

## Hipertensión arterial pulmonar secundaria a infección por virus de inmunodeficiencia humana: a propósito de un caso

### Pulmonary arterial hypertension secondary to human immunodeficiency virus infection: report of a case

María L Di Martino<sup>1</sup>  Florencia Belén Cabrera<sup>1</sup>, Franco Mezzacapo<sup>1</sup>, Ignacio Gutiérrez Magaldi<sup>1</sup>, Raúl J Barcudi<sup>2</sup>, Fernando A. Camporro<sup>3</sup>

1. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Clínica Medica

2. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Cardiología

3. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Neumonología

Correspondencia: María Leticia Di Martino e-mail: leticiadimartino@hotmail.com

#### Resumen

La hipertensión pulmonar es un trastorno que puede involucrar múltiples condiciones clínicas. Dentro de su clasificación, la hipertensión arterial pulmonar se asocia a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, entidad con baja incidencia. Ésta se ha reconocido como factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión pulmonar, aumentando la morbimortalidad de estos pacientes. Su diagnóstico precoz supone un reto, por lo que se requiere de un alto grado de sospecha clínica y una cuidadosa evaluación.

Presentamos el caso de una femenina de 31 años que consulta por dolor abdominal y síndrome colestásico, que luego de sucesivos métodos de estudio se llega al diagnóstico de insuficiencia cardíaca derecha secundaria a hipertensión arterial pulmonar por VIH.

**Palabras claves:** Hipertensión pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, Virus de inmunodeficiencia humana, insuficiencia cardíaca derecha.

#### Abstract

Pulmonary hypertension is a disorder that can involve multiple clinical conditions. Within its classification, pulmonary arterial hypertension is associated with infection by the human immunodeficiency virus, an entity with low incidence. This has been recognized as an independent risk factor for the development of pulmonary hypertension, increasing morbidity and mortality. Its early diagnosis is a challenge, which requires a high degree of clinical suspicion and careful evaluation.

We present the case of a 31-year-old woman who consulted for abdominal pain and cholestatic syndrome, who after successive study methods was diagnosed with right heart failure secondary to pulmonary arterial hypertension due to HIV.

**Keywords:** Pulmonary hypertension, Pulmonary arterial hypertension, Human immunodeficiency virus, right heart failure.

## Introducción

La hipertensión pulmonar (HP) se define por una presión arterial pulmonar media (PAPm) >20 mmHg en reposo mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD)<sup>1</sup>. Esta abarca un grupo heterogéneo de entidades clínicas, con un amplio espectro de cambios patológicos a nivel vascular que conducen a una proliferación celular en la pared de las arterias pulmonares de pequeño calibre, denominado remodelado vascular, lo cual condiciona a un aumento de la presión arterial pulmonar y en la resistencia vascular, pudiendo progresar a insuficiencia cardíaca derecha y muerte prematura por fracaso del ventrículo derecho (VD)<sup>2</sup>.

Dentro de las clasificaciones propuestas para agrupar y diferenciar las distintas etiologías de la HP, se encuentra la hipertensión arterial pulmonar (HAP); entidad que hace referencia a un conjunto de procesos que cursan con HP precapilar, no debida a enfermedad respiratoria ni tromboembólica. Este es el tipo de HP que se asocia, entre otras patologías, a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Se trata de una patología poco frecuente, cuya incidencia es notablemente mayor en comparación con la población general<sup>2,3</sup>. Su evolución clínica es más rápida y con una mayor tasa de mortalidad a corto plazo si no se proporciona un tratamiento oportuno. Sin embargo, su diagnóstico precoz suele suponer un reto, por lo que se requiere de un alto grado de sospecha clínica y una cuidadosa evaluación para determinar un óptimo manejo<sup>3,4</sup>.

El objetivo de esta publicación es la de exponer y dar a conocer el caso de una paciente con diagnóstico de insuficiencia cardíaca derecha secundaria a HAP en contexto de infección por VIH, con el fin de aumentar la sospecha clínica de esta patología y permitir una mejor sobrevida en estos pacientes.

## Caso clínico

Paciente femenina de 31 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, obesidad mórbida, hipertensión arterial y litiasis vesicular, consulta por dolor abdominal tipo cólico, localizado en hipocondrio derecho, asociado a hipocolia y coluria de 72 horas de evolución. Al momento del ingreso presentaba buen estado general, edema en ambos miembros inferiores y edema de partes blandas a predominio abdominal con signo de Godet positivo. La auscultación cardíaca reveló soplo sistólico IV/VI en foco tricuspídeo, desdoblamiento del segundo ruido,

ingurgitación yugular de difícil valoración. La auscultación pulmonar era normal. Presentaba abdomen globuloso, doloroso a la palpación profunda en hipocondrio derecho y ruidos hidroaéreos conservados. Se realiza electrocardiograma el cual presentaba ritmo sinusal, eje cardíaco desviado a la derecha y trastorno de conducción de rama derecha.

Se solicitó laboratorio que evidenció: hemoglobina 13.2 gr%, leucocitos 5.2 miles/uL (neutrófilos segmentados 3.43 miles/ul, linfocitos 1.3 miles/ul), creatinina 1.01 mg/dL, urea 39 mg/dL, eritrosedimentación 30 mm/hora, bilirrubina total 3.09 mg/dL, bilirrubina directa 1.94 mg/dL, bilirrubina indirecta 1.15 mg/dL, glutamato-piruvato transaminasa 76 U/I, transaminasa glutámico-oxalacética 106 U/I, gamma glutamil-transpeptidasa 222 U/I, fosfatasa alcalina 491 U/I. Se realiza ecografía completa de abdomen donde se evidencia hígado homogéneo de forma y tamaño normal, ecogenicidad aumentada compatible con esteatosis, sin alteraciones en zona de proyección de vesícula biliar, esplenomegalia homogénea (13.4 cm), líquido libre en fondo de saco de Douglas. Se solicita colangiografía (CRMN) que objetiva ausencia de dilatación de la vía biliar, leve hepatomegalia, dilatación de venas suprahepáticas, esplenomegalia y moderada ascitis. En la tomografía computada (TC) de abdomen y pelvis con contraste endovenoso se evidencian mismos hallazgos que en CRMN y en cortes de base de tórax dilatación considerable de cavidades cardíacas derechas.

Al interrogatorio dirigido, la paciente relató disnea progresiva clase funcional III de tres meses de evolución, asociado a astenia, fatiga muscular y edema en extremidades inferiores. El NT-proBNP: 302 pg/ml. El ecocardiograma Doppler mostró cavidades derechas severamente dilatadas, insuficiencia tricuspídea severa, PSAP de 62 mmHg; cavidades y válvulas cardíacas izquierdas conservadas, al igual que la función ventricular sistólica. Se complementó con ecocardiograma transesofágico con prueba de burbujas con solución salina agitada no detectando evidencia de shunt intracardiaco. Una angio - TC de tórax no mostró evidencia de tromboembolismo pulmonar, por el contrario, mostró signos indirectos de HP. Una ecografía Doppler hepática demostró signos de hipertensión portal secundaria a congestión por insuficiencia cardíaca derecha.

Se decide la realización de CCD que reveló PAPm de 67 mmHg, presión wedge de 10 mmHg, resistencia vascular pulmonar 2.03 uW (Tabla 1). Ante diagnóstico de HAP asociado a insuficiencia cardíaca derecha, se solicita anticuerpo anti-núcleo citoplasmático, anti-

nuclear, anti-DNA, factor reumatoideo, anti-músculo liso, anti-microsomales y anticuerpo anti-microsomal hepatorenal que resultaron negativos, serologías virales hepatitis B y C negativos. Se realiza pesquisa para VIH obteniéndose resultado positivo, con carga viral de 7 520 copias/ml y un recuento de CD4 + de 146 cel/mm<sup>3</sup>.

**Tabla 1.** Resultado de CCD

Tabla 1. Cateterismo cardíaco derecho
Arteria pulmonar de 67 mmHg
Presión wedge de 10 mmHg
Aurícula derecha 31 mmHg
Ventrículo derecho 97/0 - 31 mmHg
Gasto cardíaco de 5.9 l/min
Resistencia vascular pulmonar 2.03 uW.

Se confirmó diagnóstico de HAP secundaria a infección por VIH, instaurándose tratamiento con inhibidor de fosfodiesterasa, tadalafil 40 mg cada 24 horas, asociado a diurético de asa con el cual se evidenció marcada mejoría clínica con resolución completa de los valores de colestasis en laboratorio y descenso de peso. Se otorga alta con seguimiento clínico, paciente discontinua con los mismos sin inicio de terapia antirretroviral (TARV).

## Discusión

La HAP asociada a la infección por VIH es una entidad poco frecuente. Se estima una prevalencia en 0.5% de los pacientes infectados<sup>5</sup>. Este dato supone que la prevalencia de la enfermedad es 25 veces superior en pacientes con VIH respecto a la población general<sup>6</sup>. En el año 2008 se publicaron los datos de la cohorte más extensa estudiada<sup>7</sup> (7648 pacientes con infección por VIH), la cual demostró una prevalencia similar del 0.46% en la era del TARV, lo cual sugiere que esta terapia no ha supuesto un impacto significativo en términos de prevención de la HAP asociada a infección por este virus<sup>2</sup>.

En los últimos años se ha reconocido a esta infección como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de HP, cuyos mecanismos siguen sin comprenderse bien. No hay evidencia de que el VIH infecte directamente las células endoteliales de la arteria pulmonar; esto sugiere que una acción indirecta de la infección sobre la inflamación y los factores de crecimiento puede actuar como desencadenante en un paciente

predispuesto<sup>8,9</sup>. Tampoco existe una correlación entre la gravedad de la HAP y el estadio de la infección o el grado de inmunodeficiencia<sup>10,11</sup>. Los efectos del TARV sobre el desarrollo y el pronóstico de la HAP-VIH siguen siendo controvertidos, y los datos disponibles son insuficientes para determinar el efecto de la terapia sobre esta enfermedad<sup>10-13</sup>.

A pesar de disponer de registros individuales en algunos países latinoamericanos, los datos de Argentina son escasos. El grupo de Hipertensión Pulmonar del Hospital Universitario - Fundación Favalaro realizó un estudio de cohorte de 134 pacientes con diagnóstico de HAP, desde enero 2004 a marzo 2012. Sus resultados arrojaron una predominancia en mujeres (relación mujer/hombre de 3.8/1), siendo la HAP idiopática la más frecuente (48.8%) seguidas por las asociadas a cardiopatías congénitas (35, 28%) y a colagenopatías (14.4%); sólo 1 caso fue asociado al VIH (0.8%)<sup>14</sup>.

Los síntomas de la HAP son inespecíficos y se relacionan principalmente con la disfunción progresiva del VD como consecuencia de la vasculopatía pulmonar progresiva, tal como es el caso de nuestra paciente. La presentación puede verse modificada por enfermedades que se asocian a ésta, así como por sus comorbilidades. El algoritmo diagnóstico inicia desde la sospecha por parte de los médicos de primera línea, parte clave que proporciona información valiosa para determinar gravedad, mejora, deterioro o estabilidad de la enfermedad, seguido de la detección por ecocardiografía, que nos brinda datos sobre la morfología del corazón derecho e izquierdo, función de ambos ventrículos y anomalías valvulares, proporcionando estimaciones de los parámetros hemodinámicos. Sin embargo, la ecocardiografía por sí sola es insuficiente para confirmar el diagnóstico por lo que se requiere de CCD prueba estándar de oro para ésta enfermedad<sup>1</sup>. Es de vital importancia hacer exclusión de causas frecuentes para poder determinar la etiología de la HAP en base a la clasificación ya existente.

La media de sobrevida de los pacientes VIH con HAP es de 3,6 años, siendo del 90% al año y del 70% a los 3 años, encontrándose mayor mortalidad si se presenta en clase funcional III y IV o insuficiencia cardíaca al diagnóstico, llegando a ser en estos casos del 28% a los 3 años<sup>10-12</sup>. Sin embargo, la instauración de un tratamiento precoz y efectivo manejado por un equipo multidisciplinario mejora la evolución y el pronóstico de la enfermedad con mínima aparición de efectos adversos<sup>10</sup>.

En conclusión, el diagnóstico de la HAP secundaria a VIH en sus etapas iniciales es difícil, debido fundamentalmente a la escasa

especificidad de sus síntomas y signos clínicos, por lo que su diagnóstico precoz supone un reto. Es necesaria la difusión de esta entidad para que el diagnóstico oportuno, el óptimo manejo y la mejoría de los pacientes se hagan una realidad<sup>15</sup>.

## Bibliografía

1.Humbert M., Kovacs G., Hoepfer M., et al. ESC ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2022;1–114. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

2.Janda S, Quon BS, Swiston J. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med*. 2010; 11:620–34. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00829.x>

3.Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, et al. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart* 2006;92: 1164–1166. <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.2005.076794>

4.Degano B, Guillaume M, Savale L, HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS* 2010; 24:67–75. DOI:10.1097/QAD.0b013e328331c65e

5.Opravil M, Pechere M, Speich R, et al. HIV-Associated primary pulmonary hypertension. A case control study. *Swiss HIV Cohort Study*. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:990–5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.3.9117037>

6.Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1994; 89:2722–7.

7.Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177:108–13. DOI: 10.1164/rccm.200704-541OC

8.Mette SA, Palevsky HI, Pietra GG, et al. Hipertensión pulmonar primaria en asociación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Una posible etiología viral para algunas formas de arteriopatía pulmonar hipertensiva. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1196-200

9.Kanmogne GD, Kennedy RC, Grammas P. Análisis de células endoteliales de pulmón humano para determinar la susceptibilidad a la

infección por VIH tipo 1, la expresión de correceptores y la citotoxicidad de la proteína gp120. *SIDA Res Hum Retrovirus* 2001; 17:45-53. DOI: 10.1089/088922201750056771

10.Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1433–1439.

11.Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest* 2000; 118:1133–1141.doi: 10.1164/rccm.200204-330OC.

12.Zuber JP, Calmy A, Evison JM, et al. Hipertensión arterial pulmonar relacionada con la infección por VIH: mejora de la hemodinámica y la supervivencia asociada con la terapia antirretroviral. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1178-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2014.10.003>.

13.Perna ER, Diez F; Perrone SV, et al. Diseño del Registro HINPULSAR: Hipertensión Pulmonar y Asociaciones en la Argentina. *Insuf Card* 2010; 5 (3): 126-31. <http://www.insuficienciacardiaca.org>

14.Talavera L, Cánova J, Favalaro L, et al. Hipertensión arterial pulmonar: Registro de un centro de referencia en Argentina. *Rev. am. med. respir*. 2014; vol.14, n.2 144-152

15.Sandoval Gutiérrez JL. Hipertensión arterial pulmonar asociada al virus de inmunodeficiencia humana. A 3 décadas de su descripción. *Arch Cardiol Mex* 2018, vol.88, n.5, pp.503-506. Epub 04-Dic-2020.

