

## Revisión

# Corazón y pulmón: buenos amigos, peores enemigos (I). Etiología y fisiopatología de las interacciones cardiopulmonares

I. OULEGO ERROZ<sup>1</sup>, D. NARANJO VIVAS<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cardiología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. <sup>2</sup>Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León.

### RESUMEN

El corazón y el pulmón forman una unidad anatómico-funcional interconectada por una red de vasos que conforma la circulación pulmonar. Las enfermedades de estos dos órganos están íntimamente relacionadas y se influyen mutuamente, fundamentalmente a través de alteraciones en la regulación de la circulación pulmonar. El síndrome de hipertensión pulmonar supone el paradigma central de las interacciones patológicas entre las enfermedades respiratorias y el corazón. Por el otro lado, las cardiopatías tanto malformativas como funcionales condicionan alteraciones en la fisiología respiratoria que son de relevancia clínica. En este grupo podemos diferenciar aquellas cardiopatías que producen un aumento del agua pulmonar, con grados variables de sobrecarga e insuficiencia del sistema respiratorio, y las malformaciones de los grandes vasos, que pueden producir obstrucción anatómica fija de la vía aérea (anillos vasculares y slings). La corrección/paliación quirúrgica y los procedimientos de cardiología intervencionista son el tratamiento fundamental en estos pacientes. En todo paciente con una enfermedad cardíaca o pulmonar significativa debe evaluarse el estado de ambos órganos y sus interacciones. La ecocardiografía juega un papel importante en este propósito, ya que los síntomas y signos de cardiopatía y neumopatía se solapan frecuentemente. El diagnóstico causal de hipertensión pulmonar debe ir encaminado al despistaje de enfermedad del aparato respiratorio (entendido éste como la unidad formada por el centro respiratorio, la vía

aérea, el parénquima, la caja torácica y los músculos respiratorios), cardiopatías congénitas y más raramente enfermedades sistémicas o fármacos asociados a hipertensión pulmonar. En ausencia de alteraciones, el diagnóstico de exclusión es el de hipertensión pulmonar idiopática. Una vez que se desarrolla hipertensión pulmonar arterial significativa, el tratamiento es similar independientemente de la causa. Los vasodilatadores arteriales pulmonares juegan un papel central y han determinado el incremento de la supervivencia hasta el 80-90% a los 5 años del diagnóstico. Sin embargo, existen dudas sobre el pronóstico a largo plazo, ya que es necesario más tiempo de seguimiento de los pacientes que han sobrevivido. El trasplante pulmonar es, hoy en día, una opción real para aquellos pacientes que se deterioran pese al tratamiento médico óptimo.

**Palabras clave:** Cor pulmonale; Hipertensión arterial pulmonar; Fallo ventricular derecho; Vasodilatadores pulmonares; Interacciones cardiopulmonares.

### ABSTRACT

Heart and lung conforms an anatomic and functional unit that is connected by a complex net of vessels that arise the pulmonary circulation. Diseases of both organs are intimately related and influenced by each other, mainly by means of dysregulation of the pulmonary circulation. Pulmonary arterial hypertension syndrome is the paradigm of the pathological interactions between cardiac and respira-

*Correspondencia:* Ignacio Oulego Erroz. Unidad de Cardiología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava, s/n. 24008 León.

*Correo electrónico:* ignacio.oulego@gmail.com

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tory diseases. In the other hand, cardiac diseases (both malformative and functional) carry respiratory physiology anomalies that are clinically relevant. This group can be divided into congenital heart diseases with increase in lung water that produce variable grades of respiratory overload and insufficiency and great vessels malformations with fixed obstruction of the airway (vascular rings and sling). Surgical correction/palliation and interventional cardiology procedures compose the mainstay in the management of these patients. The state of cardiorespiratory unit and heart-lung interactions must be carefully assessed in every patient with significant heart or lung disease. Echocardiography plays a key role in this purpose given the fact that signs and symptoms of cardiac and lung disease are non-specific and frequently overlap. Diagnostic work up in pulmonary hypertension should rule out respiratory disease (including central control of ventilatory drive, airway, lung parenchyma, chest wall and respiratory muscles), acquired and congenital heart disease and rarely systemic diseases and drugs with associated pulmonary arterial hypertension. When no etiology can be identified, idiopathic pulmonary hypertension is diagnosed. Once significant pulmonary arterial hypertension is present treatment is pretty much similar with independence of the primary disease. Arterial pulmonary vasodilator therapy is the cornerstone in the management of pulmonary hypertension with an essential role in the increased survival observed in the last few years (around 80-90% 5-year from diagnosis nowadays). However, concerns exist about long-term prognosis due to the lack of long follow up studies in patient with mid-term survival. Today, lung transplant is a real option for those patients who fail medical treatment.

**Keywords:** Cor pulmonale; Pulmonary arterial hypertension; Right heart failure; Pulmonary vasodilators; Cardiopulmonary interactions.

## INTRODUCCIÓN

El corazón y el aparato respiratorio son dos órganos íntimamente relacionados que conforman una unidad funcional que conocemos como sistema cardiorrespiratorio<sup>(1)</sup>. Las enfermedades de estos dos órganos frecuentemente coexisten y se influyen mutuamente<sup>(1,2)</sup>. Este artículo pretende dar una visión general sobre las interacciones que se producen entre el corazón y el pulmón en diversas patologías y cómo afectan las alteraciones tanto estructurales como funcionales de ambos órganos uno sobre el otro. Asimismo, dentro de las enfermedades pulmonares que pueden cau-

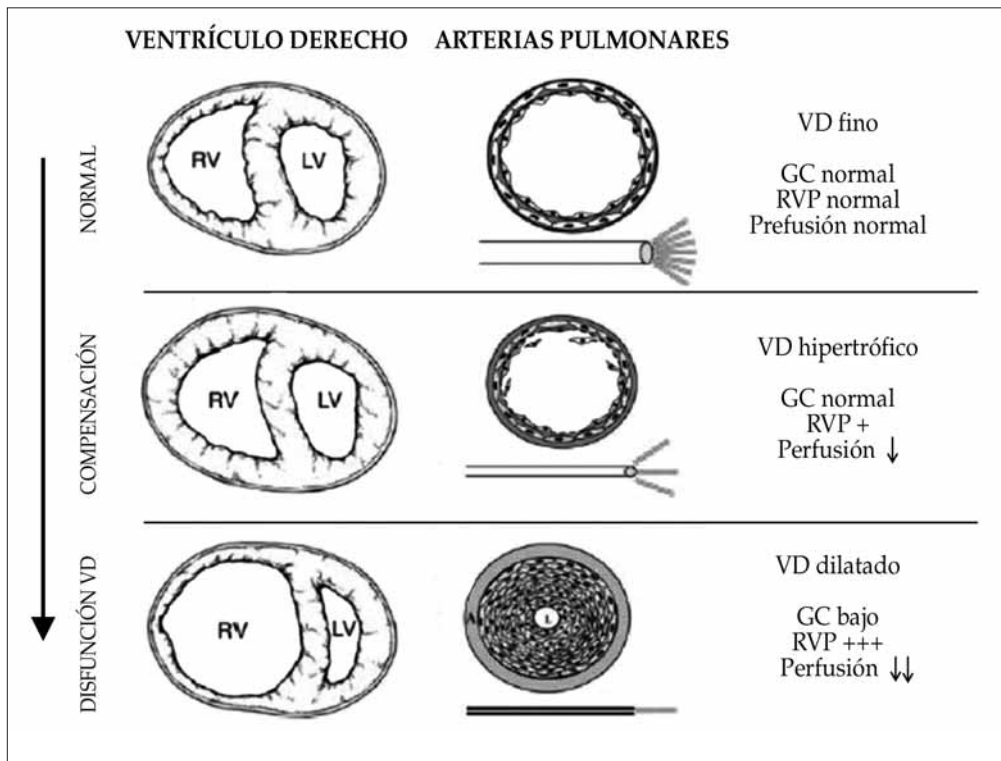
sar cor pulmonale, se revisarán de manera breve las opciones terapéuticas específicas.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA INTERACCIÓN CORAZÓN-PULMÓN

### 1. Influencia de las enfermedades respiratorias sobre el corazón

*Fisiopatología de la disfunción del ventrículo derecho en la hipertensión pulmonar: concepto de cor pulmonale*

Muchas enfermedades respiratorias, tanto agudas como crónicas, pueden producir disfunción del corazón derecho con función ventricular izquierda inicialmente normal, situación que se conoce como cor pulmonale<sup>(3)</sup>. Las cavidades cardiacas derechas están conectadas a través del árbol arterial pulmonar con el parénquima pulmonar (unidades alveolocapilares). Estas conexiones forman un circuito con una alta capacitancia y baja resistencia, lo que determina que, en situación normal, la presión en la arteria pulmonar sea baja (habitualmente  $1/4$  de la sistémica), manteniéndose así durante toda la vida<sup>(4)</sup>. Ello determina que el ventrículo derecho (VD) sea capaz de eyectar todo el gasto cardiaco, generando una fuerza contráctil mucho menor que el ventrículo izquierdo (VI)<sup>(5)</sup>. Esto sucede en parte debido a que la impedancia del sistema vascular pulmonar es muy baja, de forma que la sangre sigue entrando en los pulmones aun cuando el gradiente de presión VD-arteria pulmonar se vuelve negativo tras alcanzar la presión sistólica pulmonar máxima. Por ello, el VD es una cámara acostumbrada a trabajar contra una postcarga baja y por lo tanto su masa es aproximadamente la sexta parte que la del VI, lo que se traduce en una pared fina y unas presiones de llenado mucho menores que las del VI para un volumen telediastólico similar (alta compliance)<sup>(4,5)</sup>. Las enfermedades pulmonares que afectan al corazón lo hacen principalmente alterando este funcionamiento "a baja presión" por un aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y con ello de la presión de la arteria pulmonar, situación que se conoce como hipertensión arterial pulmonar (HTP) y que se define como una presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo y 30 mmHg en el ejercicio. En lactantes pequeños y neonatos la HTP se define como una presión pulmonar mayor o igual al 50% de la presión arterial sistémica<sup>(6)</sup>. Debido a la "escasa" masa del VD comparado con el VI, su reserva contráctil (es decir, su capacidad de aumentar la fuerza de contracción en respuesta a la elevación de la postcarga) es mucho menor que la del VI<sup>(1,6,7)</sup>. La habilidad del VD para adaptarse a este aumento de la presión pulmonar es la que determina la aparición y la



**Figura 1.** Progresión de la enfermedad pulmonar y efectos paralelos sobre el ventrículo derecho. En el estado compensado el diagnóstico de HTP puede ser difícil, ya que el gasto cardiaco está mantenido y los síntomas pueden ser mínimos (disnea de esfuerzo). GC, gasto cardiaco; RVP, resistencia vascular pulmonar; VD, ventrículo derecho.<sup>(1)</sup>

severidad de los síntomas de la HTP y la supervivencia del paciente. La capacidad de adaptación del VD al aumento de la postcarga depende de varios factores. Por un lado, al aumentar la postcarga, aumenta la frecuencia cardiaca por el estímulo adrenérgico; esto genera un aumento de la fuerza contráctil, lo que se denomina relación fuerza-frecuencia, de forma que existe una frecuencia cardiaca óptima y encima o debajo de la misma la fuerza contráctil disminuye. Por otro lado, el aumento del volumen telediastólico mejora la contractilidad mediante la autorregulación heterométrica definida por la Ley de Frank-Starling, lo cual explica la importancia de mantener una adecuada precarga del VD en casos de HTP<sup>(1,7)</sup>. Sin embargo, uno de los factores fundamentales que determinan la repercusión del aumento de la presión pulmonar es la rapidez con la que se produce. Si se produce de forma aguda y rápida, el VD no tiene tiempo de adaptarse y se produce fallo ventricular agudo, que se manifiesta con bajo gasto cardiaco como en el tromboembolismo pulmonar o las crisis de HTP del postoperatorio cardiaco. Cuando la HTP es una condición crónica, el VD responde incrementando su masa (hipertrofiándose), lo cual aumenta su fuerza contráctil y permite mantener el gasto cardiaco. Sin embargo, esta hipertrofia determina un aumento de la rigidez del miocardio y, por tanto, la elevación de las presiones de llenado (disfunción diastólica), lo cual produce los

síntomas clásicos de la insuficiencia cardiaca derecha como edemas, hepatomegalia, disnea de esfuerzo, síncope y arritmias<sup>(1,6,7)</sup>. Aun en los casos en los que se desarrolla una hipertrofia miocárdica derecha compensadora, si la HTP arterial se mantiene durante mucho tiempo, el VD acabará fallando y dilatándose (Fig. 1). La HTP puede ser primaria (idiopática o familiar) o secundaria a enfermedades agudas y crónicas tanto respiratorias como sistémicas (colagenosis, hemoglobinopatías, enfermedades de depósito, cardiopatías...)<sup>(8)</sup>. Las enfermedades respiratorias que pueden producir HTP son variadas e incluyen alteraciones del centro respiratorio con hipoventilación, enfermedades de la vía aérea, enfermedades parenquimatosas pulmonares y enfermedades de la pared torácica. El estímulo para el desarrollo de HTP secundaria en las enfermedades respiratorias es variado, siendo el más importante y común la hipoxia alveolar<sup>(8)</sup>. La hipoxia es un potente vasoconstrictor pulmonar. La vasoconstricción es inicialmente beneficiosa, ya que produce una distribución del flujo sanguíneo de las áreas mal ventiladas a las más ventiladas, mejorando la relación ventilación/perfusión de las unidades alveolocapilares en un intento de mejorar la oxigenación. La hipoxia crónica produce remodelación de la pared vascular pulmonar, pudiendo producir incrementos irreversibles de la RVP. Otros mecanismos que influyen en el desarrollo de HTP en las enfermedades respiratorias son

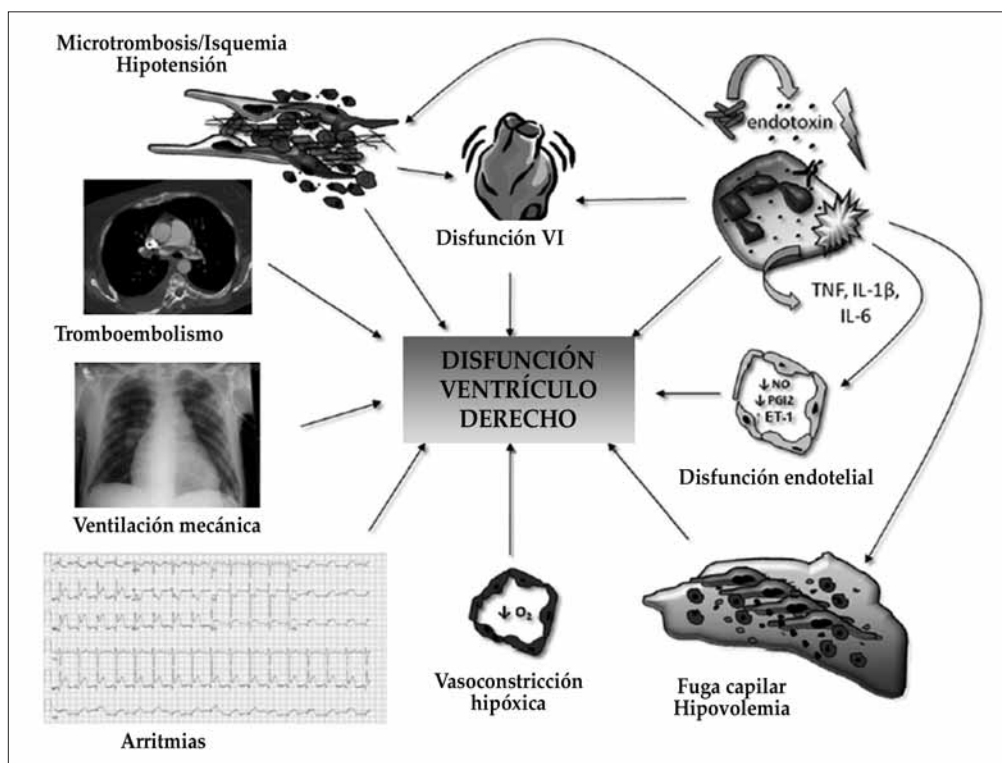


Figura 2. Mecanismos del fallo ventricular derecho agudo<sup>(7)</sup>.

la pérdida de superficie alveolocapilar por destrucción del parénquima, con el consiguiente aumento de la resistencia del lecho vascular pulmonar, la hipercapnia (un potente vasoconstrictor pulmonar) de las enfermedades obstructivas o la hiperviscosidad sanguínea y las alteraciones del metabolismo del óxido nítrico, fruto de la policitemia que acompaña a la hipoxia. Además, la lesión pulmonar aguda (incluyendo la iatrogénica) produce activación de la cascada inflamatoria y disfunción endotelial en el capilar pulmonar con agregación plaquetaria, adhesión de células inflamatorias y reducción de la biodisponibilidad del óxido nítrico<sup>(7)</sup> (Fig. 2).

#### *Anatomía ventricular e interdependencia ventricular: disfunción ventricular izquierda en la hipertensión pulmonar*

La anatomía (y la geometría) del VD y el VI influyen decisivamente en su función. Estas relaciones se conocen como interdependencia ventricular y es necesario conocerlas para poder comprender por qué aquellas enfermedades que producen HTP no solo afectan a la función del VD, sino que también producen fallo cardíaco izquierdo. El VD tiene una forma triangular con tres partes diferenciadas: inlet ventricular (válvula tricúspide y aparato subvalvular), miocardio apical trabecular y outlet o infundíbulo que conecta con la arteria pulmonar. Este VD envuelve a modo de bufanda al VI, que por el contrario tiene una forma elipsoi-

dal o de bala (con la punta en el ápex y la base en la válvula mitral). Ambos ventrículos comparten el septo interventricular y están "unidos" por fibras interventriculares dispuestas en forma de lazos entrelazados, y todo ello contenido en un "saco" común que es el pericardio. La forma de contracción de un ventrículo influye en el otro<sup>(2,5-7)</sup>. El VD se contrae de forma longitudinal (de arriba a abajo) de forma similar a la peristalsis del estómago, mientras que el VI se contrae sobre todo de forma radial y mediante la torsión (como si se exprimiera un limón en un exprimidor). Debido a que la presión del VI es mayor que en el VD a lo largo de todo el ciclo cardíaco, en situación normal, el septo interventricular se encuentra abombado en todo momento hacia el VD. Durante la sístole, el movimiento del septo está determinado por la fuerza contráctil del VI, pero este movimiento no solo contribuye a la eyección cardíaca izquierda, sino que es muy importante para la eyección cardíaca derecha; es decir, a mayor movimiento septal determinado por el VI mayor eyección del VD (mediante un efecto de succión que dirige la sangre hacia el outlet del VD). Cuando hay HTP se produce dilatación e hipertrofia del VD como hemos comentado, lo cual desvía el septo interventricular hacia la izquierda, reduciendo la cavidad ventricular izquierda y su precarga. Esto determina que la presión que es capaz de generar el VI en la sístole también es menor, lo que reduce el efec-

to de empuje de la contracción ventricular izquierda sobre el VD<sup>(2,5-7)</sup>. Esto determina un aumento de la presión telediastólica del VD debido a la disfunción diastólica fruto de la hipertrofia, lo que desvía aún más el septo hacia la izquierda, entrando en un círculo vicioso de disfunción diastólica del VD-abombamiento del septo interventricular (SIV)-disminución de la eyección izquierda-disminución de la eyección derecha-disfunción diastólica. Esta interacción es tanto o más importante en la caída del gasto cardiaco izquierdo que experimentan los pacientes con HTP que el mero aumento de la postcarga del VD por la HTP. Por ello, el grado de disfunción diastólica del VD es un parámetro que se relaciona con la supervivencia de los pacientes de una forma más fidedigna que el grado de elevación de la presión pulmonar<sup>(7)</sup>. Además, la disfunción del VI produce disminución del flujo coronario, lo cual ocasiona como primera consecuencia disfunción diastólica, ya que la relajación ventricular es un proceso activo (recaptación sarcolémica del calcio) y es la parte del ciclo cardiaco que más energía consume y por tanto la primera afectada cuando el flujo coronario es subóptimo. Además, las enfermedades respiratorias también afectan a la función del VI por otro mecanismo. Tanto las enfermedades respiratorias obstructivas (por ejemplo, el asma) como restrictivas (por ejemplo, las neopatías intersticiales) producen un aumento del esfuerzo respiratorio, lo que se traduce en la necesidad de generar mayores presiones negativas intrapleurales en la inspiración para introducir el aire en los alveolos. Ello conlleva un aumento del gradiente de presión transventricular izquierdo (tensión de la pared ventricular izquierda) con aumento de la postcarga del VI y afectación del gasto<sup>(2)</sup>.

Esto es especialmente importante en los pacientes con fallo cardiaco previo o que precisan ventilación mecánica. En la figura 3 se resumen las interacciones descritas y los mecanismos por los que las enfermedades pulmonares y la HTP afectan al corazón.

## 2. Influencia de las enfermedades cardiacas sobre el pulmón

Las enfermedades cardiacas que afectan al aparato respiratorio las podemos diferenciar en dos grupos. Por un lado están aquellas malformaciones de los troncos supraórticos y arterias pulmonares que determinan una obstrucción crónica extrínseca de la vía aérea: anillos vasculares, sling pulmonar y la dilatación de las arterias pulmonares<sup>(2)</sup>. Por otro lado están las cardiopatías adquiridas o congénitas que determinan un aumento del agua pulmonar extravascular con edema intersticial peribronquial (asma cardiaca) y alveolar con fallo respiratorio. Este grupo lo podemos diferenciar a

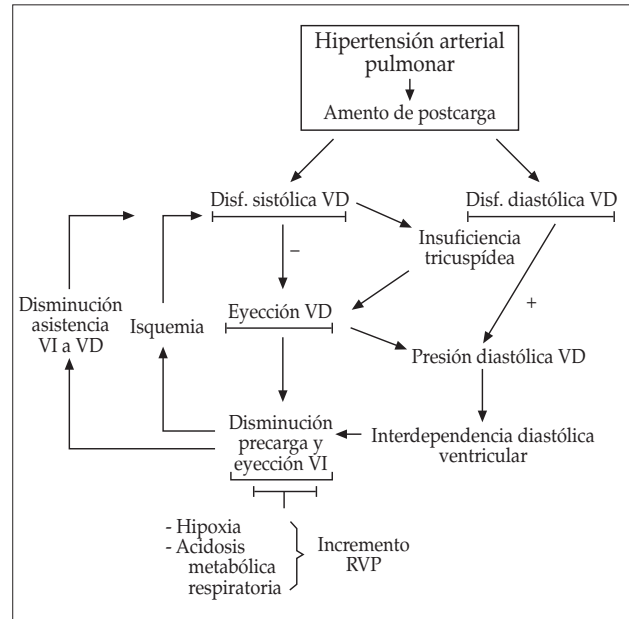
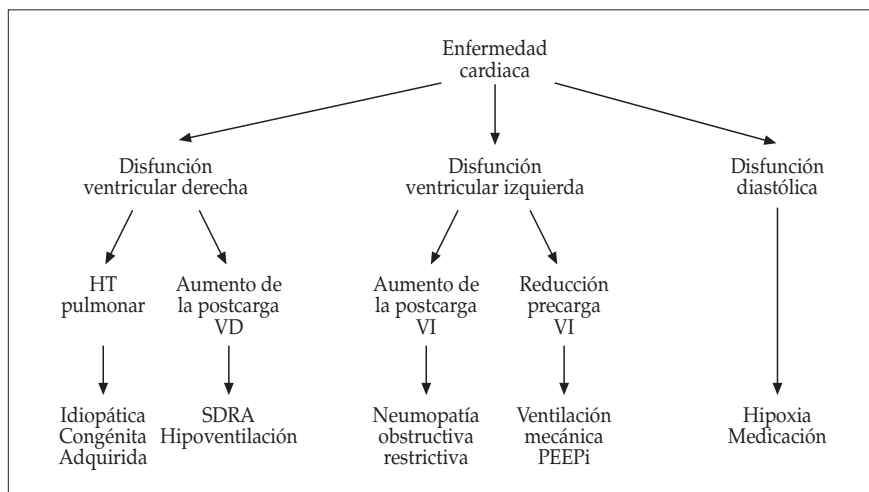


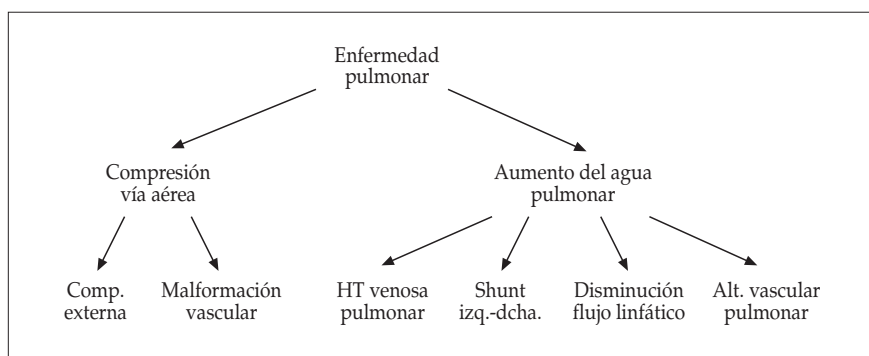
Figura 3. Mecanismos de la interdependencia ventricular<sup>(5,7)</sup>.

su vez en 4 subgrupos. Un subgrupo de cardiopatías con aumento del flujo pulmonar y congestión pulmonar (shunt intracardiacos izquierda-derecha como el ductus arterioso persistente), otro subgrupo de cardiopatías con aumento de la presión venosa capilar pulmonar por aumento de la presión en la aurícula izquierda transmitida retrógradamente al pulmón (obstrucción en cavidades izquierdas o disfunción ventricular) en las que el flujo pulmonar es normal, un tercer subgrupo de malformaciones del árbol pulmonar arterial (representado fundamentalmente por la tetralogía de Fallot y la atresia pulmonar con comunicación interventricular y colaterales aortopulmonares múltiples) en las que el flujo pulmonar está disminuido y cursan por tanto con cianosis, y un cuarto subgrupo de cardiopatías con disminución del drenaje linfático y edemas por aumento de la presión en aurícula derecha representado principalmente por la anomalía de Ebstein y la fisiología de Fontan (flujo pulmonar pasivo). En los tres primeros grupos se produce cierto grado de HTP (ver epígrafe correspondiente) y son pacientes en riesgo de desarrollar con el tiempo HTP severa por cambios en la vasculatura pulmonar que incrementan la RVP y la disfunción del VD (fisiología de Eisenmenger).

Todo lo expuesto pone de manifiesto la intensa y compleja interrelación entre el corazón y el pulmón, de forma que enfermedades cardiacas pueden dar lugar a hipertensión pulmonar que afecta finalmente al propio corazón, y enfermedades respiratorias dañan el corazón derecho pro-



**Figura 4.** Afectación cardíaca en las enfermedades pulmonares<sup>(2)</sup>.



**Figura 5.** Afectación pulmonar en las enfermedades cardíacas<sup>(2)</sup>.

duciendo cambios que afectan al corazón izquierdo que finalmente falla y produce insuficiencia respiratoria cerrando el círculo.

Las figuras 4 y 5 resumen las interacciones patológicas entre ambos órganos.

## ETIOLOGÍA Y MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

### 1. Enfermedades respiratorias que afectan al corazón: cor pulmonale

#### Recién nacidos

##### A) Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN)

Al final de la gestación, las arterias pulmonares distales presentan una luz vascular estrecha y una capa media muscular gruesa<sup>(9)</sup>. El flujo sanguíneo pulmonar está limitado a menos del 10% de la salida ventricular combinada y la resistencia vascular pulmonar es elevada. En el recién nacido la combinación de la distensión mecánica del pulmón por la

respiración, la presión de oxígeno aumentada, las alteraciones en la composición de la matriz de la pared vascular<sup>(10)</sup> y el aumento de la producción de mediadores vasodiladores por el endotelio vascular como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina favorecen un cambio dramático en la circulación pulmonar: el flujo sanguíneo pulmonar aumenta al 100% del gasto cardíaco y la resistencia vascular pulmonar cae de forma significativa, normalmente hasta una cuarta parte de la resistencia que se puede encontrar en la circulación sistémica<sup>(11)</sup>. Por tanto, la transición circulatoria perinatal normal se caracteriza por una disminución rápida de la resistencia vascular pulmonar que acompaña la primera respiración y un aumento destacado de las resistencias vasculares sistémicas con el pinzamiento del cordón umbilical<sup>(12)</sup>.

La HPPRN se produce cuando la resistencia vascular pulmonar sigue siendo elevada después del nacimiento. Por tanto, la fisiología de la HPPRN mimetiza la circulación fetal, en la que la resistencia vascular pulmonar supera la resistencia vascular sistémica, y se desarrolla un shunt de derecha a izquierda a través del agujero oval o del conducto arterioso. Antes del nacimiento esta configuración circulatoria

facilita la distribución sistémica de la sangre oxigenada procedente de la circulación placentaria. En la vida posnatal provoca una disminución de la perfusión pulmonar e hipoxia<sup>(12)</sup>. La consecuencia es una hipoxemia grave que puede ser refractaria a la asistencia respiratoria convencional.

En cuanto a su fisiopatología, pueden existir tres tipos de anomalías en la vasculatura pulmonar: déficit de desarrollo, anomalía del desarrollo o adaptación incorrecta.

Cuando existe un déficit de desarrollo, el área transversal de la vasculatura pulmonar se reduce, aumentando la resistencia vascular pulmonar. Esta anomalía se produce en los casos de hipoplasia pulmonar asociada, por ejemplo, a hernia diafragmática congénita o malformación adenomatoida quística del pulmón.

En otras ocasiones se produce una anomalía del desarrollo, de manera que la capa muscular de las arteriolas pulmonares es anormalmente espesa y se extiende a vasos distales que en condiciones normales tendrían paredes delgadas y sin capa muscular. La matriz extracelular que rodea los vasos pulmonares también es excesiva. Los mediadores vasculares parecen desempeñar un papel en estas anomalías, presentando mayores concentraciones de endotelina-1 y menores de guanosín monofosfato cíclico<sup>(13)</sup>. Este último mediador representa la estimulación de la guanilato ciclasa por el NO. La predisposición genética puede influir en la disponibilidad de precursores para la síntesis de NO y afectar a la adaptación cardiopulmonar al nacer<sup>(14)</sup>.

El tercero de los posibles mecanismos fisiopatológicos sería la adaptación incorrecta. Las condiciones adversas perinatales (depresión perinatal, síndrome de aspiración de meconio, enfermedades pulmonares parenquimatosas, etc.) provocan una vasoconstricción activa e interfieren en la caída normal de la resistencia vascular pulmonar posterior al parto.

Entre las patologías respiratorias asociadas a HPPRN se incluyen el síndrome de aspiración de meconio, la neumonía, el síndrome de distrés respiratorio, la hernia diafragmática congénita y la hipoplasia pulmonar.

La HPPRN se caracteriza por taquipnea y cianosis grave y puede estar acompañada de un soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea. Los hallazgos en la radiografía de tórax dependen de la existencia o no de enfermedad pulmonar asociada. En los casos sin enfermedad pulmonar, pueden aparecer campos pulmonares hiperclaros con disminución de la vascularización pulmonar y el tamaño del corazón puede ser normal o estar aumentado. La ecocardiografía nos permite confirmar el diagnóstico de HPPRN y diferenciarla de una cardiopatía cianótica estructural.

Entre las opciones terapéuticas para el manejo de la HPPRN disponemos del oxígeno, de la ventilación mecáni-

ca y de la inhalación de NO, entre otras. El oxígeno es un vasodilatador pulmonar. Hay que proporcionar la oxigenación tisular adecuada y evitar lesiones pulmonares que puedan derivarse de una administración continua de altas concentraciones de oxígeno. El NO endógeno regula el tono vascular produciendo la relajación del músculo liso. Al ser inhalado, el NO es un vasodilatador pulmonar selectivo<sup>(15)</sup>. Aquellos neonatos con HPPRN grave que continúan hipoxémicos a pesar de una asistencia respiratoria máxima con NO inhalado requieren oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO). Aquellos que superan una HPPRN grave y/o el tratamiento con ECMO tienen mayor riesgo de retraso en el desarrollo, discapacidad motora y déficit de audición<sup>(16)</sup>.

La HPPRN generalmente desaparece espontáneamente, a menos que exista un problema subyacente irreversible significativo, como la enfermedad pulmonar crónica del prematuro. La HPPRN también puede ser el primer signo de hipertensión arterial pulmonar idiopática<sup>(17)</sup>.

#### *B) Síndrome de distrés respiratorio del recién nacido y enfermedad pulmonar crónica neonatal*

La dificultad respiratoria es frecuente inmediatamente después del nacimiento, especialmente cuando se trata de un parto prematuro.

Existen muchas posibles causas de dificultad respiratoria en el neonato, tanto a nivel respiratorio como no respiratorio. Dentro de la etiología puramente pulmonar se incluyen la enfermedad de membrana hialina, la taquipnea transitoria, los escapes aéreos, el síndrome de aspiración de meconio, la hemorragia pulmonar, la neumonía, la hipoplasia pulmonar y la HPPRN. Por otro lado, existen problemas relacionados con la vía aérea como son la atresia de coanas, el síndrome de Pierre-Robin, la parálisis de las cuerdas vocales, la estenosis traqueal o bronquial o la compresión extrínseca de las vías respiratorias. Por último, dentro de las causas no respiratorias están las de etiología neuromuscular, diafragmática, hematológica, metabólica o cardiovascular.

#### Taquipnea transitoria del recién nacido

La taquipnea transitoria generalmente se presenta en recién nacidos prematuros tardíos, aunque también puede aparecer en recién nacidos a término y posttérmino. Se debe a un insuficiente aclaramiento del líquido pulmonar al nacer. El exceso de líquido pulmonar disminuye la complianza pulmonar y puede aumentar la resistencia de las vías respiratorias<sup>(18)</sup>. Se caracteriza por la aparición de taquipnea generalmente en el plazo de dos horas después del parto. Los síntomas se resuelven generalmente a las 12-24 horas,

pero puede persistir hasta 72 horas en los casos graves. La radiografía de tórax suele mostrar reforzamiento lineal perihilar bilateral.

#### Síndrome de distrés respiratorio tipo I o enfermedad de membrana hialina

Una de las principales causas de dificultad respiratoria en recién nacidos prematuros es el síndrome de distrés respiratorio tipo I o enfermedad de membrana hialina. Este trastorno se debe fundamentalmente a la deficiencia de surfactante pulmonar. El pulmón del neonato pretérmino tiene inmadurez pulmonar morfológica, bioquímica y funcional, apareciendo síndrome de distrés respiratorio cuando el desarrollo pulmonar fetal no se ha completado al nacer. El síndrome de distrés respiratorio se produce por una disminución transitoria de las síntesis de surfactante. La pérdida de su función tensoactiva conduce al colapso alveolar y a la atelectasia difusa, que conllevan alteraciones de la ventilación y de la relación ventilación-perfusión. Esto produce un aumento del trabajo respiratorio, que no puede mantenerse por la limitación de la fuerza muscular, la debilidad y la tendencia a deformarse de la pared torácica. Todo ello produce cianosis por hipoxemia y retención de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Aparece acidosis, secundaria a la hipoxia e hipercapnia, que aumenta las resistencias vasculares pulmonares, favoreciendo la aparición de cortocircuito derecha-izquierda a nivel del conducto arterioso y foramen oval, aumentando la hipoxia. La dificultad respiratoria comienza en el nacimiento o poco después. La radiografía de tórax muestra disminución del volumen pulmonar y el clásico patrón difuso, reticulogranular, con apariencia de vidrio esmerilado y con broncograma aéreo<sup>(19)</sup>. En cuanto al abordaje terapéutico del síndrome de distrés respiratorio, se recomienda la administración de surfactante, así como el retratamiento con dosis posteriores si persiste la dificultad respiratoria<sup>(20)</sup>. En neonatos activos y con respiración espontánea se recomienda ventilación no invasiva con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en lugar de ventilación mecánica convencional. La CPAP promueve la expansión del pulmón y evita la tendencia al colapso alveolar y la formación de atelectasias. En caso de fallo respiratorio, se realizará intubación y ventilación mecánica. El uso de la ventilación mecánica agresiva debe reducirse en la medida de lo posible para evitar el riesgo de fugas aéreas y displasia broncopulmonar. Las medidas de apoyo generales incluyen una óptima termorregulación, evitar la sobrecarga de líquidos, mantener una perfusión y presión sanguínea adecuadas y la detección y tratamiento del conducto arterioso persistente permeable.

#### Síndrome de aspiración de meconio

El síndrome de aspiración de meconio se define como dificultad respiratoria en recién nacidos con líquido amniótico teñido de meconio cuyos síntomas no se pueden explicar por otra causa<sup>(21)</sup>. Los problemas pulmonares son producidos por la obstrucción de la vía aérea y por un fenómeno valvular que provoca zonas de atelectasias adyacentes a otras áreas hiperinsufladas. El meconio posee además sustancias que pueden ser tóxicas y que pueden provocar una inflamación química secundaria o neumonitis. Además existe una inhibición del surfactante por el meconio, que puede agravar las atelectasias, la hipoventilación y el shunt intrapulmonar. Con respecto al manejo del síndrome de aspiración de meconio es importante el mantenimiento de una oxigenación y una ventilación adecuadas, para evitar que la hipoxemia, la acidosis y la hipercapnia puedan aumentar la resistencia vascular pulmonar y contribuir al desarrollo de HPPRN<sup>(22)</sup>. La administración de oxígeno suplementario generalmente es suficiente en casos leves o moderados. En pacientes con enfermedad grave, el tratamiento puede incluir ventilación mecánica, surfactante o inhalación de óxido nítrico. En los casos de insuficiencia respiratoria que no responde a las medidas mencionadas habría que recurrir a la oxigenación con membrana extracorpórea. Hay que procurar una mínima manipulación, para evitar la agitación, cuando la HPPRN esté presente.

#### Displasia broncopulmonar (DBP) o enfermedad pulmonar crónica neonatal

Se considera que un recién nacido con una edad gestacional menor de 32 semanas presenta una DBP si a las 36 semanas de edad postmenstrual o al alta hospitalaria ha recibido oxígeno suplementario durante 28 días o más. Se considera que un recién nacido de edad gestacional mayor o igual a 32 semanas presenta una DBP si a los 29-55 días de edad postnatal o al alta hospitalaria ha recibido oxígeno suplementario durante 28 días o más<sup>(23)</sup>. Se considera un día con oxígeno suplementario si se administra más de 12 horas durante el día. Hablaremos de DBP leve cuando en el momento del diagnóstico no precisa oxígeno suplementario, moderada si precisa fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) entre 0,22 y 0,29, y grave si precisa FiO<sub>2</sub> mayor de 0,3 o ventilación mecánica.

Cuanto menor es el peso al nacer, mayor es el riesgo de desarrollar DBP. Los cambios en el manejo del neonato (surfactante, corticoides prenatales y ventilación mecánica menos agresiva) han dado lugar a una forma más leve de DBP conocida como "nueva" DBP. Ésta se caracteriza por la interrupción del desarrollo pulmonar que da como resul-



tado grandes alveolos y alteración del desarrollo de la vasculatura. Por el contrario, la "vieja" DBP se caracteriza por la lesión de las vías respiratorias y la inflamación y fibrosis parenquimatosas, fundamentalmente causadas por la ventilación mecánica y el oxígeno<sup>(24)</sup>.

La reacción inflamatoria y la lesión pulmonar aguda producen daño en las vías aéreas (que conlleva obstrucción de las vías aéreas, enfisema y atelectasia), daño vascular (que conlleva edema e hipertensión pulmonar) y daño intersticial (que conlleva fibrosis y disminución del número de alveolos y de la superficie alveolocapilar), determinando la enfermedad pulmonar crónica.

La etiología de la DBP es multifactorial. Intervienen factores pre y postnatales causantes de detención del desarrollo pulmonar y, potencialmente, de inflamación y lesión de un pulmón prematuro altamente vulnerable. Estos factores incluyen la ventilación mecánica, la toxicidad del oxígeno, la infección, la inflamación y una posible predisposición genética y deficiencia de surfactante<sup>(25)</sup>.

Los neonatos que requieren oxígeno suplementario con una FiO<sub>2</sub> mayor de 0,25 a las dos semanas de vida están en riesgo de desarrollar DBP. Aunque los hallazgos clínicos de la DBP pueden variar, la manifestación principal es la taquipnea. Otras manifestaciones clínicas son el tiraje, los estertores y las sibilancias<sup>(25)</sup>. La radiografía de tórax en los casos de DBP puede tener una alteración difusa, reflejando áreas de atelectasia, inflamación y congestión o edema pulmonar. Los casos graves presentan hipoxemia e hipercapnia debido a importantes anomalías cardiopulmonares: disminución del volumen tidal, aumento de la resistencia de las vías respiratorias, disminución de la complianza pulmonar dinámica y obstrucción desigual de las vías respiratorias. Esto conduce a una distribución anormal de la ventilación y a un aumento de la resistencia vascular. Una gran parte de los casos mejoran gradualmente en los siguientes dos a cuatro meses. Aquellos que presentan formas graves pueden tener una ventilación mecánica prolongada y desarrollar hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

En pacientes que necesitan ventilación mecánica se recomiendan pequeños volúmenes tidal para reducir al mínimo la lesión pulmonar mecánica. Se recomiendan objetivos de saturación de oxígeno en función de la edad postmenstrual para evitar la hipoxia y la exposición al exceso de oxígeno. Debe proporcionarse una nutrición para satisfacer las necesidades aumentadas de energía total de los recién nacidos con DBP y asegurar un crecimiento adecuado. Se recomienda restricción de líquidos a unos 140-150 ml/kg/día. Reservar el tratamiento crónico con diuréticos para los casos que siguen siendo dependientes de la asistencia respiratoria a

pesar de la restricción de líquidos. Se recomienda comenzar con tiazidas. Los broncodilatadores se reservan para episodios de descompensación pulmonar aguda debido a reactividad grave de las vías aéreas. Los corticoides sistémicos se reservan para casos de DBP grave que no pueden ser desatados de oxígeno y asistencia respiratoria máxima. No está claro el papel de los corticoides inhalados en la displasia broncopulmonar.

Los pacientes con DBP pueden desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) debido a la alteración de la circulación pulmonar asociada con lesión alveolar, hipoxia alveolar regional y/o períodos inadvertidos de hipoxemia. El riesgo de HAP se eleva cuanto mayor es la gravedad de la DBP<sup>(26)</sup>. Aquellos casos que tienen necesidad de oxígeno suplementario en el momento del alta deben evaluarse mediante ecocardiografía para descartar una HAP.

## Niños

### A) Obstrucción crónica de la vía aérea: apnea obstructiva del sueño

La obstrucción crónica de la vía aérea superior puede causar hipoventilación alveolar grave y es una de las causas de hipertensión pulmonar secundaria e hipertrofia ventricular derecha. Tanto la hipoxemia como la hipercapnia producidas por obstrucción grave de la vía aérea superior son potentes mediadores de vasoconstricción pulmonar. Cuando se realiza un diagnóstico precoz, la desobstrucción generalmente revierte la hipertensión pulmonar<sup>(27)</sup>.

La apnea obstructiva del sueño (OSA) se caracteriza por episodios de obstrucción total o parcial de las vías respiratorias superiores durante el sueño, conduciendo a anomalías en el intercambio gaseoso e interrupción del sueño. Está presente en un 2-5% de los niños y puede ocurrir a cualquier edad<sup>(28,29)</sup>. La OSA no tratada se asocia con complicaciones cardiovasculares, retraso del crecimiento y problemas de comportamiento y de aprendizaje. El diagnóstico y el tratamiento precoz pueden disminuir la morbilidad<sup>(30)</sup>.

La obesidad y la hipertrofia adenoamigdalar son los principales factores de riesgo para padecer apnea obstructiva del sueño (OSA) en niños sanos.

Las alteraciones anatómicas o neurológicas que reducen el tamaño de las vías respiratorias superiores o que afectan al control neurológico o a la capacidad de colapso de las mismas son también factores de riesgo. Por ejemplo: parálisis cerebral, síndrome de Down, anomalías craneofaciales, distrofia muscular, acondroplasia, mucopolisacaridosis, etc.

El ronquido habitual es una característica importante de la clínica de la OSA. Sin embargo, el ronquido habitual no es suficiente para confirmar la OSA, y la ausencia del mismo

no es suficiente para excluirla. Cualquier niño que ronca durante todas o la mayoría de las noches debe someterse a una evaluación diagnóstica que incluya historia clínica, examen físico y polisomnografía<sup>(31)</sup>.

Clínicamente se puede manifestar con ronquidos o estridor, sueño interrumpido con despertares frecuentes, excesiva somnolencia durante el día, enuresis nocturna, cambios en el comportamiento, cefalea matutina, hipertensión sistémica y fallo de medro<sup>(27)</sup>.

Para su diagnóstico se emplea la pulsioximetría y la gasometría capilar y arterial, la monitorización transcutánea de CO<sub>2</sub>, los estudios de sueño, la fibrobroncoscopia y la ecocardiografía.

La elección del tratamiento inicial se valora individualmente en cada caso una vez que se confirma el diagnóstico de la OSA<sup>(31)</sup>. Para la mayoría de los niños sanos con OSA e hipertrofia adenoamigdalares se recomienda adenoamigdalectomía. A pesar de la adenoamigdalectomía, los niños pueden presentar OSA residual o volver a desarrollar OSA en el futuro<sup>(32,33)</sup>. Para aquellos niños en los que está contraindicada la adenoamigdalectomía, que tienen una OSA con un mínimo tejido adenoamigdalares, que presentan OSA persistente a pesar de la adenoamigdalectomía, o aquellos en los que es preferible un abordaje no quirúrgico, se recomienda tratamiento con presión positiva de la vía aérea, bien de forma continua (CPAP) o con dos niveles (BiPAP)<sup>(34,35)</sup>. La oxigenoterapia nocturna hasta que se pueda realizar el tratamiento definitivo puede mejorar la oxigenación en los niños que presentan hipoxemia grave relacionada con OSA. Cuando es necesaria la administración nocturna de oxígeno suplementario, se recomienda iniciarla en condiciones controladas con evaluación frecuente de la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>)<sup>(36)</sup>.

#### B) Enfermedades respiratorias con hipertensión pulmonar secundaria

##### Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico causado por mutaciones del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), localizado en el cromosoma 7. La enfermedad pulmonar sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en estos pacientes y se caracteriza por una infección bacteriana persistente, siendo *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* las bacterias más frecuentes<sup>(37)</sup>.

El curso clínico con frecuencia se complica con reagudizaciones pulmonares, que se superponen a una disminución gradual de la función pulmonar. Las exacerbaciones se tratan con antibióticos orales o intravenosos, dependiendo

de la gravedad y de la sensibilidad de la bacteria aislada. En los mayores de seis años con infección persistente por *Pseudomonas aeruginosa* y enfermedad pulmonar se recomienda tratamiento crónico con tobramicina inhalada<sup>(38)</sup>. Para prevenir la adquisición de *Burkholderia cepacia* el método más adecuado es limitar la transmisión, minimizando el contacto físico entre pacientes con FQ y cumpliendo estrictamente las precauciones estándar de aislamiento.

Además de los antibióticos, el abordaje completo incluye medidas para facilitar la limpieza de las vías respiratorias y para reducir la inflamación y la obstrucción bronquial. Los agonistas beta-2-adrenérgicos de acción corta inhalados se administran antes de la inhalación de antibióticos o salino hipertónico y de la fisioterapia respiratoria. Su uso crónico se recomienda si hay evidencia de que mejoran el flujo espiratorio máximo en aquellos niños con obstrucción al flujo de aire<sup>(39)</sup>. Se recomienda el tratamiento crónico con DNasa I (dornasa alfa) en los casos de enfermedad pulmonar moderada, así como el tratamiento crónico con solución salina hipertónica nebulizada en niños con tos crónica y cualquier reducción del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). La fisioterapia respiratoria juega un importante papel en la afectación pulmonar de la FQ. En los casos que asocian asma, los corticosteroides inhalados pueden considerarse junto con otros tratamientos antiastmáticos<sup>(40)</sup>.

Generalmente en los pacientes con fibrosis quística y enfermedad pulmonar grave la clínica respiratoria enmascara los signos cardiovasculares. Sin embargo, la hipertensión pulmonar y el fallo cardíaco derecho son aspectos importantes y potencialmente tratables en algunos de estos pacientes.

Los cambios morfológicos en los vasos pulmonares son semejantes a los observados en otras enfermedades pulmonares hipóxicas. El factor responsable del desarrollo de hipertensión pulmonar es la hipoxia alveolar crónica. Ésta se debe al desequilibrio entre la ventilación y la perfusión provocado por la enfermedad pulmonar grave con obstrucción de la vía aérea, infección e inflamación crónica, atelectasias y fibrosis. La destrucción de lecho vascular pulmonar y el aumento de la resistencia vascular pulmonar conducen a la destrucción progresiva del pulmón. En bronquiectasias de pacientes sin fibrosis quística (bronquiolitis obliterante, aspiración recurrente o inmunodeficiencias) se producen cambios fisiopatológicos similares<sup>(27)</sup>.

No es fácil reconocer los signos clínicos de hipertensión pulmonar en la fibrosis quística. La hiperinsuflación pulmonar puede enmascarar signos de hipertensión pulmonar como el aumento cardíaco en la radiografía de tórax o el incremento del segundo ruido cardíaco a la auscultación.

La exploración física puede detectar signos evidentes de fallo cardiaco derecho, pero es deficiente en la detección de los casos más leves. La ecocardiografía permitirá una evaluación cuantitativa de la función ventricular derecha y una monitorización de la progresión de las presiones arteriales pulmonares<sup>(27)</sup>.

En los casos de hipertensión pulmonar en pacientes con fibrosis quística, el abordaje terapéutico incluye oxigenoterapia para reducir la hipoxemia persistente, además de continuar con las terapias médicas agresivas de la fibrosis quística ya comentadas. En los casos graves de fibrosis quística avanzada y cor pulmonale el trasplante cardiopulmonar podría ser la única opción terapéutica. Es ésta una indicación frecuente de trasplante pulmonar, y los resultados son mejores que en aquellos sometidos a trasplante pulmonar por otras indicaciones. La infección crónica con *Burkholderia cenocepacia* asocia un peor pronóstico después del trasplante y se considera contraindicación para el mismo<sup>(41)</sup>. Algunos pacientes en fase avanzada de afectación pulmonar podrían beneficiarse de la presión positiva mediante ventilación no invasiva<sup>(27)</sup>.

#### Enfermedades pulmonares intersticiales

Las enfermedades pulmonares intersticiales comprenden un grupo heterogéneo de patologías raras que implican al parénquima pulmonar y que interfieren con el intercambio gaseoso. Por tanto, presentan un patrón predominantemente restrictivo de afectación pulmonar. Son menos frecuentes en niños que en adultos. En algunos casos la inflamación alveolar y la fibrosis intersticial son parte de una enfermedad sistémica como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico. Sin embargo, en muchos niños es una enfermedad limitada a los pulmones.

La degeneración de las paredes alveolares y la pérdida de las unidades alveolo-capilares es lo que caracteriza a las enfermedades pulmonares intersticiales, existiendo un grado de fibrosis intersticial que va aumentando a medida que progresa la enfermedad. Esto produce una disminución paulatina del lecho vascular pulmonar. El engrosamiento de la membrana alveolo-capilar dificulta la difusión de oxígeno, provocando vasoconstricción pulmonar hipóxica que termina produciendo hipertensión pulmonar<sup>(27)</sup>.

En el diagnóstico diferencial de un niño con taquipnea, hipoxemia crónica e infiltrados pulmonares difusos se incluyen muchas de estas entidades poco frecuentes y potencialmente mortales. Es importante la consideración precoz de posibilidad de hipoxemia crónica, que está presente en muchos niños con enfermedad pulmonar intersticial, sobre todo durante el sueño.

Si se llega al diagnóstico, el abordaje terapéutico incluye el tratamiento de la enfermedad pulmonar subyacente con esteroides, hidroxiclороquina y otros tratamientos inmunosupresores o antiinflamatorios, así como oxigenoterapia domiciliaria continua o nocturna para corregir la hipoxemia crónica. Las opciones terapéuticas son limitadas y con frecuencia son medicamentos de eficacia no demostrada y con efectos secundarios graves<sup>(42)</sup>.

#### Deformidades de la columna vertebral y de la pared torácica

Las alteraciones anatómicas de la columna vertebral y de la parrilla costal, como la cifoescoliosis grave, alteran las propiedades mecánicas de la pared torácica y su función vital como impulso respiratorio. La disfunción muscular respiratoria ocasiona dificultades para el aclaramiento de las secreciones de la vía aérea, con desequilibrio en la ventilación/perfusión e hipoventilación alveolar, produciendo hipoxemia e hipercapnia. Las infecciones respiratorias de repetición, que son difíciles de evaluar radiológicamente y de tratar, pueden comprometer aún más el crecimiento pulmonar e incrementar el riesgo de vasoconstricción e hipertensión pulmonar. El pectus excavatum es una deformidad torácica frecuente pero que raramente conlleva disfunción pulmonar grave. Sin embargo, otras deformidades torácicas graves, como la distrofia torácica asfixiante (síndrome de Jeune) y las asociadas con acondroplasia, se asocian a insuficiencia pulmonar, hipoxemia, cor pulmonale y muerte precoz.

Generalmente las pruebas de función pulmonar muestran un patrón restrictivo. El tratamiento ortopédico para corregir y estabilizar las deformidades de la columna vertebral es la mejor forma de prevenir la insuficiencia respiratoria. En los casos de deformidades graves y fallo respiratorio la asistencia ventilatoria intermitente nocturna se ha mostrado efectiva en la corrección de la hipoxemia y la mejora de la calidad de vida<sup>(27,43)</sup>. La capacidad para generar suficiente flujo espiratorio máximo para la expectoración efectiva es el factor más importante que permite el uso a largo plazo de la ventilación no invasiva<sup>(44)</sup>.

#### Enfermedades neuromusculares

En las enfermedades neuromusculares (como la distrofia muscular de Duchenne, otras miopatías y la parálisis cerebral grave), la insuficiencia respiratoria es una causa frecuente de morbilidad, pobre calidad de vida y muerte. La discapacidad pulmonar se caracteriza por síntomas restrictivos debidos a debilidad de la musculatura respiratoria, contracturas y deformidad progresiva de la columna vertebral.

En la distrofia muscular de Duchenne, la hipoventilación alveolar nocturna es consecuencia de la debilidad dia-

fragmática y de la hipotonía de los músculos accesorios e intercostales. Tanto la apnea obstructiva como central pueden contribuir a la hipoxemia relacionada con el sueño. La hipoventilación alveolar provoca hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria, que conducen a hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

El manejo terapéutico incluye el tratamiento agresivo de las infecciones, la cirugía precoz de la escoliosis y la ventilación no invasiva<sup>(27)</sup>. Generalmente la asistencia respiratoria no invasiva en un principio es necesaria por la noche, aunque en algunos casos se puede precisar también asistencia durante el día. La mayoría de los pacientes con enfermedad neuromuscular pueden evitar una traqueotomía indefinidamente utilizando soporte inspiratorio y espiratorio no invasivo<sup>(45)</sup>. La indicación de la traqueotomía en pacientes con enfermedad neuromuscular es la aspiración de secreciones de las vías respiratorias cuando la saturación de oxihemoglobina no puede mantenerse por encima del 94% mediante ventilación no invasiva con presión positiva y asistencia manual de la tos<sup>(45)</sup>.

### C) HTP idiopática

La hipertensión pulmonar se caracteriza por elevada presión arterial pulmonar e insuficiencia ventricular derecha secundaria. Su definición se basa en mediciones de cateterismo cardíaco derecho. La hipertensión pulmonar se define como una presión arterial pulmonar media superior a 25 mmHg en reposo<sup>(46)</sup>. Una presión arterial pulmonar media de 8 a 20 mmHg en reposo se considera normal, mientras que de 21 a 24 mmHg en reposo tiene implicaciones clínicas inciertas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la hipertensión pulmonar en cinco grupos<sup>(47)</sup> (Tabla I).

La hipertensión arterial pulmonar se subdivide en hipertensión arterial pulmonar idiopática, anteriormente conocida como hipertensión pulmonar primaria, e hipertensión arterial pulmonar asociada a otros trastornos como enfermedad cardíaca congénita, enfermedad del tejido conectivo o enfermedad pulmonar<sup>(17)</sup>.

En la radiografía de tórax se puede apreciar un engrosamiento central de las arterias pulmonares con disminución de las marcas periféricas vasculares pulmonares<sup>(17)</sup>.

La hipertensión arterial pulmonar idiopática es aquella en la que no se identifica una causa subyacente. Generalmente es esporádica. Solo del 6 al 10% de los casos son hereditarios, y muestran anticipación genética, presentándose a una edad más temprana en sucesivas generaciones. Es necesario el screening de otros hermanos para la forma familiar de la enfermedad<sup>(17)</sup>. Las alteraciones del receptor

**TABLA I.** CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (DANA POINT, 2008)

- 
1. **Hipertensión arterial pulmonar (HAP)**
    - 1.1. HAP idiopática
    - 1.2. Hereditaria
      - 1.2.1. BMPR2
      - 1.2.2. ALK1, endoglin (con o sin telangiectasia hemorrágica hereditaria)
      - 1.2.3. Desconocida
    - 1.3. Inducida por medicamentos o toxinas
    - 1.4. Asociada con
      - 1.4.1. Enfermedades del tejido conectivo
      - 1.4.2. Infección por VIH
      - 1.4.3. Hipertensión portal
      - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
      - 1.4.5. Esquistosomiasis
      - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
    - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
  - 1'. **Enfermedad pulmonar veno-oclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar**
  2. **Hipertensión pulmonar secundaria a cardiopatía izquierda**
    - 2.1. Disfunción sistólica
    - 2.2. Disfunción diastólica
    - 2.3. Valvulopatía
  3. **Hipertensión pulmonar secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia**
    - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
    - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
    - 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto obstructivo y restrictivo
    - 3.4. Trastornos de la respiración durante el sueño
    - 3.5. Trastornos de hipoventilación alveolar
    - 3.6. Exposición crónica a altura
    - 3.7. Anomalías del desarrollo
  4. **Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica**
  5. **Hipertensión pulmonar con mecanismos multifactoriales no aclarados**
    - 5.1. Trastornos hematológicos: trastornos mieloproliferativos, esplenectomía
    - 5.2. Trastornos sistémicos: sarcoidosis, histiocitosis de células de Langerhans pulmonar, linfangioleiomiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
    - 5.3. Trastornos metabólicos: glucogenosis, enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos
    - 5.4. Otros: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica en diálisis
- 

tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPR2) parecen desempeñar un papel importante en su patogenia<sup>(48)</sup>. Los síntomas varían en función de la edad y a menudo son ines-

pecíficos. El síncope es relativamente frecuente. Los padres refieren dificultad para respirar sin sibilancias que no responde al tratamiento broncodilatador. La saturación de oxígeno arterial sistémica es normal en ausencia de una comunicación interauricular. La desaturación puede ocurrir en presencia de una comunicación auricular cuando las presiones en arteria pulmonar y ventrículo y aurícula derechas aumentan y se produce shunt de derecha a izquierda<sup>(17)</sup>.

La hipoxia crónica conduce a la hipertensión pulmonar. La enfermedad pulmonar crónica del prematuro es una causa relativamente frecuente de hipertensión pulmonar moderada. La enfermedad pulmonar intersticial, estrictamente definida, es poco frecuente en niños, del mismo modo que las complicaciones pulmonares de las enfermedades del tejido conectivo. Cuando se produce hipertensión pulmonar asociada a enfermedad del tejido conectivo en niños, generalmente es grave. De las anomalías del desarrollo, la asociación más frecuente es la hernia diafragmática congénita. En estos pacientes, la hipertensión pulmonar es relativamente frecuente en el período neonatal. Generalmente después disminuye, pero puede persistir indefinidamente, ser grave y requerir tratamiento a largo plazo. Para evaluar el grado en que la enfermedad pulmonar contribuye a una elevada presión arterial pulmonar se dispone de las pruebas de función pulmonar, la gasometría arterial, el estudio de ventilación/perfusión y la tomografía computarizada (TC) de alta resolución<sup>(17)</sup>.

La enfermedad pulmonar veno-oclusiva y la hemangiomatosis capilar pulmonar son entidades poco frecuentes. Se pueden presentar como una HAP idiopática, pero su identificación es importante debido a que su manejo es diferente al de la HAP idiopática. La enfermedad pulmonar veno-oclusiva generalmente se presenta con disnea, a veces acompañada de hemoptisis en pequeña cantidad y frecuentes. El paciente puede tener mínimos estertores a la auscultación. El electrocardiograma y el ecocardiograma pueden ser indistinguibles de la HAP idiopática, pero la capacidad de difusión pulmonar es menor y una TC de alta resolución puede ser diagnóstica para un radiólogo experimentado. Son niños generalmente muy enfermos que deben incluirse en lista de trasplantes lo antes posible. El cateterismo cardíaco puede estar indicado para confirmar el diagnóstico<sup>(17)</sup>.

## 2. Enfermedades del corazón que afectan al aparato respiratorio

### A) Compresión extrínseca de la vía aérea: anillos vasculares y slings

Los anillos vasculares son malformaciones del arco aórtico y troncos supraaórticos que producen una compresión extrínseca de la tráquea y esófago que quedan englobadas

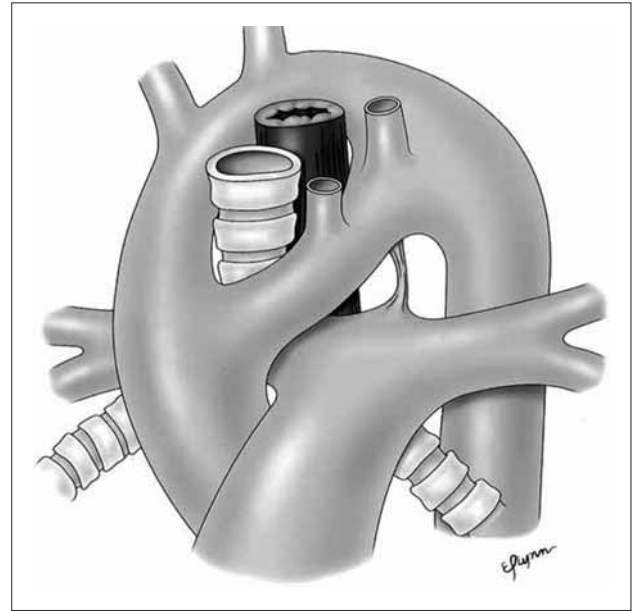


Figura 6. Doble arco aórtico<sup>(49)</sup>.

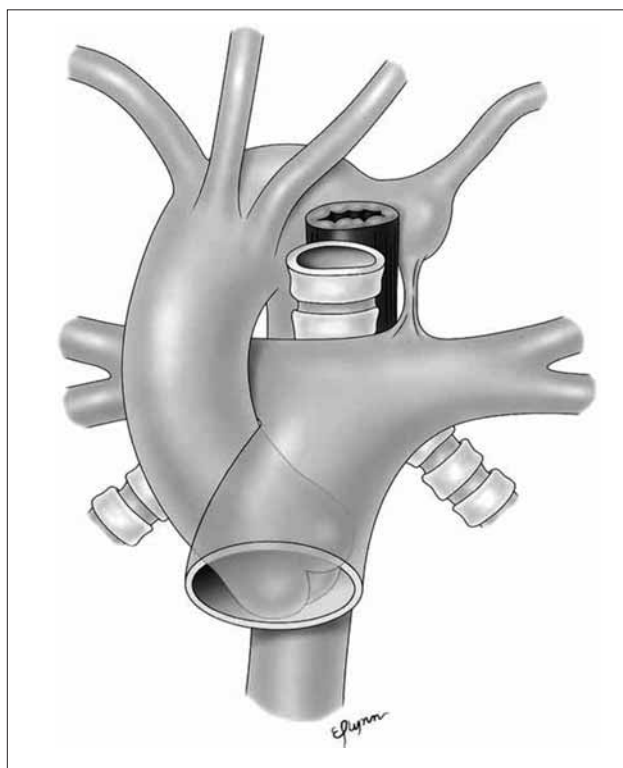
en un *anillo* formado por estructuras vasculares que pueden estar permeables o no<sup>(49)</sup>. Esta patología es una causa de estridor crónico en lactantes además de otra sintomatología como infecciones respiratorias crónicas, infecciones laríngeas más severas, disfagia y riesgo de aspiraciones broncopulmonares. Las dos formas más frecuentes de anillo vascular son el doble arco aórtico y el arco aórtico derecho con arteria subclavia izquierda aberrante (Figs. 6 y 7).

Los slings pulmonares son malformaciones de las arterias pulmonares que condicionan un origen anómalo de la arteria pulmonar izquierda desde la porción proximal de la arteria pulmonar derecha lo cual determina un recorrido anómalo por detrás de la tráquea, comprimiéndola. Los síntomas son similares a los del anillo vascular, salvo que no producen disfagia ya que la arteria pulmonar izquierda cursa por delante del esófago y éste no resulta comprimido. Su tratamiento es quirúrgico<sup>(49)</sup>.

La compresión de la vía aérea también puede deberse al crecimiento de las arterias pulmonares debido a dilatación en el contexto de una cardiopatía como un shunt izquierda-derecha o una dilatación postestenótica.

### B) Vía aérea inferior y pulmón: aumento del agua pulmonar

Cuando hablamos de los efectos de las enfermedades cardíacas sobre el sistema respiratorio debemos distinguir dos elementos. Por un lado, los efectos deletéreos que tiene la sobrecarga de agua extravascular pulmonar producto de las



**Figura 7.** Arco aórtico derecho con subclavia izquierda aberrante y ductus izquierdo<sup>(49)</sup>.

diversas cardiopatías sobre el alveolo, la conducción del aire en la vía respiratoria pequeña y la mecánica de los músculos respiratorios y la caja torácica. Estas alteraciones determinan finalmente una reducción de la capacidad de intercambio gaseoso del pulmón con hipoxemia con o sin hiper-capnia, que a su vez empeora la función cardíaca, como se explicó previamente<sup>(50)</sup>. Por otro lado, debemos también evaluar los efectos que tienen las cardiopatías sobre el estado de la circulación pulmonar, ya que muchas cardiopatías tienen el potencial de generar elevación de las presiones pulmonares por diversos mecanismos, lo que influye sobre la oxigenación y el manejo respiratorio, el tipo y viabilidad de la cirugía, la función cardíaca y la mortalidad de los pacientes<sup>(50)</sup>.

Como se comentó en la introducción, las cardiopatías que pueden producir disfunción respiratoria se pueden dividir en 4 grupos.

a) Hipertensión venosa pulmonar (HTP poscapilar o "pasiva")

a.1. Disfunción ventricular izquierda: cuando existe disfunción ventricular izquierda se produce una elevación de la presión en la aurícula izquierda que se transmite a las venas pulmonares y produce edema intersticial (con un

cuadro de obstrucción peribronquial y sibilancias que clásicamente se ha denominado asma cardíaca) o edema alveolar (con crepitantes) que produce disfunción respiratoria. Además, la elevación de la presión venosa pulmonar (HTP poscapilar) mantenida en el tiempo sumado a los efectos de la hipoxia por edema cardiogénico produce cambios vasculares endoteliales con aumento de la presión en la arteria pulmonar y puede producir también disfunción cardíaca derecha (esto no es cor pulmonale, ya que la disfunción derecha es secundaria a disfunción izquierda). Son ejemplos de disfunción ventricular izquierda en pediatría la miocarditis fulminante, la miocardiopatía dilatada o las taquiarritmocardio-patías<sup>(50-52)</sup>.

a.2. Obstrucción de cavidades izquierdas:

- Drenaje venoso pulmonar anómalo total (DVPAT): En esta cardiopatía el retorno venoso pulmonar está conectado a la circulación derecha en vez de a la aurícula izquierda a través de un colector venoso común. Por tanto, todo el retorno venoso tanto sistémico como pulmonar retorna a la aurícula derecha. El gasto sistémico se mantiene a través de una comunicación interauricular derecha-izquierda obligada. Por tanto, existe una sobrecarga de volumen de las cavidades derechas con aumento del flujo pulmonar anterógrado a través de la arteria pulmonar. Además el colector venoso puede estar obstruido total o parcialmente, por lo que se produce también hipertensión venosa pulmonar y cierto grado de edema pulmonar. Por tanto, el VD está sometido tanto a una sobrecarga de volumen (dilatación, insuficiencia tricuspídea) como a una sobrecarga de presión, lo cual produce una seria afectación de la función cardíaca por el mecanismo de interdependencia ventricular, por lo que los pacientes con DVPAT obstruido están en bajo gasto. La terapia médica tiene poco papel ya que las medidas encaminadas a disminuir la RVP (como el óxido nítrico) tienen la contrapartida de aumentar el flujo pulmonar y la congestión vascular pulmonar sin aumentar el gasto cardíaco, ya que el retorno está obstruido y el gasto izquierdo depende del grado de obstrucción del retorno venoso y el tamaño de la comunicación interauricular y no del gasto derecho. Esta cardiopatía constituye una emergencia quirúrgica<sup>(50)</sup>.

- Estenosis mitral: en la estenosis mitral hay hipertensión auricular izquierda con HTP postcapilar y edema pulmonar. El gasto izquierdo dependerá del grado de estenosis. La respuesta al tratamiento médico también es escasa, aunque la milrinona puede mejorar la con-

tractilidad a la vez que produce vasodilatación pulmonar y mejora la postcarga derecha, lo que tendrá efectos beneficiosos sobre la precarga izquierda y la eyección ventricular izquierda<sup>(50)</sup>.

- Coartación de aorta: la presentación de esta cardiopatía es muy variable. Cuando debuta en el periodo neonatal suele coexistir con cierto grado de hipodesarrollo del arco aórtico y disminución de la masa ventricular izquierda. La hipertensión auricular izquierda produce un shunt izquierda-derecha a través del foramen oval con sobrecarga de volumen de cavidades derechas e hiperaflujo pulmonar con cierto grado de congestión que, sumado a la HTP capilar, produce hipertrofia y crecimiento de las cavidades derechas. Estos pacientes necesitan mantener el ductus abierto mediante la infusión de prostaglandinas E1 para poder mantener el gasto anterógrado a través de la fuerza contráctil del VD (shunt derecha-izquierda ductal), para poder ser estabilizados antes de la cirugía<sup>(50-52)</sup>.
- Estenosis aórtica: cuando es severa (estenosis aórtica crítica) las alteraciones son similares a las de la coartación de aorta.

#### b) Disminución del flujo linfático

Se produce en aquellas cardiopatías que condicionan hipertensión auricular derecha.

- Anomalía de Ebstein: la displasia y atrialización del VD que se produce en la anomalía de Ebstein severa produce un crecimiento muy importante de la AD con disminución del gasto anterógrado pulmonar. Se produce insuficiencia cardíaca importante con edemas pleurales, quilotórax, ascitis y anasarca.
- Fisiología de Fontan: la cirugía de Fontan es el último estadio en la paliación de las cardiopatías con fisiología de ventrículo único. Lo que se consigue es la desconexión total del retorno venoso sistémico del corazón y su conexión directa a la arteria pulmonar izquierda (conexión cavopulmonar), de forma que el flujo venoso pulmonar pasa a ser no pulsátil y pasivo. De esta forma estos pacientes son enormemente susceptibles a las elevaciones de la presión pulmonar y tienen tendencia a derrames pleurales recurrentes, quilotórax, disfunción linfática con linfopenia y enteropatía pierde-proteínas<sup>(50)</sup>.

#### c) Cardiopatías con anomalías del árbol vascular pulmonar

- Tetralogía de Fallot/Atresia pulmonar con comunicación interventricular (CIV) y colaterales aortopulmo-

nares múltiples. Estas cardiopatías se caracterizan por una oligohemia vascular pulmonar variable por obstrucción a la salida del VD con cianosis por shunt cardíaco derecha-izquierda a través de una CIV con malalineamiento (acabalgamiento aórtico). La falta de un flujo sanguíneo normal pulmonar durante la vida fetal puede producir un desarrollo deficiente de las arterias pulmonares que pueden ser hipoplásicas, no estar comunicadas con el VD (arterias pulmonares discontinuas) o incluso ser funcionalmente inexistentes. En estos dos últimos casos el flujo pulmonar depende de colaterales aortopulmonares (MAPCAs). En cualquier caso, si las arterias pulmonares no son normales se produce aumento de la resistencia vascular pulmonar, ya sea por unas arterias pulmonares demasiado pequeñas o por la exposición del árbol pulmonar a presiones sistémicas a través de la aorta por las colaterales. Por ello, son pacientes en riesgo de disfunción ventricular derecha por aumento de la postcarga<sup>(50)</sup>.

#### d) Shunt izquierda-derecha

En estas cardiopatías se produce un aumento del flujo pulmonar respecto al sistémico a través de una comunicación izquierda-derecha. Este aumento del flujo pulmonar tiene dos consecuencias principales: por un lado produce congestión vascular pulmonar con síntomas de insuficiencia cardíaca y sobrecarga de volumen de cavidades izquierdas (como en la comunicación interventricular, el ductus arterioso persistente o la ventana aortopulmonar: shunt posttricuspídeo) o derechas (comunicación interauricular, drenaje venoso anómalo parcial: shunt pretricuspídeo). Además, debido al aumento del flujo pulmonar se produce siempre cierto grado de HTP con RVP normal (hipertensión pulmonar hipercinética). Si la comunicación es no restrictiva (muy grande), las presiones del corazón derecho e izquierdo se igualan de forma que el flujo pulmonar depende del estado relativo de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares. Si esta situación se perpetúa, se producen cambios reactivos de la vasculatura pulmonar al aumento de flujo con vasoconstricción y proliferación muscular que determina aumento de la resistencia pulmonar y en último término HTP precapilar suprasistémica con inversión del shunt y cianosis (fisiología de Eisenmenger). Llegados a este punto, estas cardiopatías no se pueden corregir quirúrgicamente. Por ello, la cirugía siempre debe realizarse antes de que se produzca una elevación significativa de las presiones pulmonares. En caso de duda a veces es necesario recurrir al cateterismo para medir directamente la presión pulmonar<sup>(50-52)</sup>.

## CONCLUSIÓN

En aquellos pacientes que presenten una patología cardíaca o pulmonar significativa se debe evaluar el estado de ambos órganos y sus interacciones. El síndrome de hipertensión pulmonar representa el modelo principal de las interacciones patológicas entre las enfermedades respiratorias y el corazón. Una vez que se desarrolla hipertensión pulmonar arterial significativa, el abordaje terapéutico es similar independientemente de la etiología.

En un segundo artículo se pondrá especial énfasis en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar. Asimismo se repasarán brevemente las estrategias de diagnóstico de las causas más frecuentes de interacciones patológicas entre el corazón y el aparato respiratorio y las opciones de tratamiento disponibles en la actualidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Champion HC, Michelakis ED, Hassoun PM. Comprehensive Invasive and Noninvasive Approach to the Right Ventricle-Pulmonary Circulation Unit. *Circulation*. 2009; 120: 992-1007.
2. Healy F, Hanna BD, Zinman R. The impact of lung disease on the heart and cardiac disease on the lungs. *Eur J Pediatr*. 2010; 169: 1-6.
3. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part 1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 150: 833.
4. Martin D, Nyhan D, Wetzel RC. Regulation of vascular pulmonary circulation and blood flow. En: Nichols. *Critical Heart Disease in Infants and Children*, 2<sup>nd</sup> ed. Mosby; 2006.
5. Bronicki RA, Baden HP. Pathophysiology of right ventricular failure in pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11(Suppl.).
6. Badano LP, Gingham C, Easaw J et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodeling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography*. 2010; 11: 27-37.
7. Lahm T, McCaslin CA et al. Treatment of Acute Right Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56: 1435-46.
8. Berger S, Konduri GG. Pulmonary hypertension in children. The twenty-first century. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 961-987.
9. Haworth SG, Hislop AA. Pulmonary vascular development: normal values of peripheral vascular structure. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 579-83.
10. Allen K, Haworth SG. Human postnatal pulmonary arterial remodeling: ultrastructural studies of smooth muscle cell and connective tissue maturation. *Lab Invest*. 1988; 59: 702-9.
11. Ghanayem NS, Gordon JB. Modulation of pulmonary vasomotor tone in the fetus and neonate. *Respir Res*. 2001; 2: 139-44.
12. Van Marter LJ. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido. En: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR, editores. *Manual de cuidados neonatales*. 4<sup>a</sup> ed. Barcelona: Masson; 2005. p. 438-45.
13. Christou H, Adata I, Van Marter LJ, Kane JW, Thompson JE, Stark AR, Wessel DL, Kourembanas S. Effect of inhaled nitric oxide on endothelin-1 and cyclic guanosine 5'-monophosphate plasma concentrations in newborn infants with persistent pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 1997; 130(4): 603-11.
14. Pearson DL, Dawling S, Walsh WF, Haines JL, Christman BW, Bazyk A, Scott N, Summar ML. Neonatal pulmonary hypertension—urea-cycle intermediates, nitric oxide production, and carbamoyl-phosphate synthetase function. *N Engl J Med*. 2001; 344(24): 1832-8.
15. Tworetzky W, Bristow J, Moore P, Brook MM, Segal MR, Brasch RC, Hawgood S, Fineman JR. Inhaled nitric oxide in neonates with persistent pulmonary hypertension. *Lancet*. 2001; 357(9250): 118-20.
16. Eriksen V, Nielsen LH, Klokke M, Greisen G. Follow-up of 5- to 11-year-old children treated for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Acta Paediatr*. 2009; 98(2): 304-9.
17. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child*. 2008; 93(7): 620-5.
18. Helve O, Pitkanen O, Janer C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology*. 2009; 95(4): 347-52.
19. Avery ME. Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161(4 Pt 1): 1074-5.
20. Engle WA, American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 419-32.
21. Fanaroff AA. Meconium aspiration syndrome: historical aspects. *J Perinatol*. 2008; 28 (Suppl 3): S3-7.
22. Singh BS, Clark RH, Powers RJ, Spitzer AR. Meconium aspiration syndrome remains a significant problem in the NICU: outcomes and treatment patterns in term neonates admitted for intensive care during a ten-year period. *J Perinatol*. 2009; 29(7): 497-503.
23. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(7): 1723-9.
24. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med*. 2007; 357(19): 1946-55.
25. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, Leviton A, ELGAN Study Investigators. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. 2009; 123(4): 1124-31.
26. Khemani E, McElhinney DB, Rhein L, Andrade O, Lacro RV, Thomas KC, Mullen MP. Pulmonary artery hypertension in formerly premature infants with bronchopulmonary dysplasia: clinical features and outcomes in the surfactant era. *Pediatrics*. 2007; 120(6): 1260-9.
27. Roy R, Couriel JM. Secondary pulmonary hypertension. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7 (1): 36-44.
28. Rosen CL, Storfer-Isser A, Taylor HG, Kirchner HL, Emancipator JL, Redline S. Increased behavioral morbidity in school-aged



- children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004; 114(6): 1640-8.
29. Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2<sup>nd</sup> ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
  30. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(4): 1381-7.
  31. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002; 109(4): 704-12.
  32. Lim J, McKean M. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003.
  33. Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, Li K, Chan A. Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007; 136(2): 169-75.
  34. Downey R 3<sup>rd</sup>, Perkin RM, MacQuarrie J. Nasal continuous positive airway pressure use in children with obstructive sleep apnea younger than 2 years of age. *Chest*. 2000; 117(6): 1608-12.
  35. Marcus CL, Rosen G, Ward SL, Halbower AC, Sterni L, Lutz J, Standing PJ, Bolduc D, Gordon N. Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2006; 117(3): e442-51.
  36. Aljadeff G, Gozal D, Bailey-Wahl SL, Burrell B, Keens TG, Ward SL. Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(1): 51-5.
  37. Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, Ramsey BW, Inhaled Tobramycin in Young Children Study Group, Cystic Fibrosis Foundation Therapeutics Development Network. Impact of Pseudomonas and Staphylococcus infection on inflammation and clinical status in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009; 154(2): 183-8.
  38. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2002; 121(1): 55-63.
  39. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005.
  40. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ Jr, Willey-Courand DB, Bujan J, Finder J, Lester M, Quittell L, Rosenblatt R, Vender RL, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B, Cystic Fibrosis Foundation, Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(10): 957-69.
  41. Meachery G, De Soyza A, Nicholson A, Parry G, Hasan A, Tocwicz K, Pillay T, Clark S, Lordan JL, Schueler S, Fisher AJ, Dark JH, Gould FK, Corris PA. Outcomes of lung transplantation for cystic fibrosis in a large UK cohort. *Thorax*. 2008; 63(8): 725-31.
  42. Fan LL, Deterding RR, Langston C. Pediatric interstitial lung disease revisited. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38(5): 369-78.
  43. Gustafson T, Franklin KA, Midgren B, Pehrsson K, Ranstam J, Strum K. Survival of patients with kyphoscoliosis receiving mechanical ventilation or oxygen at home. *Chest*. 2006; 130(6): 1828-33.
  44. Gomez-Merino E, Bach JR. Duchenne muscular dystrophy: prolongation of life by noninvasive ventilation and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002; 81(6): 411-5.
  45. Bach JR. Tracheostomy for advanced neuromuscular disease. *Chron Respir Dis*. 2007; 4(4): 239-41.
  46. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, Hoepfer MM, Loyd JE, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz RJ, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S55-66.
  47. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(1 Suppl): S43-54.
  48. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000; 67(3): 737-44.
  49. Powell J, Mandell VS. Vascular rings and slings. En: *Nadas's Pediatric Cardiology*, 2<sup>nd</sup> Ed. Elsevier; 2006.
  50. Congenital cardiovascular malformations. En: *Moss and Adams's Heart Disease in infants, children and adolescents*, 7<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008
  51. Suesawalak M, Cleary JP, Chang AC. Advances in diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension in neonates and children with congenital heart disease. *World J Pediatr*. 2010; 6(1): 13-31.
  52. Tulloh RM. Congenital heart disease in relation to pulmonary hypertension in paediatric practice. *Pae Resp Rev*. 2005; 6: 174-180.