

# Avances en Hipertensión Pulmonar

N.º 16 DICIEMBRE 2009

Estratificación pronóstica y objetivos del tratamiento en la hipertensión arterial pulmonar: ¿qué aportan las nuevas guías europeas?

*D. Nauffal*

Treprostinil subcutáneo en edad pediátrica

*M.J. del Cerro Marín*

## CASO CLÍNICO

Hipertensión pulmonar en cardiopatía congénita corregida

*M.C. Quero Jiménez,*

*I. Sánchez Pérez*

*y C. Abelleira Pardeiro*



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.

Depósito legal: B - 38.889 - 2003

DIRECCIÓN: DR. MIGUEL ÁNGEL GÓMEZ SÁNCHEZ

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

## Estratificación pronóstica y objetivos del tratamiento en la hipertensión arterial pulmonar: ¿qué aportan las nuevas guías europeas?

*D. Nauffal*

*Servicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia. España.*

### INTRODUCCIÓN

La Guía Europea para el Diagnóstico y el Tratamiento de la Hipertensión Pulmonar (GEDTHP) define la hipertensión arterial pulmonar (HAP) como la situación en que la presión arterial pulmonar media (PAPm) supera los 25 mmHg<sup>1</sup>. A diferencia de la definición anterior, se excluye ahora la aparición de una PAPm de 30 mmHg con el ejercicio. Se trata de una enfermedad con una baja prevalencia, estimada en torno a 15 casos por millón de habitantes en el registro francés<sup>2</sup>. La supervivencia de los pacientes con HAP no ha sido buena, 34% a los 5 años, antes de la aparición del tratamiento vasodilatador<sup>3</sup>.

La tabla 1 muestra los 4 estadios o clases funcionales de la enfermedad según la NYHA/WHO, clasificación que —como posteriormente se verá— tiene especial relevancia, tanto en el manejo como en el pronóstico de la HAP.

La reunión de expertos en Dana Point en el año 2008 ha modificado la clasificación etiológica de la HAP de Venecia 2003 así como el algoritmo de manejo de ésta, pudiendo verse la actualización de ambos en la tabla 2 y figura 1<sup>1,4</sup>. Sin embargo, en Dana Point no se han introducido cambios en la estrategia diagnóstica, siendo siempre recomendable la realización de un cateterismo derecho que permite, además de la medición de las presiones, la realización de la prueba vasodilatadora aguda. La GEDTHP ha basado el desarrollo de su protocolo en el consenso de Dana Point.

**TABLA 1.** Estadios o clases funcionales de la hipertensión pulmonar (NYHHA/WHO)

Clase I. Los pacientes no presentan limitación alguna en su actividad física y pueden llevar a cabo las actividades de la vida diaria sin presentar disnea, dolor torácico ni síncope
Clase II. Los pacientes presentan una ligera limitación de su actividad física, están asintomáticos en reposo, pero refieren disnea, dolor o síncope en las actividades de la vida diaria
Clase III. Tienen una marcada limitación en su actividad física y presentan disnea, dolor o síncope ante una moderada actividad de la vida diaria
Clase IV. No pueden llevar a cabo ninguna actividad física, presentan disnea en reposo y signos de insuficiencia cardíaca derecha y la mínima actividad física les produce malestar

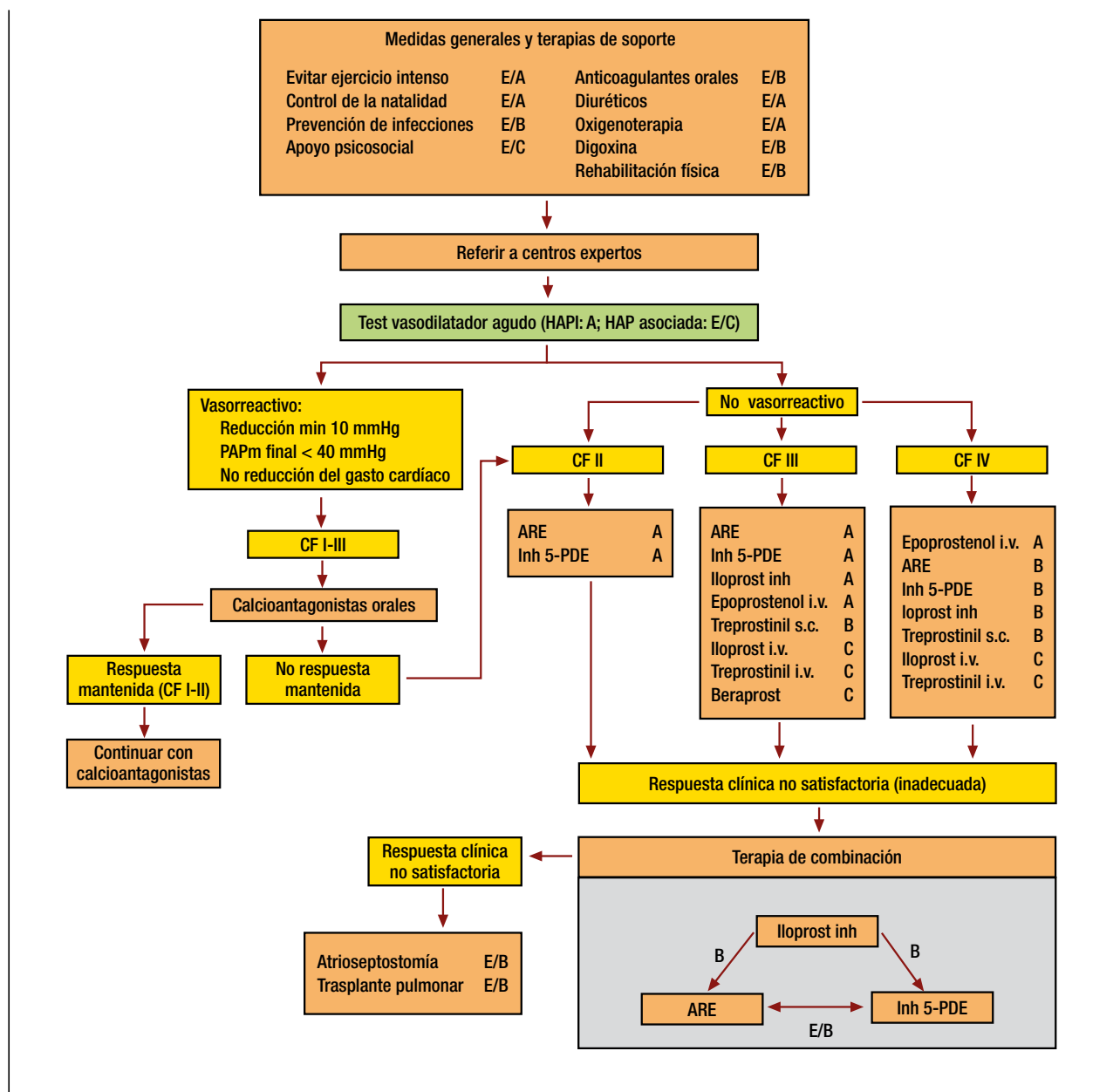
Hasta hace relativamente poco, la gravedad de la clínica y/o los hallazgos ecocardiográficos de los pacientes con HAP eran los únicos factores conocidos que se asociaban a una menor supervivencia. Así lo eran el inicio de la HAP con insuficiencia cardíaca o diagnosticarse cuando el paciente ya está en estadio funcional IV, la presencia de derrame pericárdico o un índice TAPSE < 1,8 cm en la ecocardiografía transtorácica<sup>5</sup>. Posteriormente, se ha introducido el test de marcha 6 min en el seguimiento de la enfermedad, dado que constituye una prueba de elevado valor pronóstico, tal como se ha comprobado en diversos estudios.

Dos hechos relevantes están cambiando el manejo y ayudando a evaluar la gravedad de los pacientes con HAP. Por una parte, los avances obtenidos en los últimos años en el conocimiento de los mecanismos de aparición de la enfermedad han dado lugar a la introducción de nuevas opciones terapéuticas. Entre ellas, merece especial mención la medicación vasodilatadora en sus diversas formas de administración y que se puede utilizar tanto en monoterapia como en asociación doble o triple.

Por otra parte, la búsqueda de marcadores biológicos que podrían ayudar a una mejor estratificación de la gravedad de la HAP ha puesto de manifiesto que el aumento del valor sérico del péptido natriurético (pro BNP) parece asociarse a una mayor mortalidad<sup>6</sup>. Recientemente, el valor pronóstico de otros marcadores como la PCR o la interleucina (IL)-6 e IL-8 se está evaluando, pero todavía no se

**TABLA 2.** Clasificación de la hipertensión pulmonar

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hipertensión arterial pulmonar             <ol style="list-style-type: none"> <li>1.1. Idiopática</li> <li>1.2. Hereditaria                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.2.1. BMPR2</li> <li>1.2.2. ALK1, endoglin</li> <li>1.2.3. Desconocida</li> </ol> </li> <li>1.3. Inducida por fármacos y toxinas</li> <li>1.4. Asociada con:                 <ol style="list-style-type: none"> <li>1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo</li> <li>1.4.2. Infección por VIH</li> <li>1.4.3. Hipertensión portal</li> <li>1.4.4. Cardiopatías congénitas</li> <li>1.4.5. Esquistosomiasis</li> <li>1.4.6. Anemia hemolítica crónica</li> </ol> </li> <li>1.5 Forma persistente del recién nacido</li> </ol> </li> <li>1'1 Enfermedad venooclusiva y hemangiomatosis capilar pulmonar</li> <li>2. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades del corazón izquierdo             <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1. Disfunción sistólica</li> <li>2.2. Disfunción diastólica</li> <li>2.3. Valvulopatías</li> </ol> </li> <li>3. Hipertensión pulmonar debida a enfermedades pulmonares y/o hipoxemia             <ol style="list-style-type: none"> <li>3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica</li> <li>3.2. Enfermedad intersticial pulmonar</li> <li>3.3. Enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo</li> <li>3.4. Trastornos asociados al sueño</li> <li>3.5. Hipoventilación alveolar</li> <li>3.6. Exposición crónica a grandes alturas</li> <li>3.7. Anomalías en el desarrollo</li> </ol> </li> <li>4. Enfermedad pulmonar tromboembólica crónica</li> <li>5. Hipertensión pulmonar de origen poco conocido             <ol style="list-style-type: none"> <li>5.1. Alteraciones hematológicas: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía</li> <li>5.2. Enfermedades sistémicas: sarcoidosis, histiocitosis, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis</li> <li>5.3. Trastornos metabólicos: tiroides, enfermedad por almacenamiento glucógeno, enfermedad de Gaucher</li> <li>5.4. Otras: mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis</li> </ol> </li> </ol>
---



**Figura 1.** Algoritmo de manejo de la hipertensión pulmonar. A, B, C: niveles de evidencia; ARE: antagonistas endotelina; CF: clase funcional; EA, EB, EC: opinión experto grados fuerte, intermedia y débil, respectivamente; Inh: inhalado; i.v.: intravenoso; PDE: inhibidores fosfodiesterasa 5; s.c.: subcutáneo.

dispone de resultados concluyentes en este sentido.

## OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

Antes de la aparición de los fármacos vasodilatadores, el tratamiento era sintomático y se fundamentaba en el de la insuficiencia respiratoria y cardíaca con el objetivo de obtener mejoría clínica de la enfermedad; es lo que

se conoce como estrategia clínica. La incorporación de los vasodilatadores al tratamiento de la HAP ha supuesto un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes con HAP, y a partir de ese momento se han ido estableciendo más objetivos, como el cambio de la clase funcional a una inferior, la disminución del número de hospitalizaciones por agudizaciones de la enfermedad y, asimismo, conseguir la mejoría de la calidad de vida rela-

cionada con la salud de los pacientes afectados.

Se recomienda iniciar la terapia vasodilatadora con un solo fármaco, pero ante la falta de respuesta a la monoterapia se pueden asociar 2 o más para cumplir los objetivos y obtener los beneficios deseados, es decir, conseguir la mejoría de los pacientes con HAP.

La pregunta que hay que plantearse a continuación es si el objetivo de tratamiento de la HAP debe ser el mismo

o es necesario que cambie, dado que cada vez se tienen más conocimientos acerca de esta enfermedad. La GEDTHP ha propuesto que el objetivo fundamental del tratamiento de la HAP sea la corrección de los parámetros considerados como pronósticos para optimizar las opciones terapéuticas<sup>1</sup>. Los elementos requeridos para ello son, en primer lugar, identificar los parámetros medibles necesarios y sus límites y, en segundo lugar, establecer los intervalos de evaluación de éstos<sup>1</sup>.

Estas recomendaciones de la GEDTHP, en cuanto a los objetivos a conseguir con el tratamiento vasodilatador, suponen un concepto más avanzado que el clásico de la estrategia clínica, sin olvidar en ningún momento que la meta principal es conseguir mejorar la supervivencia de los pacientes con HAP.

## ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA

Es habitual que se utilice la medición de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PsAP), bien por ecocardiografía bien por cateterismo, para el control evolutivo de esta enfermedad. Sin embargo, es conveniente señalar que este valor se correlaciona poco con los síntomas y por si solo no es suficiente para evaluar de forma correcta el pronóstico de la HAP. Por este motivo, la GEDTHP recomienda no usar únicamente la medida de la PsAP para tomar decisiones terapéuticas y ha establecido una serie de parámetros, tanto clínicos y funcionales como de muestras biológicas que, medidos de forma conjunta, permiten predecir la gravedad de los pacientes con HAP. Según estos hallazgos, que pueden verse en la tabla 3, el pronóstico de la enfermedad puede ser mejor o peor, y esto es la base del *estado de los enfermos con HAP* que la GEDTHP ha clasificado en 3 grandes grupos:

1. *Estado estable y satisfactorio*. Los pacientes de este grupo presentan

**TABLA 3.** Parámetros determinantes de la gravedad y pronóstico de la hipertensión pulmonar

Mejor pronóstico	Factores	Peor pronóstico
No	Signos de ICC	Sí
Lenta	Progresión síntomas	Rápida
No	Síncope	Sí
I, II	Clase funcional	III, IV
> 500 m	Test 6 minutos marcha	< 300 m
> 1,5 ml/kg/min	Consumo oxígeno pico	< 12 ml/kg/min
Normal o casi normal	Pro BNP plasmático	Muy elevado
TAPSE > 2 cm, no DP **	Ecocardiografía	TAPSE < 1,5 cm, DP
IC > 2,5 l/min/m <sup>2</sup> o RP < 8 mmHg +	Hemodinámica	IC < 2l/min/m <sup>2</sup> o RP > 15 mmHg

DP: derrame pericárdico; IC: índice cardíaco; ICC: insuficiencia cardíaca derecha; RP: resistencias pulmonares.

los hallazgos considerados como de mejor pronóstico en la tabla 3. Así, no tienen signos ni síntomas de insuficiencia cardíaca derecha, no presentan síncope, su clase funcional es I-II, pueden andar más de 500 m en el test de marcha 6 min, sus valores hemáticos de pro BNP son normales o casi normales, la ecocardiografía muestra un índice TAPSE > 2 cm y ausencia de derrame pericárdico, y el índice cardíaco supera los 2,5 l/min/m<sup>2</sup>.

2. *Estado estable pero insatisfactorio*. Los pacientes de este grupo, si bien clínicamente están estabilizados, se hallan en clase funcional II-III aunque pueden andar más de 300 m en el test de marcha, sus valores de pro BNP son elevados o el índice TAPSE en la ecocardiografía es < 1,8 cm.
3. *Estado inestable con deterioro de los pacientes*. Éstos cumplen todos los parámetros considerados de peor pronóstico: se encuentran ya en clase funcional IV, presentan signos de insuficiencia cardíaca, no pueden andar 300 m durante el test de marcha, el índice TAPSE es < 1,5 cm, tienen derrame pericárdico y el índice cardíaco no llega a 2 l/min/m<sup>2</sup>.

Según las clases de recomendación y niveles de evidencia, la GEDTHP propone un tratamiento basado en objetivos (1 C), el control de los pacientes de forma regular cada 3-6 meses (1 C) y la evaluación de la gravedad de los

enfermos por medio de los parámetros expuestos en la tabla 3 (1 C).

A modo de resumen, se puede concluir que la GEDTHP ha propuesto una visión más amplia en el manejo de la HAP, con el planteamiento de optimización terapéutica según objetivos y la evaluación pronóstica de los pacientes afectados con varios parámetros de forma regular y periódica.

## Bibliografía

- Galiè N, Hoeper MH, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barberá JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2009;30:2493-537.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, HabibG, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115:343-9.
- Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Rubin LJ, et al. Updated evidence based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:578-84.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Hosten-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Crit Care Med*. 2006;174:1034-41.
- Leuchte HH, Nounou M, Tuerpe JC, Hartman B, Baumgartner RA, Vogeser M, et al. N terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007;131:402-50.

# Treprostinil subcutáneo en edad pediátrica

M.J. del Cerro Marín

Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica. Servicio de Cardiología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

El tratamiento con epoprostenol intravenoso (i.v.) ha demostrado prolongar la supervivencia y mejorar la hemodinámica y calidad de vida de los pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar idiopática<sup>1</sup>, y se ha empleado también para otras formas de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en grado funcional III o IV<sup>2</sup>. Sin embargo, el uso crónico de catéteres i.v. comporta riesgos y efectos adversos, especialmente graves en la edad pediátrica: riesgo de sepsis (a veces, mortal)<sup>3</sup>, episodios cardiovasculares graves por interrupción brusca de la perfusión (la vida media del epoprostenol es de sólo 1-2 min), fenómenos tromboembólicos (necesidad de anticoagulación oral), trombosis y pérdida de accesos venosos centrales, etc., que impactan de forma negativa en la calidad de vida de los niños y sus familias.

Los problemas derivados del empleo crónico de catéteres llevaron a la búsqueda de análogos estables de la prostaciclina, que pudieran administrarse por otras vías. El treprostinil sódico (Remodulin<sup>®</sup>) (fig. 1) es una sal sódica estéril formulada para su administración subcutánea (s.c.), i.v. o inhalatoria, y que comparte las acciones farmacológicas y los efectos hemodinámicos del epoprostenol<sup>4</sup>, y ha sido aprobado por la EMEA en 2006 para su utilización s.c. o i.v. en adultos con HAP en clase funcional II, III o IV. Su empleo en población pediátrica se realiza bajo uso compasivo.

Remodulin<sup>®</sup> se absorbe completamente y con relativa rapidez después de la perfusión s.c., con una biodisponibi-

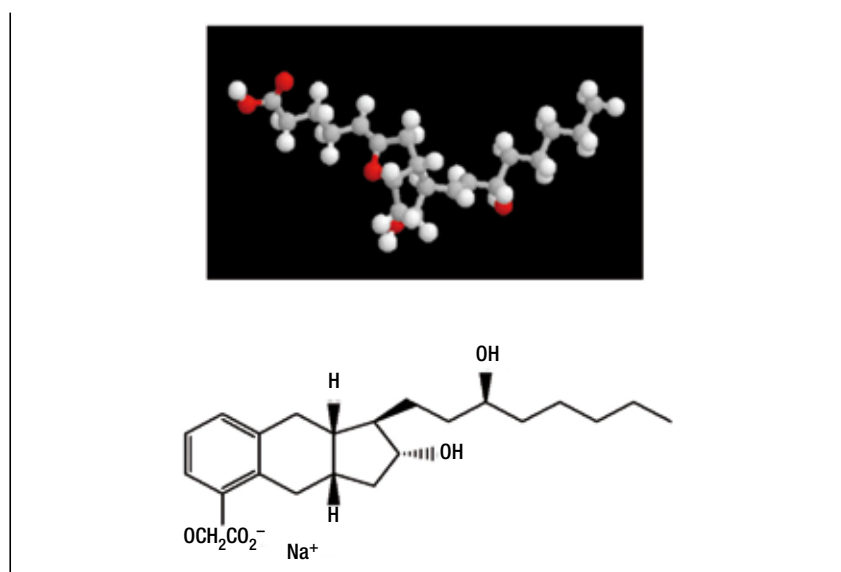


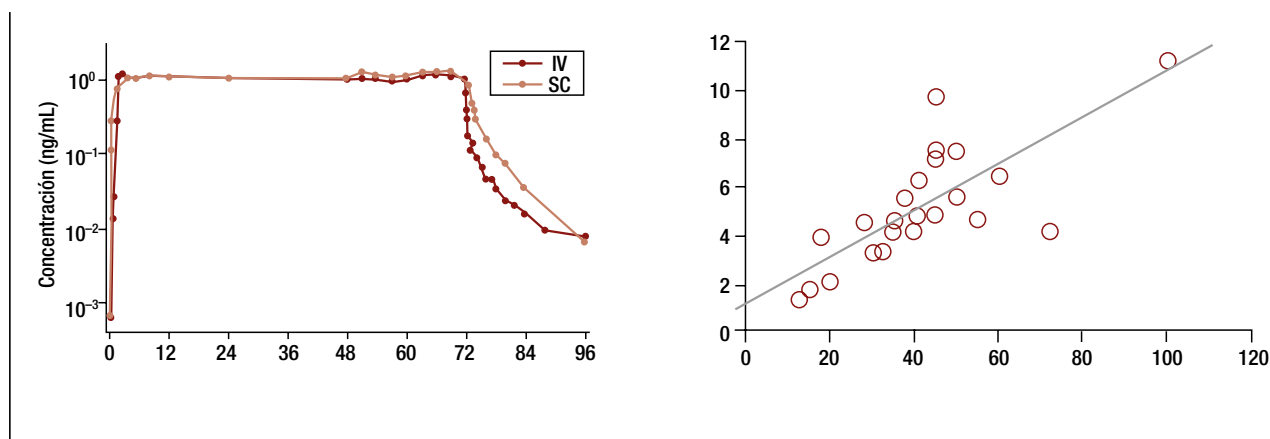
Figura 1. Estructura molecular del treprostinil.

lidad de aproximadamente el 100%. La farmacocinética de la administración s.c. de treprostinil respecto a la administración i.v. fue estudiada en el trabajo de Laliberte et al<sup>5</sup>, que demostraba curvas superponibles (fig. 2 izda.). La vida media de eliminación es de 4,4 h para treprostinil i.v. y 4,6 h para treprostinil s.c.; en aproximadamente 10 h se llega al estado de equilibrio, y su farmacocinética en perfusión s.c. continua es lineal, como se demostró en el trabajo de Skoro-Sajer et al<sup>6</sup> (fig. 2 dcha.), y puede describirse como un modelo bicompartimental. La molécula se une a proteínas plasmáticas en un 91%. Además, el fármaco es estable a temperatura ambiente, tanto en agua estéril como en suero salino al 0,9%, características idóneas para su utilización por vía parenteral.

Remodulin<sup>®</sup> se metaboliza principalmente en el hígado, y aproximadamente un 79% de la dosis administrada se excreta en la orina como fármaco inalterado (4%) y como metabolitos identificados (64%), y un 13% de la dosis se excreta en las heces; en caso de insuficiencia hepática o renal, puede ser necesario ajuste de dosis.

Otro aspecto importante de treprostinil en cuanto a su uso en niños o adolescentes es que no presenta toxicidad sobre las células reproductoras ni efectos mutagénicos.

La eficacia y seguridad del treprostinil subcutáneo fue testada en un estudio<sup>7</sup> multicéntrico, controlado, con 470 pacientes adultos con HAP idiopática, asociada a cardiopatía congénita y a conectivopatías, en el que se demostró mejoría hemodinámica y en



**Figura 2.** Izquierda: farmacocinética del treprostinil administrado por vía intravenosa y sucutánea, con curvas prácticamente superponibles. Derecha: correlación entre la dosis de treprostinil (ng/kg/min) administrada por vía subcutánea y los valores en sangre (ng/ml).

la clase funcional a las 12 semanas del tratamiento. El 85% de los pacientes presentó dolor en el sitio de perfusión, lo que motivó la suspensión del tratamiento en el 8%. Los efectos del tratamiento a más largo plazo fueron analizados en los estudios multicéntricos de Lang et al<sup>8</sup> y Barst et al<sup>9</sup>; en este último, en 840 pacientes se mostró la seguridad del fármaco a largo plazo, así como de su uso combinado con bosentan o sildenafil. El 23% de los pacientes suspendió el tratamiento por los efectos adversos locales (dolor, induración en el sitio de perfusión), que no se relacionaron con la dosis administrada; la mayoría de los pacientes que suspendieron el tratamiento lo hizo durante el primer año. Es de destacar que en este estudio participaron 32 pacientes pediátricos, entre 5 y 16 años, sin que se reportaran diferencias en cuanto a eficacia o tolerancia respecto al grupo de adultos. Las dosis más frecuentemente utilizadas oscilan entre 20-42 ng/kg/min, aunque se ha reportado uso de dosis más elevadas. En el trabajo de Ivy<sup>10</sup> se reportaba la transición de epoprostenol i.v. a treprostinil i.v. en 13 pacientes pediátricos, que mostraron mejor tolerancia de los efectos secundarios derivados del tratamiento con prostanoides (cefalea, dolor mandibular, diarrea, etc.) con el treprostinil respecto al epoprostenol.

La experiencia con treprostinil subcutáneo en niños ha sido recientemente reportada en el congreso de la ESC (Viena, 2009) por Levy et al<sup>11</sup>, mostrando mejoría clínica y en el test de los 6 min, con buena tolerancia al tratamiento, en 5 niños de entre 1,5 y 9 años subsidiarios de tratamiento con prostaglandinas por vía parenteral.

En la experiencia de la Unidad de Hipertensión Pulmonar Pediátrica del Hospital Infantil La Paz de Madrid, 2 pacientes pediátricos, ambos con HAP severa (suprasistémica) en clase funcional III-IV han recibido tratamiento con treprostinil s.c., y ambos han mostrado mejoría significativa que les ha evitado la inserción de un catéter central. En ambos se utilizó la cara posterior del brazo (pliegue tricipital) (fig. 3) para la perfusión, y los viales de 1,0 mg/ml. En el paciente de 7 meses, con sólo 4 kg de peso, se diluyó un 50% el fármaco con suero fisiológico para que los incrementos en la dosis pudieran ser lentos (la bomba permite incrementos de dosis de 0,002 ml/h); al emplear esta dilución, es aconsejable cambiar la jeringa de perfusión (con capacidad de 3 ml) cada 48 h en lugar de cada 3 días. En este paciente de tan bajo peso, los viales son fraccionados por el Servicio de Farmacia del Hospital (en condiciones de esterilidad) para el mejor aprove-

chamiento de su contenido. Los sistemas empleados para la perfusión han sido alargaderas de 60 cm QuickK set de Medtronic, con cánula de 6 o 9 mm de longitud, según el peso del niño. El paciente inicia el tratamiento hospitalizado, con dosis inicial de 2 ng/kg/min, con incrementos diarios, hasta dosis al alta de 12-15 ng/kg/min, que se aumenta posteriormente de forma ambulatoria según clínica y efectos adversos. Durante el ingreso, los padres son entrenados para el cuidado ambulatorio de la bomba, el recambio de las jeringas, y los cambios en el punto de perfusión, alternándose ambos brazos. La bomba empleada es la bomba de perfusión ambulatoria CADD-MS modelo 7400 (Smiths Medical) (fig. 3). Hasta la fecha, sólo uno de ellos ha presentado dolor leve en el punto de perfusión durante los 2 primeros días tras el cambio de lugar de la cánula y que cede con paracetamol oral. Uno de los pacientes presentó un episodio de celulitis próximo al punto de perfusión, que se resolvió con antibioticoterapia oral.

En conclusión, y aunque la experiencia publicada acerca del uso s.c. de treprostinil en niños es muy escasa, parece ser eficaz y bien tolerado, y podría ser una alternativa prometedora al tratamiento i.v., evitando las complicaciones de la vía central.



**Figura 3.** Bomba de perfusión CADD y cánula subcutánea.

## Bibliografía

1. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation*. 1999;99:1197-208.
2. Haworth SG, Hislop A. Pulmonary treatment and survival in children with pulmonary arterial hypertension: the UK Pulmonary Hypertension Service for Children 2001-2006. *Heart*. 2009;95:312-7.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bloodstream infections among patients treated with intravenous epoprostenol or intravenous treprostinil for pulmonary arterial hypertension—seven sites, United States, 2003–2006. *MMWR*. 2007;56:170-2.
4. Gaine SP, Oudiz R, Rich S, Barst R, Roscigno R. Acute hemodynamic effects of 15AU81, a stable prostacyclin analogue, in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med*. 1998;157:A595.
5. Laliberte K, Arneson C, Jeffs R, et al. Pharmacokinetics and steady-state bioequivalence of treprostinil sodium (remodulin) administered by the intravenous and subcutaneous route to normal volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2004;44:209-14.
6. Skoro-Sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, Harja E, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *J Thromb Haemost*. 2007;5:483-9.
7. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:800-4.
8. Lang I, Gómez-Sánchez M, Kneussl M, Naeije R, Escribano P, Skoro-Sajer N, et al. Efficacy of long-term subcutaneous treprostinil sodium therapy in pulmonary hypertension. *Chest*. 2006;129:1636-43.
9. Barst RJ, Galie N, Naeije R, et al. Long-term outcome in pulmonary arterial hypertension patients treated with treprostinil. *Eur Respir J*. 2006;28:1195-203.
11. Levy M, Bajolle F, Cohen S, Bonnet D. Subcutaneous treprostinil: a new therapeutic approach for idiopathic paediatric pulmonary hypertension. *ESC Congress, Viena* 2009.

**CASO CLÍNICO**

# Hipertensión pulmonar en cardiopatía congénita corregida

M.C. QUERO JIMÉNEZ, I. SÁNCHEZ PÉREZ Y C. ABELLEIRA PARDEIRO  
Unidad de Cardiopatías Congénitas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. España.

## INTRODUCCIÓN

Los defectos cardíacos congénitos suponen el 8 por 1.000 de todos los recién nacidos vivos. Se cree que aproximadamente un 10% de estos pacientes presenta hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la edad adulta<sup>1</sup>.

En las últimas décadas ha disminuido de forma significativa la aparición de esta complicación debido, fundamentalmente, a una mayor tendencia a la corrección precoz del defecto, encaminada en parte a evitar esta fatal evolución y esperamos que en un futuro próximo, gracias a los avances en el campo de la cardiología y cirugía cardíaca pediátrica, podamos hacer un diagnóstico y tratamiento ya desde la vida fetal que impida o disminuya el desarrollo de esta enfermedad. No obstante, hay un subgrupo que, a pesar de un tratamiento quirúrgico precoz del defecto cardíaco, inevitablemente desarrolla HAP con un comportamiento más agresivo que en el caso de la asociada a cortocircuitos, similar al de la hipertensión pulmonar idiopática.

## CASO CLÍNICO

Se presenta un caso de una paciente diagnosticada en las primeras horas de vida de transposición de grandes arterias (TGA) con septo íntegro y ductus arterioso persistente mantenido con prostaglandinas, a la que se realizó atrioseptostomía en el primer

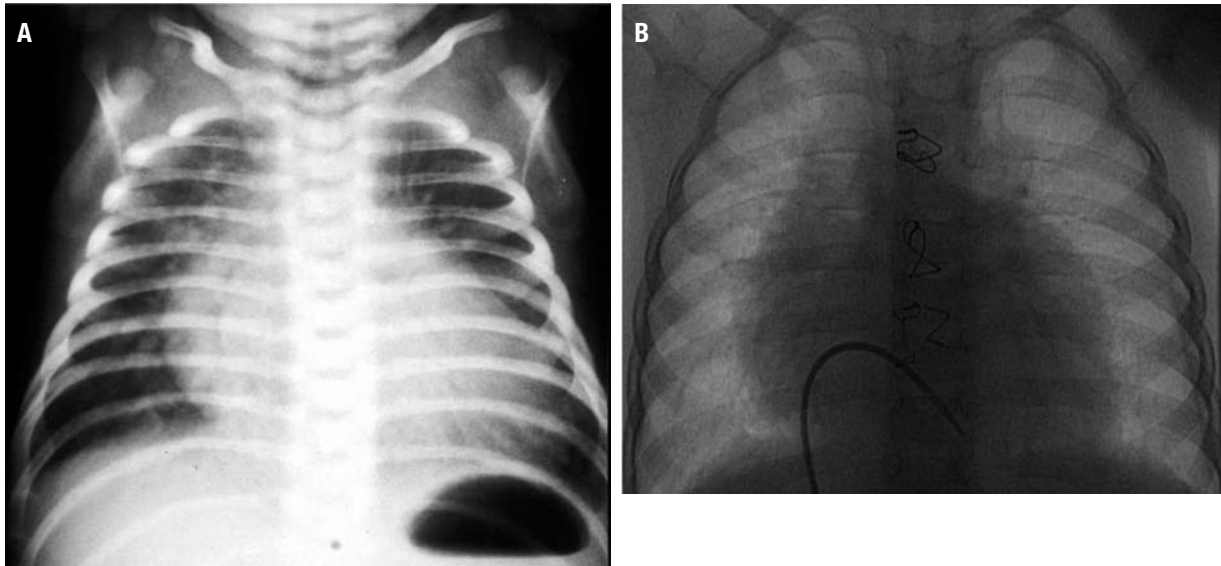
**TABLA 1.** Primer cateterismo, 3 de julio de 2002 (35 días poscorrección quirúrgica)

Cámara	Presión basal	Saturación basal O <sub>2</sub>	Saturación O <sub>2</sub> post-NO	Presión post-NO
AD	6/2 (4)	65		
VD	56/0 (9)			56/0 (10)
TP	44/11 (29)	67		
APD	39/21 (28)			
API	44/6 (17)			
PCPd	10/5 (6)			
PCPi	13/11 (12)			
VI	77/2 (12)			
AO	69/27 (43)	95		
<b>Cálculo</b>				
QP/QS	1			
RS	9,1			
RPT	6,8			
RPA	5,4			
RPT/RS	0,74			
RPA/RS	0,59			

día de vida; no presentaba otras anomalías cardíacas asociadas. Corregida quirúrgicamente en la primera semana de vida mediante técnica de Jatene, cerrándose la comunicación interauricular y ductus.

En el postoperatorio hubo mediasinitis y parálisis frénica que hubo que plicar, lo que prolongó la estancia hospitalaria; en este contexto se realizó cateterismo cardíaco que demostró una presión pulmonar al 70% de la sistémica con estenosis supraválvular leve (tabla 1).

En las revisiones periódicas realizadas persistían datos radiológicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos compatibles con hipertensión pulmonar, sin datos clínicos de insuficiencia cardíaca derecha, por lo que se indica realizar cateterismo cardíaco. A los 30 meses, 1 semana antes de ingresar para dicho estudio, la paciente presentó un deterioro clínico súbito significativo con disnea de reposo (clase funcional IV), cianosis y edema generalizado, por lo que se nos derivó de forma urgente. El examen físico mostró mal estado



**Figura 1.** A) Radiografía a los 2 días de vida: cardiomegalia y plétora pulmonar. B) 3 años: escopia que muestra dilatación de cavidades derechas e isquemia vascular pulmonar periférica.

general, mal profundada, subcianosis generalizada, edemas en extremidades inferiores, además de soplo sistodistólico pulmonar con P2 reforzado y hepatomegalia. En la radiografía de tórax se observó cardiomegalia a expensas de cavidades derechas e isquemia vascular pulmonar periférica (fig. 1A y B). La ecografía aportó presión sistólica VD, por insuficiencia tricúspide, de 95 mmHg e insuficiencia cardíaca derecha (fig. 2); se realizó cateterismo cardíaco que confirmó HAP severa con presión media pulmonar de 43 mmhg (superior a la sistémica) y resistencias pulmonares arteriolares de 21 UW. Gran dilatación de cavidades derechas y árbol pulmonar prehililar, y test de vasorreactividad aguda con oxígeno al 100% y óxido nítrico negativo (tabla 2).

Se instauró tratamiento para la insuficiencia cardíaca derecha además de anticoagulación y vasodilatación pulmonar con bosentan, con lo que mejoró clínicamente y se controló la insuficiencia cardíaca derecha. A pesar de ello, 2 meses después, la paciente presentó episodio sincopal, por lo



**Figura 2.** Ecocardiograma CIA con cortocircuito bidireccional.

que se planteó nuevo cateterismo y atrioseptostomía, falleciendo durante el procedimiento (tabla 3).

La TGA es una forma común de cardiopatía congénita y supone una incidencia de 19,3 a 33,8 por 100.000 nacidos vivos, y presenta una incidencia del 7 al 8% de las cardiopatías congénitas<sup>2</sup>.

A pesar de la mejoría que la corrección quirúrgica de la enfermedad ha supuesto para el pronóstico de este tipo de cardiopatía, sigue habiendo un grupo de pacientes en que la hipoxemia durante las primeras horas de vida desarrolla inevitablemente remodelado vascular pulmonar de una evolución agresiva y rápida.

**TABLA 2.** Segundo cateterismo, 20 de enero de 2005 (32 meses)

Cámara	Medicaciones					
	Pr. basales con FiO2 50%	SaO2 basales con FiO2 50%	Pr. FiO2 100% intubada	SaO2 con FiO2 100% intubada	Pr. post-NO 40 ppm	SaO2 post-NO 40 ppm
VCS		68,4		15,7		40,1
VCI		47,5		13,4		23,2
AD	26/10 (17)				32/11/25	
VD	90/0-23					
TP					86/35 (52)	
APD			67/26 (43)	34,5		25,8
PCPd			10/7 (8)			
API						
VI	83/0-8		61/0-8			
AO	83/41 (51)	95,5	55/30 (38)	96,6	80/41 (54)	98,7

Relación PS AP/PS AO pre y post-NO.  
Basal PSAP/PSA: 1,2; post-NO PSAP/PSAO: 1,07.

Cálculos efectuados asumiendo saturaciones y presiones, por lo tanto, poco exactos y sólo orientativos

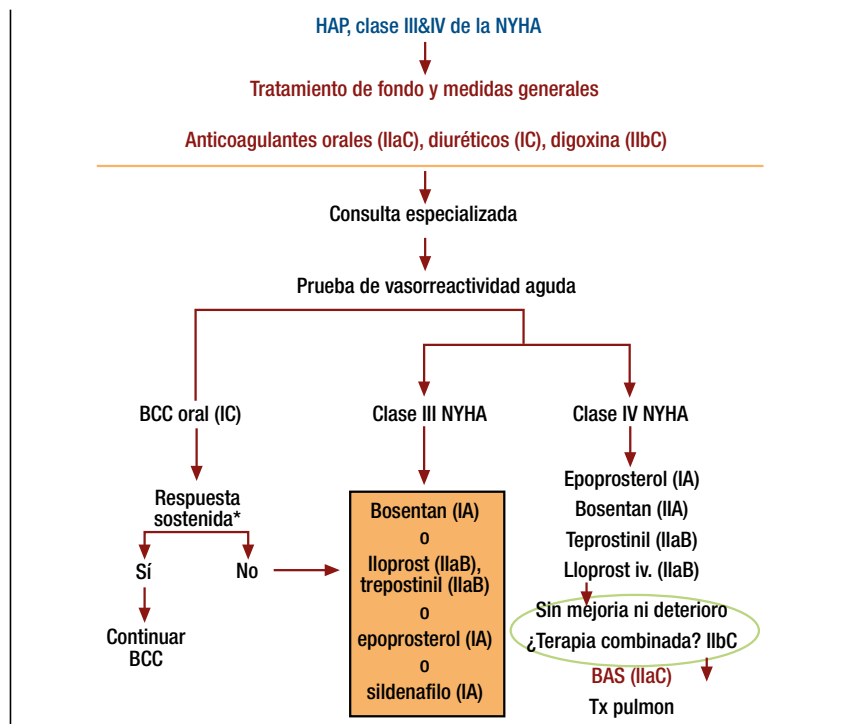
Cálculos	Previo a NO	Post-NO
QP/QS	1	1
RS	12,7	19,6
RPT	25,9	35,1
RPA	21,1	29,7
RPT/RS	2,05	1,79
RPA/RS	1,67	1,52

**TABLA 3.** Segundo cateterismo, 20 de enero de 2005 (32 meses)

Cámaras	Presiones	Saturaciones
VCS		36%
VCI		40%
AD	33/19 (25)	
VD	92/10 (33)	
TP	93/38 (57)	38%
AO	77/ 48 (52)	

### Bibliografía

- Brickner ME, Hillis LD, Lange RA. Congenital heart disease in adults: first of two parts. N Engl J Med. 2000;342:256-63.
- Gutgesell HP, Garzón A, McNamara DG. Prognosis for the new-born with transposition of the great arteries. Am J Cardiol. 1997;44:96.



**Figura 3.** Algoritmo de tratamiento.



Este número se ha publicado con ayuda de una beca  
sin restricciones de Ferrer