

Revisión

Corazón y pulmón: buenos amigos, peores enemigos (II). Abordaje diagnóstico-terapéutico de la hipertensión pulmonar

D. NARANJO VIVAS¹, I. OULEGO ERROZ²

¹Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. ²Unidad de Cardiología 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: David Naranjo Vivas. Unidad de Neumología Infantil. Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial Universitario de León. Altos de Nava, s/n. 24008 León.

Correo electrónico: essumh@hotmail.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⁽¹⁾. Las enfermedades de estos dos órganos frecuentemente coexisten y se influyen mutuamente^(1,2). En este artículo se hará especial hincapié en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar. También se repasarán de forma breve la evaluación diagnóstica de las causas más frecuentes de interacciones patológicas entre el corazón y el aparato respiratorio y el abanico de opciones terapéuticas disponibles.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR Y COR PULMONALE

Debe sospecharse hipertensión pulmonar (HTP) en cualquier niño con disnea o intolerancia al ejercicio que no puede explicarse por una enfermedad pulmonar o cardíaca evidente. El dolor torácico o el síncope también pueden ser formas de presentación. Aquellos pacientes con enfermedades pulmonares crónicas con incremento de su disnea que no puede explicarse por un empeoramiento de su neumopatía también pueden tener HTP⁽³⁾.

Ante la sospecha de HTP debemos descartar las causas secundarias, que en pediatría principalmente son enfermedades pulmonares, enfermedades de la vía aérea y cardiopatías. Cuando una causa de HTP no puede ser demostrada el diagnóstico será HTP primaria o idiopática^(3,4).

En esta sección nos centramos fundamentalmente en las herramientas diagnósticas en caso de sospecha de HTP idiopática e HTP secundaria a enfermedad respiratoria, que es lo que nos ocupa. Se escapa al objetivo de esta revisión el diagnóstico específico de cada cardiopatía congénita o de las enfermedades sistémicas que pueden causar o ir asociadas a hipertensión pulmonar y solo se comentará el abordaje diagnóstico inicial. En la tabla I se muestra la batería de pruebas que pueden ser necesarias para descartar las causas frecuentes y raras de HTP en niños.

Los signos y síntomas de la HTP y la disfunción cardíaca derecha dependen de la severidad de la elevación de la presión pulmonar, de su rapidez de instauración y de la capacidad de adaptación del corazón. Cuando la HTP es severa y de instauración aguda, el cuadro clínico está dominado por el fallo cardíaco agudo con dilatación de VD y disfunción biventricular. Sin embargo, el diagnóstico de enfermedad vascular pulmonar en aquellos pacientes con enfermedades respiratorias y elevaciones crónicas de la presión pulmonar y grados más leves de disfunción cardíaca derecha puede ser muy difícil, ya que los síntomas y signos pueden ser sutiles y comunes a los causados por la enfermedad pulmonar (Tabla II). Todo ello explica que la HTP sea frecuentemente pasada por alto en estos pacientes si no se realiza una evaluación sistemática que combine la clínica, las pruebas de laboratorio (con un papel esencial de los péptidos atriales natriuréticos), las pruebas de imagen, las pruebas de función respiratoria y estudios invasivos^(3,5,6). El diagnóstico de HTP en pacientes con enfermedades respiratorias es de vital importancia, ya que es un importante marcador del pronóstico y puede determinar la necesidad de tratamiento vasodilatador pulmonar, la progresión hacia un soporte respiratorio más agresivo o la necesidad de procesos diagnóstico-terapéuticos invasivos^(3,4).

TABLA I. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

Rx tórax:

- Cardiomegalia
- Flujo pulmonar
- Aumento de arterias pulmonares

EKG:

- Hipertrofia ventricular
- Alteraciones de la repolarización

Ecocardiograma:

- Cardiopatías congénitas
- Hipertrofia/dilatación del VD
- Enfermedad ventricular izquierda
- Evaluación de la presión y resistencias pulmonares

Cateterismo:

- Medición de la presión y resistencia vascular pulmonar
- Vasorreactividad pulmonar

Función hepática:

- Ecografía abdominal: HT portopulmonar
- GGT, perfil hepático

Estudio de hipercoagulabilidad:

- CID
- Factor V Leiden
- Mutación 22010 de la protrombina
- Anticardiolipina
- Proteína C y S
- Test de veneno de víbora de Russel

Colagenosis:

- ANA, RNP, SSA, SSB, anticentrómero, SCL-70
- Factor reumatoide
- Complemento
- VSG y PCR

Evaluación pulmonar:

- Test de función pulmonar
- Estudio del sueño
- RM/TC torácico
- Estudios de V/Q
- Biopsia pulmonar

Capacidad funcional:

- Walking test 6 min.
- Ergometría

Otros: serología VIH, hormonas tiroideas, tóxicos (cocaína/metanfetamina)

TABLA II. SÍNTOMAS Y SIGNOS DE HTP Y DISFUNCIÓN VENTRICULAR DERECHA

Síntomas

- Disnea
- Fatiga
- Intolerancia ejercicio/alimentación
- Fallo de medro
- Diaforesis
- Dolor torácico
- Palpitaciones
- Crisis cianóticas (*bronchopulmonary dysplasia spells*)

Signos

- Precordio hiperdinámico
- Arritmias
- Aumento de S2
- Desdoblamiento corto de S2
- Galope
- Soplo de insuficiencia tricuspídea o insuficiencia pulmonar
- Distensión venosa
- Hepatoesplenomegalia, edemas (avanzado)

- a) Estimación de la presión arterial pulmonar (PAP): la ecocardiografía permite la estimación tanto cuantitativa como cualitativa de la presión arterial pulmonar. La forma más frecuente y fiable para la estimación cuantitativa es la medición de la velocidad máxima del jet de insuficiencia tricuspídea (IT) (Fig. 1). Esta velocidad permite el cálculo de la presión en el ventrículo derecho mediante la fórmula de Bernoulli modificada $4 \times (\text{velocidad de la IT})^2$. Si no existe obstrucción del tracto de salida del VD, la suma de esta presión más la presión estimada de la AD (habitualmente 5-10 mmHg) corresponderá a la PAP sistólica máxima. Cierta grado de insuficiencia tricuspídea se identifica en el 60-80% de los niños sanos, lo cual permite el cálculo de la PAP en la gran mayoría de los pacientes. La ecocardiografía detecta correctamente la presencia de HTP en alrededor del 80% comparado con el cateterismo si se toma como punto de corte 40 mmHg⁽⁹⁾. Sin embargo, la ecocardiografía tiende tanto a sobrestimar como a infraestimar la severidad de la HTP y su correlación con el valor de la presión pico-pico del cateterismo es más pobre⁽⁹⁾. En aquellos pacientes en los que no se puede identificar o medir la insuficiencia tricuspídea se pueden utilizar métodos cualitativos como el grado de aplanamiento o desviación a la derecha del septo interventricular durante la sístole, que será tanto mayor cuanto mayor sea la presión del VD. Sin embargo, la fiabilidad de este método es baja

Las causas de HTP son muy variadas y los estudios a realizar deben estar guiados por la sospecha clínica.

1. Ecocardiografía

Debido a su accesibilidad, inocuidad y reproducibilidad, la ecocardiografía juega un papel esencial en la evaluación del paciente con sospecha de HTP y disfunción cardiaca derecha tanto para el diagnóstico como para el seguimiento y monitorización de los efectos del tratamiento^(1,7-9).

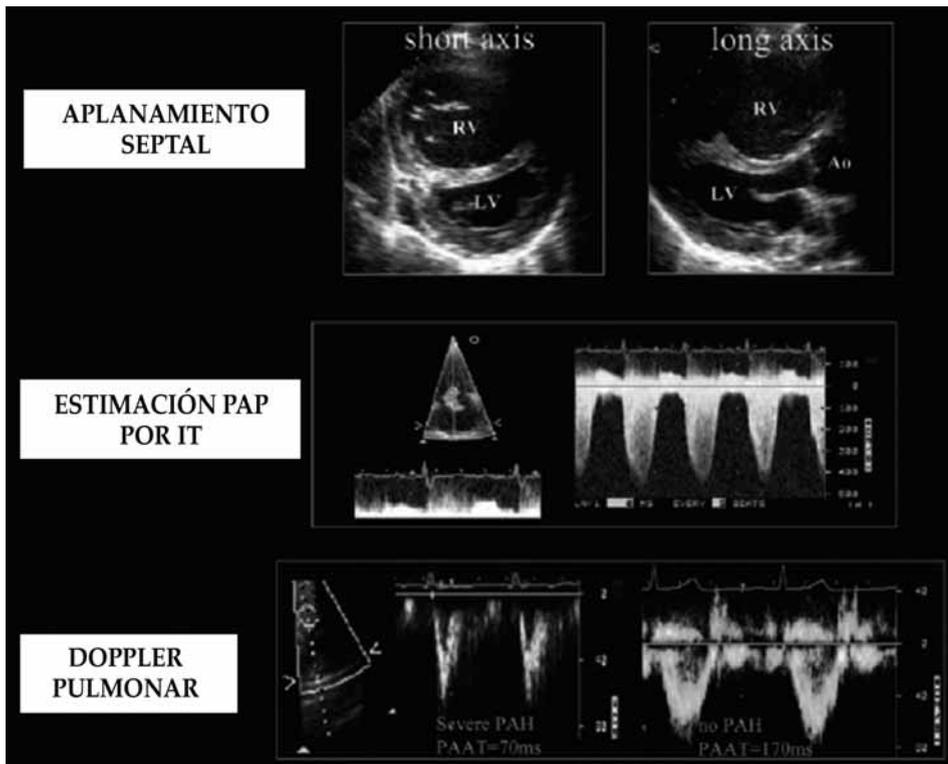


Figura 1. Medición de la velocidad pico de la IT, el grado de aplanamiento del septo interventricular y la aceleración del flujo de la arteria pulmonar. Una velocidad de la IT mayor de 35 mmHg es sugestiva de elevación de la presión pulmonar. Un flujo pulmonar con una aceleración rápida sugiere HTP. IT, insuficiencia tricuspídea.⁽⁴⁾

(Fig. 1). Otros parámetros que se pueden derivar de la ecocardiografía son la PAP diastólica (medición de la velocidad telediastólica de la insuficiencia pulmonar) y la estimación de la resistencia vascular pulmonar y de la impedancia, aunque estos métodos si bien son prometedores no están estandarizados en la práctica clínica.

- b) Estimación de la repercusión sobre el VD de la HTP: La ecocardiografía también nos permite evaluar el grado de hipertrofia o dilatación del VD y estimar la función del ventrículo derecho. Para ello son útiles las técnicas de Doppler tisular del anillo tricuspídeo y la medición de la excursión sistólica del anillo tricuspídeo (TAPSE) respectivamente. Otras técnicas como la ecocardiografía en 3D o el Tei index están aún en desarrollo^(7,8) (Fig. 2). Además, la ecocardiografía permite evaluar la función del VI, que puede afectarse en aquellos pacientes con dilatación severa del VD.
- c) Diagnóstico de causas cardiacas de HTP secundaria: la ecocardiografía permite el diagnóstico fiable de cardiopatías congénitas como causa de HTP así como descartar la disfunción ventricular izquierda. Se escapa al propósito de esta revisión el diagnóstico ecocardiográfico de las cardiopatías congénitas. Solo haremos mención a la estenosis de las venas pulmonares, una entidad poco frecuente pero que debe ser evaluada antes de dar el diag-

nóstico de HTP primaria o idiopática, especialmente en lactantes, ya que es fácil pasarla por alto si no se incluye la evaluación sistemática del flujo color y Doppler de las venas pulmonares en el estudio ecográfico del paciente con HTP^(10,11).

2. Pruebas de función pulmonar

Las pruebas de función pulmonar son útiles para la identificación y caracterización de la enfermedad pulmonar subyacente que podría estar provocando la hipertensión pulmonar.

Un niño se considera colaborador cuando puede realizar correctamente las maniobras para una exploración funcional respiratoria tras seguir las indicaciones. Generalmente los menores de 5 años no son colaboradores. Las pruebas de función pulmonar en pediatría son poco molestas, no invasivas y sin efectos secundarios.

La espirometría es la prueba de función pulmonar más utilizada. Nos permite medir el volumen de aire que una persona inhala o exhala en valor absoluto o en función del tiempo, valorando así la función ventilatoria. Por otro lado, la espirometría mide también el flujo: el incremento de volumen exhalado o inhalado en función del tiempo. La espirometría simple se utiliza para el estudio de algunos volúmenes y capacidades estáticas. Para el estudio de los volúmenes dinámicos

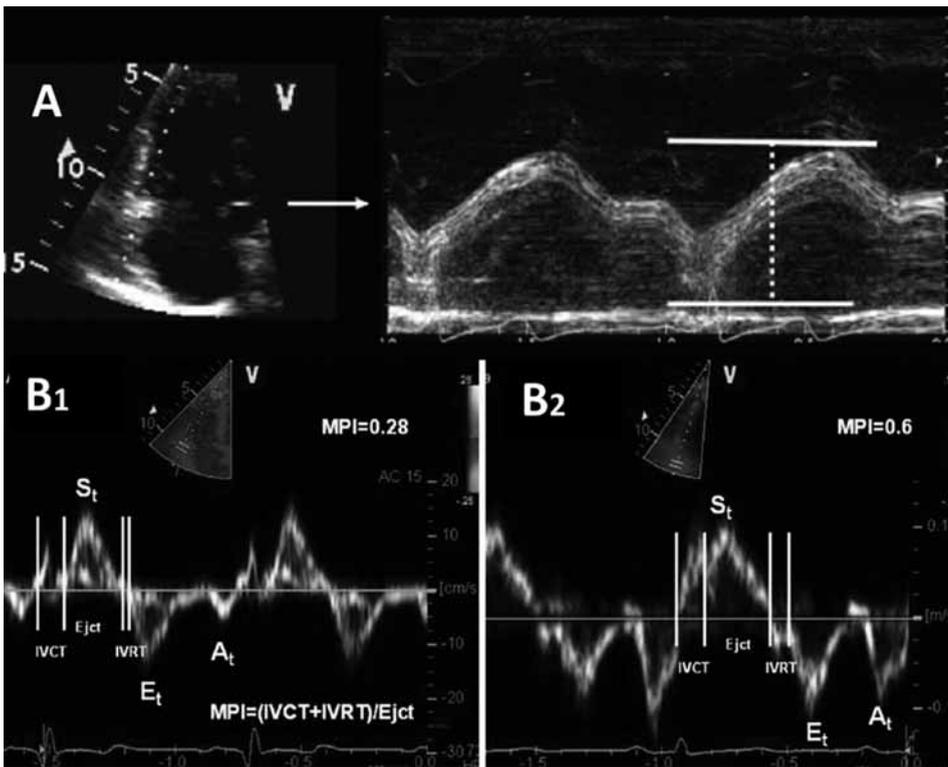


Figura 2. A) Excursión sistólica del anillo tricuspídeo por modo M. Se relaciona con la fracción de eyección del VD por resonancia y es un parámetro pronóstico de la mortalidad en adultos con HTP. B) Doppler tisular y cálculo del Tei index. B1, sujeto normal y B2, sujeto con HTP. Se observa alteración de la relajación y aumento del Tei index.

y los flujos forzados mediante curvas volumen/tiempo y flujo/volumen disponemos de la espirometría forzada⁽¹²⁾.

Otras pruebas de función pulmonar son los test broncodinámicos, la pletismografía, las técnicas de dilución de gases y la capacidad de difusión del monóxido de carbono.

En el contexto de la revisión que nos ocupa, la exploración funcional respiratoria debe realizarse en pacientes con antecedentes sugestivos de enfermedad pulmonar subyacente y en aquellos con función cardíaca normal.

Un patrón obstructivo es sugerente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, mientras que un patrón restrictivo sugiere enfermedad pulmonar intersticial, neuromuscular o de la pared torácica.

Generalmente son la enfermedad pulmonar intersticial grave (con volúmenes pulmonares por debajo del 50% de lo normal) o la enfermedad pulmonar obstructiva las que producen la hipertensión pulmonar. El hallazgo de una alteración restrictiva leve no indica enfermedad pulmonar intersticial como causa de hipertensión arterial pulmonar secundaria. La hipertensión pulmonar por sí misma puede causar anomalías en las pruebas de función pulmonar, con obstrucción de las vías aéreas pequeñas.

Por último, señalar que generalmente la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) disminuye en la hipertensión pulmonar^(13,14).

3. Evaluación de la capacidad funcional: clasificación de la NYHA/OMS y walking test

La evaluación de la capacidad funcional es una parte esencial del manejo del paciente con HTP, con importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. El walking test de 6 minutos es la prueba más utilizada. En niños se realiza a partir de los 6 años. Puede realizarse en combinación con la ecocardiografía, con las pruebas de intercambio gaseoso como la difusión de monóxido de carbono o con la cateterización de cavidades derechas. Sus utilidades son las siguientes:

- Detectar causas alternativas de disnea (broncoespasmo, isquemia miocárdica, mal condicionamiento físico...).
- Determinar la elevación de la presión pulmonar inducida por el ejercicio.
- Determinar la clase funcional según la clasificación de la OMS (Tabla III), que puede guiar el tratamiento.
- Emplear como marcador de la evolución y del pronóstico.

4. Pruebas de imagen

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax clásicamente muestra aumento central de las arterias pulmonares con atenuación de los vasos periféricos, apreciándose áreas pulmonares oligémicas. También se puede apreciar aumento ventricular derecho (disminución del espacio retroesternal) y dilatación auricular dere-

TABLA III. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS).

Clase	Clasificación funcional OMS
I	Pacientes con hipertensión pulmonar pero sin limitaciones para la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, dolor torácico o síncope.
II	Pacientes con hipertensión pulmonar con leve limitación para la actividad física. Asintomáticos en reposo. La actividad física ordinaria produce disnea, dolor torácico o síncope.
III	Pacientes con hipertensión pulmonar con marcada limitación para la actividad física. Asintomáticos en reposo. Una actividad física inferior a la ordinaria produce disnea, dolor torácico o síncope.
IV	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin presentar síntomas. Signos de insuficiencia cardíaca derecha. Pueden presentar disnea en reposo. Los síntomas se incrementan con la actividad física.

cha (borde derecho del corazón prominente) (Fig. 3). A veces, la causa subyacente de la hipertensión pulmonar es evidente en la radiografía de tórax, como, por ejemplo, en la enfermedad pulmonar intersticial.

Estudios de perfusión pulmonar

Tienen escasas aplicaciones en pediatría al no estar estandarizados. Las nuevas técnicas de perfusión por tomografía por emisión de positrones (PET) o resonancia magnética (RM) pueden jugar un papel en el futuro.

Resonancia magnética cardíaca

La RM cardíaca es la prueba de elección para la evaluación de la morfología y de la función del VD⁽¹⁾. Los estudios convencionales incluyen la medición de la masa y de los volúmenes ventriculares así como el cálculo de la fracción de eyección (Fig. 4). Las nuevas técnicas de RM permiten además incorporar estudios de perfusión pulmonar, lo que contribuye a la evaluación del estado de la circulación pulmonar.

5. Pruebas invasivas: cateterismo cardíaco y test de vasorreactividad pulmonar

La realización del cateterismo cardíaco constituye la prueba definitiva para el diagnóstico y estimación de la severidad de la HTP y es fundamental a la hora de decidir el tipo de terapia a realizar y la indicación o contraindicación de la corrección quirúrgica en caso de cardiopatías congénitas con HTP secundaria a shunts^(1,3,4,15).

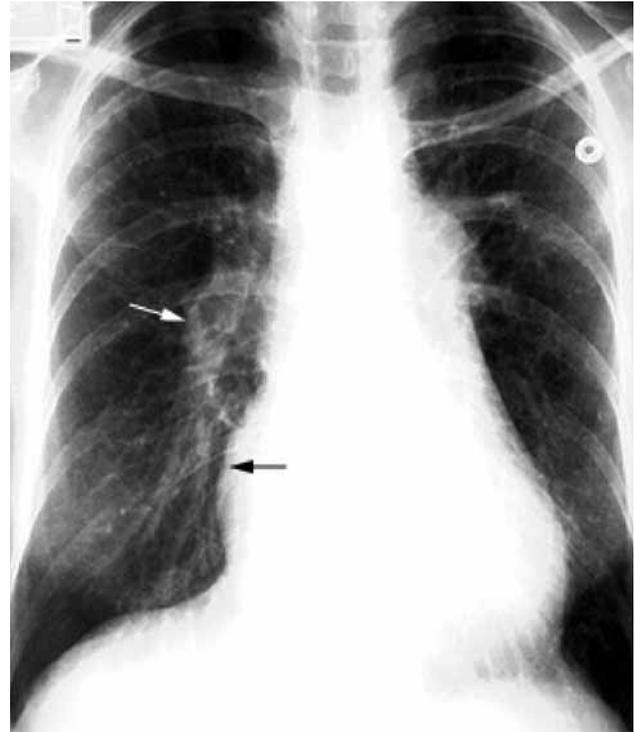


Figura 3. Radiografía simple de tórax. Características de la hipertensión pulmonar. Aumento central de las arterias pulmonares con atenuación de los vasos periféricos (flecha blanca) y aumento ventricular derecho y dilatación auricular derecha con borde derecho del corazón prominente (flecha negra).

Se realiza habitualmente bajo anestesia general a través de acceso femoral. Permite el cálculo preciso de la presión pulmonar, del gasto cardíaco, de la resistencia vascular pulmonar y de la presión capilar pulmonar, por lo que brinda información de gran valor acerca del mecanismo preciso de la HTP. Una vez que se han tomado las mediciones basales y se ha determinado que la causa de la HTP es la elevación de las resistencias vasculares pulmonares, se procede a un test de vasorreactividad pulmonar que nos permitirá determinar el grado de reversibilidad de esta elevación en caso de que se plantee el uso de vasodilatadores pulmonares o la corrección quirúrgica de una cardiopatía con shunt izquierda-derecha⁽³⁾. La droga más habitual para realizar el test de vasorreactividad pulmonar es el óxido nítrico por sus propiedades de potente y selectivo vasodilatador pulmonar, aunque otras drogas como las prostaciclina inhaladas o intravenosas, el nifedipino, el sildenafil o la adenosina pueden usarse⁽¹⁶⁾. Se considera que el paciente es respondedor si experimenta un descenso de al menos el 20% de la RVP respecto a la basal sin disminución del gasto cardíaco acompañante⁽⁴⁾.

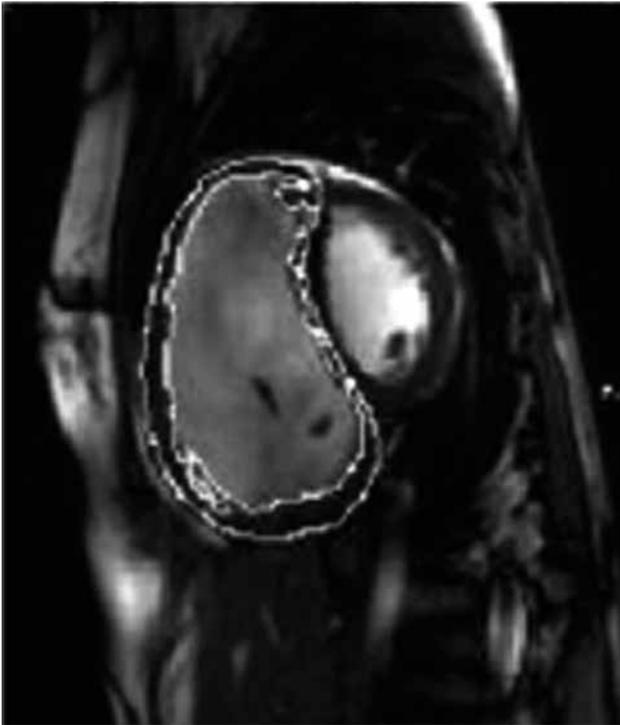


Figura 4. Volumen ventricular derecho por resonancia magnética.

En el algoritmo de la figura 5 se resume un abordaje racional del paciente con sospecha de HTP⁽³⁾.

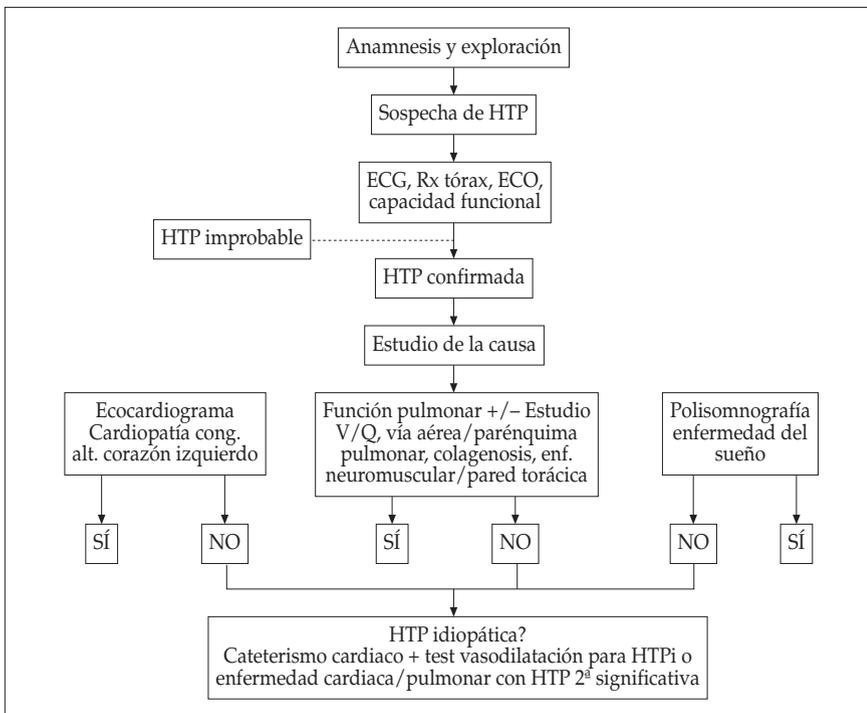


Figura 5. Algoritmo diagnóstico de la HTP en niños. ECG, electrocardiograma; ECO, ecocardiografía transtorácica; V/Q, ventilación-perfusión; HTPi, hipertensión pulmonar idiopática.⁽³⁾

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN LA HIPERTENSIÓN PULMONAR Y EN LA DISFUNCIÓN CARDIACA DERECHA

El tratamiento de la HTP tiene dos vertientes. Por un lado el tratamiento etiológico de la causa de elevación de la presión pulmonar y por otro el tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar y la disfunción ventricular derecha⁽¹⁾. El tratamiento de la enfermedad vascular arterial ha experimentado un cambio radical en los últimos años. En 1998 solo se disponía de los antagonistas del calcio y de las prostaglandinas intravenosas. Hoy en día se dispone de antagonistas de la endotelina, inhibidores de la fosfodiesterasa y análogos de las prostaglandinas, muchos de ellos eficaces por vía oral⁽³⁾. A la hora de abordar el tratamiento de los pacientes con HTP y disfunción ventricular derecha debemos distinguir dos aspectos: la naturaleza aguda o crónica de la elevación de la presión pulmonar y el grado de afectación de la función del VD. Este último punto es esencial. Como se ha expuesto, el corazón derecho y la circulación pulmonar forman una unidad anatómico-funcional⁽¹⁾. Cada vez resulta más evidente que incluso si los tratamientos mejoran o revierten la enfermedad vascular pulmonar, esto no se acompaña necesariamente de una mejoría clínica o un aumento de la supervivencia si no se produce una mejoría paralela de la función del VD. El grado de HTP no se relaciona de forma fidedigna con los síntomas o con la mortalidad. Sin embargo, la masa y volumen del VD, así como la

presión auricular derecha (un parámetro de disfunción diastólica del VD), son potentes predictores de la mortalidad^(1,17).

1. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar: anticoagulantes orales, vasodilatadores pulmonares y nuevas terapias

a) Anticoagulantes y antiagregantes orales: se han observado fenómenos trombóticos en la vasculatura pulmonar de los pacientes adultos con HTP. Esto ha supuesto la base para la utilización de los anticoagulantes orales en adultos con HTP antes del advenimiento de la terapia vasodilatadora pulmonar. El mantenimiento de un INR entre 2,3-3 ha demostrado mejorar la mortalidad en adultos con HTP. Sin embargo, no se ha establecido su eficacia en niños, aunque se recomienda en el tratamiento crónico de la HTP idiopática, aunque los niños más pequeños suelen tratarse con aspirina^(3,4).

b) Vasodilatadores pulmonares: los pacientes con HTP primaria/idiopática o aquellos con HTP secundaria a enfermedades respiratorias o cardíacas que no responden al tratamiento etiológico pueden beneficiarse de los tratamientos vasodilatadores pulmonares.

Habitualmente los pacientes que muestran una respuesta positiva en el test de vasoreactividad pulmonar en la sala de hemodinámica son tratados inicialmente con calcioantagonistas (nifedipino o diltiazem). Aun cuando no existe respuesta vasodilatadora, los pacientes pueden beneficiarse del uso a largo plazo de otros vasodilatadores pulmonares.

Las prostaciclina intravenosas (epoprostenol) han demostrado mejorar la supervivencia y la calidad de vida tanto en niños como en adultos^(3,18) y sigue siendo la droga más eficaz para el tratamiento de la HTP severa con disfunción del VD. Dada su vida media corta (3-5 minutos), deben administrarse en infusión continua intravenosa a través de un acceso venoso central de larga duración. Tienen efectos secundarios (diarreas, dolores musculares...) y complicaciones derivadas de la necesidad de un acceso venoso central de larga duración. El treprostinil es un análogo de larga duración que puede administrarse por vía subcutánea; sin embargo, la inyección es dolorosa y puede producir úlceras cutáneas, por lo que no suele usarse en niños. El iloprost es una prostaglandina inhalada que se puede usar tanto en la HTP aguda como crónica y que limita los efectos sistémicos de las prostaciclina y obvia la necesidad de acceso venoso central⁽¹⁹⁾. Sin embargo, requiere la administración de hasta 10 inhalaciones al día, lo cual puede limitar el cumplimiento terapéutico en niños. Además puede producir broncoespasmo. Puede admi-

nistrarse a través del circuito del ventilador en pacientes con ventilación mecánica (tanto en la unidad de cuidados intensivos como en ventilación domiciliaria)^(3,20).

Los antagonistas de la endotelina (bosentán, sixtasentán, ambrisentán) pueden reducir la resistencia vascular pulmonar y han demostrado su utilidad en pacientes con HTP secundaria a cardiopatías y en la HTP idiopática. Su principal ventaja es la administración oral y su principal inconveniente la toxicidad hepática, que debe vigilarse. Un efecto completo puede tardar semanas en producirse, lo que limita su utilización en situación aguda^(3,21).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa de administración sistémica (sildenafil oral) pueden ser de utilidad en el tratamiento de la HTP secundaria a broncodisplasia pulmonar o para evitar el efecto rebote tras la supresión del óxido nítrico en pacientes con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, así como cuando la respuesta a éste es insuficiente. También es útil en pacientes con cirugía de Fontán para mejorar el flujo pulmonar y la capacidad de ejercicio. Los ensayos clínicos en adultos muestran beneficio de la hemodinámica y del estado funcional en la HTP idiopática. Además ha demostrado tener efectos directos beneficiosos sobre la función del VD^(3,22).

El óxido nítrico es el vasodilatador pulmonar de elección en el tratamiento de la HTP aguda (HTP secundaria a cirugía cardíaca, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido...). Su acción es selectiva sobre el pulmón, sin efectos sistémicos significativos. Requiere que el pulmón esté adecuadamente reclutado mediante ventilación mecánica para ejercer su acción⁽²³⁾.

c) Terapia combinada: los pacientes que no responden a monoterapia pueden beneficiarse de la combinación de tratamientos que actúen por mecanismos diferentes. Una de las combinaciones que ha mostrado más efectividad ha sido el bosentán oral y el epoprostenol intravenoso.

d) ¿Qué droga para qué paciente? No puede generalizarse el tratamiento de los pacientes con HTP. Hay que tener en cuenta que el tratamiento debe empezarse lo antes posible. El porcentaje de pacientes que responden a la vasodilatación pulmonar y que pueden beneficiarse de los calcioantagonistas es mínimo (10%) y muchos de ellos se vuelven resistentes con el tiempo. Los pacientes con clase funcional III/IV deben iniciar inmediatamente epoprostenol intravenoso. Algunos pacientes pueden mantenerse con bosentán oral, pero la mayoría requieren terapia combinada. El bosentán o el sildenafil son de elección en pacientes con HTP tras cirugía de una cardiopatía congénita. Algunos pacientes con broncodisplasia pulmonar severa pueden beneficiarse de bosentán si el sildenafil no es eficaz⁽⁵⁾.

En la Figura 6 se propone un algoritmo para el tratamiento vasodilatador de la HTP idiopática.

2. Soporte de la función cardiaca

El soporte de la función del VD se basa en tres pilares fundamentales: optimización de la precarga, incremento de la contractilidad y reducción de la postcarga.

a) Optimización de la precarga: el VD es altamente volumen-dependiente. Si la precarga es demasiado baja, la fuerza de contracción será insuficiente para vencer la elevación de la presión pulmonar y eyectar la sangre hacia el pulmón. Sin embargo, una precarga demasiado alta puede disminuir el gasto cardiaco por el mecanismo de interdependencia ventricular. La administración de volumen debería ir acompañada de la medición del gasto cardiaco, ya que la administración de líquido en la cantidad adecuada debería acompañarse de la mejoría del gasto cardiaco. Si existe sobrecarga hídrica, están indicados los diuréticos (o la hemofiltración si el paciente es resistente a los diuréticos). En el paciente crítico que requiere ventilación mecánica deben limitarse el volumen tidal (6-8 ml/kg), la presión meseta (menor de 30 cmH₂O) y la presión positiva al final de la espiración o PEEP (estrategias de protección pulmonar), dados los posibles efectos negativos que pueden tener sobre la precarga y la postcarga del VD.

b) Mejoría de la contractilidad: la digoxina puede utilizarse en casos de dilatación y disfunción del VD. Sin embargo, su uso en pacientes con hipertrofia significativa y función sistólica relativamente conservada está desaconsejado, ya que puede empeorar la relajación ventricular. El uso de betabloqueantes y de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) tiene beneficios sobre la remodelación ventricular y es de utilidad en el paciente hemodinámicamente estable. En el paciente crítico las dosis bajas de dobutamina pueden incrementar la contractilidad derecha a la vez que producen vasodilatación pulmonar y mejoran la postcarga. De la misma forma, la milrinona y el levosimendán (ambas drogas con propiedades vasodilatadoras e inotropas) pueden mejorar la función del VD. El principal problema es que producen vasodilatación periférica e hipotensión y pueden requerir de la adición de un vasoconstrictor como la noradrenalina o pequeñas cargas de volumen adicionales. La noradrenalina puede tener además el efecto beneficioso de mejorar la presión de perfusión coronaria, mejorando la relajación ventricular a la vez que aumentando la postcarga del VI puede tener beneficios sobre el mecanismo de interdependencia ventricular (limita el desplazamiento del tabi-

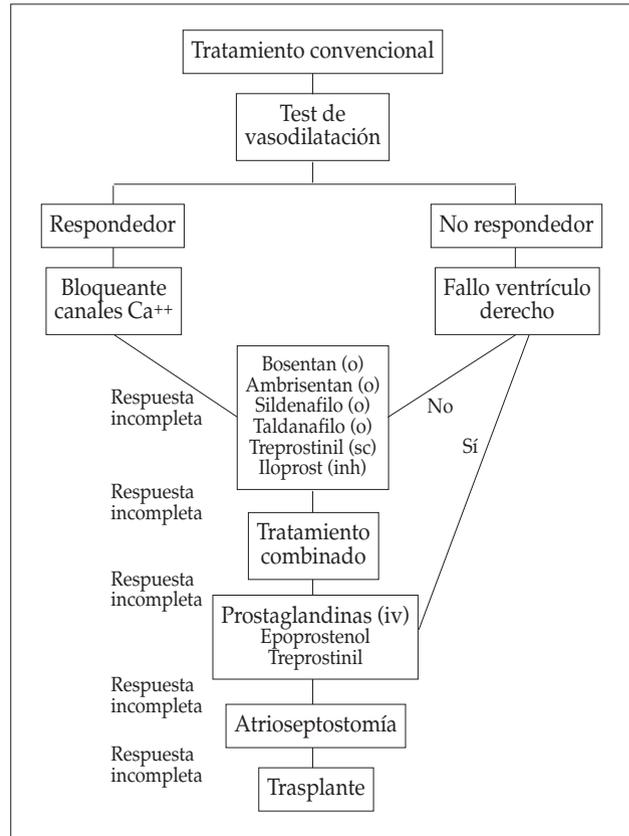


Figura 6. Algoritmo de uso de vasodilatadores arteriales pulmonares en la hipertensión pulmonar.

que interventricular hacia la izquierda mejorando la relación presión-volumen del VI)^(3,6,15,24).

c) Reducción de la postcarga: es el eje central del tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar. Desde el punto de vista de las enfermedades respiratorias que producen hipertensión pulmonar debe conseguirse una adecuada oxigenación y reclutamiento alveolar, ya que tanto la hipoxia como la pérdida de volumen pulmonar inciden de forma negativa sobre la postcarga (ver epígrafe sobre vasodilatadores pulmonares y oxigenoterapia). El tratamiento de la enfermedad vascular pulmonar se basa en la administración de vasodilatadores pulmonares.

3. Cirugía

La cirugía es el tratamiento fundamental de la mayoría de las cardiopatías congénitas. Los anillos y slings pulmonares que producen sintomatología respiratoria (aspiraciones, estridor, infecciones de repetición) o digestiva (disfagia) deben intervenir igualmente. Muchas enfermedades pulmonares causantes de HTP son susceptibles de tratamiento quirúrgico

(uvulopalatofaringoplastia en la apnea obstructiva del sueño, adenoidectomía y amigdalectomía en la obstrucción por hipertrofia del tejido adenoideo rino-orofaríngeo o corrección de una hernia diafragmática o de una malformación adenomatosa quística en un recién nacido).

En cuanto a la cirugía como tratamiento sintomático de la HTP, la atrioseptostomía (apertura de una comunicación interauricular) estaría indicada en aquellos pacientes con HTP severa refractaria y disfunción ventricular derecha, para permitir la descarga de las cavidades derechas hacia el VI manteniendo el gasto sistémico anterógrado con la contrapartida de un aumento de la cianosis. Este es un tratamiento de última línea utilizado con fines paliativos o temporizadores de cara a un trasplante cardíaco o cardiopulmonar⁽⁴⁾. También está indicado en los pacientes con síncope por crisis de HTP y riesgo de muerte súbita.

4. Oxigenoterapia

El tratamiento con oxígeno disminuye la vasoconstricción pulmonar y reduce la resistencia vascular pulmonar. La oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia de los pacientes hipoxémicos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En las enfermedades neuromusculares y de la pared torácica, la pulsioximetría nocturna evalúa la idoneidad del intercambio gaseoso y determina si está indicado el oxígeno suplementario⁽²⁵⁾.

En la apnea obstructiva del sueño, la oxigenoterapia nocturna hasta que se pueda realizar el tratamiento definitivo puede mejorar la oxigenación en los niños que presentan hipoxemia grave. En estos casos, 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_2)⁽²⁶⁾.

5. Trasplante pulmonar y cardiopulmonar

En pacientes que no responden al tratamiento médico se plantea la posibilidad de trasplante de pulmón. La supervivencia prevista para el trasplante de pulmón en niños es de 4,3 años, con una supervivencia del 75% al año.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis pulmonar idiopática, la fibrosis quística, el enfisema secundario a déficit de alfa-1 antitripsina y la hipertensión arterial pulmonar idiopática son las patologías que con más frecuencia terminan en trasplante pulmonar⁽²⁷⁾.

La disfunción primaria del injerto es la principal causa de muerte en el primer año postrasplante. La disfunción crónica del injerto secundaria a síndrome de bronquiolitis obliterante es la principal causa de muerte después del primer año.

La enfermedad pulmonar subyacente influye en la mortalidad postrasplante. En el primer año la mortalidad es menor en los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y mayor en los casos de hipertensión arterial pulmonar idiopática. Por el contrario, la mortalidad a los 10 años es mayor en enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis pulmonar idiopática y menor en fibrosis quística y déficit de alfa-1 antitripsina.

A pesar del pequeño número de trasplantes de pulmón y corazón que se realizan, sigue siendo la única opción para algunos pacientes con enfermedad cardiopulmonar en su etapa final.

Las patologías que con mayor frecuencia terminan en trasplante de pulmón y corazón son la cardiopatía congénita con síndrome de Eisenmenger, la hipertensión arterial pulmonar idiopática y la fibrosis quística.

El tratamiento postoperatorio de los receptores de trasplante de pulmón y corazón es similar al de los sometidos a trasplante pulmonar simple o doble. En su seguimiento tienen un papel importante las pruebas de función respiratoria, la radiografía de tórax y la broncoscopia.

El rechazo agudo se presenta con relativa frecuencia en el aloinjerto de pulmón, pero en el caso del aloinjerto cardíaco es poco frecuente. Por tanto, la biopsia endomiocárdica de control, a diferencia de la biopsia pulmonar, no se recomienda rutinariamente. El rechazo crónico en los pulmones, que se manifiesta como síndrome de bronquiolitis obliterante, aparece en cerca del 50% de los trasplantes de pulmón y corazón a los cinco años y supone el obstáculo más importante para la supervivencia a largo plazo⁽²⁸⁾.

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DE LA HTP EN NIÑOS EN LA ERA DE LOS NUEVOS TRATAMIENTOS

Antes del advenimiento del tratamiento con vasodilatadores pulmonares, el diagnóstico de HTP idiopática conllevaba un pronóstico nefasto con una supervivencia media de 4-8 años⁽⁴⁾. La introducción del tratamiento con epoprostenol, la creación de unidades especializadas en HTP infantil y el mayor conocimiento del funcionamiento de la circulación pulmonar y sus repercusiones sobre el corazón han supuesto un cambio radical con un aumento de la supervivencia significativo. Hoy en día la supervivencia a los 5 años del diagnóstico se sitúa en un 80-90% y es probable que siga mejorando a medida que conozcamos la eficacia a largo plazo de las nuevas drogas y se afinen las indicaciones y efectos sinérgicos del tratamiento combinado y mejoren los resultados del trasplante pulmonar^(4,17,29). Los factores que siguen determi-

nando el pronóstico son la clase funcional, los niveles de pro-BNP, la relación entre la presión pulmonar y la sistémica y el gasto cardíaco^(4,30).

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. Haworth SG. The management of pulmonary hypertension in children. *Arch Dis Child*. 2008 Jul; 93(7): 620-5.
4. Berger, S, Konduri GG. Pulmonary hypertension in children. The twenty-first century. *Pediatr Clin N Am*. 2006; 53: 961-987.
5. Monnipa Suesawalak, John P Cleary, Anthony C Chang. 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.
6. Bernus A, Wagner BD, Accurso F, Doran A, Kaess H, Ivy DD. Brain natriuretic peptide levels in managing pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2009; 135(3): 745-51.
7. Luigi P. Badano, Carmen Gingham, Jacob Easaw et al. Right ventricle in pulmonary arterial hypertension: haemodynamics, structural changes, imaging, and proposal of a study protocol aimed to assess remodelling and treatment effects. *European Journal of Echocardiography*. 2010; 11: 27-37.
8. Jurcut R, Giusca S, La Gerche A et al. The echocardiographic assessment of the right ventricle: what to do in 2010? *European Journal of Echocardiography*. 2010; 11: 81-96.
9. Mourani PM, Sontag MK, Younoszai A, Ivy DD, Abman SH. Clinical utility of echocardiography for the diagnosis and management of pulmonary vascular disease in young children with chronic lung disease. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 317-25.
10. Seale AN, Webber SA, Uemura H et al. British Congenital Cardiac Association. Pulmonary vein stenosis: the UK, Ireland and Sweden collaborative study. *Heart*. 2009; 95(23): 1944-9.
11. Drossner DM, Kim DW, Maher KO, Mahle WT. Pulmonary vein stenosis: prematurity and associated conditions. *Pediatrics*. 2008; 122(3): e656-61.
12. Liñán S, Reverté C, Cobos N. Exploración funcional respiratoria en el niño colaborador. En: Cobos N, Pérez-Yarza EG, editores. *Tratado de Neumología Infantil*. Madrid: Ergon; 2003. p. 151-82.
13. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41(6): 1028-35.
14. Meyer FJ, Ewert R, Hoepfer MM, Olschewski H, Behr J, Winkler J, Wilkens H, Breuer C, Kobler W, Borst MM, German PPH Study Group. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002; 57(6): 473-6.
15. Tissot C, Ivy DD, Beghetti M. Medical Therapy for Pediatric Pulmonary Arterial hypertension. *J Pediatr*. 2010; 157(4): 528-32
16. Apitz C, Reyes JT, Holtby H, Humpl T, Redington AN J. Pharmacokinetic and hemodynamic responses to oral sildenafil during invasive testing in children with pulmonary hypertension. *Am Coll Cardiol*. 2010; 55(14): 1456-62.
17. Yung D, Widlitz AC, rosenzweig EB et al. Outcomes in children with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2004; 110: 660-665.
18. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y, Haworth SG. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007; 93(6): 739-43.
19. Ivy DD, Doran AK, Smith KJ, Mallory GB Jr, Beghetti M, Barst RJ, Brady D, Law Y, Parker D, Claussen L, Abman SH. Short- and long-term effects of inhaled iloprost therapy in children with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51(2): 161-9.
20. Lahm T, McCaslin CA et al. Treatment of acute right heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(18): 1435-46.
21. Ivy DD, Rosenzweig EB, Lemarié JC, Brand M et al. Long-term outcomes in children with pulmonary arterial hypertension treated with bosentan in real-world clinical settings. *Am J Cardiol*. 2010; 106(9): 1332-8.
22. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hübler M, Butrous G, Petros A, Lange P, Redington AN. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. *Circulation*. 2003; 108 Suppl 1: II167-73.
23. Congenital cardiovascular malformations. En: Moss and Adams's *Heart Disease in infants, children and adolescents*, 7th Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008
24. Nelson DF et al. JV, Price JF, Treatment of heart failure in infants and children. En: *Roger's text book of pediatric intensive care*. 4th Ed. 2008.
25. Fanfulla F, Delmastro M, Berardinelli A, Lupo ND, Nava S. Effects of different ventilator settings on sleep and inspiratory effort in patients with neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(5): 619-24.
26. 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.
27. Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, Dobbels F, Rahmel AO, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*. 2007; 26(8): 782-95.
28. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplantation Report-2009. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(10): 1031-49.
29. Moledina S, Hislop AA, Foster H, Schulze-Neick I, Haworth SG. Childhood idiopathic pulmonary arterial hypertension: a national cohort study. *Heart*. 2010; 96(17): 1401-6.
30. van Loon RSE, Roofthoof MTR et al. Outcome of Pediatric Patients With Pulmonary Arterial Hypertension in the Era of New Medical Therapies. *Am J Cardiol*. 2010; 106: 117-124.