



HIPERTENSIÓN PULMONAR POSCAPILAR TRAS ADMINISTRACIÓN DE ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS Y ANTIHIPERTENSIVOS

P. Mejía Lozano¹, E. Pérez Sánchez¹, E. Pérez Ortiz².

¹ Servicio de Neumología. ² Servicio Urgencias Externas. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

Resumen

La hipertensión arterial sistémica produce un aumento de la presión en las cavidades izquierdas cardíacas que, de forma retrógrada, puede conducir a una hipertensión pulmonar. Entre las causas reconocidas de hipertensión arterial sistémica se encuentran un número importante de fármacos de uso habitual.

Presentamos el caso de una mujer puerpera que desarrolló HTA y HTP y proponemos como causa de las mismas, la administración de metilergometrina e ibuprofeno, que después se perpetuó por la asociación de metildopa y labetalol.

Palabras clave: hipertensión arterial sistémica, hipertensión pulmonar, interacciones farmacológicas, metilergometrina, ibuprofeno, labetalol, metildopa.

Congestive pulmonary hypertension following the administration of NSAIDs and anti-Hypertension drugs Abstract

The systemic hypertension produces an increase in pressure of left cardiac cavities that can lead to pulmonary hypertension. Many drugs are recognized cause of systemic hypertension.

We report the case of a puerperae woman who developed pulmonary and systemic hypertension and we propose the administration of methylergometrine and ibuprofen and then methyldopa and labetalol as the cause of hypertension.

Key words: systemic hypertension, pulmonary hypertension, drug interactions, methylergometrine, ibuprofen, labetalol, methyldopa.

INTRODUCCIÓN

Las patologías de las cavidades izquierdas cardíacas son reconocidas como causa de hipertensión pulmonar (HTP) poscapilar¹. De esta manera, cualquier circunstancia que provoque un aumento de presión en dichas cámaras, de manera retrógrada puede producir un aumento en la presión de las venas pulmonares que se traduzca posteriormente en un aumento de la presión de la arteria pulmonar. Una de las causas reconocidas del aumento de presión en cavidades izquierdas es la hipertensión arterial sistémica (HTA), la cual, a su vez, se puede desarrollar en el contexto de diversas afecciones y por la acción de distintos factores, entre los que se encuentran los fármacos. De hecho, se ha observado que un número importante de agentes terapéuticos son capaces de modificar los valores de la tensión arterial (TA), produciendo en algunos casos HTA². Numerosos trabajos han demostrado la acción hipertensiva de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)^{3,4} pero existen otros fármacos que pueden producir este efecto, bien solos o por interacciones medicamentosas entre diversas sustancias que aunque

en principio tienen un efecto hipotensor, combinadas producen respuestas paradójicas que elevan la TA².

Presentamos el caso de una mujer puerpera que desarrolló HTA y HTP y proponemos como causa de las mismas, la administración de metilergometrina, fármaco usado de forma habitual en la hemorragia posparto e ibuprofeno y que después se perpetuó por la asociación de fármacos en principio con acción antihipertensiva.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 36 años sin antecedentes personales de interés, salvo embarazo previo hacía cinco años en el que había desarrollado diabetes gestacional y dos años después desarrollo de mola parcial que precisó legrado. Ingresa en ginecología por gestación a término. El embarazo actual había sido controlado en su centro de salud sin detectarse complicaciones y con controles de TA normales. En el momento de ingreso TA: 110/60 mm Hg. Tras parto natural que se lleva a cabo sin complicaciones, se le comenzó a administrar ibuprofeno y metilergometrina, fármaco estimulante del músculo uterino que se usa en la hemorragia posparto.

Recibido: 24 de octubre de 2009. Aceptado: 28 de noviembre de 2009.

Dra. Patricia Mejía Lozano.
patriciamejia@terra.es

Cuarenta y ocho horas después, presentó episodio de disnea y palpitaciones de cinco minutos de duración, detectándose en ese momento TA: 170/90 mm Hg, por lo que se decidió retirar metilergometrina, ya que está recogido como reacción adversa de este fármaco la HTA. Dado que en mediciones sucesivas no disminuyeron las cifras de TA, se decidió instaurar tratamiento con labetalol 100 mg cada 8 h.

Dos días después la paciente continuaba con TA elevadas (160/90) por lo que se añade al tratamiento con labetalol y metildopa 500 mg cada 8h y se realizó interconsulta a cardiología y neumología. La clínica se limitaba a dos episodios como el descrito anteriormente y de duración muy limitada. A la exploración física en ese momento la paciente presentaba buen estado general y estaba eupneica. AR: murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos sobreañadidos. AC: rítmico, soplo sistólico 1/6 en borde esternal y 2º ruido aumentado. Empastamiento de ambos miembros inferiores sin signos claros de trombosis venosa profunda.

Se realizaron distintas pruebas complementarias: hemograma en el que sólo destacó discreta anemia de 10,5 g/dl de hemoglobina; bioquímica con leve elevación de transaminasas sin otras alteraciones significativas; estudio de coagulación en la que destacó dímero D de 3.316 ng/ml; gasometría arterial basal con PaO₂ de 90 mm Hg, PaCO₂ de 32 mm Hg, pH de 7,46, CO₃H⁻ de 23 mEq/l y SaO₂ de 98%; ECG: ritmo sinusal a 75 lpm y bloqueo incompleto de rama izquierda; radiografía simple de tórax sin alteraciones significativas; ecocardiografía con ventrículo izquierdo de diámetros internos y espesor de paredes normales y función sistólica global y segmentaria conservadas. Aurícula izquierda no dilatada. Ventrículo derecho no dilatado con buena función sistólica. Válvula mitral normal con regurgitación protosistólica ligera. Válvula aórtica trivalva con regurgitación trivial. Válvula tricúspide con regurgitación moderada-severa que permite medir una presión arterial pulmonar sistólica de 52-57 mm Hg (estimando la presión en la aurícula derecha de 15-20 mm Hg). Vena cava inferior dilatada con colapso inspiratorio disminuido. Válvula pulmonar normal con mínima regurgitación. Pericardio normal. Aorta normal. Septo interauricular sin evidente solución de continuidad ni flujo a su través. Conclusiones: ventrículo izquierdo normal con FEV1 normal. Signos de aumento de presión en cámaras derechas con HTP moderada-severa. Con el objeto de descartar un tromboembolismo pulmonar, se realizó también ecodoppler de miembros inferiores donde no

se objetivan trombos y TAC helicoidal con contraste, no observándose trombos intraluminares ni stops secundarios. El parénquima pulmonar era normal sin evidencias de atelectasias ni derrame.

La paciente se encontraba asintomática pero persistieron cifras de TA elevadas (en torno a 180/90 mm Hg) por lo que se aumentó la dosis de metildopa y labetalol, no consiguiéndose reducir a pesar de dicho tratamiento. Pasados ocho días se suspendió tratamiento con ibuprofeno y posteriormente la metildopa que se sustituyó por nifedipino, quedando la paciente en tratamiento con labetalol 100 mg/6h y nifedipino 10 mg/12h.

Al día siguiente de esta modificación en el tratamiento, las cifras tensionales se normalizaron por lo que se fueron disminuyendo las dosis de antihipertensivos retirándose tres días después el nifedipino. La ecocardiografía de control, realizada a los 6 días de la anterior, reveló una insuficiencia tricúspide muy ligera con PAP sistólica estimada en 34-39 mm Hg (límite superior de la normalidad), vena cava inferior no dilatada con colapso inspiratorio conservado y cámaras derechas normales.

La paciente finalmente fue dada de alta tras dos semanas de ingreso, asintomática con cifras tensionales normales y en tratamiento con labetalol 100 mg cada 12 h con recomendación de control de TA para posible disminución de dosis en su centro de salud.

DISCUSIÓN

La HTP se define como la existencia de una presión media de la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mm Hg en reposo o de más de 30 mm Hg durante el ejercicio⁵. En la clasificación actual de HTP existe la categoría de HTP asociada a enfermedades del corazón izquierdo¹. Se trata de una HTP secundaria (postcapilar o venosa pasiva) en la que la elevación de la presión del capilar pulmonar venoso se transmite de forma pasiva a la arteria pulmonar (diferenciándose por tanto de la HTP primaria en donde el aumento de la presión de la arteria pulmonar se acompaña de un presión capilar venosa normal).

Se conocen muchas causas de HTP poscapilar, sin embargo los mecanismos que la producen no han sido bien dilucidados. Por vía refleja y debido a un mecanismo poco conocido, se presenta vasoconstricción pulmonar como respuesta a la elevación de la presión de la aurícula izquierda, la cual a su vez es reflejo de la presión diastólica del ventrículo izquierdo. Cualquier patología que produzca un aumento

moderado o grave de la presión en aurícula izquierda, entre ellas la HTA, puede causar de forma retrógrada, una elevación de la presión de la arteria pulmonar, secundaria a la elevación del capilar pulmonar venoso. Desde el punto de vista hemodinámico es lo que se conoce como hipertensión pulmonar pasiva⁶. En las etapas iniciales ésta es reversible si se corrige su causa, sin embargo al hacerse crónica, se inducen cambios vasculares irreversibles.

Un elevado número de agentes terapéuticos y sustancias químicas son capaces de modificar los valores tensionales, produciendo algunos de ellos HTA, transitoria o sostenida, exacerbación de una bien controlada o antagonizando los efectos del tratamiento específico. La HTA secundaria a drogas es además, una de las causas más importantes de HTA modificable y de resistencia al tratamiento, por lo cual siempre debe tenerse presente esta posibilidad, ya que cuando una droga o agente químico es identificado como causa de la elevación de la presión arterial, la simple medida de suspender los mismos puede ser suficiente para normalizar los valores^{2,7}.

En el caso que presentamos, una vez descartado el TEP, proponemos como causa de la HTP, la HTA secundaria a fármacos y las interacciones entre ellos.

La metilergometrina administrada en primera instancia a la paciente es un derivado ergotamínico que actúa como un potente agente uterotónico resultado de su comportamiento específico como agonista parcial y antagonista de receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y adrenérgicos. Sus efectos en el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central son menos pronunciados en comparación con otros alcaloides ergotamínicos, sin embargo no está exento de complicaciones vasoconstrictoras. De hecho, entre sus reacciones adversas habituales figura la HTA, descrita en uno de cada cien casos. Sin embargo en esta paciente, las cifras tensionales continuaron elevadas a pesar de la retirada de la metilergometrina. La explicación a este hecho la encontramos, por una parte, en la administración de ibuprofeno, y por otra en el uso concomitante de labetalol y metildopa que precisamente se administraron a la paciente para intentar el control de las cifras de TA.

El ibuprofeno, al igual que otros AINE, tiene como efecto adverso la HTA. Son muchos los trabajos que avalan la acción hipertensiva de este tipo de fármacos^{3,4,8}. El mecanismo hipertensógeno de los AINE radica en la capacidad para reducir la producción de las prostaglandinas E2 e I2, bloqueando su acción vasodilatadora y el efecto natriurético de las

mismas, induciendo a la retención de sodio y agua, lo que se traduce a nivel renal en una disminución del filtrado glomerular y activación de los mecanismos intrarrenales de retención de sodio. Por otra parte, se ha objetivado que los AINE pueden interferir con el tratamiento antihipertensivo y que la administración concomitante de AINE y β -bloqueantes, diuréticos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS), disminuye el efecto hipotensor, produciendo un aumento de la presión sanguínea e interfiriendo en el control de la misma.

El labetalol es un β -bloqueante no selectivo que bloquea por una parte los receptores α -adrenérgicos arteriales periféricos produciendo disminución de la TA por disminución de las resistencias periféricas; por otra parte, bloquea los receptores β -adrenérgicos, protegiendo al corazón de una respuesta simpática refleja.

La metildopa es un agonista α -adrenérgico que actúa como hipotensor adrenérgico central, reduciendo el tono simpático. Actúa en el SNC ofreciendo un sustrato alternativo a la dopa y en el organismo (tejido encefálico) se convierte en α -metilnorepinefrina por la enzima dopadecarboxilasa, que reemplaza al neurotransmisor normal en los sitios de almacenamiento. De esta manera atenúa la salida de señales adrenérgicas vasoconstrictoras hacia el sistema nervioso simpático periférico, produciendo una disminución de la presión arterial sistémica (se ha demostrado que disminuye la concentración tisular de serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina).

Aunque ambos medicamentos son agentes hipotensores, se ha descrito una respuesta vasopresora paradójica con la coadministración de metildopa y β -bloqueantes, debido al bloqueo β_2 , componente vasodilatador de la norepinefrina.

En esta paciente, una vez suspendida la administración de ibuprofeno y sustituida la metildopa por nifedipino (que de hecho pertenece a la familia de fármacos que se recomienda para el tratamiento de la HTA secundaria a AINE), se controlaron las cifras de TA. En la ecocardiografía realizada tras la normalización de TA se objetivó unas presiones pulmonares estimadas dentro de la normalidad.

En esta paciente no se realizó cateterismo cardiaco, lo que supone una limitación funcional al no poder objetivar una elevación de la presión de la aurícula izquierda y que nos habría dado un diagnóstico de certeza (dada la mejoría de la paciente desde el punto de vista clínico, con la normalización de la TA y desde el punto de vista ecocardiográfico con la normalización de las presiones pulmonares, se optó por no realizar

dicha prueba invasiva). Sin embargo, parece plausible pensar que la HTA secundaria a fármacos en esta paciente, provocó la hipertensión pulmonar por los mecanismos antes mencionados, que se resolvió al controlar las cifras de TA sistémicas.

No obstante es de reseñar que existen otras posibles causas de hipertensión pulmonar como, la posibilidad de una alteración del tabique con comunicación de cavidades izquierdas-derechas y un *shunt* que se ponga de manifiesto en estados hiperdinámicos como lo son el parto y el alumbramiento. En el presente caso, la segunda ecocardiografía seguía mostrando una pequeña regurgitación tricuspídea. Esta posibilidad hubiera sido descartada si se hubiera realizado cateterismo.

Por otra parte, los derivados ergotamínicos pueden causar hipertensión pulmonar y disfunción valvular por sí mismos, por constricción de los vasos pulmonares. Está descrita la elevación de la PAP media de un 27% y de la PCP en un 31%. La paciente comentada estuvo 48 horas con este tratamiento que pudo influir en la disfunción valvular que mostraba en la primera ecocardiografía.

Por último, hay que comentar que la sobrecarga de volumen que se produce en el postparto en la embarazada, entre otras causas por la contracción del útero y la descompresión de la vena cava inferior, puede llevar a favorecer un estado hiperdinámico y aumento de TA.

Por todo lo expuesto anteriormente, y a pesar de la limitación diagnóstica al no haberse realizado cateterismo cardiaco, creo que es interesante destacar las posibles reacciones adversas de fármacos tan frecuentemente utilizados en el posparto como lo son la metilergometrina y los AINE, y que pueden agravar los complejos trastornos cardiovasculares que ya de por sí se producen en el parto y alumbramiento. Es por tanto necesario tener en cuenta la posibilidad de reacciones a fármacos e interacciones entre ellos a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 ; 43 Supl. 12 : 5-12.
2. Grossman E, Messerli FH. Secondary hypertension: interfering substances. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008; 10 Supl. 7: 556-566.
3. Antman EM, Bennet JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2007; 115 Supl. 12: 1634-1642.
4. Brook RD, Kramer MB, Blaxall BC, Bisognano JD. Nonsteroidal Anti-inflammatory drugs and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000; 2 Supl. 5: 319-323.
5. Rubin L. ACCP consensus statement: primary pulmonary hypertension. *Chest* 1987; 104: 236-250
6. Fraser RS, Muller NL, Colman N, Paret D. Hipertensión pulmonar. En editorial médica panamericana. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. Cuarta edición. Buenos Aires; 2002; p 1897.
7. Grossman E, Messerli F. Management of drug-induced and iatrogenic hypertension. En editorial Lippincott Williams & Wilkins. Hypertension Primer. Third edition. American Heart Association; 2003; 516-519.
8. Townsend R. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors. En editorial Lippincott Williams & Wilkins. Hypertension Primer. Third edition. American Heart Association; 2003; 443-445.