

# SÍNDROME DE EISEMENGUER Y TRATAMIENTO MÉDICO DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR EN PEDIATRÍA

**Dr. F. Gutiérrez-Larraya, Dr. A. Mendoza**  
**Instituto Pediátrico del Corazón.**  
**Hospital Universitario 12 De Octubre. Madrid**

## INTRODUCCION

La hipertensión pulmonar es una enfermedad poco frecuente; la incidencia de las formas primarias se estima en uno o dos casos nuevos por año y millón de personas; es más frecuente en el sexo femenino, tanto en adultos (1.7/1) como en niños (1.8/1). El curso natural se asocia a un mal pronóstico a corto, medio y largo plazo; la supervivencia media en la edad pediátrica estaba por debajo del año; en adultos con hipertensión pulmonar primaria, no sometidos a trasplante pulmonar o cardiopulmonar, la supervivencia a 1, 3 y 5 años era de 68-77, 40-56 y 22-38%. Sin embargo, los recientes avances en genética, biología celular y la aparición de nuevos tratamientos han cambiado la perspectiva y se ha conseguido alargar y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Por otro lado, desgraciadamente, suele pasar desapercibida en sus estadios precoces y los enfermos son referidos en situación bastante avanzada. Hoy se debe adoptar una actitud más positiva y agresiva en la edad pediátrica: los cambios favorables y sostenidos que se ven en pacientes tratados con prostaciclina indican que es posible frenar, y quizás revertir, el proceso patológico, especialmente en los niños, ya que la vascularización todavía se está completando y desarrollando.

## DEFINICION, PATOLOGIA Y CLASIFICACION

Se define como una elevación persistente de la presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo, o > 30 mmHg con ejercicio.

Las lesiones muestran una proliferación celular que afecta a la íntima, con una llamativa hipertrofia de la media y adventicia de arterias pequeñas y arteriolas pulmonares; a menudo están presentes lesiones plexiformes que son proliferaciones de células endoteliales, musculares lisas y miofibroblastos, con formación de microvasos; puede coexistir trombosis in situ, afectando típicamente a venas y/o arterias pequeñas. Este cuadro se conoce como enfermedad vascular pulmonar proliferativa y es la presente tanto en la Hipertensión Pulmonar Primaria (HPP) como otras condiciones con hipertensión pulmonar precapilar: cortocircuitos en lesiones congénitas, enfermedades del colágeno, hipertensión portal e infección HIV. El hecho de que compartan los rasgos patológicos es lo que ha llevado a categorizar todas estas condiciones en un solo grupo de enfermedades, definido de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (a partir de la reunión internacional de Evian, Francia, 1998) como Hipertensión Arterial Pulmonar

(tabla I); todos estos pacientes comparten el mismo cuadro clínico y son tratados médicamente de la misma forma. Las otras categorías son la hipertensión venosa pulmonar, que incluye todas aquellas condiciones caracterizadas hemodinámicamente por hipertensión pulmonar postcapilar y que suelen estar causadas por afectación cardíaca del lado izquierdo. La tercera categoría corresponde a aquellas situaciones en las que la hipertensión pulmonar se asocia a alteraciones del sistema respiratorio y/o hipoxemia. La cuarta categoría es secundaria a enfermedad trombotica y/o embólica crónica que causan obstrucción mecánica en las arterias pulmonares principales, lobares y segmentarias. El último grupo es de enfermedades que afectan directamente la vasculatura pulmonar, y comprende enfermedades inflamatorias como la sarcoidosis y la esquistosomiasis y la hemangiomatosis capilar pulmonar (una enfermedad muy poco frecuente). Es decir, aunque la patogénesis sea distinta las lesiones histológicas son las mismas y por ello se agrupan en el mismo epígrafe y se van a tratar de igual manera.

Curiosamente, el término de “hipertensión pulmonar secundaria”, muy utilizado en el pasado, no se utiliza ya y se recomienda que se abandone, ya que las relaciones fisiopatológicas no han sido probadas con suficiente nivel de evidencia.

En los recién nacidos la anatomía patológica sugiere un fallo de la apertura de la vascularización neonatal y una reducción en el número de arterias. En niños más mayores existe hiperplasia de la íntima con cambios oclusivos en las arteriolas. En los adultos con hipertensión pulmonar primaria se encuentran lesiones plexiformes; en cambio los niños con formas primarias tienen mayor hipertrofia de la media y menos fibrosis y lesiones plexiformes. En el clásico estudio de Wagenvoort y Wagenvoort la hipertrofia de la media era severa en los

menores de 15 años, siendo realmente el único cambio en los lactantes. Con la edad aparecen fibrosis de la íntima y lesiones plexiformes. Es posible que estos hallazgos guarden relación con el hecho de que los niños, en general, tengan un lecho vascular pulmonar más reactivo. Basados en estos hechos, en los años ochenta e inicio de los noventa se pensaba que el mecanismo fundamental para el desarrollo de hipertensión era la vasoconstricción pulmonar. Hoy sabemos que puede ser el resultado de múltiples mecanismos que pueden involucrar a la matriz celular, al músculo liso, a factores relacionados con la tensión del vaso, al propio endotelio y sustancias liberadas por él y a factores plaquetarios. Se han identificado anomalías estructurales y funcionales: desbalance entre mediadores vasodilatadores/antiproliferativos y vasoconstrictores/mitógenos, déficits en los canales de potasio de las fibras musculares lisas vasculares pulmonares, incremento de la síntesis de mediadores inflamatorios que causan vasoconstricción e incremento del crecimiento celular. El endotelio vascular es una fuente importante de mediadores localmente activos, que contribuyen al control del tono vasomotor y al remodelado estructural: el aumento de tromboxano (vasoconstrictor, mitógeno), la disminución de prostaciclina (vasodilatador, antiproliferativo), el incremento de endotelina (vasoconstrictora, mitógena) y la disminución de óxido nítrico (vasodilatador, antiproliferativo) son fundamentales en la fisiopatología. La lesión endotelial, acoplada a la liberación local de sustancias vasoactivas producen un estado procoagulante que aumenta la obstrucción.

Los procesos moleculares afectados incluyen cambios fenotípicos endoteliales y de fibra muscular lisa como respuesta a factores ambientales y genéticos. Estos cambios afectan a los transportadores transmembrana, a los canales iónicos, a los factores de transcripción, a los

moduladores de la apoptosis, a las kinasas, a factores de interacción célula-célula: intergrinas, transductores mecánicos, quemokinas...

Desde el punto de vista hemodinámico pueden deberse a un incremento del flujo (hipercinéticas) o de las resistencias y debe tenerse en cuenta si las mediciones se hacen en reposo o durante el ejercicio ya que, sobre todo, los niños, muestran una gran reactividad de la vascularización pulmonar con el ejercicio (combinada con la vasodilatación sistémica).

### **HIPERTENSION PULMONAR PRIMARIA (HPP)**

La incidencia es de 1-2 casos nuevos por millón de habitantes y año. La forma familiar representa el 6% de todas las HPP; se trata de una enfermedad autonómica dominante, con penetrancia variable, localizada en el cromosoma 2q33 (locus *PPH1*); las mutaciones producen una pérdida de función de la vía del factor transformador del crecimiento beta (TGF-beta); esta vía influye en muchos procesos como el crecimiento, movilidad, angiogénesis, inmunosupresión, apoptosis...; se han encontrado mutaciones en este gen en más del 20% de los cánceres colorrectales, apuntando a la posibilidad, ya sugerida en el pasado, de relación entre la HPP y tumorigénesis. La mutación está presente en el 55% de los familiares de afectos de HPP y en el 26% de los casos esporádicos. La reducida penetrancia sugiere que se precisan desencadenantes adicionales, para el desarrollo de la enfermedad.

Como se ha comentado más arriba, en las necropsias, la mayoría de los adultos tienen una enfermedad obstructiva vascular, con lesiones plexiformes, mientras que habitualmente en los más jóvenes, los cambios celulares suelen estar restringidos a una hipertrofia severa de la media arterial con proliferación de

la íntima, lesiones que con mayor probabilidad son reversibles..

### **HIPERTENSION PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO (HPPP)**

De origen multifactorial, se trata de un fallo en la adaptación de la circulación pulmonar a la vida extrauterina. La hipertensión pulmonar del recién nacido es casi siempre transitoria, la mayoría de los niños se recuperan completamente no requiriendo tratamiento crónico o fallecen en el período neonatal; algunos de estos pacientes parecen tener una predisposición genética para hiperreaccionar a desencadenantes vasoconstrictores pulmonares como la hipoxia alveolar. Algunos niños que aparentemente se han recuperado muestran posteriormente hipertrofia persistente de la media arterial.

Con frecuencia se asocia a cardiopatías congénitas, a enfermedades pulmonares hipóxicas adquiridas (aspiración meconial, neumonía, sepsis) y a hipoplasia pulmonar, pero en muchas otras ocasiones no existe evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa y se desconoce el desencadenante. Independientemente de la causa, durante los primeros días de vida la estructura de la pared arterial intrapulmonar es similar a la que se encuentra en la vida fetal y está deteriorado el remodelado neonatal; los estudios funcionales demuestran una alteración en la vía del NO, en ocasiones una deficiencia de L-arginina (sustrato para el NO), y elevadas concentraciones de endotelina circulante (vasoconstrictor); se encuentran aumentados los receptores vasoconstrictores (ET-A) y reducidos los vasodilatadores (ET-B). La filosofía para administrar NO e inhibidores de la fosfodiesterasa se basan en la falta absoluta o relativa de esta sustancia endógena y se están investigando nuevas estrategias farmacológicas dirigidas a antagonizar la vasoconstricción

y modificar el remodelado citoesquelético de las fibras musculares lisas.

La relación entre HPPP e HTP primaria no está del todo clara, pero existen pacientes diagnosticados en los primeros años en los que la historia clínica sugiere que tenían hipertensión pulmonar desde el nacimiento.

### **HIPERTENSION PULMONAR EN LAS CARDIOPATIAS CONGENITAS**

La incidencia de cardiopatías congénitas es del 1% (en los recién nacidos vivos a término): aproximadamente el 11% de los pacientes con cortocircuito intracardíaco izquierda a derecha, sin corrección, desarrollan el síndrome de Eisenmenger: comunicaciones interventriculares, los defectos del septo atrioventricular, ductus arterioso permeable, comunicación interauricular, transposición de grandes vasos y conexiones aortopulmonares creadas quirúrgicamente.

Existe evidencia de que en ciertas cardiopatías la vascularización pulmonar ya es anormal desde la época intrauterina; algunos niños parecen estar genéticamente predispuestos a desarrollar una forma acelerada de la enfermedad: se han descrito, incluso en la lactancia, lesión y disfunción endotelial, hiperplasia de fibras musculares lisas, hipertrofia... Las unidades arteriales respiratorias, aproximadamente la mitad de las cuales están presentes al nacimiento, están reducidas en tamaño y número.

En muchos niños la difícil decisión de si el paciente era operable o no, se basaba en criterios anatómicos de los hallazgos microscópicos de las biopsias pulmonares. Actualmente se basa en la determinación de la reactividad vascular, ya que los test con óxido nítrico inhalado y epoprostenol endovenoso han mostrado ser extremadamente útiles. De todas formas dado el efecto antiproliferativo del tratamiento con prostaciclina mu-

chos enfermos, que no han mostrado reactividad en el test agudo, pueden mejorar a medio y largo plazo con este fármaco, lo que, al menos en ciertos casos, se cuestiona la utilidad de estos tests, especialmente en niños.

### **HIPERTENSION PULMONAR E HIPERTENSION PORTAL**

Los hallazgos patológicos son idénticos, posiblemente desencadenados por la vasoconstricción secundaria a que el hígado no ha podido degradar mediadores vasoconstrictores circulantes. La hipertensión pulmonar no es, habitualmente, una contraindicación para el trasplante hepático.

### **SINDROME DE EISENMENGER**

En pacientes con cortocircuito intracardíaco, inicialmente el paso de sangre se hace desde la circulación sistémica a la pulmonar, pero, si el defecto es grande y el cortocircuito se mantiene se producen cambios morfológicos progresivos en la microvascularización que llegan a anular e incluso a invertir el cortocircuito, condición conocida como síndrome de Eisenmenger.

La posibilidad de desarrollarlo depende del tamaño y la localización del defecto; así, en los pacientes con comunicación interventricular, el 3% de los que tienen una lesión pequeño o moderada ( $< 0 = 1.5$  cm) y aproximadamente el 50% de las grandes ( $> 1.5$  cm) lo van a desarrollar.

El pronóstico de los pacientes con síndrome de Eisenmenger es mejor que el de la hipertensión pulmonar primaria: su supervivencia a los 10 años es del 80%, del 77% a los 15 años y del 42% a los 25 años. La mayoría de los pacientes sobreviven 20-30 años y no suelen ser atendidos por pediatras; por otro lado requieren gran atención médica por el deterioro de su calidad de vida tanto por su mala clase funcional como por la in-

cidencia de complicaciones: presentan síntomas de bajo gasto sistémico (disnea de esfuerzo, fatiga, síncope), anomalías neurológicas por la policitemia e hiperviscosidad (cefalea, mareo, alteraciones visuales) y por frecuentes accidentes cerebrovasculares (por la hiperviscosidad, embolismo paradójico, abscesos cerebrales), síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (edemas, hepatomegalia) con arritmias (muerte súbita), hemoptisis (por infarto pulmonar, rotura de una arteria pulmonar o de una arteriola), diátesis hemorrágica (epistaxis, sangrado gingival), padecen gota, colelitiasis, osteoartropatía, insuficiencia renal; el embarazo y las cirugías no cardíacas se asocian a una elevada mortalidad.

Histológicamente la lesión asociada es la vasculopatía plexiforme. Las lesiones plexiformes contienen un factor endotelial de crecimiento vascular (VEGF), cuyo gen se encuentra localizado muy próximo al TGF-beta y que induce la relajación endotelio-dependiente asegurando la perfusión del lecho capilar, pero, se trata también de un potente factor angiogénico.

Por todo ello hoy día, dado el nuevo desarrollo de los fármacos vasodilatadores con acción antiproliferativa, se están tratando estos pacientes. Está indicado el ensayo terapéutico incluso en situaciones en las que la hipertensión no ha llegado a invertir el cortocircuito, aunque el niño esté “aparentemente” asintomático.

## OTRAS ENFERMEDADES

Aunque en adultos ha sido descrita asociada a lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo o síndrome antifosfolípídico, la esclerodermia es la conectivopatía que con más frecuencia se asocia (aislada o asociada a fibrosis pulmonar), especialmente cuando los anticuerpos anticentrómero son positivos. Estos pacientes deben ser

evaluados anualmente mediante ecocardiograma aunque no tengan ningún síntoma; el resto de enfermedades se evalúan sólo si tienen síntomas/signos sugerentes de hipertensión pulmonar. La tolerancia al tratamiento con antagonistas del calcio es menor porque deterioran la motilidad esofágica y pueden precipitar reflujo y sangrado digestivo. La conectivopatía también es un problema a la hora de enfrentarse al trasplante pulmonar.

La forma de presentación de la enfermedad veno-oclusiva y de la hemanjomatosis y displasia alveolocapilar pulmonar es indistinguible del resto de etiologías de hipertensión pulmonar. La enfermedad veno-oclusiva muestra una oclusión fibrótica uniforme de las pequeñas vénulas periféricas. Los CT muestran nódulos centrolobulares, opacidades, enfrosamiento septal... que no se encuentran en las hipertensiones pulmonares arteriales. El diagnóstico también puede realizarse mediante biopsia pulmonar, pero tiene un elevado riesgo. El tratamiento con vasodilatadores precipita un edema pulmonar, por ello si existe sospecha en el CT no debe realizarse el test de vasodilatación aguda. La displasia alveolocapilar a menudo se diagnostica inicialmente como hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; sin embargo suele debutar más tarde (alrededor de 12h después del nacimiento), se asocia a otras malformaciones congénitas no letales, y la hipoxemia es refractaria al tratamiento médico con deterioro progresivo del enfermo.

## EVALUACION

En los pacientes tratados crónicamente con vasodilatadores, los determinantes más importantes de supervivencia son:

- 1- Edad: supervivencia a los 5 años del 88% en los menores de 6 años, comparado con el 25% en los mayores.

2- La respuesta inicial a la prostaciclina: supervivencia del 86% a los 5 años, frente al 33% en los que no responden.

El diagnóstico no debe retrasarse, especialmente en jóvenes aparentemente sanos que refieren una leve incapacidad funcional inexplicable.

El protocolo más aceptado en un paciente en el que se sospecha o se conoce la existencia de hipertensión pulmonar es:

- ecocardiografía. Clarifica la anatomía intracardíaca y diagnóstica o hace sospechar la hipertensión pulmonar.
- Test de los 6 minutos caminando, ó menos de acuerdo a la edad y capacidad. La capacidad para realizar ejercicio está muy relacionada con el grado de hipertensión pulmonar. Se correlaciona excelentemente con la presión auricular derecha, la presión pulmonar y el índice cardíaca. Una limitación marcada (<10% de lo previsto) se asocia a un elevado riesgo durante el cateterismo.
- Medición de las saturaciones de oxígeno, incluyendo su monitorización durante el sueño
- La hipertensión pulmonar venosa e hipóxica son fácilmente diagnosticables con las exploraciones de rutina como radiografía de tórax, ECG, ecocardiograma y pruebas de función pulmonar. Se precisa una prueba de perfusión pulmonar para identificar los pacientes con enfermedad tromboembólica crónica, pero esta etiología es realmente infrecuente en los niños.

Para la hipertensión arterial pulmonar es obligatorio realizar un cateterismo derecho para evaluar el pronóstico y para estudiar la reactividad vascular; de las diferentes drogas disponibles las que tienden a utilizarse son el óxido nítrico y el iloprost inhalado. Este procedimiento se debe realizar con sedación adecuada y una atención especialmente meticulosa

al estado ácido-base, ventilación y pérdidas sanguíneas. Se realiza un estudio hemodinámico basal completo, observando que la  $FiO_2$  sea inferior a 0.3, con recogida de saturaciones (incluyendo los valores de  $pO_2$  en caso de que la  $FiO_2$  sea > 0.3) y registro de presiones completas, objetivando gasométricamente la situación ventilatoria; tras comprobar la calidad de los datos recogidos se aumenta la  $FiO_2$  a 1.0 y se aguardan 10 minutos para repetir los registros gasométricos y de presiones; si no se observa una respuesta positiva de descenso de presiones/resistencias se añade un vasodilatador, como NO inhalado, epoprostenol IV o adenosina IV, extrayendo gasometrías y registrando presiones nuevamente y con cada incremento de dosis, aguardando entre cada subida al menos 10 minutos, hasta conseguir una respuesta, inicio de efectos colaterales o sistémicos o cumplimentación de dosis máxima. En los cálculos ahora vuelve a utilizarse el consumo de oxígeno junto con la diferencia arteriovenosa de oxígeno (unida a la hemoglobina y disuelta) El óxido nítrico es particularmente interesante porque no afecta a la circulación sistémica y apenas modifica el gasto cardíaco, se suele iniciar con 20-80 ppm con incrementos variables en cada protocolo, habitualmente con una menor respuesta en los pacientes con cortocircuito derecha a izquierda, pero sin complicaciones. Si se va a utilizar un derivado prostaciclínico, se mantiene el oxígeno pero se retira el óxido nítrico; el epoprostenol se perfunde con bomba a dosis crecientes, sin retirar el oxígeno, hasta los 20 ng/kg/min; en el caso del iloprost se utiliza un nebulizador ultrasónico compatible con 1 respirador, que produzca unas partículas de 3-5 milimicras: se administran dosis repetidas de 0.2microg/Kg. disueltas en una solución de cloruro sódico fisiológico inhalado en períodos de 10 minutos. La prostaciclina PGI<sub>2</sub> es un potente vasodilatador de acción ultra-

corta y un inhibidor de la agregación plaquetaria producido por el endotelio vascular. La prostaciclina IV (PGI<sub>2</sub>) se empezó a utilizar en niños con “hipertensión pulmonar secundaria”, como test agudo en 1985: se consideran como respondedores agudos si la presión pulmonar media se reduce un 20% sin cambios o con aumento del gasto cardíaco y sin cambios o con disminución de la relación entre resistencias pulmonares-sistémicas. Los niños con más frecuencia que los adultos muestran una respuesta favorable al test vasodilatador agudo: 50-60% versus 20%. Los bloqueadores de los canales de calcio eran el tratamiento de elección para aquellos pacientes calificados como respondedores ya que prolongaban la supervivencia en los adultos que los toleraban, pero causan vasodilatación sistémica y pulmonar; sólo son efectivos en presencia de vasoconstricción y no en su ausencia y por ello solo se benefician los pacientes con respuesta vasodilatadora aguda; su efecto se mantiene el tiempo pero debe tenerse en cuenta que su efecto inotropeo negativo pesa mucho si la función ventricular derecha está deteriorada; solo se ha demostrado mejora de la supervivencia cuando la presión auricular derecha es < 10 mmHg; la administración debe iniciarse con el paciente hospitalizado, ajustando la dosis de acuerdo a los síntomas, tensión arterial, saturación de oxígeno y tolerancia al ejercicio. Se recomienda no administrarlos si el índice cardíaco es < 2.1 l/min/m<sup>2</sup> y/o saturación pulmonar de O<sub>2</sub> < 63% y/o presión auricular derecha > 10 mmHg.

Sin embargo, como ya se dijo más arriba, con la aparición de estos potentes fármacos prostaciclínicos, que funcionan por vía oral e inhalada combinando propiedades vasodilatadores y, más importante, antiproliferativas, remodelando la vascularización pulmonar a medio y largo plazo., el papel de las pruebas invasivas para seleccionar el tratamiento

en función de su acción exclusivamente vasodilatadora pueden perder su papel; los verdaderos “respondedores”, es decir aquellos pacientes en los que la disminución tanto de las presiones arteriales pulmonares y las resistencias están en el rango del 30-50% probablemente puedan ser identificados mediante ecocardiografía doppler durante la inhalación de NO o Iloprost. Debe advertirse que existe, al menos un caso publicado, de respuesta paradójica con incremento de las resistencias vasculares pulmonares, durante el test con Iloprost inhalado. En los niños el objetivo es actuar lo más rápidamente posible para reconducir el remodelado pulmonar.

Existe la tendencia a evitar el tratamiento con bloqueantes de calcio en pacientes con hipertensión pulmonar severa por el riesgo de los efectos colaterales negativos que pueden no compensar sus efectos positivos en pacientes “menos respondedores”

El verdadero reto en la era actual, no es identificar los respondedores agudos, sino, como evaluar los resultados del tratamiento a largo plazo, especialmente cuando se utiliza epoprostenol IV, ya que nos movemos por un lado entre incrementos innecesarios de dosis produciendo efectos secundarios, o administración de dosis inefectivas: claramente repetir cateterismos para la evaluación no es un buen método. El test de los 6 minutos caminando parece que tiene implicaciones pronósticas suficientes, a la luz de los trabajos publicados. El ecocardiograma no sirve como test no invasivo para la monitorización a largo plazo de los efectos del tratamiento en la hipertensión pulmonar, aunque se están desarrollando y evaluando nuevos índices que valoran la hemodinámica pulsátil del corazón derecho; sin embargo cuando se evalúan poblaciones de alto riesgo el ecocardiograma doppler es la mejor alternativa de screening: la OMS considera hipertensión pulmonar leve a partir de presiones sistólicas pul-

monares de 40 mmHg deducidas a picos de velocidad de la regurgitación tricúspide de 3-3.5 m/s; pero, insistimos en que el nivel y los cambios de la presión media es imposible medirlos utilizando el Doppler.

Durante el cateterismo debe considerarse la posibilidad de realizar una septostomía/septectomía auricular especialmente en casos muy graves, especialmente si está presentando episodios de síncope, para descomprimir el corazón derecho y mejorar el gasto sistémico.

La biopsia pulmonar puede estar indicada en cardiopatías congénitas complejas, sospecha de enfermedad venoclusiva y en vasculitis. La evaluación histológica debe realizarla un equipo con experiencia, incluyendo un análisis morfométrico cuantitativo para determinar el desarrollo vascular y una descripción de las anomalías patológicas. En los niños pequeños con cardiopatía congénita la clasificación de Heath y Edwards puede infraestimar el riesgo quirúrgico.

## DIAGNOSTICO

### Historia clínica

- Antecedentes personales.
- Se debe hacer una completa historia clínica haciendo hincapié en la historia neonatal, ingesta de fármacos (psicotropos, anorexígenos), vivir en altitud, ingesta de aceite tóxico, alteraciones de la coagulación.
- Antecedentes familiares.
- Debemos preguntar por historia familiar de hipertensión pulmonar, enfermedades del tejido conectivo, cardiopatía congénita, muerte súbita precoz.
- Se debe hacer un screening familiar con ecocardiograma a los parientes de primer grado.
- Manifestaciones clínicas. La clínica depende fundamentalmente de la edad del paciente:

- Lactantes y niños pequeños: Escaso apetito, estancamiento del crecimiento, hipersudoración, taquipnea, taquicardia, irritabilidad, cianosis con los esfuerzos. En niños pequeños puede aparecer síncope de esfuerzo.
- Niños mayores: disnea de esfuerzo, dolor torácico, síncope, fallo ventricular derecho en pacientes mayores de 10 años con hipertensión pulmonar de larga duración.

De cara a la toma de decisiones es útil clasificar a los pacientes según la clase funcional de la OMS adaptada para hipertensión pulmonar.

- Clase I. Pacientes con hipertensión pulmonar sin limitaciones para su actividad física. La actividad física habitual no provoca disnea, fatiga, dolor torácico o presíncope.
- Clase II. Pacientes con hipertensión pulmonar que provoca una leve limitación de la actividad física. Ausencia de clínica en reposo. La actividad física habitual provoca disnea, dolor torácico o presíncope.
- Clase III. Pacientes con hipertensión pulmonar con marcada limitación para la actividad física. Ausencia de clínica en reposo. Actividades físicas menores de las habituales causan disnea, dolor torácico o presíncope.
- Clase IV. Pacientes con hipertensión pulmonar incapaces de hacer ninguna actividad física sin que aparezcan síntomas. Signos de fallo cardiaco derecho. Disnea en reposo que empeora con mínimos esfuerzos.

### EXPLORACION FISICA

Abombamiento precordial debido a la hipertrofia ventricular derecha.

Auscultación cardiaca: refuerzo del componente pulmonar del segundo to-



no. Soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea.

Hepatomegalia como signo de insuficiencia cardíaca derecha, más raramente edemas periféricos.

Acropaquias en pacientes con enfermedad de larga evolución.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Electrocardiograma.** Nos encontraremos con signos de hipertrofia ventricular derecha y frecuentemente auricular derecha.
- **Radiografía de tórax.** Encontraremos cardiomegalia sobre todo a expensas de cavidades derechas, prominencia del cono del la pulmonar y diversos grados de isquemia pulmonar.
- **Serologías.** Se debe realizar una serología para HIV que es una causa reconocida de hipertensión pulmonar.
- **Ecocardiograma.** Es la prueba más importante para el diagnóstico inicial de la hipertensión pulmonar. Por un lado nos permite descartar malformaciones cardíacas congénitas, así como estimar la presión pulmonar a través de la cuantificación de la velocidad del jet de regurgitación tricuspídea cuando está presente. Se define hipertensión pulmonar leve una presión pulmonar sistólica mayor de 40 mmHg lo que corresponde con una velocidad del jet de regurgitación tricuspídea de 3-3.5 m/seg. Si no existe regurgitación tricuspídea se pueden hacer estimaciones indirectas de la presión pulmonar estudiando la posición y movimiento del tabique interventricular o la morfología del flujo pulmonar por doppler. También estudiaremos el tamaño de las cavidades derechas y la función ventricular derecha.
- **Medición de la saturación de O<sub>2</sub>.** Incluido durante el sueño. Nos

orientará a la hora de iniciar oxigenoterapia.

- **Pruebas de función pulmonar.** No sirven para descartar causas pulmonares de hipertensión pulmonar.
  - **TAC torácico.** Permite una buena evaluación del parénquima pulmonar así como para detectar la presencia de enfermedad venooclusiva pulmonar.
  - **Gammagrafía pulmonar** de ventilación-perfusión. En casos de sospecha de tromboembolismo pulmonar.
  - **Cateterismo cardíaco.** (ver más arriba, epígrafe EVALUACION). Es necesario hacerlo ante una sospecha de hipertensión pulmonar. Suele constar de:
    - Estudio basal con medición de las presiones y resistencias pulmonares así como del gasto cardíaco.
    - Test con vasodilatadores: O<sub>2</sub> 100%, NO (10-80 ppm), prostaciclina IV (2-20 ngr/Kg/min), adenosina IV (50-200 ngr/Kg/min) o Sildenafil oral. Se considera test vasodilatador positivo cuando se cumplen los 3 criterios:
      1. la presión arterial pulmonar media baja  $\geq 20\%$  respecto a los valores basales.
      2. no cambio o aumento del índice cardíaco.
      3. no cambio o disminución en el cociente entre resistencias pulmonares y sistémicas.
- Si responden a estos vasodilatadores se debe hacer una prueba con calcioantagonistas. Aproximadamente un 40% de los niños con HTP primaria son respondedores.
- Para el control clínico y de la medicación suelen precisarse cateterismos de control.
- **Biopsia pulmonar.** Sólo en casos muy seleccionados como sospecha de enfermedad venooclusiva o vasculitis.

## TRATAMIENTO

Actualmente no existe cura para la hipertensión pulmonar primaria, sin embargo en los últimos años la aparición de nuevos fármacos está estimulando una actitud más agresiva en el tratamiento de la hipertensión pulmonar en niños, lo que ha conducido a una mejoría clínica y hemodinámica así como una mejoría en la supervivencia de los pacientes. Se suma el hecho de que el potencial de mejoría es mayor en niños que en adultos ya que su vasculatura está en proceso de remodelación y se piensa que las lesiones puedan ser con mayor frecuencia reversibles. Un esquema de tratamiento posible podría ser el de la figura.

### Medidas generales

Tratamiento agresivo de las infecciones respiratorias ingreso hospitalario en neumonías.

Vacunación anual contra la gripe.

Vacuna antineumocócica.

Evitar el estreñimiento ya que las maniobras de Valsalva pueden provocar síncope.

### Tratamiento convencional

**Oxigenoterapia domiciliaria.** El Oxígeno es un potente vasodilatador pulmonar y su administración es una de las bases del tratamiento de la hipertensión pulmonar. Se debe administrar oxigenoterapia continua durante al menos 12 horas al día, preferiblemente más, así como durante las infecciones respiratorias.

**Anticoagulación.** Aunque en adultos está demostrada su eficacia, no hay estudios en población pediátrica. La mayoría de los autores recomiendan su uso cuando haya signos de fallo derecho.

Se utiliza la Warfarina a las dosis necesarias para mantener el INR alrededor de 1,5.

En niños pequeños por las dificultades de la anticoagulación se puede usar Aspirina.

**Diuréticos.** Están indicados para el control de la retención de líquidos secundaria a la insuficiencia cardiaca derecha.

**Digital.** No está clara su utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca derecha, aunque la mayoría de los autores la recomiendan.

**Calcioantagonistas.** Mejora la supervivencia en pacientes adultos como pediátricos a los que se les administra tras un test vasodilatador positivo. Se suele utilizar la Nifedipina, Diltiazem o Amlo-dipino a dosis altas.

### Vasodilatadores pulmonares. (ver figura 1).

**Oxido nítrico.** Vasodilatador pulmonar por vía inhalatoria. Se utiliza en la hipertensión pulmonar del neonato y en el postoperatorio de cardiopatías que cursan con hipertensión pulmonar. Su papel en el tratamiento a largo plazo de la HTP no está claro.

**Prostaciclina intravenosa.** Existen múltiples estudios en los que se demuestra un aumento en la supervivencia, mejoría clínica y de los parámetros hemodinámicos en pacientes con diversas formas de hipertensión pulmonar, incluidos pacientes con cardiopatía congénita, tratados con prostaciclina intravenosa tanto en respondedores como no respondedores al test de vasodilatación. Se utiliza en los pacientes más graves (clase funcional III/IV de la NYHA) por sus problemas de administración ya que precisa administración continua. Se empieza con una dosis de 2-10 ngr/Kg/min que suele irse aumentando debido a la producción de tolerancia.

Efectos secundarios: dolor mandibular, diarrea, vasodilatación periférica, cefalea, náuseas y vómitos, dolor de piernas y los derivados de la vía de administración.

**Iloprost.** Es un análogo inhalado de la prostaciclina que ha demostrado su eficacia en adultos, niños con hipertensión pulmonar asociada a cardiopatía congénita y en neonatos con hipertensión pulmonar persistente. Actualmente no está aprobado su uso y se administra como medicación compasiva en pacientes con respuesta vasodilatadora negativa. Se administra mediante un nebulizador del tipo Halolite® en 5 nebulizaciones diarias. Su administración conjunta con Sildenafil potencia los efectos de ambos fármacos.

**Sildenafil.** Es un inhibidor de la fosfodiesterasa que se administra por vía oral. Estudios en adultos han demostrado su eficacia asociada a Iloprost. En niños no existe ningún estudio sobre su eficacia, aunque se ha utilizado de forma aislada con resultados prometedores.

**Bosentan.** Antagonista de los receptores de endotelina que se administra por vía oral. Ha demostrado su utilidad en adultos con mejoría clínica y hemodinámica. Existe un estudio en niños en los que mejoró la hemodinámica tras su uso a una dosis de 1,5 mg/Kg/12h. Como efectos secundarios se ha visto elevación de transaminasas reversible al disminuir o suspender el fármaco, asimismo se han descrito enrojecimiento, taquicardia, edema, temblores y mareo.

**Beraprost.** Es un análogo oral de la prostaciclina

**Atrioseptostomía.** Utilizada en pacientes en mala situación, con fallo cardiaco derecho severo sobre todo si han tenido síncope. Se mejora el gasto sistémico a costa de un cierto grado de desaturación. Mejora la supervivencia a 1-2 años.

**Trasplante pulmonar.** Reservada como última opción para pacientes cuya hipertensión pulmonar ha progresado a pesar de tratamiento médico máximo.

## RECONOCIMIENTO Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES EN

## EL SÍNDROME DE EISENMEYER

**Anomalías de la hemostasia.** Se han descrito la trombocitopenia, tiempo de coagulación prolongado, deficiencia de los factores vitamina K dependientes y fibrinólisis anormal. Aunque no se conoce bien las causas, se ha descrito la aparición de una anomalía adquirida del factor von Willebrand. Las hemorragias suelen ser leves y primariamente en territorio mucocutáneo y por ello solo precisan tratamiento sintomático. Deben evitarse agentes antiplaquetarios (como la aspirina) y anticoagulantes.

**Síndrome de hiperviscosidad y accidentes cerebrovasculares.** Su incidencia es elevada, debido a la eritrocitosis que produce el incremento de viscosidad con disminución del flujo cerebral. Los pacientes con eritrocitos microcítica hipocroma tienen más elevada la viscosidad que aquellos no deficitarios en hierro. Factores de riesgo independientes de accidentes cerebrovasculares son la hipertensión, la fibrilación auricular, las flebotomías y sobre todo la microcitosis. Por ello las flebotomías se reservan para los pacientes con síntomas de hiperviscosidad (fatiga, disnea, cefalea, hemoptisis) y no debe realizarse profilácticamente. La deficiencia de hierro y la microcitosis se deben corregir mediante administración de sulfato ferroso. El tratamiento para el accidente isquémico es de soporte y sintomático. La decisión de iniciar tratamiento anticoagulante o antiplaquetario debe individualizarse.

**Hemoptisis.** La mayoría de los episodios son autolimitados pero en algunos casos puede ser masiva. Las causas más frecuentes y su tratamiento son los siguientes:

- Infecciosas: seguir el tratamiento antimicrobiano y, importante, intentar suprimir la tos.
- Embolismo pulmonar. Anticoagular. Considerar filtro de cavas.

- Diátesis hemorrágica: plasma fresco congelado, plaquetas, tratamiento con desmopresina.
- Rotura de colaterales aortopulmonares. Embolizar percutáneamente.
- Rotura de arteria pulmonar o de arteriola. Taponamiento con balón, reparación quirúrgica, embolización si es posible.

**Gota.** La hiperuricemia es frecuente y se debe a un incremento de la producción y una disminución de la aclaramiento renal. El cuadro clínico de gota es más raro. Las artralgias son frecuentes y son debidas a la osteoartropatía hipertrófica... Si aparece una artritis gotosa el tratamiento es con colchicina intravenosa, con los corticoesteroides como alternativa razonable ya que los agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden interferir con la función plaquetaria y la hemostasia.

**Colelitiasis.** Secundaria a un incremento de la concentración de bilirrubina no conjugada en la secreción biliar por el aumento de la masa eritrocitaria.

**Osteoartropatía hipertrófica.** Proliferación excesiva de la piel y tejido óseo en las extremidades. Produce los dedos en palillo de tambor en manos y pies y periostitis en metacarpo, metatarso y huesos largos de antebrazos y piernas. Lo más frecuente son las artralgias en tobillos y rodillas, con frecuentes derrames sinoviales. Si las artralgias son severas puede utilizarse salsalato.

**Disfunción renal.** Un tercio tiene evidencia de glomerulopatía (proteinuria, elevación de la creatinina sérica, analítica de orina anormal con hematuria, piuria estéril o cilindros. La incidencia de anomalías renales aumenta con el grado y duración de la cianosis y eritrocitosis acompañante. La concentración de creatinina sérica no refleja adecuadamente

la severidad de la disfunción renal en pacientes con el síndrome de Eisenmenger. Es importante evitar fármacos que deterioren la función renal, como antiinflamatorios no esteroideos, y administrar líquidos abundantemente cuando vayan a utilizarse contrastes.

**Viajes a alturas elevadas.** Suponen un riesgo elevado al disminuir la tensión del oxígeno inspirado. La vasoconstricción asociada a la hipoxia agravará la situación basal, incrementando el cortocircuito derecha a izquierda, con desaturación arterial sistémica e insuficiencia cardíaca derecha aguda. Aunque estos pacientes pueden tolerar el respirar aire con baja tensión de oxígeno en reposo, el menor grado de ejercicio puede precipitar una hipoxemia severa. Los viajes en aerolíneas comerciales con aviones presurizados son bien tolerados y seguros siempre y cuando reciban oxígeno suplementario y se monitorice oximétricamente al paciente.

**Cirugía no cardíaca.** En el síndrome de Eisenmenger se asocia a una elevadísima mortalidad (hasta el 19%) y debe evitarse en lo posible o recurriendo a la anestesia local. El paciente tiene que ser cuidadosamente monitorizado durante la inducción y tras la cirugía. Muchos de los agentes utilizados para la inducción y mantenimiento de la anestesia general deprimen el miocardio y producen vasodilatación sistémica. Debe evitarse un ayuno prolongado y la depleción de volumen y se debe ser meticuloso con la profilaxis de endocarditis. Las vías deben estar equipadas con filtros para las burbujas. Hay que recordar que un hematocrito normal no provee una adecuada oxigenación arterial y deben mantenerse cifras elevadas.

**TABLAS****Tabla 1:** Clasificación diagnóstica de la hipertensión pulmonar de la Organización Mundial de la Salud**1. Hipertensión arterial pulmonar**

## 1.1 Hipertensión pulmonar primaria

a. esporádica

b. familiar

## 1.2 Relacionada con

a. enfermedad del colágeno

b. cortocircuitos sistémico-pulmonares

c. hipertensión portal

d. infección HIV

e. fármacos / tóxicos

1 anorexígenos

2 otros

f. hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

g. otras

**2. Hipertensión pulmonar venosa**

## 2.1 Cardiopatía ventricular o auricular izquierda

## 2.2 Valvulopatía del lado izquierdo del corazón

## 2.3 Compresión extrínseca de venas pulmonares centrales

a. mediastinitis fibrosante

b. adenopatías/tumores

## 2.4 Enfermedad pulmonar veno-oclusiva

## 2.5 Otras

**3. Hipertensión pulmonar asociada a alteraciones del sistema respiratorio y/o hipoxemia**

## 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

## 3.2 Enfermedad pulmonar intersticial

## 3.3 Alteraciones respiratorias del sueño

## 3.4 Hipoventilación alveolar

## 3.5 Exposición crónica a grandes alturas

## 3.6 Enfermedad pulmonar neonatal

## 3.7 Displasia alveolo capilar

## 3.8 otras

**4. Hipertensión pulmonar por enfermedad tromboembólica crónica**

## 4.1 Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares centrales

## 4.2 Obstrucción de las arterias pulmonares distales

a. embolismo pulmonar: trombos, tumor, parásitos/huevos, cuerpos extraños

b. trombos in situ

c. anemia de células falciformes

**5. Hipertensión pulmonar por enfermedades que afectan directamente a la vascularización pulmonar.**

## 5.1 Inflammatorias

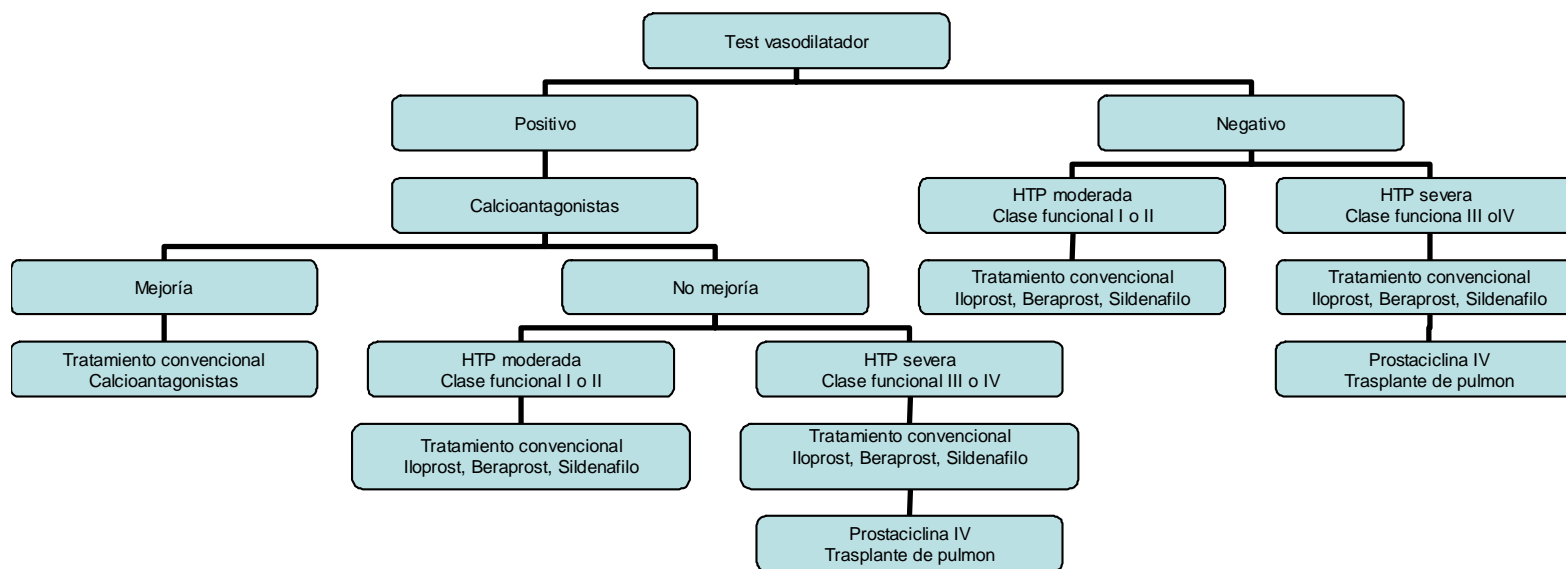
a. esquistosomiasis

b. sarcoidosis

c. otras

## 5.2 Hemangiomas capilar pulmonar

Figura 1. Algoritmo de manejo de la hipertensión pulmonar



**BIBLIOGRAFIA**

1. Haworth SG. Pulmonary hypertension in the young. *Heart* 2002; 88, 658-64.
2. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. *Eur Respir J* 2003;21:155-176.
3. Rich S ed. Primary pulmonary hypertension: executive summary from the World Symposium-Primary pulmonary Hypertension 1998.
4. Galie N, Torbicki A. Pulmonary arterial hypertension: new ideas and perspectives. *Heart* 2001;85:475-480.
5. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:1119-1123.
6. Barst RJ, Ivy D, Dingemans J et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of Bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:372-382.
7. Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* 1987;76:135-141.
- 8.
9. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327:76-81.
10. Atz AM, Adatia I, Lock JE et al. Combined effects of Nitric Oxide and oxygen during acute pulmonary vasodilator test. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:813-819.
11. Sitbon O, Humbert M, Jagot J-L et al. Inhaled nitric oxide as a screening agent for safely identifying responders to oral calcium-channel blockers in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1998;12:265-270.
12. Berner M, Beghetti M, Sparh-Schopfer I et al. Inhaled Nitric oxide to test the vasodilator capacity of the pulmonary vascular bed in children with long-standing pulmonary hypertension and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 1996;77:532-535.
13. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA and the primary pulmonary hypertension study group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-301.
14. Rosenzweig EB, Kerstein D, Barst RJ. Long term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects. *Circulation* 1999;99:1858-1865.
15. Miller OI, Tang SF, Keech A et al. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind

- study. *Lancet* 2000;356:1464-1469.
16. Beghetti M, Habre W, Friedli B et al. Continuous low dose inhaled nitric oxide for treatment of severe pulmonary hypertension after cardiac surgery in paediatric patients. *Br Heart J* 1995;73:65-68.
  17. Bowyer JJ, Busst CM, Denison DM et al. Effect of long term oxygen treatment at home in children with pulmonary vascular disease. *Br Heart J* 1986;55:385-390.
  18. Kelly LK, Porta NFM, Goodman DM et al. Inhaled prostacyclin for term infants with persistent pulmonary hypertension refractory to inhaled nitric oxide. *J Pediatr* 2002;141:830-832.
  19. Wilkens H, Guth A, König J et al. Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;104:1218-1222.
  20. Rimensberger PC, Spahr-Schopfer I, Berner M et al. Inhaled nitric oxide versus aerosolized iloprost in secondary pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. *Circulation* 2001;103:544-548.
  21. Olschewski H and the aerosolized iloprost randomized study group. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002;347:322-329.
  22. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T et al. Clinical correlates and prognostic significance of six minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:487-492.
  23. Naeije R, Torbicki A. More on the non-invasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995;1445-1449
  24. Emmel M, Keuth B, Schickendantz S. Paradoxical increase of pulmonary vascular resistance during testing of inhaled Iloprost. *Heart* 2004;90e
  25. Vongpatanasin W, Brickner ME, Hillis LD, Lange R. The Eisenmenger syndrome in adults. *Ann Intern Med* 1998;128:745-755
  26. Budts W, Van Pelt N, Gillyns H et al. Residual pulmonary vasoreactivity to inhaled nitric oxide in patients with severe obstructive pulmonary hypertension and Eisenmenger syndrome. *Heart* 2001;86:553-558
  27. Haworth SG. Pulmonary hipertensión in the young. *Heart* 2002;88:658-664
  28. Barst RJ, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999;99:1197-1208
  29. Sáenz de la Calzada C, Sánchez Sánchez V, Velásquez Martínez MT et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en tromboembolismo e hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:194-210.



30. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee. Recommendations on the management of pulmonary hypertension in clinical practice. Heart 2001;86(suppl 1):i1-i13.