

Hipertensión pulmonar asociada con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

Presentación de siete casos y revisión de la literatura

ALEJANDRO HAEDO, VICTOR MONTI, HECTOR SUEIRO, DARIO COLOMBERO, ALBERTO GALLO, MARCELO ELIZARI[△]

División Cardiología y Servicio de Infectología del Hospital J. M. Ramos Mejía, Buenos Aires, y Centro Cardiovascular C. M. Taquini, Clínica del Sol. Buenos Aires, Argentina

Trabajo recibido para su publicación: 4/98 Aceptado: 10/98

Dirección para separatas: Dr. Alejandro Haedo, División Cardiología, Hospital Ramos Mejía, Urquiza 609, (1221) Buenos Aires, Argentina

[△] Miembro Titular SAC

[°] FACC

La hipertensión pulmonar primaria es una enfermedad poco frecuente en la población general (1 o 2 casos por millón de habitantes). Varios estudios sugieren una incidencia incrementada de hipertensión pulmonar en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. En esta presentación comunicamos siete pacientes con diagnóstico de infección por dicho virus e hipertensión pulmonar. Se efectuó diagnóstico y clasificación de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana según criterios del Centro de Control de Enfermedades. La hipertensión pulmonar fue confirmada por ecocardiografía Doppler en todos y cateterismo cardíaco en dos pacientes. Un examen clínico exhaustivo y estudios complementarios descartaron otras causas secundarias de hipertensión pulmonar. Los pacientes tenían una edad en rango de 24 a 45 años, cinco mujeres y dos varones, cinco tenían antecedentes de adicción a la cocaína. Los síntomas predominantes fueron disnea de esfuerzo, síncope, síndrome ascítico edematoso y palpitations. En el momento del diagnóstico dos pacientes se encontraban en clase funcional I, uno en clase funcional III y cuatro en clase funcional III-IV. Dos pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana estaban asintomáticos, uno presentaba candidiasis orofaríngea y cuatro tenían enfermedad definida. Se consideró la terapéutica con diuréticos, bloqueantes cálcicos y anticoagulación oral. Tres pacientes fallecieron, dos en insuficiencia cardíaca y uno por probable sepsis. Concluimos que la hipertensión pulmonar es una de las manifestaciones cardíacas que se encuentra en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. No parece tener relación con el estadio de la infección y puede observarse aun sin antecedentes de adicción. La hipertensión pulmonar puede ser la primera manifestación que sugiera el diagnóstico de infección por el retrovirus y su presencia anunciar, como variable independiente, un mal pronóstico y escasa sobrevida. *REV ARGENT CARDIOL* 1998; 66 (6): 635-643.

Palabras clave Hipertensión pulmonar - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana - Complicaciones cardíacas

En 1981 Gotlieb y colaboradores publicaron el primer caso del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) en el ser humano. (1)

En 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS) informó que la cantidad de personas infectadas en el mundo por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) superaba los 18.500, y más de 4.500.000 desarrollaron la enfermedad SIDA. (2) A

finis de 1997 las personas infectadas superaban los 30 millones.

Esta enfermedad se asocia frecuentemente con diversos procesos patológicos, que incluyen: infecciones oportunistas (neumocistis carinii, citomegalovirus, toxoplasmosis, etc.) y neoplasias (sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin, infiltrados pulmonares neoplásicos). (3)

Se ha descrito, en estudios ecográficos efectuados en pacientes con SIDA, compromiso miocárdico y derrame pericárdico, con una prevalencia muy variable, que en algunas series supera el 50%. (4-8)

El desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, con características clínicas e histopatológicas similares a las observadas en la hipertensión pulmonar primaria (HPP), fue descrita en pacientes infectados por el HIV. (9-13) Varios informes sugieren una incidencia incrementada de hipertensión pulmonar (HP) del 0,5% en portadores del retrovirus y que su presencia anuncia, como variable independiente, un mal pronóstico y una pobre sobrevida. (14, 15)

En esta comunicación presentamos siete pacientes portadores de HIV con HP, en los que se descartaron otras causas secundarias de HP.

PRESENTACION DE LOS CASOS

Los pacientes, 5 mujeres y 2 hombres, tenían un rango de edad de 24 a 45 años. Cuatro eran adictos a la cocaína endovenosa, uno a la cocaína inhalatoria y dos sin antecedentes de adicción. Los síntomas predominantes eran disnea de esfuerzo (n = 6); síncope (n = 1); síndrome ascítico edematoso (n = 2) y palpitaciones (n = 1).

Según la clasificación del "Centro de Control de Enfermedades" (CDC) dos pacientes pertenecían a la categoría A (infección HIV asintomática), otro a la categoría B (candidiasis orofaríngea a repetición) y cuatro a la categoría C (enfermedad definida).

La HP fue confirmada en todos los pacientes; en cinco de ellos con ecocardiografía Doppler y en los otros dos con cateterismo cardíaco. La aurícula y el ventrículo derecho se hallaron marcadamente dilatados en los 7 con aplanamiento o movimiento paradójal del septum interventricular, e insuficiencia tricuspídea severa en 2 de ellos. Se detectó derrame pericárdico moderado en 2 pacientes y leve en otros 2. Las dimensiones y la función sistólica del ventrículo izquierdo fueron normales en todos los pacientes. No se hallaron evidencias de *shunts* intracardíacos ni sistémicos, enfermedad valvular, coronaria, ni miocardiopatías.

Se descartaron enfermedades del colágeno, hepatitis crónica activa o hipertensión portal. No tenían historia de ingestión de drogas anorexígenas ni de uso de anticonceptivos orales. Ninguno tenía antecedentes de flebotrombosis o tromboflebitis.

Caso 1. Paciente de sexo masculino, raza blanca, de 39 años, homosexual y adicto a la cocaína inhalatoria, a la marihuana y al tabaco. En 1992, candidiasis orofaríngea repetitiva, plaquetopenia ($54.000 \times \text{mm}^3$), leucopenia (2.100mm^3) y pápulas eritematosas en la cara; la serología para HIV es positiva. Durante un chequeo en el electrocardiograma (ECG) se observa sobrecarga severa de ventrícu-

lo derecho, y en la radiografía de tórax campos pulmonares claros con arco medio prominente y cardiomegalia. Se realizó centellograma pulmonar de ventilación-perfusión (V/Q) y examen funcional respiratorio, que fueron normales. El cateterismo cardíaco descartó patologías valvulares, miocárdicas y *shunts* intracardíacos. La presión sistólica pulmonar (PSP) fue de 98 mmHg; presión capilar pulmonar (PCP) de 15; VD: 98/0-20; VI 110/0-15; Ao: 110/70 mmHg. Luego del alta no volvió a control.

Caso 2. Paciente de sexo masculino, raza blanca, de 45 años, homosexual, con antecedente de inhalación crónica de cocaína; luego de una neumopatía por neumocistis carinii se le realiza serología para HIV la que es positiva por Elisa y Western Blot. Se inicia tratamiento con azidovudina (AZT) como profilaxis. Luego de 2 años asintomático presenta disnea y pasa a clase funcional (CF) II-III, que progresa rápidamente a IV. En la radiografía de tórax se observan campos pulmonares claros, hilios grandes arteriales, arco medio convexo, nódulo pulmonar solitario calcificado, cardiomegalia. El ECG muestra eje eléctrico a la derecha +90°, qRs en VI con R/S de V2 a V6 y onda negativa de V1 a V5, todo ello sugestivo de sobrecarga e hipertrofia ventricular derecha. En el ecocardiograma Doppler se observó dilatación severa de las cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea moderada, movimiento paradójal del septum, derrame pericárdico sistodiastólico moderado. Válvula mitral y válvula aórtica sin particularidades; cavidad, motilidad y función sistólica ventricular izquierda conservadas. Prueba funcional respiratoria dentro de límites normales y centellograma de ventilación/perfusión de baja probabilidad para tromboembolismo pulmonar (TEP). Se realizó cateterismo cardíaco izquierdo y derecho y cinecoronarografía, que reveló PSP 75 mmHg; PCP y presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) 12 y 10 mmHg respectivamente; cavidades derechas dilatadas con hipoquinesia global; arterias coronarias y arteriografía pulmonar angiográficamente normales y no se detectaron *shunts* intracardíacos. Se concluyó que el paciente tenía HP asociada a su enfermedad de base y comenzó tratamiento con nifedipina, luego con captopril, y por último con diltiazem, pero todos debieron ser suspendidos por hipotensión arterial severa y sintomática. En febrero de 1996 ingresa al hospital por síndrome febril, disartria y hemiparesia derecha. En la tomografía axial computada (TAC) presenta foco de reblandecimiento en el hemisferio cerebral izquierdo y comienza tratamiento con diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis cerebral, falleciendo 20 días después de su internación por probable shock séptico.

Caso 3. Paciente de sexo femenino, raza blanca, de 29 años, con antecedente de adicción crónica a

drogas (cocaína inhalatoria y endovenosa) desde hace varios años hasta su internación, en 1996. Comienza, 6 meses antes de su ingreso, con disnea CF I-II) y edemas en miembros inferiores. El cuadro clínico progresó con disnea CF IV, síncope y síndrome ascítico edematoso, lo que motivó su internación. En la radiografía de tórax se observaba cardiomegalia y campos pulmonares claros con arco medio saliente (Figuras 1 y 2) y el ECG mostró una sobrecarga ventricular derecha severa. El ecocardiograma Doppler demostró dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea severa con presión sistólica pulmonar (PSP) de 90 mmHg; en el examen funcional respiratorio, patrón restrictivo leve y el centellograma de ventilación-perfusión indicaba baja probabilidad para TEP. El colagenograma fue negativo. Serología para HIV positiva por Elisa y Western Blot. La paciente fue tratada con anticoagulación y diuréticos, con buena evolución. Se dio de alta, abandonó la medicación y es reinternada con disnea y ascitis.

Caso 4. Paciente de sexo femenino, 34 años, raza blanca, con antecedente de coinfección HIV y HTLV-1. Adicta a la cocaína y a la marihuana. Ingresó al hospital por debilidad de miembros inferiores, disnea y síndrome ascítico edematoso. Se comprueba HP con PSP de 75 mmHg por eco-Doppler, con sobrecarga severa de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea moderada y movimiento paradójico del septum interventricular. El centellograma pulmonar fue de baja probabilidad de TEP. No se indicó bloqueantes cálcicos por hipotensión sostenida y se encuentra actualmente en CF III-IV, con diuréticos y dieta hiposódica.

Caso 5. Paciente de sexo femenino, raza blanca,

de 27 años, heterosexual, sin adicciones declaradas, con antecedente de candidiasis orofaríngea a repetición y probable toxoplasmosis cerebral. Ingresó a la sala de emergencias por insuficiencia cardíaca derecha con signos manifiestos de HP y serología positiva para HIV. El centellograma pulmonar fue normal. El eco-Doppler mostró dilatación severa de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea y PSP de 90 mmHg. Por intolerancia a los bloqueantes cálcicos fue medicada con diuréticos; al mes siguiente es admitida nuevamente en la guardia por hipotensión severa, falleciendo el mismo día, refractaria a las drogas inotrópicas administradas.

Caso 6. Paciente de sexo femenino, 26 años, raza blanca, heterosexual, sin referencia de adicciones. Tenía como antecedentes serología positiva para HIV, linfoma no Hodgkin y probable toxoplasmosis cerebral. En agosto de 1997 presenta disnea rápidamente progresiva, CF III-IV, e ingresa el mismo mes a la guardia de emergencia, comprobándose HP con PSP de 74 mmHg por eco-Doppler. Se realiza centellograma pulmonar normal. A las 48 horas presenta hipotensión severa, falleciendo en shock cardiogénico, refractario al tratamiento instituido.

Caso 7. Paciente de 24 años, de sexo femenino, raza blanca, adicta a la cocaína endovenosa. Presenta disnea CF I-II, motivo por el cual se realiza un chequeo, observándose en el ECG sobrecarga ventricular derecha, que es concordante con el eco-Doppler con una PSP de 48 mmHg. La radiografía de tórax mostraba campos pulmonares claros y arco medio convexo. El centellograma pulmonar fue de baja probabilidad para TEP. Un nuevo control, efectuado seis meses después, evidenció una PSP de 85

Tabla 1
Características clínicas

Paciente	Edad/ sexo	Síntomas	ECG	Rx tórax	Centellograma pulmonar V/Q	Presión sistólica pulmonar	CF (NYHA)
1	39/M	Palpitaciones Síncope	HAD HVD	PPN APD	Normal	98 mmHg (Cateterismo)	I
2	45/M	Disnea Edemas	HAD HVD	PPN APD	Baja probabilidad	75 mmHg (Cateterismo)	III
3	29/F	Disnea Edemas Ascitis	HVD	PPN APD	Baja probabilidad	90 mmHg (Eco-Doppler)	IV
4	34/F	Disnea Edemas	HVD	PPN APD	Baja probabilidad	75 mmHg (Eco-Doppler)	III/IV
5	27/F	Disnea Mareos	HAD HVD	APD	Normal	90 mmHg (Eco-Doppler)	IV
6	26/F	Disnea Edemas	HVD	PPN APD	Normal	74 mmHg (Eco-Doppler)	IV
7	24/F	Disnea	HVD	PPN APD	Baja probabilidad	85 mmHg (Eco-Doppler)	I

Abreviaturas: M: masculino. F: femenino. HAD: hipertrofia auricular derecha. HVD: hipertrofia ventricular derecha. PPN: parénquima pulmonar normal. APD: arteria pulmonar dilatada. CM: cardiomegalia. V/Q: ventilación-perfusión. NYHA: New York Heart Association.

Tabla 2
Estadíos. Evolución

Paciente	Factores de riesgo	Estadio (CDC)	Patologías asociadas	CD4 (cél/mm ³)	Diagnóstico de HP	Tratamiento	Seguimiento
1	Homosexual Adicto a cocaína inhalatoria	B	Candidiasis orofaríngea Leucocitopenia Trombocitopenia	—	Julio 1995	Ninguno	Desconocido
2	Homosexual Cocaína endovenosa e inhalatoria	C	Neumopatía por neumocistitis C Toxoplasmosis cerebral (probable)	93	Enero 1996	Diuréticos Intolerancia a bloqueantes cálcicos	Falleció en febrero 1996 (probable shock séptico)
3	Adicta a cocaína endovenosa e inhalatoria	A	Serología para hepatitis B y C Trombocitopenia	86	Mayo 1997	Diuréticos Intolerancia a bloqueantes cálcicos	Vive
4	Adicta a cocaína endovenosa y marihuana	C	HTLV-I Paraparesia espástica	519	Noviembre 1997	Diuréticos Intolerancia a bloqueantes cálcicos	Vive
5	Heterosexual	C	Candidiasis orofaríngea Toxoplasmosis cerebral	78	Enero 1997	Diuréticos	Falleció por ICC refractaria en agosto 1997
6	Heterosexual	C	Linfoma no Hodgkin Toxoplasmosis cerebral	60	Agosto 1997	Diuréticos	Falleció en shock cardiogénico septiembre 1997
7	Adicta a cocaína endovenosa	A	Ninguna	560	Noviembre 1997	Ninguno	Vive

Abreviatura: CDC: Centro de Control y Prevención de Enfermedades.

mmHg, un centellograma V/Q normal y un ecocardiograma transesofágico que no mostró trombos en la arteria pulmonar central ni signos de *shunts* intracardíacos o retorno venoso anómalo parcial. La paciente evoluciona en CFI.

En esta serie, 2 pacientes negaron enfáticamente adicción a drogas y un tercero refirió ser adicto a la cocaína inhalatoria, negando el uso endovenoso. En

este caso el examen radiológico y funcional respiratorio no evidenció signos de pneumoconiosis o de patología pulmonar intersticial que justificara su HP.

Las características clínicas, inmunológicas y su evolución están resumidas en las Tablas 1 y 2.

DISCUSION

Consideraciones clínicas

La HPP es un síndrome clínico caracterizado por una elevación persistente de la presión pulmonar media sin cardiopatías subyacentes, enfermedades pulmonares u otras patologías que puedan incrementar las resistencias vasculares en el circuito pulmonar. Su prevalencia en la población general es baja, informándose uno o dos casos por millón de habitantes. (16)

Llama la atención la elevada asociación de HP en pacientes con infección HIV, con una incidencia de 0,5%. (11, 14, 17) Esta puede manifestarse en etapas tardías, pero también puede observarse en estadios tempranos de la infección por HIV, sin relación con el estado inmunitario del paciente, y ser la primera manifestación clínica que sugiera solicitar serología para confirmar la presencia de HIV. (14, 17)

Como se comprenderá, en estos casos el pronós-



Figura 1

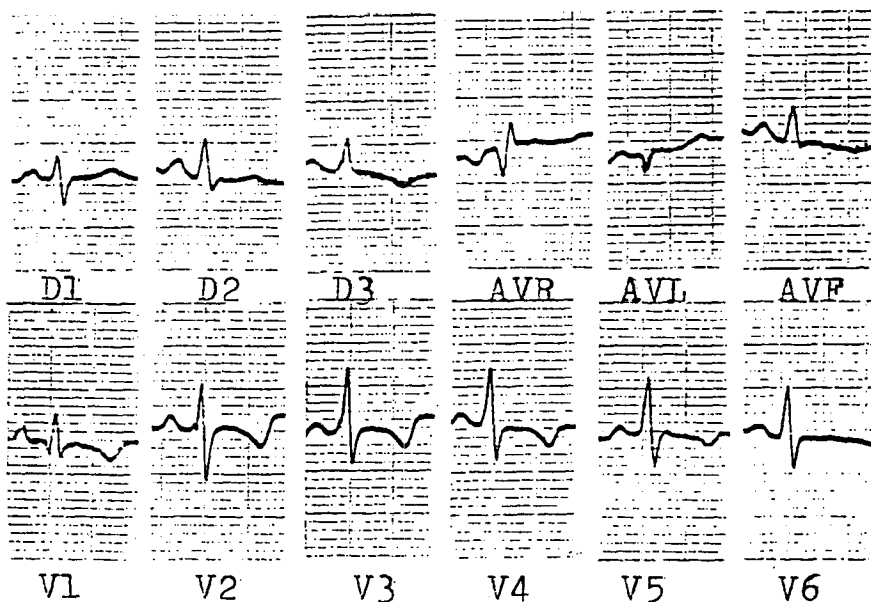


Figura 2

tico y el curso de la historia natural de la infección por HIV se modifican radicalmente, hasta llegar a perder relevancia frente a la presencia de HP, la cual

será responsable de una sobrevida media del 50% a dos años y medio y que se reducirá a seis meses en pacientes con clase funcional IV. (15)

Evaluación de la vasoreactividad pulmonar

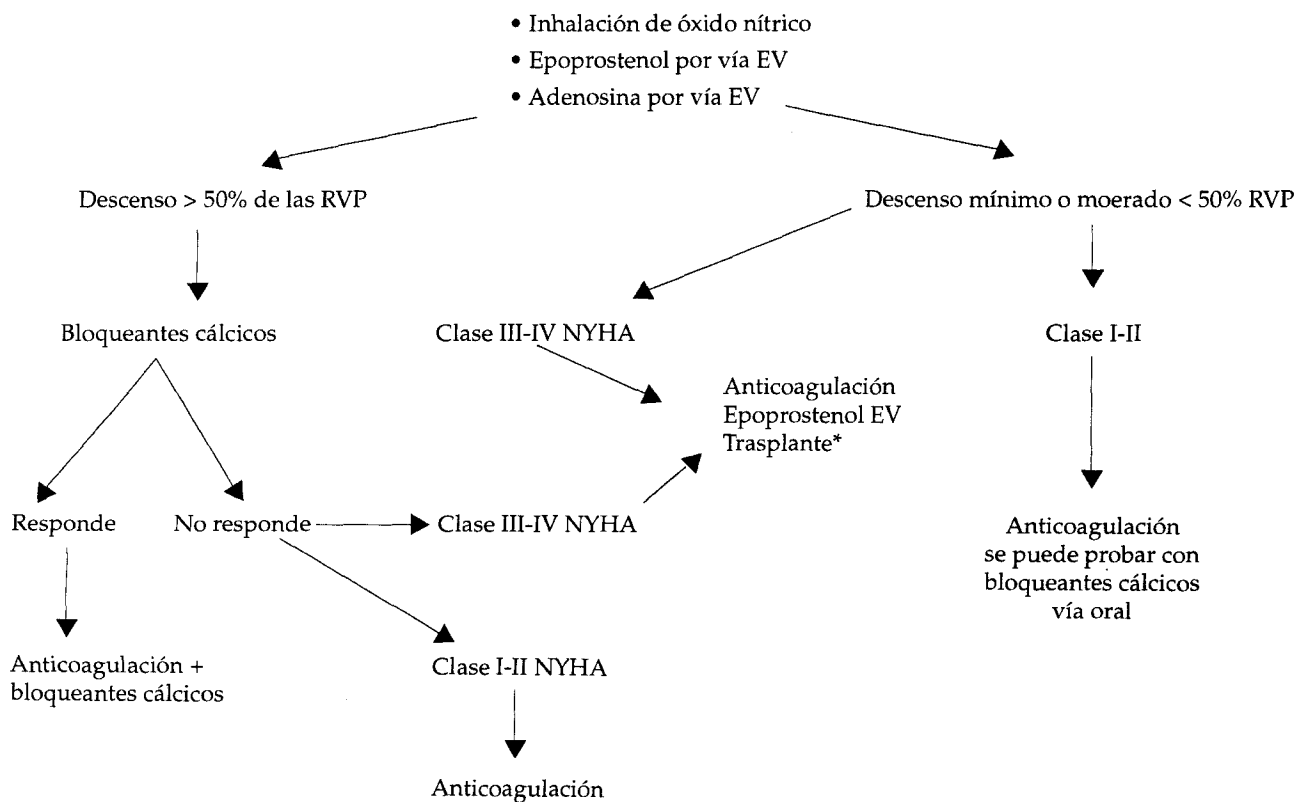


Fig. 3. Algoritmo para el manejo de la HP. RVP: resistencia vascular pulmonar. E.V.: endovenosa. NYHA: New York Heart Association. * No es considerado en pacientes con infección por el virus HIV.

La HP asociada a HIV ha sido escasamente referida en la literatura mundial; los primeros informes se remontan a 1987 y 1988, en los cuales Goldsmith informó varios casos de pacientes hemofílicos HIV positivos con HP; (9) similares observaciones fueron hechas por Bray y Schulman en otros trabajos; se conjeturaba entonces que la administración reiterada de factor 8 podría estar involucrada en la patogenia de la HP. (10, 18) Informes posteriores sobre HP fueron observados en pacientes HIV positivos, no hemofílicos, con antecedentes de abuso de drogas endovenosas. Estudios publicados en la década del 70 confirmaron el hallazgo de granulomatosis pulmonar en los estudios histopatológicos realizados en adictos endovenosos. Estos granulomas se generarían por la administración endovenosa de compuestos que se conforman a partir de la disolución de las tabletas o píldoras, o drogas adulteradas con fines ilícitos (por ejemplo talco en la cocaína). Estas sustancias podrían participar en el lecho vascular pulmonar en forma de microcristales insolubles, generar una reacción por cuerpo extraño y ser así un factor potencial para la angiotrombosis y el desarrollo de la HP subsiguiente. (19-21) La cocaína inhalatoria podría favorecer el desarrollo de HP a través de neumoconiosis o fibrosis intersticial difusa, resultante de los aditivos o impurezas asociadas a la droga. (22-24) La ausencia de patología pulmonar en la radiografía de tórax y un examen funcional respiratorio normal hacen poco probable que este mecanismo fisiopatológico sea el causante de la HP. Varios informes de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, adictos a drogas endovenosas y que presentaban HP, no demostraron la presencia de granulomas en el estudio histopatológico del parénquima pulmonar. (14, 17, 25, 26) Esto llevó a algunos autores a pensar en la teoría viral por acción directa o a través de un mecanismo inflamatorio-inmunológico como causante principal de la HP. (13, 27, 28)

Por una parte, Wiley y colaboradores demuestran, por técnicas de hibridación *in situ*, la presencia del genoma del HIV-1 en el endotelio vascular del cerebro, y por la otra, Baroni y colaboradores, a través de técnicas inmunohistoquímicas, localizaron la presencia de la proteína P24 del virus en diferentes tipos celulares. (29, 30) Sobre la base de estas observaciones, Mette y Palevsky, en un intento por localizar partículas virales en el endotelio de los vasos pulmonares usando técnicas similares con anticuerpos monoclonales y PCR, no pudieron demostrar la presencia del virus. (13) No obstante, estos autores observaron, a través de la microscopía electrónica, la presencia de numerosas estructuras tubulorreticulares en el endotelio vascular pulmonar afectado. Estas estructuras son inclusiones intracitoplasmáticas,

que podrían ser producidas por la respuesta inflamatoria generada ante la presencia del HIV-1, las que serían responsables de la lesión por mecanismo indirecto, a través de la liberación de linfoquinas por las células infectadas o por elevados niveles endógenos de interferón alfa y beta. (28)

Otro mecanismo postulado para la generación de HP sería la producción de factores de crecimiento a través de células infectadas por el HIV-1 y que serían los responsables de los cambios proliferativos que presenta la célula endotelial pulmonar. (31-33) Nakamura y colaboradores demostraron que la proliferación de células endoteliales de sarcoma de Kaposi es mediada por factores de crecimiento (proteína TAT) producidos por algunas células infectadas. (32)

En 1994 se publicaron 20 nuevos casos, lo cual hace un total de 53 casos de HP asociada a HIV registrados en la literatura. En este estudio se compararon las características clínicas, hemodinámicas, histológicas y evolutivas de esos pacientes con 93 portadores de HPP (no HIV); las diferencias encontradas mostraron en el grupo HIV personas más jóvenes, con mejor clase funcional al inicio y menores presiones y resistencias pulmonares en el estudio hemodinámico. Sin embargo, la evolución clínica, el tipo de respuesta a la prueba vasodilatadora con prostaciclina y la sobrevida, no mostraron diferencias significativas entre los dos grupos, estimándose una sobrevida media del 46% a los dos años. (17) En otro estudio reciente, sobre pacientes portadores de HP e infección por HIV, se señaló que éstos presentaban un aumento significativo de la frecuencia del HLA-DR 6 y DR 52, comparados con controles HIV positivo sin HP, mientras que en los portadores de HPP predominaba el *locus* HLA-DQ 7. (34)

Esto demuestra que ambos grupos, HP HIV/HPP, tienen perfiles inmunogenéticos distintos y que la presencia de estos marcadores los hace más susceptibles a contraer HP.

Consideraciones terapéuticas

El tratamiento de estos pacientes debería basarse, según informes recientemente publicados, en algoritmos similares a los utilizados para la HPP. (16, 17) (Figura 3) A partir del estudio vasodilatador con óxido nítrico (ON) o prostaciclina se podrían individualizar los pacientes que responden con un descenso significativo de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) de más del 50%, quienes serían favorecidos por la terapéutica prolongada con bloqueantes cálcicos por vía oral en altas dosis. (35, 36) Si la caída de la RVP es mínima o moderada y en pacientes en clase funcional III o IV, podría intentarse la infusión continua de epoprostenol, droga que ha demostrado (por mecanismo antiproliferativo y antiplaquetario) mejorar la capacidad al ejercicio, la

Tabla 3
Uso de vasodilatadores en HPP

Druga	Vía	Rango	Vida media
Epoprostenol	EV	2-20 ng/kg/min	3-5 min
Adenosina	EV	50-200 µg/kg/min	5-10 seg
Oxido nítrico	Inhalatoria	5-80 ppm	15-30 seg
Nifedipina	Oral	30-240 mg/día	2-5 horas
Diltiazem	Oral	120-900 mg/día	2-4,5 horas

Abreviatura: EV: Endovenoso.

calidad de vida y sobrevida cuando se la administra en forma prolongada (más de 12 semanas). (37-39)

Cabe destacar que la aplicación de esta técnica implica riesgos asociados al catéter, que puede adquirir mayor relevancia en los pacientes HIV. No obstante, el tratamiento con epoprostenol constituye una buena opción para mejorar la clase funcional de los pacientes que puedan ser sometidos a cirugía paliativa (septostomía interauricular percutánea con balón). (40)

La terapéutica anticoagulante ha demostrado prolongar la sobrevida en estos pacientes (41, 42) (véase Figura 3 y Tabla 3).

CONCLUSIONES

La HP es una de las manifestaciones cardiovasculares en los pacientes portadores de infección por HIV; no se correlaciona con el estadio de la enfermedad y es independiente del estado inmunológico del paciente. La HP puede ocurrir en estadios iniciales o tardíos y ser la primera manifestación que sugiera el diagnóstico presuntivo de infección por HIV. Dado que el 80% de los pacientes infectados HIV tardan aproximadamente 10 años en desarrollar SIDA, y que la presencia de HP severa puede ocasionar la muerte en seis meses, aun cuando ella ocurra en un estadio temprano de la infección, plantea un importante desafío de brindar normativas terapéuticas que prolonguen la sobrevida a esta población habitualmente joven.

La presencia en nuestra serie de 3 pacientes que no tenían antecedentes de adicción endovenosa (dos de los cuales no eran adictos), y la ausencia en ellos de otras causas conocidas o demostradas de HP, nos hace presumir el posible papel del virus de la inmunodeficiencia humana como factor determinante de los mecanismos patogénicos de la HP. Conclusiones similares fueron publicadas en estudios previos. (13, 14, 17, 26, 43) Una revisión sobre 88 casos notificados hasta enero de 1998 (44) muestra que el 85% de los estudios histológicos realizados presentaba una variante de HP plexogénica, sin la presencia de granulomas, aun en adictos a drogas endovenosas.

En los portadores de HIV, a diferencia de la HPP, la

posibilidad de trasplante pulmonar es una situación no considerada en la actualidad. La terapia con vasodilatadores orales, la infusión endovenosa continua, con epoprostenol por períodos prolongados, y el tratamiento anticoagulante, constituyen la terapéutica actual que ha demostrado mejorar la sobrevida. Se debe esperar más resultados terapéuticos para las conclusiones sobre análogos de la prostaciclina administrados por vía oral o inhalatoria. (45, 46)

Cabe señalar que la septostomía interauricular con balón percutáneo es otra alternativa para aquellos pacientes que no respondan al tratamiento médico.

De la bibliografía publicada, tan sólo el 6-7% de los pacientes HIV presentan sintomatología cardiológica y no más del 9% fallece de causa cardíaca. Sin embargo, los trabajos de Anderson, Cohen y Silver, entre otros, revelan anomalías cardíacas con una prevalencia que oscila entre el 28% y el 73% de la población con SIDA. La miocardiopatía, el derrame pericárdico (47-49) y la HP son las manifestaciones más frecuentes.

De esto se desprende que sería conveniente protocolizar la búsqueda de cardiopatías en toda la población HIV, aun asintomática, ya que estas manifestaciones pueden cursar en forma silente y no ser diagnosticadas hasta los estadios tardíos de la enfermedad. Por causa de su severidad, las complicaciones cardíacas pueden marcar el pronóstico de la misma. Por otra parte, se debe incluir la serología para HIV dentro de los estudios complementarios en pacientes con HP. Sin duda, el control epidemiológico de esta severa enfermedad constituye el enfoque terapéutico más racional.

SUMMARY

PULMONARY HYPERTENSION IN PATIENTS INFECTED WITH THE HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Primary pulmonary hypertension is a rare disease in the general population (1 or 2 cases every million in habitants). Several reports have shown an increased incidence of pulmonary hypertension in patients infected with the human immunodeficiency virus. Our study was comprised of 7 patients who were diagnosed with infection by the said virus and pulmonary hypertension. The patients infected with the human immunodeficiency virus were classified and diagnosed according to the criteria of the Disease Control Centre. Pulmonary hypertension was confirmed by Doppler echocardiogram in all patients and with cardiac catheterization in two. A thorough clinical examination as well as additional studies did not show secondary

causes of pulmonary hypertension. The patients were aged between 24 and 45 years old, five women and two men. Five had antecedents of cocaine-addiction. The predominant symptoms were dyspnea, syncope, edematose-ascitic syndrome and palpitations. At time of the diagnosed two patients were in functional class I, one in functional class III and four in functional class III-IV. Two patients infected with the human immunodeficiency virus were asymptomatic, one had oropharyngeal candida infection and four presented definite disease. They were treated with diuretics, calcium blockers and oral anticoagulants. Three patients died, two because of heart failure and one due to a probable sepsis. In conclusions, pulmonary hypertension is one of the cardiac manifestations found in patients infected with the human immunodeficiency virus. It does not seem to correlate with infection state and can be present even without an addiction background. The pulmonary hypertension may be the first manifestation suggesting infection by retrovirus and its presence may bring about a bad prognosis and a short survival.

Key words Pulmonary hypertension - Infection by the human immunodeficiency virus - Cardiac complications

BIBLIOGRAFIA

- Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM y col. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305: 1425-1431.
- World Health Organization: AID cases reported to WHO by country/area based on reports received through 30 June 1995. Geneva, World Health Organization, 1995.
- Murray JF y col. Pulmonary complications of acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1984; 310: 1682-1688.
- Acierno LJ. Cardiac complications in acquired immunodeficiency syndrome: A review. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1144-1154.
- Corallo S, Mutinelli R, Moroni M y col. Echocardiography detects myocardial damage in AIDS: prospective study in 102 patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 887-892.
- Monsuez JJ, Kinney EL, Vittecoq D y col. Comparison among acquired immunodeficiency syndrome patients with and without clinical evidence of cardiac disease. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1311-1313.
- Himelman RB, Chung WS, Chernoff DN y col. Cardiac manifestations of human immunodeficiency virus infection: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1030-1036.
- Blanchard DG, Hagenhoff C, Chow LC y col. Reversibility of cardiac abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals: A serial echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1270-1276.
- Goldsmith GH, Bailly GH, Bretter DB y col. Primary pulmonary hypertension in patients with classic hemophilia. *Ann Intern Med* 1988; 108: 797-799.
- Bray GL, Martin GR, Chandra R. Idiopathic pulmonary hypertension, hemophilia A, and infection with human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1989; 111: 689-690.
- Himelman RB, Dohmann M, Goodman R y col. Severe pulmonary hypertension and cor pulmonale in the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1396-1399.
- Coplan NL, Shimony RY, Ioachim HL y col. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency viral infection. *Am J Med* 1990; 89: 96-99.
- Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG y col. Primary pulmonary hypertension in association with human immunodeficiency virus infection: a possible etiology for some forms of hypertensive pulmonary arteriopathy. *Am Respir Dis* 1992; 145: 1196-1200.
- Speich R, Jenni R, Opravil M y col. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest* 1991; 100: 1268-1271.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM y col. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343-349.
- Rubin J, Lewis MD. Primary pulmonary hypertension. Current concepts. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.
- Petitpretz P, Brenot F, Azarian R y col. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1994; 89: 2722-2727.
- Schulman S, Johnsson H, Blomqvist S. Pulmonary hypertension in hemophilia. *Ann Intern Med* 1988; 109: 759-760.
- Tomashefski JF, Hirsch CS. The pulmonary vascular lesions of intravenous drug abuse. *Hum Pathol* 1980; 11: 133-145.
- Arnett EN, Battle WE, Russo JB y col. Intravenous injection of talc-containing drugs intended for oral use: a cause of pulmonary granulomatosis and pulmonary hypertension. *Am J Med* 1976; 60: 711-718.
- Robertson CH, Reynolds RC, Wilson JE. Pulmonary hypertension and foreign body granulomas in intravenous drug abusers: documentation by cardiac catheterization and lung biopsy. *Am J Med* 1976; 61: 657-664.
- Oubeid M, Bickel JT, Ingram EA y col. Pulmonary talc granulomatosis in a cocaine sniffer. *Chest* 1990; 98: 237-239.
- Buchanan DR, Lamb D, Seaton A. Punk rocker's lung: pulmonary fibrosis in a drug snorting fire-eater. *Br Med J* 1981; 283: 1661.
- Kleinfeld M, Giel CP, Majeranowski JK y col. Talc pneumoconiosis. *Arch Environ Health* 1963; 7: 101-115.
- Hind CRK. Pulmonary complications of intravenous drug misuse: epidemiology and non infective complications. *Thorax* 1990; 45: 891-898.
- Polos PG, Wolfe D, Harley RA y col. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: two reports and a review of the literature. *Chest* 1992; 101: 474-478.
- Beilke MA. Vascular endothelium in immunology and infectious disease. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 273-283.
- Luu J, Bockus D, Remington F y col. Tubuloreticular structures and cylindrical confronting cisternae. A review. *Hum Pathol* 1989; 20: 617-627.
- Wiley CA, Schrier RD, Nelson JA y col. Cellular localization of immunodeficiency virus infection within the brains of acquired deficiency syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7089-7093.
- Baroni CD, Pezzella F, Mirolo M y col. Immunohistochemical demonstration of p24 HTLV III major core protein in different cell types within lymph nodes from patients with lymphadenopathy syndrome (LAS). *Histopathology* 1986; 10: 5-13.
- Ensoli B, Barillari G, Salahuddin SZ y col. Tat protein of HIV-1 stimulates growth of cells derived from Kaposi's sarcoma lesions of AIDS patients. *Nature* 1990; 345: 84-86.
- Nakamura S, Salahuddin SZ, Biberfeld P y col. Kaposi's sarcoma cells. Long term culture with growth factor from retrovirus-infected CD4⁺T cells. *Science* 1988; 242: 426-429.
- Vogel J, Hinrichs SH, Reynolds RK y col. The tat HIV gene

- induces dermal lesions resembling Kaposi's sarcoma in transgenic mice. *Nature* 1988; 335: 606-611.
34. Morse JH, Zhang Y, Fotino M y col. Primary pulmonary hypertension (PPH) is associated with HLA-DQ7-(DQB1*0301) in caucasians. *Circulation* 1994; 90 (Suppl 1): 1-149.
 35. Barst RJ. Pharmacologically induced pulmonary vasodilation in children and young adults with primary pulmonary hypertension. *Chest* 1986; 89: 497-503.
 36. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987; 76: 135-141.
 37. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA y col for the Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-301.
 38. Barst RJ, Rubin LJ, Mc Goon MD y col. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994; 121: 409-415.
 39. Shapiro M, Ovoliz RJ, Cao T y col. Primary pulmonary hypertension improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 343-349.
 40. Kerstein D, Levy PS, Hsu DT y col. Blade balloon atrial septostomy in patients with severe primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1995; 91: 2028-2035.
 41. Fuster V, Steele PM, Edwards WD y col. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
 42. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327: 76-81.
 43. Opravil M, Pechère M, Speich R y col. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Am J Respir Care Med* 1997; 155: 990-995.
 44. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF y col. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 37-45.
 45. Olschewski H, Walrath D, Schermuly R y col. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-824.
 46. Saji T, Ozawa Y, Ishikita T y col. Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI2 analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 78: 244-247.
 47. Anderson D, Virmani R, Rcilly J y col. Prevalent myocarditis at necropsy in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 792-799.
 48. Cohen IS, Anderson DW, Virmani R y col. Congestive cardiomyopathy in association with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1986; 315: 628-630.
 49. Anderson DW, Virmani R. Emerging patterns of heart disease in human immunodeficiency virus infection. *Hum Pathol* 1990; 21: 253-259.