

Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 20 ABRIL 2011

Hipertensión pulmonar de las alturas

G.F. Díaz

Hipertensión pulmonar en las anemias crónicas hemolíticas

J. Sánchez Román,
M.J. Castillo Palma,
F.J. García Hernández,
R. González León
y C. Ocaña Medina

Hipertensión pulmonar en la edad pediátrica

I. Raposo-Sonnenfeld

GALERÍA DE IMÁGENES

Cierre percutáneo de comunicación interauricular en un paciente con hipertensión pulmonar

F. Hernández Hernández



Elsevier España, S.L.
Travesera de Gracia, 17-21
08021 Barcelona
Tel.: 932 000 711
Fax: 932 091 136
www.elsevier.es

Reservados todos los derechos.
Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida o transmitida de ninguna forma sin el permiso escrito del titular del copyright.

Déposito legal: B - 38.889 - 2003
ISSN: 1697-6185

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

Unidad de Insuficiencia Cardíaca y Trasplante. Servicio de Cardiología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Hipertensión pulmonar de las alturas

G.F. Díaz

Departamento de Pediatría. Universidad Nacional de Colombia.
Fundación Santafé de Bogotá. Colombia.

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los estudios sobre hipertensión pulmonar (HP) se ha realizado a nivel del mar o a baja altura sobre el nivel del mar y, generalmente, esos resultados son extrapolados a los pacientes que viven en altura, lo cual no es del todo correcto; por otra parte, la mayoría de los estudios sobre HP y altura se ha realizado a grandes alturas, mientras que el principal grupo poblacional que vive en la altura, vive a moderada altura (v. más adelante). Para completar las lagunas existentes acerca del apasionante tema de la HP, los resultados de los estudios realizados en los adultos se han extrapolado a los niños, lo cual tampoco es del todo correcto. Esto se debe a que hay pocos estudios sobre HP en altura por muchas razones, entre las cuales una muy importante es el factor económico y la falta de centros desarrollados para el estudio de la HP en los habitantes de la altura, lo cual es necesario, sobre todo si tenemos en cuenta que en el mundo viven más de 140.000.000 de habitantes en la altura, de los cuales alrededor de 80.000.000 viven en China y más de 35.000.000 en la región andina^{1,2}.

FISIOLOGÍA DE LA ALTURA

Es importante tener en cuenta unos aspectos fisiológicos que ocurren a medida que se incrementa la altura sobre el nivel del mar, los cuales son esenciales para la comprensión del comportamiento del habitante de la altura.

Se define la presión barométrica como la presión ejercida por una columna de aire sobre cualquier elemento situado sobre la superficie terrestre; esta presión barométrica es de 760 mmHg a nivel del mar y va disminuyendo a medida que se asciende sobre el nivel del mar, lo cual se relaciona también con disminución de la presión de oxígeno alveolar (PAO₂) y disminución de la presión de oxígeno arterial (PaO₂); igualmente, disminuye la saturación de oxígeno, existiendo cierto grado de hipoxia a medida que se asciende sobre el nivel del mar. Esta hipoxia relacionada con el aumento de la altura se define como hipoxia hipobárica (HH), que influye notoriamente en el comportamiento hemodinámico del habitante de la altura y en las características del lecho vascular pulmonar y, por lo tanto, en el paciente con HP.

CLASIFICACIÓN DE LA ALTURA

Para el estudio del paciente en la altura y de los efectos de la HH, la altura se ha clasificado en varios niveles. La siguiente clasificación es muy usada y me parece la más apropiada:

- Baja altura: hasta 1.500 m sobre el nivel del mar (m/snm).
- Moderada altura: de 1.500 a 3.000 m/snm.
- Grandes alturas: de 3.000 a 5.000 m/snm.
- Extrema altura: de 5.000 a 8.000 m/snm.

Aunque hay esta clasificación, es importante señalar que los efectos clínicos de la HH son notorios por encima de los 2.500 m/snm y a partir de esta altura siguen una curva parabólica de rápido ascenso.

BIOPATOGÉNESIS DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN LA ALTURA

Un aspecto que debe tenerse en cuenta en la altura es el factor genético, siendo notoria la variabilidad de la reactividad del lecho vascular pulmonar no sólo entre los humanos, sino también entre las diferentes especies; también se ha encontrado una cierta adaptabilidad a la altura en personas con prolongado ancestro en la altura, como son los pobladores del Tibet, en los cuales se han encontrado patrones semejantes a los del nivel del mar, lo que es diferente a grupos poblacionales de ancestro menos prolongado en la altura, como los habitantes de Hann, en China, o Leasville, Colorado, y en ello desde luego juega un papel importante el factor genético^{3,4}.

En la altura hay 3 aspectos importantes que influyen significativamente en la biopatogénesis de la HP: la hipoxia hipobárica, la hiperreactividad del lecho vascular pulmonar y el remodelamiento del lecho vascular pulmonar. Sin embargo, el factor determinante más importante en la altura y que con seguridad influye sobre los otros 2 es la

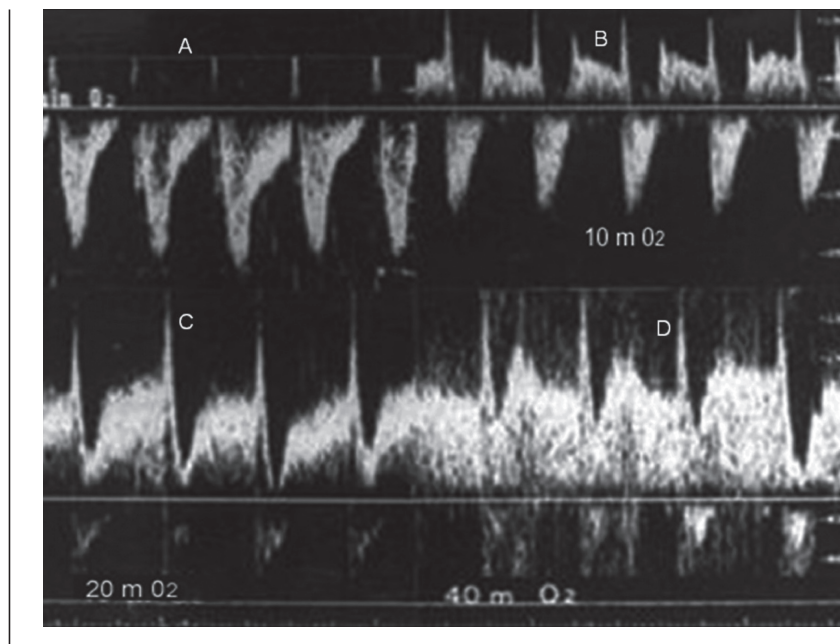


Figura 1. Prueba de reactividad del lecho vascular pulmonar con hiperoxia ($\text{FIO}_2 > 80\%$), valorando la presión pulmonar por ecocardiografía Doppler en un neonato con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. Muestra del Doppler a nivel del ductus. A) Doppler basal. Se observa la curva por debajo de la línea de base por cortocircuito exclusivamente de derecha a izquierda a nivel del ductus. B) A los 10 min de hiperoxia comienza a invertirse el cortocircuito, apareciendo flujo por encima de la línea de base solamente en diástole (cortocircuito de izquierda a derecha). C) A los 20 min de hiperoxia el flujo de izquierda a derecha se hace más notorio. D) A los 40 min de hiperoxia el flujo de izquierda a derecha se hace continuo, indicando disminución de la presión pulmonar por la hiperoxia. Llama la atención que el cortocircuito de izquierda a derecha sólo se hizo continuo después de 40 min de hiperoxia. El estudio demuestra que hay hiperreactividad del lecho vascular pulmonar que responde a la hiperoxia prolongada.

HH, que, como se ha mencionado, es más notoria a medida que se incrementa la altura.

Hipoxia hipobárica

La HH influye desde la vida posnatal y muy probablemente en la vida prenatal según algunos casos que estamos estudiando. De acuerdo con los estudios de Dante Peñaloza, en la vida posnatal en la altura existe un retraso en la disminución de las resistencias pulmonares e incluso se ha encontrado que puede persistir cierto grado de aumento del músculo liso a nivel de las arteriolas pulmonares y la dominancia ventricular derecha persiste por más tiempo^{3,5}. Además, la HH, cuando es más notoria, se relaciona con un aumento de la presión pulmonar en el habitante de grandes alturas y la respuesta al ejercicio se

expresa con un aumento exagerado de la presión pulmonar.

Hiperreactividad del lecho vascular pulmonar

Definimos la hiperreactividad del lecho vascular pulmonar como la característica propia de cada individuo y determinada genéticamente, por la cual hay una constricción arteriolar pulmonar exagerada ante un estímulo vasoconstrictor, como la HH. Es importante señalar que en la altura el factor hiperreactividad arteriolar pulmonar es más notorio que a nivel del mar; por otra parte, es más notorio en los niños y más importante cuanto menor edad tenga el paciente, siendo éste un factor que debemos valorar con precisión en todo paciente que tiene HP en la altura^{2,6}. Por lo tanto, al ser éste un factor que juega un papel

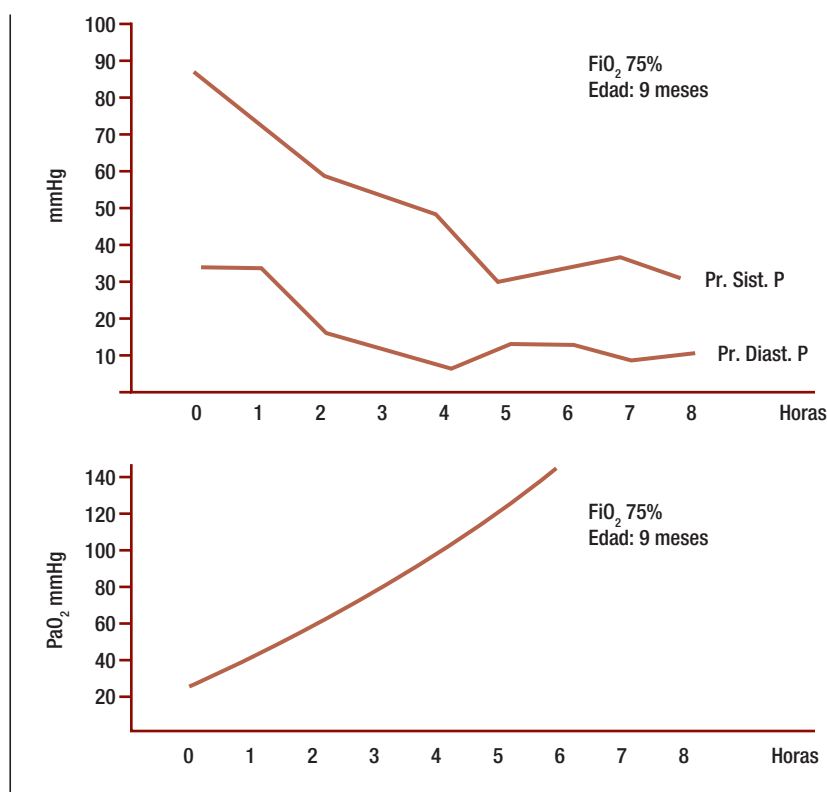


Figura 2. Prueba de reactividad del lecho vascular pulmonar con hiperoxia (FiO_2 75%) con catéter dejado en el tronco de la pulmonar después del cateterismo cardíaco. Durante el cateterismo cardíaco la prueba de reactividad fue dudosa, por lo cual se prolongó la prueba con hiperoxia. Obsérvese que la presión pulmonar inicial era 85/37 con PO_2 de 25 y a las 5 h de hiperoxia la presión pulmonar baja a 35/12 con PO_2 de 120 mmHg que aumenta a las 6 h a 140 mmHg, indicando que hay importante hiperreactividad del lecho vascular pulmonar que responde a la hiperoxia prolongada.

muy importante en la altura debemos ser muy cuidadosos en su evaluación.

Generalmente, la reactividad del lecho vascular pulmonar se valora en el laboratorio de hemodinámica con pruebas farmacológicas y, por lo tanto, por cortos períodos de tiempo; sin embargo, en la altura, debido a la HH, parece que el mejor elemento para valorar la reactividad del lecho vascular pulmonar es el oxígeno, como se puede corroborar con los estudios de las figuras 1 y 2, en los cuales solamente después de una larga exposición a la hiperoxia se observa disminución de la presión pulmonar (fig. 1) y disminución de la presión pulmonar y aumento de la PO_2 (fig. 2). La presencia o no de hiperreactividad del lecho vascular pulmonar implica un factor pronóstico, ya que si existe hiperreactividad el

pronóstico es mejor, lo cual influye en el enfoque terapéutico, como veremos más adelante.

Remodelamiento del lecho vascular pulmonar

El remodelamiento del lecho vascular pulmonar constituye el conjunto de cambios estructurales que ocurren a nivel arteriolar pulmonar en el paciente con HP, en lo cual la hipoxia juega un papel importante, tal como se ha demostrado en estudios experimentales en ratitas recién nacidas expuestas a hipoxia, habiendo encontrado cambios a nivel arteriolar pulmonar con aumento del músculo liso, al parecer a partir de precursores del músculo liso como son los pericitos y las células intermedias que se encuentran en las porciones más distales de las arteriolas pulmonares⁷.

Este remodelamiento es el que debemos evitar que ocurra en los pacientes con HP o riesgo de padecerla, lo que nos muestra la importancia de la detección precoz de este tipo de pacientes para evitar que ocurra el remodelamiento, que en pacientes habitantes de altura puede ocurrir precozmente, como en el caso del paciente de la figura 3^{2,8,9}.

ASPECTOS CLÍNICOS

Desde el punto de vista clínico, la HH influye tanto en el niño normal como en los pacientes con diferentes tipos de HP, como son: la HP persistente del recién nacido (HPPRN), las cardiopatías congénitas que propician el desarrollo de HP, algunos postoperatorios cardiovasculares, la HP idiopática y en los pacientes con otras patologías que tienen riesgo de padecer HP; además, hay patologías propias de la altura¹⁰.

Por las características del texto, sólo mencionamos en forma resumida algunos aspectos: con relación al niño normal, en el neonato habitante de la altura la circulación transicional (conjunto de cambios que ocurren para pasar de la circulación fetal a la circulación tipo adulto) se encuentra alterada por retraso en la disminución de las resistencias pulmonares posnatales y por el retraso en el cierre del ductus; en ambos procesos el oxígeno juega un papel primordial. La HPPRN es más frecuente en la altura que a nivel del mar, sobre todo en la forma aislada, y actualmente estamos estudiando una serie de casos con severos cambios arteriulares que se manifiestan como una HPPRN severa que no responde a ninguna medida terapéutica y que podemos definir como una enfermedad vascular pulmonar congénita severa.

En cuanto a las cardiopatías congénitas, resumimos señalando que, a diferencia de lo que se encuentra a nivel del mar, la cardiopatía más frecuente en la altura es el ductus arteriosus; por otra parte, las cardiopatías con flujo pulmonar aumentado tienen más riesgo de tener una enfermedad vascular pulmo-

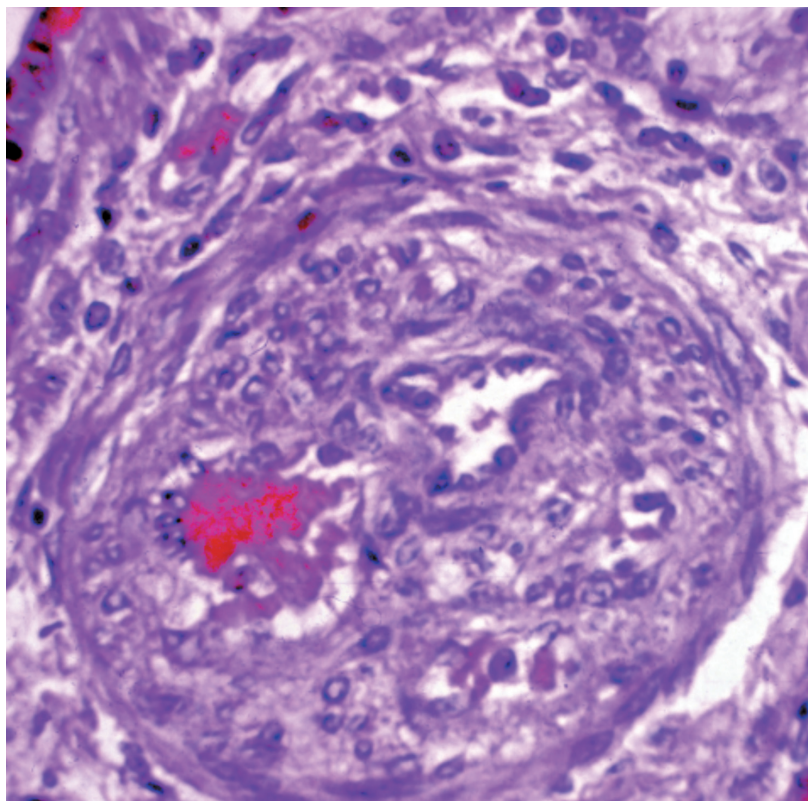


Figura 3. Corte histológico de una arteriola pulmonar (tinción con H-E) de una niña de 6 meses con CIV y enfermedad vascular pulmonar severa. Obsérvese la severa obstrucción de la luz con recanalización. Cortesía de la Dra. Susana Murcia, profesora del Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia.

nar más tempranamente que a nivel del mar, como el caso de la figura 3 en un paciente con CIV, lo que refuerza la importancia de la detección y tratamiento precoz de estas cardiopatías en el habitante de la altura. También podemos señalar la dificultad del manejo postoperatorio en algunos procedimientos quirúrgicos, como los pacientes con cirugía de Fontán.

El paciente con hipertensión pulmonar idiopática parece tener unas características peculiares en la altura, pues aunque por definición son pacientes en quienes se ha descartado otras causas de hipertensión pulmonar, su comportamiento es diferente, con un componente importante de hiperreactividad del lecho vascular pulmonar.

Por otra parte, es importante señalar que hay patologías propias de la altura, como el edema pulmonar de las al-

turas¹¹, que puede ser llamado, según Dante Peñaloza, HP por ascenso a la altura ya que ocurre en el habitante de la altura que baja por corto tiempo a baja altura y presenta el cuadro al regresar a la altura^{2,3}, lo cual es frecuente a moderada altura, como el caso de la figura 4 en una niña de 8 años². Otras patologías propias de la altura son el mal de montaña subagudo infantil¹², la enfermedad crónica de la montaña o enfermedad de Monge y la enfermedad aguda de la montaña o maladaptación a la altura¹.

El enfoque clínico del paciente con riesgo de padecer hipertensión pulmonar principalmente en la altura es muy importante, si consideramos que inicialmente la HP se comporta como una enfermedad “silente”, siendo necesario tener muy en cuenta los antecedentes del paciente y los hallazgos clínicos, que inicialmente son muy sutiles. Al princi-

pio de la enfermedad solamente encontramos leve hiperactividad del ventrículo derecho y ligero reforzamiento del 2.º ruido. En etapas avanzadas juega un papel importante el interrogatorio, pudiéndose encontrar disnea de esfuerzo, dolor precordial, palpitaciones y síncope. En esta etapa, además de que puede haber cianosis, la hiperactividad del ventrículo derecho es importante, se puede palpar el cierre de la válvula pulmonar, puede haber desdoblamiento permanente del 2.º ruido con reforzamiento importante del componente pulmonar, click protosistólico y se encuentra un soplo sistólico en el tercio inferior del borde esternal izquierdo por insuficiencia tricuspídea. En etapas avanzadas de la HP también se puede encontrar un soplo proto o protomesodiastólico en decreciendo en el tercio superior del borde esternal izquierdo (soplo de Graham Steell) por insuficiencia de la válvula pulmonar y siempre que encontramos este soplo, podemos asegurar clínicamente que nos encontramos ante un paciente con HP severa.

Los rayos X de tórax, el electrocardiograma y el ecocardiograma muestran hallazgos que son tratados en otros capítulos, mencionando solamente que en la altura el electrocardiograma en el niño normal muestra mayor dominancia ventricular derecha que a nivel del mar³.

ENFOQUE TERAPÉUTICO

Una vez hemos hecho el diagnóstico de HP y valorado la reactividad del lecho vascular pulmonar, el enfoque terapéutico del paciente habitante de altura con HP es diferente al enfoque terapéutico del paciente con HP a nivel del mar.

Por otra parte, en el paciente habitante de la altura, el enfoque es diferente si hay o no hiperreactividad del lecho vascular pulmonar. Cuando encontramos hiperreactividad del lecho vascular pulmonar, además de las medidas farmacológicas que se siguen actualmente según las vías de tratamiento específicas: análogos de la prostacilina, inhibidores de la endotelina y la vía del óxido nítri-



Figura 4. Radiografía de tórax posteroanterior de una niña de 8 años de edad con edema pulmonar de las alturas. Obsérvese los infiltrados “algodonosos” bilaterales con un corazón de tamaño normal con ligera prominencia de la pulmonar.

co, los pacientes deben vivir a baja altura sobre el nivel del mar y lo más bajo posible con relación al nivel del mar, con controles periódicos estrictos para ver la evolución. Al bajar al nivel del mar o cerca del nivel del mar, los niños generalmente cambian significativamente y al poco tiempo de vivir a baja altura pueden llevar una vida normal, aunque llama la atención, en los pacientes que tenemos en seguimiento, que la presión pulmonar con frecuencia no baja a valores normales, persistiendo una presión pulmonar sistólica por ecocardiografía de alrededor de 50-55 mmHg a pesar de que son asintomáticos.

Aunque éste es un artículo resumido sobre el efecto de la HH en el habitante de la altura, se puede ver que hay razones suficientes para decir que no

podemos extrapolar completamente los estudios y enfoques terapéuticos realizados a nivel del mar al habitante de la altura, siendo necesaria la realización de estudios tanto a moderada como a grandes alturas sobre el nivel del mar.

Podemos terminar este capítulo indicando que, si se tienen en cuenta los factores mencionados, vale la pena señalar que al hablar de la HP en altura deben hacerse algunas consideraciones incluso sobre la definición de HP y sobre la clasificación de la HP. Al respecto, en el *Meeting* del PVRI en Panamá en febrero de este año (2011), en un panel sobre clasificación de la HP en pediatría se logró incluir la exposición a la HH (altura) como un grupo separado. Esta clasificación saldrá publicada próximamente en *Pulmonary Circulation*.

Bibliografía

1. Peñaloza D, Arias Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes. Healthy highlanders and chronic mountain sickness. *Circulation*. 2007;115:1132-46.
2. Díaz G, Márquez A. Hipertensión pulmonar a moderada altura. En: Díaz G, Sandoval J, Sola A, editores. Hipertensión pulmonar en niños. Bogotá: Editorial Médica Distribuna; 2011. p. 295-313.
3. Peñaloza D. Hemodinámica cardiopulmonar en niños nativos de grandes alturas. En: Díaz G, Sandoval J, Sola A, editores. Hipertensión pulmonar en niños. Bogotá: Editorial Médica Distribuna; 2011. p. 273-93.
4. Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, et al. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol*. 1993;74:312-8.
5. Niermeyer S. Cardiopulmonary transition in the high altitude infant. *High Alt Med Biol*. 2003;4:225-39.
6. Fasules JW, Wiggins JW, Wolfe RR. Increased lung vasoreactivity in children from Leadville, Colorado, after recovery from high-altitude pulmonary edema. *Circulation*. 1985;72:957-62.
7. Rabinovitch M, Gamble W, Nadas AS, Miettinen OS, Reid L. Rat pulmonary circulation after chronic hypoxia: hemodynamic and structural features. *Am J Physiol*. 1979;236:H818-27.
8. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling. Cellular and molecular mechanisms. *Circulation Research*. 2006;99:675.
9. Heath D, Williams D. Pulmonary vascular remodeling in a high-altitude Aymara Indian. *Int J Biometeorol*. 1991;35:203-7.
10. Maggiorini M, León-Velarde F. High-altitude pulmonary hypertension: a pathophysiological entity to different diseases. *Eur Respir J*. 2003;22:1019-25.
11. Gabry AL, Ledoux X, Mozziconacci M, Martin C. High-altitude pulmonary edema at moderate altitude (< 2,400 m; 7,870 feet). *Chest*. 2003;123:49-53.
12. Sui GJ, Liu YH, Cheng XS, Anand IS, Harris E, Harris P, Heath D. Subacute infantile mountain sickness. *J Pathol*. 1988;155:161-70.

Hipertensión pulmonar en las anemias crónicas hemolíticas

J. Sánchez Román, M.J. Castillo Palma, F.J. García Hernández, R. González León y C. Ocaña Medina

Unidad de Colagenosis e Hipertensión Pulmonar. Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

INTRODUCCIÓN

Collins et al comunicaron en 1982 los datos clínicos y hemodinámicos, y los resultados de la autopsia en 3 pacientes con anemia drepanocítica (ADC), también denominada anemia de células falciformes, fallecidos por hipertensión pulmonar (HP). La clasificación de la HP de Evian, de 1998, ya incluyó a la ADC situándola en el grupo 4, *HP causada por enfermedad trombótica o embólica crónica*, como determinante de obstrucción de arterias pulmonares distales (subgrupo 4.2.c). Cinco años más tarde, en la clasificación de Venecia, aparece un concepto algo más amplio, el de *hemoglobinopatías* (que incluye la ADC), pero estos procesos se sitúan en un grupo distinto, el 1 o de *hipertensión arterial pulmonar* (HAP), concretamente en el subgrupo 1.3.6 ("otros"). Pasan otros 5 años y la clasificación de Dana-Point, en 2008, vuelve a ampliar el concepto de anemias relacionadas con HP (*anemias crónicas hemolíticas* [ACH]), manteniéndolas en el grupo de HAP pero concediéndoles una mayor "autonomía" al situarlas aisladamente en el subgrupo 1.4.6.

FRECUENCIA

La ADC es la causa más frecuente de HAP dentro de las ACH, seguida de la talasemia. Aunque se ha comprobado asociación con HAP en otras variantes de ACH como microesferocitosis hereditaria, déficit de piruvatoquinasa, hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) o anemias hemolíticas microan-

giopáticas, se trata de casos mucho más aislados, por lo que aquí nos referiremos más extensamente a la ADC^{1,2}.

La ADC depende de una mutación, por sustitución de un nucleótido (GAG→GTG), en el gen de la β -globina, que da lugar a la síntesis de una hemoglobina (Hb) anormal, HbS, que se caracteriza por tener sustituida una molécula de valina por ácido glutámico en la posición 6 de la cadena β -globina y es menos soluble que la Hb normal cuando es desoxigenada². La enfermedad se hereda de forma autosómica recesiva: sólo la padecen los homocigóticos; los heterocigóticos son portadores y pueden transmitirla a su descendencia.

La Organización Mundial de la Salud estimó en 1995 una prevalencia mundial del 0,51%. La ADC es muy frecuente en la población negra de África ecuatorial, donde hay zonas en que el gen afecta hasta a un 40-60% de la población. Entre los negros americanos está afectado aproximadamente 1 de cada 600 y el 8% son heterocigóticos. En Reino Unido, 1 de cada 2.400 recién nacidos presenta la alteración^{2,3}. La incidencia de ADC no es bien conocida en España. Un cribado en la Comunidad de Madrid obtuvo una incidencia de 1/5.512 para enfermedad y de 1/233 para portadores. La de un estudio piloto en el País Vasco fue de 1/2.432 para la enfermedad y de 1/211 para portadores de HbS.

La frecuencia de HAP en los pacientes con ADC se ha establecido en un

30% cuando se considera un valor de la velocidad del reflujo tricuspídeo (VRT $\geq 2,5$ m/s) y la de formas graves (VRT ≥ 3 m/s) en el 10%⁴. En niños, la frecuencia va desde un 30% en estudios retrospectivos (sesgo de selección) a un 10% en los prospectivos. En autopsias, la frecuencia observada fue del 75%⁴. En pacientes con talasemia, la frecuencia de HP es del 10-50% dependiendo de la edad, el régimen de transfusiones y la disfunción ventricular izquierda.

PATOGENIA

Cualquiera que sea el factor que inicia la HAP, la vía final consiste en hiperplasia, proliferación y trombosis in situ. ¿Cómo se desarrollan estos hechos en las anemias hemolíticas? La hemólisis crónica y la asplenia (debida a infartos repetidos desde la infancia o quirúrgica en casos de talasemia) constituyen los elementos de unión entre ACH e HP.

En los pacientes con ADC, la HbS desoxigenada se polimeriza en los hematíes deformándolos (*falciformes*: en forma de hoz) y haciéndolos mucho más rígidos, densos y adherentes al endotelio, lo que provoca obstrucción de los vasos en la microcirculación (fundamentalmente pulmonar, ósea, cerebral y renal) que desencadena fenómenos de isquemia-reperfusión, inflamación, producción de sustancias vasoactivas y de moléculas de adhesión y estrés oxidativo^{2,5,6}. Estos fenómenos se traducen clínicamente en episodios de dolor torácico isquémico agudo (aparición

de infiltrados pulmonares, fiebre, dolor torácico, tos y taquipnea), que es la causa más frecuente de ingreso en estos pacientes y que no se produce, por lo general, en el resto de las ACH^{3,7}. Su repetición se ha supuesto que causa daño pulmonar progresivo con tendencia a la fibrosis, aunque los pacientes con talasemia, que no sufren episodios torácicos agudos, desarrollan también fibrosis pulmonar⁸. La membrana de los hematíes, en la ADC, está sometida a un traumatismo continuo que provoca hemólisis y la consecuente liberación de Hb y elementos enzimáticos, como arginasa y xantino-oxidasa. La Hb actúa neutralizando el óxido nítrico (NO) mientras que la arginasa destruye la arginina, sustrato para la producción de NO, transformándola en ornitina (se ha observado que el plasma de estos pacientes consume NO y presenta una mayor actividad de arginasa y una disminución del cociente arginina/ornitina que se correlaciona inversamente con el valor de HP). El efecto neto de todo ello es la disminución de la concentración de NO y la neutralización de sus propiedades vasodilatadoras, antiagregantes de las plaquetas, y reducción de endotelina, superóxido y moléculas de adhesión (selectinas). Los metabolitos de ornitina (prolina y poliaminas) actúan favoreciendo la proliferación de las células musculares lisas de los vasos, y la producción y depósito de colágeno. Se ha comprobado un incremento de superóxido (por acción de la xantino-oxidasa y la Hb liberada), que también inhibe la acción de NO, lo que intensifica las crisis vasooclusivas torácicas agudas. La oxidación disminuye también la actividad de glutatión reducido, potente agente antioxidante que se relaciona independientemente con el valor de HAP^{2,6,7}.

Además de los efectos vasoconstrictores y proliferativos, la hemólisis da lugar a un estado de hipercoagulabilidad que se relaciona con el incremento de expresión del factor tisular y de la liberación de trombina, valores bajos de

proteína C y proteína S, y valores altos de dímeros-D, fibronectina, trombospondina y factor VIII. Esta situación es causa tanto de trombosis in situ como de tromboembolia pulmonar, circunstancias comunes tanto en ADC como en otros tipos de ACH^{4,9}. Los episodios embólicos están relacionados también con la liberación de elementos grasos procedentes de infartos óseos (pueden encontrarse acúmulos lipídicos en los macrófagos del lavado alveolar en el 16% de los casos de síndrome torácico agudo)³.

La asplenia aumenta el riesgo de HAP (por incremento de mediadores derivados de las plaquetas, que provocan microtrombosis pulmonares, aumentan la adhesión de los hematíes al endotelio y, posiblemente, potencian aún más la hemólisis)^{3,9}. Se ha comprobado correlación entre hemólisis, incremento de agregación plaquetaria, hipercoagulabilidad y esplenectomía en pacientes con talasemia³.

Un subgrupo de pacientes con ADC tiene una presión capilar pulmonar (PCP) elevada, debido a alteración de la relajación del ventrículo izquierdo por sobrecarga férrica⁸ y en algunos otros hay un estado hipercinético con incremento moderado de la presión arterial pulmonar (PAP) y resistencia vascular pulmonar (RVP) normal^{8,10}.

Por último, la mayoría de estos pacientes desarrolla alteraciones pulmonares (insuficiencia ventilatoria obstructiva/restrictiva, difusión anormal e hipoxemia) por mecanismos similares a los descritos para el síndrome torácico agudo.

Por tanto, la situación de la HP asociada a ACH, en la clasificación de HP, es bastante inconsistente. Aunque en la mayoría de los casos se pueden observar datos hemodinámicos y anatomopatológicos propios de la HAP (grupo 1), otros pacientes podrían ser integrados dentro del grupo 2 (hipertensión venosa), del 3 (enfermedad pulmonar intersticial), del 4 (trombosis o embolia) o del 5 (esplenectomía o asplenia)¹¹.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La disnea es el síntoma más frecuente en los pacientes con ADC e HP. Estos tienden a ser de mayor edad, con cifras más elevadas de presión arterial sistémica, con grados de hemólisis más graves, con menor saturación periférica de O₂, peor función renal, función hepática más alterada y mayor número de transfusiones recibidas que los pacientes con ADC con PAP normal⁴. La disnea suele aparecer con valores moderados de presión arterial media (PAPm) de alrededor de 30-40 mmHg, mientras que en pacientes con HAP idiopática (HAPI) no se ponen de manifiesto hasta que alcanzan una PAPm de 50-60 mmHg⁴. En la valoración hemodinámica la RVP es más baja y la PCP, que traduce habitualmente disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, ligeramente más elevada que en pacientes con HAPI y sintomatología semejante. La combinación de disfunción diastólica e HP incrementa el riesgo de mortalidad^{4,8}. Dado que es frecuente la presencia de un índice cardíaco (IC) elevado como mecanismo de compensación de la anemia, grados menores de HP conllevan, en estos pacientes, una menor tolerancia y una mayor morbimortalidad^{4,8}. La distancia recorrida en la prueba de la marcha de 6 min (PM6M) también es inferior a la observada en pacientes con HAPI⁸.

La mayor parte de los pacientes con ADC fallece por complicaciones cardiocirculatorias, bien por insuficiencia cardíaca izquierda por sobrecarga férrica (transfusiones), bien por HTP⁵. Esta última confirió, en adultos, un riesgo de mortalidad que oscila entre el 10 y el 50% en diferentes estudios con períodos de seguimiento de 18 a 24 meses. Se ha comunicado una supervivencia media de 2,5 años y una *odds ratio* de 7,86 respecto a pacientes con anemia pero sin HAP^{12,13}. La mortalidad es mucho más baja en pacientes pediátricos, lo que implica una estrecha dependencia con daño continuado.

DIAGNÓSTICO

Dado el elevado riesgo de desarrollar HP es necesario desarrollar un programa de vigilancia periódica para detectarla lo más precozmente posible. Vichinsky⁶ establece 3 requerimientos para el manejo diagnóstico de estos pacientes. El primero es el *uso de la ecocardiografía* como método accesible y no invasivo. Es recomendable practicarla en pacientes estables y fuera de crisis de dolor torácico, ya que durante ellas se observan elevaciones transitorias de la PAP⁴. El segundo es la confirmación de un *valor crítico de la PAP*. Establece un valor de 2,5 m/s para la VRT como umbral de sospecha, ya que estos pacientes, sometidos a elevaciones de la PAP no muy intensas, tienen un mayor riesgo de muerte que los afectados de HAPI. El tercero es la *identificación de factores de riesgo*, lo que puede permitir la prevención del desarrollo de HP. Se ha comprobado que el riesgo de HP está relacionado con historia de trastorno hepático o renal, hipertensión arterial sistémica, priapismo, valores elevados de láctico-deshidrogenasa o de fosfatasa alcalina o bajos de ferritina⁴. Otros factores que es preciso identificar y tratar son hipoxemia, apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar tromboembólica, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva (incluidos episodios de asma, frecuentes en estos pacientes, especialmente en niños con síndrome torácico agudo), disfunción cardíaca izquierda sistólica y diastólica, anemia y sobrecarga férrica^{2,14}.

La determinación sérica de péptido cerebral natriurético se ha demostrado que es un marcador de gran valor diagnóstico y pronóstico en estos pacientes¹⁵.

Los valores para la PM6M no están validados en pacientes con ACH pero se sabe que su recorrido es menor que en pacientes con HAPI; no obstante, es muy recomendable utilizar esta prueba en el control periódico: en esta población la distancia recorrida se correlacionó muy estrechamente de forma inversa con la VRT y con la PAPm y, de forma

directa, con el consumo máximo de O₂ incluso tras ajuste por Hb⁸.

Dado que estos pacientes tienen predisposición para sufrir episodios de TEP, la gammagrafía pulmonar y/o la angio-TC son métodos de gran valor para detectar HP tromboembólica, potencialmente curable.

El diagnóstico definitivo depende, como en el resto de las variantes de HP, de la confirmación, mediante cateterismo cardíaco derecho (CCD), de una elevación de la PAPm ≥ 25 mmHg. El CCD permite diferenciar, en estos pacientes, entre HAP (PCP ≤ 15 mmHg; 54% de casos) e HP venosa (PCP > 15 mmHg; 46% de casos) así como algunos casos con situación hiperdinámica (con IC elevado y RVP normal)⁸.

TRATAMIENTO

Debe enfocarse desde 3 puntos de vista:

Intensificación del tratamiento de la anemia

– Suplementos de L-arginina para contrarrestar el bloqueo de la producción de NO. Morris et al comunicaron una reducción del 15% de la PAP en pacientes tratados con 0,1 g/kg 3 veces al día¹⁶, aunque trabajos posteriores han sido menos convincentes¹⁷.

– La hidroxiurea (HU), un inhibidor de ribonucleótido-reductasa, incrementa la concentración Hb fetal, la supervivencia de eritrocitos y los valores de NO al reducir la hemólisis. Disminuye las crisis torácicas agudas y la necesidad de transfusiones. Arginina e HU actúan de forma sinérgica⁶. En un estudio realizado en un pequeño número de pacientes tratados con HU se observó un descenso de la PAP, hecho que, desafortunadamente, no se confirmó en un estudio controlado posterior¹⁷.

– Transfusiones sanguíneas en pacientes con ADC: reducen la síntesis de drepanocitos y el valor de Hb libre y, por lo tanto, sus efectos nocivos (trombosis, inflamación, proliferación vascular y daño endotelial).

– Evitar en lo posible la esplenectomía.

Tratamiento de circunstancias asociadas

– Sobrecarga férrica, infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hepatopatía crónica, hipoxia nocturna y trastornos tromboembólicos deben ser sistemáticamente investigados y tratados.

– Aunque no hay evidencias concretas de su beneficio en estos pacientes debe plantearse la antiagregación o la anticoagulación en aquellos con HP moderada o grave y, especialmente, en esplenectomizados.

Tratamiento vasodilatador específico

Tampoco en este terreno hay evidencias claras de sus beneficios. La elección se fundamenta realmente en evitar efectos perjudiciales¹¹.

– Prostanoides: con ellos hay poca experiencia. Producen vasodilatación sistémica e incremento del IC que, en pacientes con anemia, puede dar lugar a fallo cardíaco.

– Antagonistas de receptores de la endotelina: presentan riesgo de hepatotoxicidad, ya que se trata de pacientes con función hepática frecuentemente alterada (sobrecarga férrica, hepatitis postransfusional), y de incremento de la anemia.

– Inhibidores de la fosfodiesterasa: el sildenafil (SDF) puede potenciar el priapismo, muy frecuente en pacientes con ADC, pero, por su acción directa incrementando los valores de NO, sería teóricamente el fármaco más adecuado. Machado¹⁸, en 12 pacientes con ADC tratados con SDF durante 6 meses, observó un incremento significativo de la distancia recorrida en la PM6M (38 m) y un descenso de la PAPs estimada (9 mm). Los efectos secundarios fueron leves (cefalea y edema periorbitario). No obstante, un estudio posterior (Walk-PHaSST)¹⁹ fue interrumpido en 2009 por la NHLBI debido al incremento del número de crisis torácicas agudas en el grupo tratado con SDF¹⁷. Posi-

blemente, los fármacos estimulantes de guanilato-ciclasa (que incrementan su acción incluso independientemente de los valores de NO) puedan jugar un papel en estos pacientes pero, hasta la fecha, no hay ninguna información en este sentido.

Tratamientos biológicos

Los hematíes de los pacientes con HPN son extremadamente sensibles a la lisis mediada por complemento. Eculizumab (ECZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une específicamente a la fracción C5 del sistema del complemento, interrumpiendo así la cascada de reacciones que llevan a la activación de los componentes terminales de dicho sistema. Se ha comprobado, con su utilización en pacientes con HPN, un bloqueo de la hemólisis con mejoría importante de sus consecuencias: reducción de la necesidad de transfusiones, de la fatiga y del riesgo de trombosis; protección contra el deterioro de la función renal y, en el 50% de los casos afectados, eliminación de la evidencia de HP^{17,20}. Los beneficios de ECZ no serían aplicables a otras variantes de ACH diferentes de la HPN.

Bibliografía

- Jison ML, Gladwin MT. Hemolytic anemia-associated pulmonary hypertension of sickle cell disease and the nitric oxide/arginine pathway. *Am J Resp Crit Care Med*. 2003;168:3-4.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010;376:2018-31.
- Gladwin MT, Vichinsky E. Pulmonary complications of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2254-65.
- Machado RP. Sickle cell anemia-associated pulmonary arterial hypertension. *J Bras Pneumol*. 2007;33:583-91.
- Wahl S, Vichinsky E. Pulmonary hypertension in hemolytic anemias. *Medicine Reports*. 2010;2:10:2-6.
- Vichinsky E. Pulmonary hypertension in sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:857-9.
- Morris CR. Mechanisms of vasculopathy in sickle cell disease and thalassemia. *Hematology*. 2008:177-85.
- Anthi A, Machado RP, Jison ML, Taveira-DaSilva AM, Rubin LJ, Hunter L, et al. Hemodynamic and functional assessment of patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1272-9.
- Minter KR, Gladwin MT. Pulmonary complications of sickle cell anemia. A need for increased recognition, treatment, and research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:2016-9.
- Castro OL, Hoque M, Brown BD. Pulmonary hypertension in sickle cell disease: cardiac catheterization results and survival. *Blood*. 2003;101:1257-61.
- McLaughlin VV, Channick R. Sickle cell disease-associated pulmonary hypertension. A coat of many colors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:1218-9.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, Shizukuda Y, Plehn JF, Minter KR, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2004;350:886-95.
- Powars D, Weidman JA, Odom-Maryon T, Niland JC, Johnson C. Sickle cell chronic lung disease: prior morbidity and the risk of pulmonary failure. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67:66-76.
- Boyd JH, Macklin EA, Strunk RC, De-Baun MR. Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*. 2006;108:2923-7.
- Machado RF, Anthi A, Steinberg MH, Bonds D, Sachdev V, Kato GJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and risk of death in sickle cell disease. *JAMA*. 2006;296:310-8.
- Morris CR, Morris SM Jr, Hagar W, Van Warmerdam J, Claster S, Kepka-Lenhart D, et al. Arginine therapy: a new treatment for pulmonary hypertension in sickle cell disease? *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:63-9.
- Bunn HF, Nathan DG, Dover GJ, Hebbel RP, Platt OS, Rosse WF, et al. Pulmonary hypertension and nitric oxide depletion in sickle cell disease. *Blood*. 2010;116:687-92.
- Machado RF, Martyr S, Kato G, Barst RJ, Anthi A, Robinson MR, et al. Sildenafil therapy in patients with sickle cell disease and pulmonary hypertension. *Br J Haematol*. 2005;130:445-53.
- Machado RF, Barst RJ, Yovetich NA, Hassell KL, Goldsmith JC, Woolson R, et al. Safety and efficacy of sildenafil therapy for doppler-defined pulmonary hypertension in patients with sickle cell disease: preliminary results of the Walk-PHaSST Clinical Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2009;114:Abstract 571.
- Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2009;5:911-21.

Hipertensión pulmonar en la edad pediátrica

I. Raposo-Sonnenfeld

Área Infantil del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario. A Coruña. España.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HP) en los niños puede ser idiopática, hereditaria o asociarse a un extenso grupo de enfermedades que deben conocerse para saber cómo evolucionará la enfermedad, cuál es su pronóstico y qué tratamiento es el más adecuado. En el año 1998 se reunió un grupo de expertos en Evian, Francia, para hacer una clasificación de la HP, que en posteriores reuniones fueron ampliando y adecuando. La última clasificación actualizada (Dana Point 2008) establece 5 grupos:

- La hipertensión arterial pulmonar (HAP).
- La HP debida a enfermedad del corazón izquierdo (HAPCI).
- La HP por enfermedad pulmonar y/o hipoxemia.
- La HP por enfermedad tromboembólica crónica.
- La HP por mecanismos poco claros o multifactoriales.

Cuando la HP es sostenida, se altera el lecho vascular pulmonar, con lo que el ventrículo derecho tendrá que luchar contra unas resistencias vasculares pulmonares elevadas pudiendo fallar y causar la muerte del paciente.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) se diagnostica descartando los otros tipos de HAP. Su diagnóstico se hace por exclusión. La supervivencia en niños desde la instauración de los síntomas era menor de 1 año antes de la aparición de los fármacos vasodilatadores pulmonares, mientras que en los adultos podía llegar a

2,8 años. Desde que se introdujeron los nuevos medicamentos el pronóstico de esta enfermedad ha mejorado ostensiblemente¹. Pero no todos los enfermos mejoran su pronóstico con los vasodilatadores pulmonares, incluso pueden empeorar, por lo que es importante hacer un buen diagnóstico de los distintos tipos de HP.

– *Historia clínica:* El primer síntoma suele ser la disnea de esfuerzo por la incapacidad del ventrículo derecho (VD) de aumentar el gasto cardíaco con el esfuerzo. Por el mismo motivo el paciente puede tener síncope, síntoma que indica severidad extrema tanto en la HAPI como en la HAP con cardiopatía congénita intervenida, con o sin pequeño cortocircuito residual, o la HAP severa con pequeño cortocircuito sin cirugía previa. En los 3 casos, la clínica, evolución y pronóstico son superponibles. Con el tratamiento vasodilatador pulmonar puede mejorar la calidad de vida, la capacidad de ejercicio, la hemodinámica y la supervivencia en estos pacientes. Incluso se ha visto que con el tratamiento vasodilatador pulmonar la supervivencia es mayor en niños que en adultos. Pero no debemos olvidar que en estos momentos la HAPI y enfermedades afines todavía son incurables. Otros síntomas, aunque raros, son hemoptisis, dolor torácico, mareo y arritmias. La cianosis se da en los enfermos con Eisenmenger, pues tienen un cortocircuito no restrictivo derecha-izquierda. Estos enfermos raramente tienen síncope porque en ellos el VD, después del nacimiento, no involuciona

y mantiene su morfología fetal durante la infancia y adolescencia. Su pared es gruesa y tiene fuerza para contraerse. Por ello, y porque puede vaciar la sangre en la circulación sistémica a través del cortocircuito, no entrará en fallo, la supervivencia será mayor y los síntomas tendrán relación fundamentalmente con la cianosis.

Es importante establecer la *clase funcional* del paciente siguiendo la clasificación de Ross para los lactantes y la de la OMS o NYHA para escolares y preescolares.

– *La exploración física* revelará un segundo tono reforzado, un soplo sistólico de eyección pulmonar, un posible soplo diastólico de regurgitación pulmonar y si existe insuficiencia cardíaca derecha, hipersudoración, edemas y hepatomegalia.

– *Electrocardiograma:* es habitual la hipertrofia de aurícula y ventrículo derechos con eje derecho del QRS.

– *Radiografía de tórax:* aparte de la hipertrofia de la aurícula y ventrículo derechos puede verse disminución de la vascularización periférica, aumento de la vascularización central y alteraciones pulmonares como hipoplasia pulmonar, secuestros o alteraciones de la columna vertebral, costillas o esternón.

– *Ecocardiograma y Doppler:* es un procedimiento diagnóstico no invasivo muy valioso para determinar el grado de HP y descartar cardiopatías congénitas asociadas. La aurícula y el VD están agrandados. El septo interventricular normalmente con curvatura cóncava hacia la izquierda irá aplanándose y haciéndose convexo con disminución en

este último caso del diámetro del ventrículo izquierdo (VI) a medida que va progresando la enfermedad. Conviene medir el índice de excentricidad tanto sistólico como diastólico del VI, su función sistólica y diastólica, TAPSE, índice de Tei y presencia o no de derrame pericárdico. En la vena cava inferior se verá si hay o no colapso inspiratorio. Con el Doppler continuo se mide la velocidad máxima de la curva de regurgitación tricúspide en metros por segundo. La cifra que dé (X) al cuadrado, multiplicada por 4 y sumándole 10 de presión estimada de AD da la presión sistólica del VD y, por tanto, de la arteria pulmonar en mmHg. Con frecuencia se ve insuficiencia pulmonar y con su curva puede estimarse la presión pulmonar media y diastólica pulmonar.

La ecocardiografía transesofágica suele usarse para ver mejor cortocircuitos cardíacos o extracardíacos si no se pudieron ver con la ecocardiografía transtorácica y la ecocardiografía con contraste puede dar información adicional acerca de la función del VD.

– *Gammagrafía de ventilación/perfusión*: es útil para descartar enfermedad tromboembólica crónica. Pueden también verse zonas con trombosis o embolias pulmonares en la enfermedad de Eisenmenger. Si se confirma su presencia deberá hacerse una angiografía pulmonar.

– *Analítica*: hematimetría y metabolismo del hierro, estudio de coagulación e hipercoagulabilidad, función tiroidea, función hepática, proteínas totales y albúmina, urea, creatinina y ácido úrico, ANAS y despistaje de enfermedades autoinmunes, BNP o pro-BNP como marcador para seguir la evolución y, en caso de haber antecedentes familiares de HP, estudio genético mediante extracción de muestra de ADN para comprobar positividad de la mutación BMPR2.

– *Resonancia magnética*: muy útil para medir volúmenes ventriculares, especialmente del VD, para ver la masa muscular, fracción de regurgitación

pulmonar y diámetro de ramas pulmonares. Es importante que no implique radiación, pero tiene el inconveniente en los niños en que se precise anestesia, que ésta pueda ser prolongada y que el anestesista tenga una mala visualización del pequeño paciente.

– *Pruebas de función respiratoria*: su práctica es difícil en los niños pequeños, pues la falta de cooperación obliga a emplear la sedación. Pueden descartar un patrón pulmonar obstructivo o restrictivo (FVC, FEV₁, TLC). Para descartar una apnea obstructiva del sueño debe medirse la saturación de O₂ nocturna con pulsioxímetro (puede ser necesario usar CPAP) y descartar hipertrofia amigdalar o adenoidea.

– *Prueba de la marcha de 6 min*: es la prueba más usada en todos los estudios de HP para conocer el grado de HP y la mejoría o empeoramiento de la capacidad de ejercicio. Lammers et al² demostraron que los niños recorren más metros que los adultos con la misma clase funcional y que varían según la edad, peso y talla de los niños. Es una prueba que se puede hacer solamente a partir de los 4 años. Además de los metros recorridos en 6 min se mide la saturación de O₂ inicial, final y el grado de disnea (Borg). La ergometría con consumo de O₂ es útil para conocer la capacidad funcional y capacidad aeróbica, por lo que sirve para ver la respuesta al ejercicio.

– *Cateterismo cardíaco*: sigue siendo la prueba imprescindible para establecer el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la HP. Las mediciones basales incluyen presiones de aurícula derecha, arteria pulmonar, arterial sistémica, presión de enclavamiento capilar pulmonar, saturación arterial sistémica y en cavas. Índice cardíaco, resistencias vasculares pulmonares y sistémicas y su relación. Con sospecha de cortocircuito debe medirse la saturación en todas las cámaras cardíacas. Es imprescindible el test de vasodilatación agudo usando epoprostenol, adenosina o NO inhalado. La respuesta aguda es positi-

va si se reduce la presión arterial pulmonar (PAP) media más de 10 mmHg y se alcanza un valor absoluto de PAP media menor de 40 mmHg, con un gasto cardíaco invariable o aumentado. Los pacientes del grupo 3 con enfermedad pulmonar y en ocasiones los de los grupos 2 y 5 no precisan cateterismo cardíaco.

HIPERTERSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Dentro de la HAP se encuentra la HAPI, que se diagnostica por exclusión, la hereditaria, ligada a las mutaciones genéticas *BMPR2*, *ALK1* y *5HTT* y la asociada a cardiopatías congénitas con cortocircuito. Otras causas de HAP son las enfermedades del tejido conectivo, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana, en el transcurso de una hipertensión portal, la anemia hemolítica crónica, el síndrome del aceite tóxico, quimioterapia e HAP por ingesta de anfetaminas en déficit de atención. También la enfermedad venooclusiva pulmonar y la hemangiohematosis capilar, que pueden diagnosticarse con una tomografía computarizada de alta resolución, se incluyen en el primer grupo de HAP.

Dentro de este grupo de HAP con afectación precapilar se encuentra la HAP persistente del recién nacido. Su severidad aumenta si se acompaña de prematuridad o enfermedad pulmonar crónica. El uso de NO inhalado, con o sin asociación de sildenafil, ha mejorado el pronóstico de estos pacientes en los últimos años.

HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD DEL CORAZÓN IZQUIERDO

HP poscapilar. Incluimos aquí la HP cuando se asocia a valvulopatías izquierdas, miocardiopatías, estenosis de venas pulmonares y coartación de aorta operada o síndrome de Shone.

En el cateterismo debemos averiguar el gradiente transpulmonar (PMAP-PCP), las resistencias vasculares pulmo-

nares indexadas (gradiente transpulmonar/IC) y la presión telediastólica del VI. Pueden ser candidatos al tratamiento con fármacos vasodilatadores pulmonares, especialmente antagonistas de los receptores de la endotelina (bosentán) o sildenafil, si se van a incluir en lista para trasplante cardíaco.

HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD PULMONAR Y/O HIPOXEMIA

Dentro de este grupo está la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las enfermedades intersticiales pulmonares, la displasia broncopulmonar, la fibrosis quística, pero también los trastornos ventilatorios del sueño con desaturación o hipercapnia por hipoventilación, la exposición crónica a las grandes alturas, las malformaciones de las vías aéreas, el síndrome de cimitarra y sus variantes (arteria sistémica aberrante, drenaje venoso obstructivo o hipoplasia pulmonar). Entre las anomalías del desarrollo están las malformaciones de la caja torácica, que provocan neumopatía restrictiva, y la hernia diafragmática del recién nacido.

HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA

Debe descartarse, aunque es rara en niños.

HIPERTENSIÓN PULMONAR DE MECANISMO POCO CLARO O MULTIFACTORIAL

- Trastornos hematológicos: esplenectomía, síndrome mieloproliferativo, leucemia, situación postrasplante de médula ósea y hemoglobinopatías.
- Enfermedades sistémicas: vasculitis, sarcoidosis, neurofibromatosis.
- Metabolopatías: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, alteraciones tiroideas, hiperglicemia no cetótica.
- Cardiopatías congénitas sin cortocircuito: llamadas por distintos grupos de cardiólogos infantiles “*non causally related*” pues las resistencias vasculares

TABLA 1. Fármacos vasodilatadores pulmonares específicos

Vía de la prostaciclina (AMPc)	Epoprostenol i.v. en perfusión continua Inicio: 2 ng/kg/min; mantenimiento: 20-40 ng/kg/min Clase funcional IV Iloprost inhalado: 50-250 mic/día, 6 inhalaciones Treprostinil subcutáneo o i.v. Inicio: 2 ng/kg/min; mantenimiento: 20-40 ng/kg/min
Vía de la endotelina (ETI)	Bosentán antagonista no selectivo dual de los receptores de la endotelina A y B. Oral: 10-20 kg, 31,25 mg/kg/día, 1 mes; 31,25 mg/kg 2 veces al día; mantenimiento: 20-40 kg, 31,25 mg/kg 2 veces al día, 1 mes; 62,5 mg/kg 2 veces al día de mantenimiento Ambrisentán, antagonista selectivo de los receptores A de la endotelina. Oral: 5 mg/día en niños con peso de adultos*
Vía del NO (GMPc)	Sildenafil, oral y recientemente i.v.: 0,5-2 mg/kg/día Tadalafil*: 20-40 mg/día. En niños con peso de adultos

i.v.: intravenoso.

*Desarrollo actual de ensayos en edad pediátrica.

pulmonares elevadas no están relacionadas con la patología cardíaca de base (p. ej., D-TGA operada, Fallot operado, ductus cerrado, ausencia de una arteria pulmonar).

– Corazón funcionalmente univentricular sometido a cirugía de Glenn o Fontán³. No hay una HP propiamente dicha porque la PAP media puede ser inferior a 25 mmHg y las RVP menores de 3 UW/m², pero la circulación Fontán fracasa con un ligero aumento de las RVP. Un gasto cardíaco bajo, una excesiva hipoxemia, la enteropatía pierde-proteínas o la bronquitis plástica pueden ser complicaciones debidas a un aumento de RVP.

TRATAMIENTO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR IDIOPÁTICA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Terapia convencional

Con fallo del VD se usan diuréticos, evitando una diuresis excesiva, y digoxina, aunque la eficacia de esta última no esté probada. Tampoco se ha confirmado la eficacia de los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. En niños no hay estudios que muestren el beneficio del acenocumarol para evitar

trombosis. Es más frecuente el uso de la aspirina. Importante la prevención de las infecciones respiratorias y muy importante la vacunación contra la gripe.

Tratamiento médico

En el 7% de niños con HAPI y el 6% con HAP la respuesta al test vasodilatador agudo es positiva⁴ y pueden mejorar con los bloqueantes de los canales del calcio.

Fármacos vasodilatadores pulmonares específicos

Hay 3 grupos según cuál sea su forma de actuación (tabla 1).

En la HAP por cardiopatías congénitas lo más importante es prevenir la aparición de la HP. Para ello se requiere una corrección quirúrgica precoz variable según los hospitales, aunque el cierre de la comunicación interventricular grande se debe hacer antes del primer año de vida, la corrección del canal AV y el cierre de ductus grande antes de los 6 meses, la corrección total o paliativa de la D-TGA con CIV, truncus, ventrículo único en las primeras semanas de vida⁴. Cuando la HP ya está instaurada, es muy importante decidir si el paciente es susceptible de corrección de su defecto. La supervivencia puede ser

mayor teniendo un cortocircuito abierto y un síndrome de Eisenmenger que un cortocircuito cerrado y severa insuficiencia VD^{3,5}.

En la *circulación Fontán* se ha visto que el sildenafil mejora la capacidad de ejercicio en el postoperatorio tardío⁶. Están descritas remisiones de la enteropatía pierde-proteínas y la bronquitis plástica administrando sildenafil^{7,8}. Un paciente con bronquitis plástica también mejoró con bosentán⁹.

Tratamiento intervencionista y quirúrgico

Cuando hay un gasto cardíaco disminuido, síncope, insuficiencia cardíaca refractaria al tratamiento y ausencia de respuesta a los fármacos vasodilatadores pulmonares, puede estar indicada una atrioseptostomía secuencial con balón o una fistula de Potts conectando la arteria pulmonar izquierda con la aorta descendente. La última opción es

el trasplante pulmonar. En la HP de la hemangiomatosis capilar y la enfermedad venooclusiva está contraindicado el uso de los fármacos vasodilatadores pulmonares, por lo que el trasplante pulmonar es la única opción terapéutica.

Bibliografía

1. Haworth SG, Hislop AA. Treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for children 2001-2006. *Heart*. 2009;95:312-7.
2. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. The 6-minute walk test: normal values for children of 4-11 years of age. *Arch Dis Child*. 2008;93:464-8.
3. Beghetti M, Tissot C. Hipertensión pulmonar en los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1179-93.
4. Kulik T, Mullen M, Adatia I. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Progress Pediatr Cardiol*. 2009;27:25-33.
5. Humpl T. Preoperative pulmonary hemodynamics and assessment of operability: is there a pulmonary vascular resistance that precludes cardiac operation? *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11 Suppl:S57-69.
6. Giardini A, Balducci A, Secchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio FM. Effect of sildenafil on haemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan patients. *Eur Heart J*. 2008;29:1681-7.
7. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:e39-40.
8. Haseyama K, Satomi G, Yasukochi S, Matsui H, Harada Y, Uchita S. Pulmonary vasodilation therapy with sildenafil citrate in a patient with plastic bronchitis after the Fontan procedure for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:1232-3.
9. Ovaert C, Thijs D, Dewolf D, Ottenkamp J, Dessy H, Moons P, et al. The effect of bosentan in patients with a failing Fontan circulation. *Cardiol Young*. 2009;19:331-9.

GALERÍA DE IMÁGENES

Cierre percutáneo de comunicación interauricular en un paciente con hipertensión pulmonar

F. Hernández Hernández

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Mujer de 48 años, sin antecedentes de interés, remitida para valoración cardiológica por disnea de esfuerzo y cardiomegalia en radiografía de tórax.

En la exploración física no había datos anormales, salvo una auscultación cardíaca rítmica con un soplo eyectivo suave en borde esternal izquierdo y foco pulmonar, y un desdoblamiento del segundo tono, que no se modificaba durante las fases respiratorias.

El electrocardiograma mostraba ritmo sinusal con datos de crecimiento de aurícula derecha y un bloqueo completo de rama derecha con eje derecho. La radiografía de tórax reveló una cardiomegalia moderada a expensas de cavidades derechas, con unos hilos pulmonares prominentes.

Se solicitó un ecocardiograma transtorácico (ETT), que mostró un ventrículo izquierdo de dimensiones normales y con contractilidad conservada. Las cavidades derechas estaban dilatadas y el ventrículo derecho tenía una función sistólica normal. Se detectó mediante Doppler color una insuficiencia tricúspide moderada y se calculó una presión sistólica pulmonar de 59 mmHg. En el septo interauricular existía un defecto anatómico con paso izquierda-derecha por Doppler color.

Ante estos hallazgos y con el diagnóstico de comunicación interauricular (CIA), probablemente de tipo *ostium secundum*, se realizó un ecocardiogra-

ma transesofágico (ETE) para confirmar la sospecha diagnóstica y evaluar anatómicamente el tabique interauricular con vistas a definir la actitud terapéutica. El ETE confirmó un defecto amplio del tabique interauricular, con un diámetro máximo de 28 mm, buenos bordes a todos los niveles del septo y *shunt* izquierda-derecha por Doppler color. Las venas pulmonares drenaban en aurícula izquierda, y no se encontraron otras alteraciones.

Con el diagnóstico de CIA *ostium secundum* con dilatación de cavidades derechas e hipertensión pulmonar secundaria, se planteó la realización de un procedimiento intervencionista para cierre percutáneo del defecto. Esta técnica ha demostrado su eficacia y seguridad frente a la corrección quirúrgica en pacientes seleccionados, siempre que el defecto sea anatómicamente susceptible de ser ocluido con los dispositivos comercializados.

Mediante acceso femoral se avanzó un catéter para toma de presiones en arteria pulmonar, que confirmó una presión pulmonar de 55/23 mmHg, media 35 mmHg, con un Qp/Qs de 2,2:1. Este catéter se retiró hasta aurícula derecha y se atravesó el defecto en el tabique con una guía metálica de 0,035", que se alojó en la vena pulmonar superior izquierda.

Desde la otra vena femoral se avanzó una vaina de 10F hasta la aurícula de-

recha y a través de ella un catéter rotacional de ultrasonidos de 9 MHz (Ultra ICE 9F, Boston Scientific). Este catéter de ecografía intracardiaca proporciona una imagen radial de 360° que permite analizar con una alta calidad de imagen la anatomía del tabique interauricular y las estructuras intracardiacas próximas (seno coronario, válvulas auriculoventriculares, cavas superior e inferior, etc.), y evita los inconvenientes de utilizar el ETE durante estos procedimientos en pacientes adultos, que implicarían sedación y/o anestesia general.

Tras analizar cuidadosamente las dimensiones del defecto y sus bordes, se implantó un dispositivo amplatzer ASD de 32 mm de diámetro, confirmando una correcta y estable posición en el tabique antes de su liberación definitiva (fig. 1). Todo el procedimiento se realizó bajo anticoagulación con heparina sódica y antiagregación con ácido acetilsalicílico (AAS), y se utilizó una dosis única profiláctica de vancomicina.

Se realizó un ETT a las 24 h que descartó complicaciones (derrame pericárdico, embolización o malposición del dispositivo, etc.) y la paciente recibió el alta en tratamiento con AAS 100 mg/día. Un nuevo ETT a los 6 meses reveló una normoposición del dispositivo, sin *shunt* residual a su través, y un remodelado inverso de cavidades derechas hasta su normalización. La presión pulmonar calculada era de 32 mmHg.

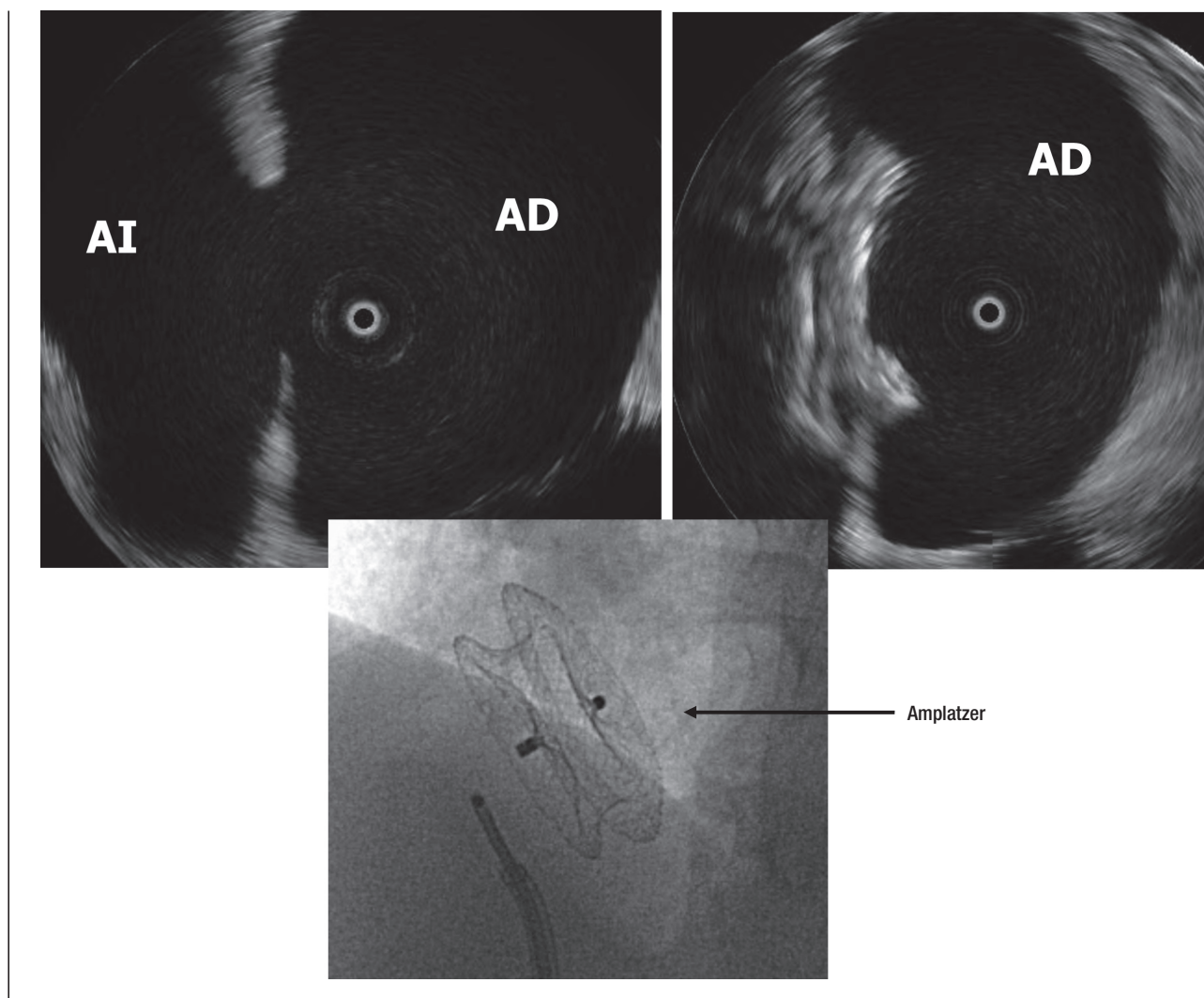


Figura 1. AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda.

El cierre percutáneo de CIA *ostium secundum*, incluso con hipertensión pulmonar severa, se ha demostrado seguro y eficaz siempre que el defecto sea anatómicamente abordable en función del tamaño y la existencia de bordes suficientes para su anclaje. El estudio hemodinámico y oximétrico en casos concretos, con presiones pulmonares muy elevadas o presencia de

shunt bidireccional con desaturación sistémica, es fundamental antes de realizar el cierre. La posibilidad de valorar la reversibilidad de las presiones pulmonares mediante la oclusión transitoria con balón del defecto, unido a la realización de una prueba de vasodilatación con óxido nítrico inhalado, si fuera necesario, predice la respuesta precoz y a largo plazo de la vasculatu-

ra pulmonar al cierre del defecto. Esta estrategia ha permitido tratar de forma segura a pacientes que habían sido descartados para cierre quirúrgico por un alto riesgo perioperatorio relacionado con su hipertensión pulmonar, evitando también el riesgo añadido de la anestesia general con ventilación mecánica y de la circulación extracorpórea.

