co-administración con inhibidores de la proteasa (IP) que el AUC del sildenafil aumenta de 2 a 11 veces, por lo que la FDA contraindica su asociación para el tratamiento de la HP (no así para la disfunción eréctil donde se utilizan dosis más bajas). Dado que hay reportes de pacientes con buena tolerancia y mejoría clínica con la asociación que no presentaron efectos adversos graves, varios expertos lo utilizan con monitoreo cercano para la detección precoz de toxicidades al tratamiento (4,9,25,33,38,47,50,69,78,81).

El taladafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, que si bien también es sustrato de CYP3A4, este es menos sensible a las interacciones inhibitorias, por lo tanto se considera una droga más segura para el manejo de estos pacientes cuando se requiere utilizar IP. En HP se debe iniciar solo después de 10 días de iniciado el ARV con dosis de 20mg/día (máx. 40mg/día según tolerancia) (78).

Prostanoides

Los prostanoides disponibles son reprostinil, epoprostenol e iloprost. Se evidenció en un estudio no controlado con 6 pacientes con HP grave asociada a HIV beneficio a los 12 y 47 meses con disminución de la presión de la arteria pulmonar, la resistencia vascular pulmonar e incremento del gasto cardíaco con infusión continua de epoprostenol endovenoso; a pesar de ello la vida media corta de esta droga requiere infusión endovenosa continua con el consiguiente riesgo de infecciones. Hay reportes de casos que muestran probable beneficio con iloprost inhalado en pacientes HIV con HP. No se espera encontrar interacciones de importancia clínica dado que se trata de drogas que no se metabolizan por CYP (1,23,51,62,78).

Antagonistas de la endotelina

El bosentan es un bloqueante no selectivo del receptor de endotelina-1, de administración oral, que mostro mejoría clínica y hemodinámica en pacientes con HP asociada a HIV en CF III y IV; el BREATHE-4 fue un estudio emblemático, diseñado como un estudio prospectivo, no comparativo de duración de 16 semanas, consistió en un periodo de selección (máximo 2 semanas), un periodo de ajuste de 4 semanas (bosentan 62,5 mg dos veces al día), y un periodo de mantenimiento de 12 semanas (bosentan 125 mg dos veces al día), fue el primer estudio diseñado para valorar eficacia clínica y seguridad del bosentan en esta población y mostro que los pacientes tratados con la droga mejoraron la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos sin observarse impacto negativo sobre el control del HIV; principalmente mejoró el test de caminata, los índices cardíacos y la sobrecarga auricular derecha por ecocardiografía, todos indicadores pronósticos en HP idiopática. En 10 de los 59 pacientes tratados con bosentan se encontró normalización de los parámetros hemodinámicos hecho raramente hallado en el tratamiento de la HP con drogas específicas como los prostanoides, antagonistas de la endotelina o PDE5i. En este estudio se obtuvieron buenos resultados a corto plazo, pero también se observó mayor supervivencia a largo plazo y mejor pronóstico en los pacientes bajo TARV que se encontraban indetectables. La supervivencia con bosentan fue del 93 %, 86 % y 66 % a los 1, 2 y 3 años respectivamente. En los tratados con bosentan la principal causa de mortalidad fue por infecciones o sangrado si se asociaba a hipertensión portal. Se requiere control hematológico y de la función hepática si bien no se halló diferencia en hepatotoxicidad entre pacientes HIV + o - tratados con bosentan. Si bien fue bien tolerado sin repercusión en el trata-

miento del HIV a los 29 meses de duración media de seguimiento, este estudio no fue diseñado para detectar el impacto del tratamiento en el TARV. Dado que esta droga se comporta tanto como sustrato y como inductor del CYP2C9 y CYP3A4, presenta frecuente e importantes interacciones con el TARV. En un estudio farmacocinético realizado con lopinavir/ritonavir, evaluando el inicio conjunto o secuencial de las drogas, se vio que el AUC del ARV bajo 14-17 %, lo cual no tiene significado clínico relevante, pero el AUC de bosentan aumentó 48 veces en los primeros 4 días (cuando se administraron las drogas conjuntamente) y se estabilizó en 5 veces en días sucesivos. Como efectos adversos solo se encontró mayor proporción de cefalea y vómito pero no se observó hepatotoxicidad. Se recomienda iniciar bosentan 10 días posterior al inicio de lopinavir/ritonavir con 1/4 de la dosis de bosentan por día (62,5mg), idealmente realizar monitoreo terapéutico del IP. Dado que baja los niveles del IP, se encuentra contraindicada su asociación con atazanavir no asociado a ritonavir y se recomienda evitar la asociación con maraviroc ya que puede inducir niveles subterapéuticos del ARV. Si bien hay reporte de éxitos terapéuticos sin efectos adversos, se recomienda evaluar con cuidado su asociación con NVP por su potencial hepatotoxicidad (15,16,31,33,45,51,60,73,78)

El ambrisentan es un bloqueante selectivo de los receptores tipo A con beneficio comprobado en reducción de síntomas, capacidad de ejercicio, mejoría hemodinámica, e incremento del tiempo al empeoramiento clínico. No hay cambios significativos en las indicaciones de este fármaco. En los estudios AIRES demostró un nivel alteración hepática del 0,8 al 3 % (similar a placebo) y demostró no provocar elevación de transaminasas en pacientes que habían presentado trastornos hepáticos con bloqueantes de endotelina. Presentó en aproximadamente el 28 % de los pacientes edemas periféricos (placebo 10,4 %). Actualmente, al igual que bosentan y macitentan, continúa siendo aprobado para el tratamiento de pacientes con HP, que se encuentren en CF II o III (recomendación clase I) y CF IV (recomendación clase IIa).

Conclusiones

La HP es una patología que empobrece el pronóstico de los pacientes HIV, en quienes se presenta con mayor frecuencia que en la población general, su diagnóstico precoz permite mejorar tanto la calidad de vida como la supervivencia en estos pacientes; es fundamental la sospecha clínica en los pacientes con síntomas mínimos, ya que el diagnóstico ante hallazgos

por ECG o imágenes suele ser tardío. Si bien impresiona beneficioso el screening de pacientes asintomáticos, aun no hay consenso para su estudio rutinario.

mo crónico, pero las proteínas virales y el estado pro inflamatorio propio de la enfermedad impresionan jugar un rol primordial en el desarrollo de la misma.

Hay evidencia de que los pacientes HIV positivos tienen múltiples factores que favorecen la aparición de HP, ya sea por vía directa como indirecta, como ser la utilización de drogas endovenosas, las coinfecciones, la predisposición genética y el tromboembolis-

La instauración de un tratamiento precoz y efectivo manejado por un equipo multidisciplinario con experiencia en este tipo de pacientes mejora la evolución y el pronóstico de la enfermedad con mínima aparición de efectos adversos e interacciones medicamentosas.

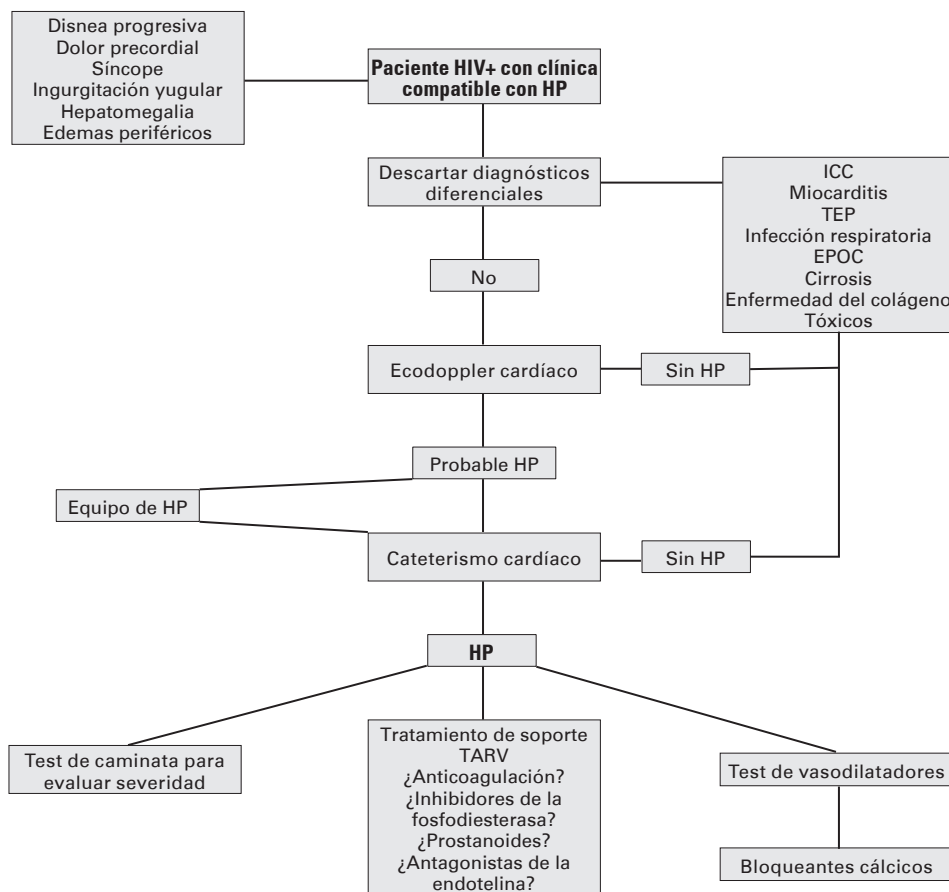


Figura 1. Manejo de la HP asociada HIV

Referencias

1. Aguilar RV, Farber HW. "Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension". Am J Respir Crit Care Med 2000;162:1846-1850.
2. Almodovar S, Cicalini S, Petrosillo N, Flores SC. "Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective". Chest 2010;137:6S-12S.
3. Almodovar S, Hsue PY, Morelli J, Huang L, Flores SC. "Pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension: potential role of HIV-1 Nef". Proc Am Thorac Soc 2012;8:308-312.
4. Alp S, Schlottmann R, Bauer TT, Schmidt WE, Bastian A. "Long-time survival with HIV-related pulmonary arterial hypertension: a case report". AIDS 2003;17:1714-1715.
5. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. "Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry". Chest, 2010 137;376-387.
6. Barnett CF, Hsue PY, Machado RF. "Pulmonary hypertension: an increasingly

- recognized complication of hereditary hemolytic anemias and HIV infection". *JAMA* 2008;299:324-331.
7. Bjornsson J, Edwards WD. "Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases". *Mayo Clin Proc* 1985; 60:16-25.
 8. Caldwell RL, Gadipatti R, Lane KB, Shepherd VL. "HIV-1 TAT represses transcription of the bone morphogenic protein receptor-2 in U937 monocytic cells". *J Leukoc Biol* 2006;79:192-201.
 9. Carlsen J, Kjeldsen K, Gerstoft J. "Sildenafil as a successful treatment of otherwise fatal HIV-related pulmonary hypertension". *AIDS* 2002;16:1568-1569.
 10. Cicalini S, Chinello P, Petrosillo N. "HIV infection and pulmonary arterial hypertension". *Expert Rev Respir Med* 2011; 5:257-266.
 11. Chalifoux LV, Simon MA, Pauley DR, MacKey JJ, Wyand MS, Ringler DJ. "Arteriopathy in macaques infected with simian immunodeficiency virus". *Lab Invest* 1992;67:338-349.
 12. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT, et al. "Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry". *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
 13. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. "HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era". *AIDS* 2009; 24:67-75.
 14. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. "HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era". *AIDS* 2010;24:67-75.
 15. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O. "Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension". *Eur Respir J* 2009;33:92-98.
 16. Dingemans J, van Giersbergen PL, Patat A, Nilsson PN. "Mutual pharmacokinetic interactions between bosentan and lopinavir/ritonavir in healthy participants". *Antivir Ther* 2010;15:157-163.
 17. Dorfmueller P, Perros F, Balabanian K, Humbert M. "Inflammation in pulmonary arterial hypertension". *Eur Respir J* 2003;22:358-363.
 18. Duffy P, Wang X, Lin PH, Yao Q, Chen C. "HIV Nef protein causes endothelial dysfunction in porcine pulmonary arteries and human pulmonary artery endothelial cells". *J Surg Res* 2009;156:257-264.
 19. Ehrenreich H, Rieckmann P, Sinowatz F, Weih KA, Arthur LO, Goebel FD, Burd PR, Coligan JE, Clouse KA. "Potent stimulation of monocytic endothelin-1 production by HIV-1 glycoprotein 120". *J Immunol* 1993;150:4601-4609.
 20. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. "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;30:2493-2537.
 21. Galie N, Manes A, Branzi A. "The new clinical trials on pharmacological treatment in pulmonary arterial hypertension". *Eur Respir J* 2002;20:1037-1049.
 22. George MP, Champion HC, Gladwin MT, Norris KA, Morris A. "Injection drug use as a "second hit" in the pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension". *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1144-1146.
 23. Ghofrani HA, Friese G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F, Lohmeyer J. "Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension". *Eur Respir J* 2004;23:321-326.
 24. Glesby MJ, Aberg JA, Kendall MA, Fichtenbaum CJ, Hafner R, Hall S, Grosskopf N, Zolopa AR, Gerber JG. "Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers". *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:143-153.
 25. Highleyman L. "Protease inhibitors and sildenafil (Viagra) should not be combined". *BETA* 1999;12:3.
 26. Himelman RB, Dohrmann M, Goodman P, Schiller NB, Starksen NF, Warnock M, Cheitlin MD. "Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome". *Am J Cardiol* 1989;64:1396-1399.
 27. Hoeper MM, Galie N, Simonneau G, Rubin LJ. "New treatments for pulmonary arterial hypertension". *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1209-1216.
 28. Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, Palav S, Ahmed SY, Schnell A, Ellman AB, Huang L, Dollard SC, Martin JN. "Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension". *AIDS* 2008;22:825-833.
 29. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, Capron F, Galanaud P, Duroux P, Simonneau G, Emilie D. "Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients". *Eur Respir J* 1998;11:554-559.
 30. Humbert M, Nunes H, Sitbon O, Parent F, Herve P, Simonneau G. "Risk factors for pulmonary arterial hypertension". *Clin Chest Med* 2001;22:459-475.
 31. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. "Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension". *Eur Respir J* 2007;30:338-344.
 32. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Corder JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. "Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry". *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
 33. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. "Treatment of pulmonary arterial hypertension". *N Engl J Med* 2004;351:1425-1436.
 34. Isasti G, Moreno T, Perez I, Cabrera F, Palacios R, Santos J. "High prevalence of pulmonary arterial hypertension in a cohort of asymptomatic HIV-infected patients". *AIDS Res Hum Retroviruses* 2013;29:231-234.
 35. Isiguzo GC, Okeahialam BN, Danbauchi SS, Odili AN, Iroezindu MO, Placid U. "Contributions of pulmonary hypertension to HIV-related cardiac dysfunction". *Indian Heart J* 2013;65:644-649.
 36. Kanmogne GD, Primeaux C, Grammas P. "HIV-1 gp120 proteins alter tight junction protein expression and brain endothelial cell permeability: implications for the pathogenesis of HIV-associated dementia". *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64:498-505.
 37. Kim J, Ruff M, Karwatowska-Prokopczuk E, Hunt L, Ji H, Pert CB, Zukowska-Grojec Z. "HIV envelope protein gp120 induces neuropeptide Y receptor-mediated proliferation of vascular smooth muscle cells: relevance to AIDS car-

- diovascular pathogenesis". *Regul Pept* 1998;75-76:201-205.
38. Klein R 2009 Important label update for Norvir (ritonavir). In: FDA.
 39. Marecki J, Cool C, Voelkel N, Luciw P, Flores S. "Evidence for vascular remodeling in the lungs of macaques infected with simian immunodeficiency virus/HIV NEF recombinant virus". *Chest* 2005;128:621S-622S.
 40. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, McGoon MD, Park MH, Rosenson RS, Rubin LJ, Tapson VF, Varga J. "ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association". *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-1619.
 41. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. "HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases". *Chest* 2000;118:1133-1141.
 42. Mendes AA, Roncal CG, da Costa VL, Japyassu FA, Oliveira FR, Sepulveda DL, da Silva CA, Albuquerque ES, de Melo RJ, Loureiro R, Muniz MT. "Pulmonary hypertension associated with acquired immunodeficiency syndrome: presentation of five cases and review of the literature". *Rev Soc Bras Med Trop* 2009; 42:452-457.
 43. Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, Williams TM, Bruder E, Prestipino AJ, Patrick AM, Wirth JA. "Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection. A possible viral etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy". *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1196-1200.
 44. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. "Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing". *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.
 45. Montani D, Achouh L, Marcelin AG, Vizard JP, Hermine O, Canioni D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. "Reversibility of pulmonary arterial hypertension in HIV/HHV8-associated Castleman's disease". *Eur Respir J*, 2005, 26:969-972.
 46. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, Flaster ER, Sinha G, Zhang Y, Fotino M. "Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles". *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1299-1301.
 47. Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleineremans D, Buss N. "Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir". *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:99-107.
 48. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Kakishita M, Fukushima K, Okano Y, Nakanishi N, Miyatake K, Kangawa K. "Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension". *Circulation* 2000; 102:865-870.
 49. Naval N. "Clasificación actual de la hipertensión pulmonar". *Insuficiencia Cardiaca* 2011;6:30-38.
 50. Ng WP, Yip WL. "Successful maternal-fetal outcome using nitric oxide and sildenafil in pulmonary hypertension with atrial septal defect and HIV infection". *Singapore Med J* 2012;53:e3-5.
 51. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, Le Gall C, Parent F, Garcia G, Herve P, Barst RJ, Simonneau G. "Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension". *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433-1439.
 52. Olalla J, Urdiales D, Pombo M, del Arco A, de la Torre J, Prada JL. "[Pulmonary hypertension in human immunodeficiency virus-infected patients: the role of antiretroviral therapy]". *Med Clin (Barc)* 2013;142:248-252.
 53. Olivetta E, Federico M. "HIV-1 Nef protects human-monocyte-derived macrophages from HIV-1-induced apoptosis". *Exp Cell Res* 2006;312:890-900.
 54. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. "Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPELLERA)". *Circulation* 2014;129:57-65.
 55. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, Hirschel B, Luthy R. "HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study". *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:990-995.
 56. Opravil M, Sereni D. "Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era". *AIDS* 2008;22 Suppl 3:S35-40.
 57. Pattynama PM, De Roos A, Van der Wall EE, Van Voorthuisen AE. "Evaluation of cardiac function with magnetic resonance imaging". *Am Heart J* 1994;128: 595-607.
 58. Pellicelli AM, Palmieri F, Cicalini S, Petrosillo N. "Pathogenesis of HIV-related pulmonary hypertension". *Ann N Y Acad Sci* 2001;946:82-94.
 59. Pellicelli AM, Palmieri F, D'Ambrosio C, Rianda A, Boumis E, Girardi E, Antonucci G, D'Amato C, Borgia MC. "Role of human immunodeficiency virus in primary pulmonary hypertension--case reports". *Angiology* 1998;49:1005-1011.
 60. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, Simonneau G. "Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension". *Circulation* 1994;89:2722-2727.
 61. Petrache I, Diab K, Knox KS, Twigg HL, 3rd, Stephens RS, Flores S, Tudor RM. "HIV associated pulmonary emphysema: a review of the literature and inquiry into its mechanism". *Thorax* 2008;63: 463-469.
 62. Petrosillo N, Viale P, Nicastrì E, Arici C, Bombana E, Casella A, Cristini F, De Gennaro M, Dodi F, Gabbuti A, Gattuso G, Irato L, Maggi P, Pallavicini F, Pan A, Pantaleoni M, Ippolito G. "Nosocomial bloodstream infections among human immunodeficiency virus-infected patients: incidence and risk factors". *Clin Infect Dis* 2002;34:677-685.
 63. Quezada M, Martin-Carbonero L, Soriano V, Vispo E, Valencia E, Moreno V, de Isla LP, Lennie V, Almeria C, Zamorano JL. "Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow-up". *Aids* 2012;26:1387-1392.
 64. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kerner SK, et al. "Primary pulmonary hypertension. A national prospective study". *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
 65. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Gentner D, McLaughlin V, Francis G. "The short-term effects of digoxin in patients with right ventric-

- ular dysfunction from pulmonary hypertension". Chest 1998;114:787-792.
66. Roeth JF, Collins KL. "Human immunodeficiency virus type 1 Nef: adapting to intracellular trafficking pathways". Microbiol Mol Biol Rev 2006;70:548-563.
 67. Rusnati M, Presta M. "HIV-1 Tat protein and endothelium: from protein/cell interaction to AIDS-associated pathologies". Angiogenesis 2002;5:141-151.
 68. Salvi SS. "Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension". Chest 1999;115:1708-1719.
 69. Schumacher YO, Zdebek A, Huonker M, Kreisel W. "Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension". AIDS 2001;15:1747-1748.
 70. Sehgal PB, Mukhopadhyay S. "Dysfunctional intracellular trafficking in the pathobiology of pulmonary arterial hypertension". Am J Respir Cell Mol Biol 2007;37:31-37.
 71. Sehgal PB, Mukhopadhyay S, Patel K, Xu F, Almodovar S, Tuder RM, Flores SC. "Golgi dysfunction is a common feature in idiopathic human pulmonary hypertension and vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques". Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2009;297:L729-737.
 72. Sitbon O. "Acute vasodilator responsiveness and long-term response to calcium-channel blockers in different forms of pulmonary arterial hypertension". Am J Respir Crit Care Med 2004;169.
 73. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, Fourme T, Humbert M, Delfraissy JF, Simonneau G. "Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension". Am J Respir Crit Care Med 2004;170:1212-1217.
 74. Sitbon O, Humbert M, Jais X, Iosifescu V, Hamid AM, Provencher S, Garcia G, Parent F, Herve P, Simonneau G. "Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension". Circulation 2005;111:3105-3111.
 75. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, De Zuttere D, Gressin V, Clerson P, Sereni D, Simonneau G. "Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era". Am J Respir Crit Care Med 2008;177:108-113.
 76. Smith P, Heath D. "Electron microscopy of the plexiform lesion". Thorax 1979;34:177-186.
 77. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. "Primary pulmonary hypertension in HIV infection". Chest 1991;100:1268-1271.
 78. Tseng A, Foisy M. "Important Drug-Drug Interactions in HIV-Infected Persons on Antiretroviral Therapy: An Update on New Interactions Between HIV and Non-HIV Drugs". Curr Infect Dis Rep 2012;14:67-82.
 79. Tuder RM, Groves B, Badesch DB, Voelkel NF. "Exuberant endothelial cell growth and elements of inflammation are present in plexiform lesions of pulmonary hypertension". Am J Pathol 1994;144:275-285.
 80. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. "Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing". Circulation 2002;106:319-324.
 81. Wong AR, Rasool AH, Abidin NZ, Noor AR, Quah BS. "Sildenafil as treatment for Human Immunodeficiency Virus-related pulmonary hypertension in a child". J Paediatr Child Health 2006;42:147-148.
 82. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagels T, Nuesch R, Magenta L, Ledergerber B, Jenni R, Speich R, Opravil M. "Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy". Clin Infect Dis 2004;38:1178-1185.

HIV-associated pulmonary hypertension

Summary Pulmonary hypertension (PH) is a serious condition, although it is uncommon in HIV + patients presented up to 12 times more than in the general population; its early diagnosis in asymptomatic or mildly symptomatic offers the possibility of a treatment specific substantially improve prognosis in these patients.

Although the pathophysiology of pulmonary hypertension associated with HIV remains unknown and is considered multifactorial, there is evidence that different viral proteins play an important role in its genesis. In any patient with dyspnea on minimal exertion should be discarded along with other etiologies of PH. The initial screening method is the heart doppler and confirmation is done by right heart catheterization. It is essential to both the specific treatment as early institution of ART at diagnosis; as well it handled in conjunction with experienced teams in this pathology.

Key words: HIV – pulmonary hypertension – cardiovascular.