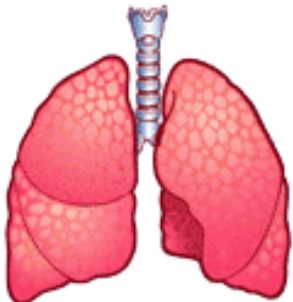


3 ° JORNADAS NACIONALES DE MEDICINA INTERNA PEDIÁTRICA  
2 ° Jornadas Nacionales de Enfermería en Medicina Interna Pediátrica  
1 ° Jornadas de Kinesiología en Medicina Interna Pediátrica  
1 ° Jornadas de Farmacia Pediátrica Hospitalaria  
8, 9, 10 y 11 de agosto de 2012  
Centro de Docencia y Capacitación Pediátrica 'Dr. Carlos A. Gianantonio '

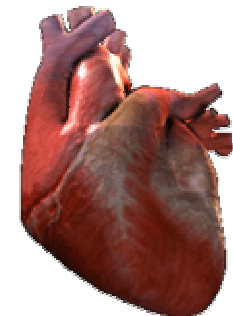
*Avances en el diagnóstico y tratamiento del paciente con patología cardíaca:*

## ***HIPERTENSIÓN PULMONAR***



*Dra. Dora F. Haag*

Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan”  
Hospital Alemán



*Hipertensión Pulmonar no es un diagnóstico,  
sino una observación hemodinámica*



***Presión media en la arteria pulmonar  $\geq 25$  mmHg, presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg y resistencia vasculares pulmonares  $\uparrow$***



*Esta observación requiere una búsqueda de  
la enfermedad que está causándola*

## **Definición:**

*Presión media en la arteria pulmonar  $\geq 25$  mmHg, presión capilar pulmonar  $\leq 15$  mmHg y resistencia vasculares pulmonares elevadas*

Dana Point – 2008



# Definición:

## Cateterismo

Presión media Arteria Pulmonar

---

Presión media Arterial Sistémica

## Ecocardiograma

Presión sistólica Arteria Pulmonar

---

Presión sistólica Arterial Sistémica

**> 0.4**

### ***Cardiopatías congénitas reparadas***

**$PAPm \geq 25 \text{ mmHg}$  ó una relación  $> 0.5$**

### ***Cardiopatías congénitas no reparadas***

**$RVP > 3 \text{ UW}$**

# Clasificación:

## 1. Hipertensión Pulmonar Arterial

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Heredable
  - 1.2.1. BMPR2
  - 1.2.2. ALK1, endoglin (con ó sin Telangiectasia hemorrágica hereditaria)
  - 1.2.3 Desconocidas
- 1.3. Inducida por drogas
- 1.4. Asociada con:
  - 1.4.1. Enfermedades crónicas
  - 1.4.2. Infección por VIH
  - 1.4.3. Hipertensión sistólica
  - 1.4.4. Cardiopatías
  - 1.4.5. Esquistosomiasis
  - 1.4.6. Anemia hemolítica crónica
- 1.5. Persistencia de hipertensión pulmonar

## 1'. Enfermedad venooclusiva

## 2. Hipertensión Pulmonar por enfermedad cardíaca izquierda

- 2.1. Disfunción sistólica
- 2.2. Disfunción diastólica
- 2.3. Patología valvular

## 3. Hipertensión Pulmonar por enfermedad pulmonar y/ó hipoxemia

- 3.1. EPOC
- 3.2. Enfermedad intersticial
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares
- 3.4. Alteraciones respiratorias del sueño
- 3.5. Hipoventilación alveolar
- 3.6. Exposición crónica a la altura
- 3.7. Anomalías del desarrollo

## 4. Hipertensión Pulmonar por tromboembolismo crónico

## 5. Hipertensión Pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

- 5.1. Desórdenes Hematológicos: desórdenes linfoproliferativos, esplenectomía
- 5.2. Desórdenes sistémicos: Sarcoidosis, Histiocitosis: linfangiomatosis, neurofibromatosis, vasculitis
- 5.3. Desórdenes metabólicos: enfermedades del glucógeno, Enfermedad de Gaucher, Enfermedades tiroideas
- 5.4. Otros: Obstrucción tumoral, mediastinitis, fallo renal crónico en diálisis

## 1. Hipertensión Pulmonar Arterial

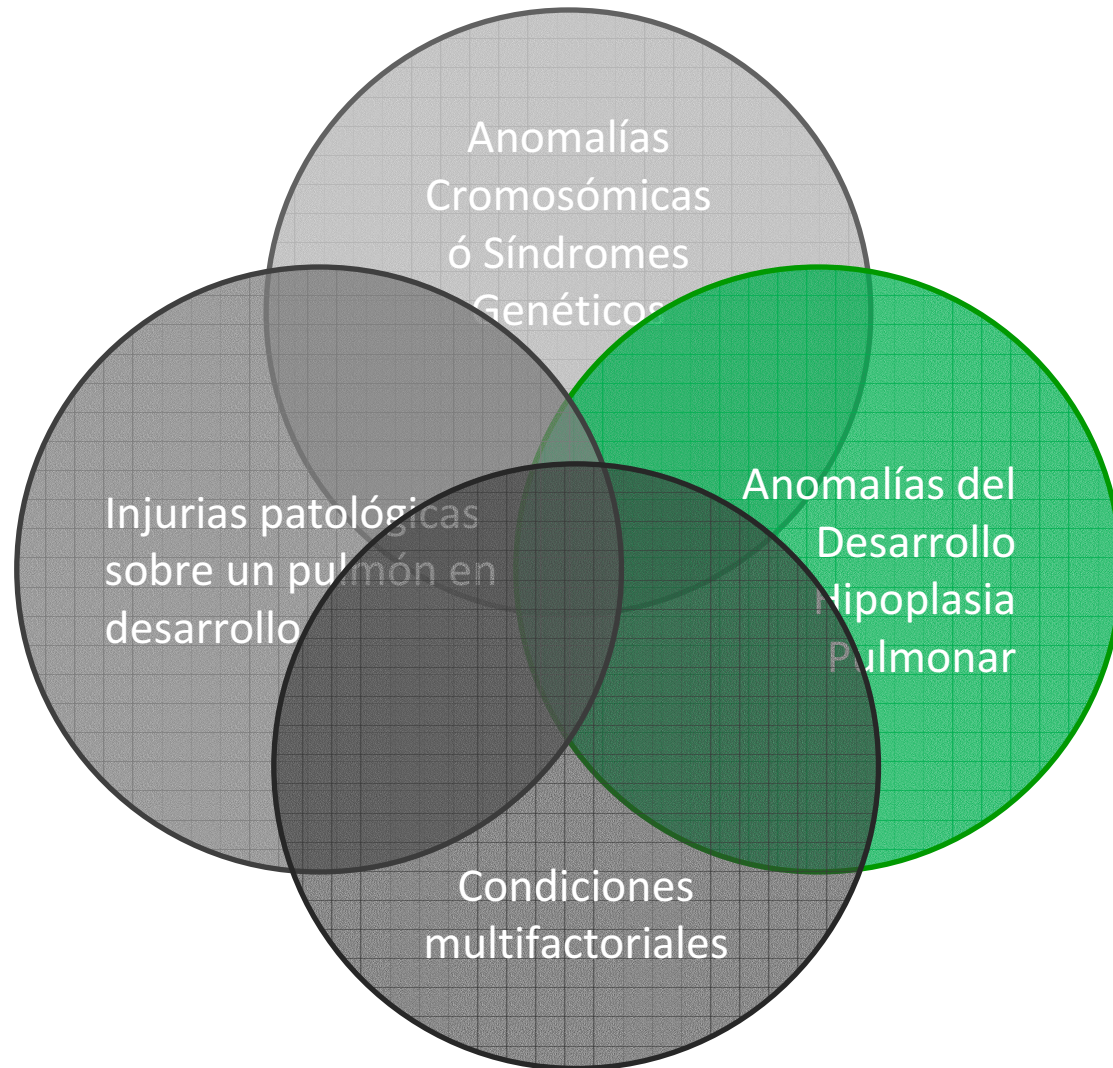
## 2. Hipertensión Pulmonar por patología cardíaca izquierda

## 3. Hipertensión Pulmonar por enfermedad Pulmonar y/ó hipoxemia

## 4. Hipertensión Pulmonar por tromboembolismo crónico

## 5. Hipertensión Pulmonar con mecanismos multifactoriales no claros

# Elementos de la heterogeneidad en pediatría:



## **Clasificación:**

<b>Categoría</b>	<b>Descripción</b>
1	Hipertensión Pulmonar prenatal ó del desarrollo
2	Maladaptación perinatal de la vasculatura pulmonar
3	Enfermedades cardiovasculares pediátricas
4	Displasia broncopulmonar
5	Hipertensión Pulmonar aislada
6	Hipertensión Pulmonar multifactorial en síndromes malformativos
7	Enfermedad Pulmonar
8	Enfermedad Tromboembólica
9	Exposición a hipoxia hipobárica
10	Hipertensión Pulmonar asociada a otros desórdenes sistémicos

# Epidemiología:

## United Kingdom Pulmonary Hypertension Service for Children:

HPI ----- Incidencia 0,48 / millón / año

----- Prevalencia 2,1 casos / millón

----- Sobrevida 89 % / 84 % / 75 %

## French Registry:

HPI ----- Prevalencia 3,7 casos / millón

**Edad media: 8,9 años**

- **HPI 60 %**
- **CC 24 %**
- **HPH 10 %**

**Edad media: 7,3 años**

- **HPI 28 %**
- **CC ----- SE 31 %**
- **----- CCc 30 %**
- **EP 19 %**
- **Otras 9 %**
- **ETC 6 %**

**Edad media: 3 años**

- **HPI 35 %**
- **CC 52 %**
- **EP 13 %**

**SWISS REGISTRY**



# Epidemiología:

## Hipertensión Pulmonar Idiopática

Esporádica

Familiar

Prevalencia 1 – 2 por millón de habitantes

Relación M : H 1.7 : 1

### Relacionada a:

Enfermedades del colágeno

Shunts Congénitos sist. – pulm.

Hipertensión Portal

HIV

Drogas / Toxinas (anorexígenos, etc.)

Prevalencia < 6% de todos los casos de HPI

Similar relación entre M : H

Cromosoma 2q31-32



20% de las HPI esp. → anomalías génicas

50% de las HPI familiares. → anomalías génicas

# Epidemiología:

Hipertensión Pulmonar Idiopática

Esporádica

Familiar

› prevalencia en la Esclerodermia 30%

Relacionada a:

Enfermedades del colágeno

8% de las CC – 11% de las CC con shunt I – D

✓ CIV ----- 3% ≤ 1.5 cm ----- ± 50% ≥ 1.5 cm

✓ Canal AV

✓ DAP

✓ CIA ----- 10 %

✓ D-TGV

✓ Conec. Ao-Pulm (100 % Troncos Art s/ cor.)

D. supra-avalvulares 80% comienza en infancia

D. infra-avalvulares 30% comienza en adolescencia

Shunts Congénitos sist. – pulm.

Hipertensión Portal

4% cirrosis para Tx

HIV

1: 200 pacientes

Drogas / Toxinas (anorexígenos, etc.)

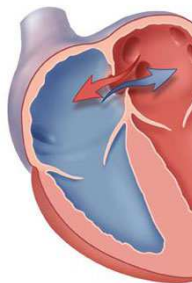
1: 20.000 ptes

## Cardiopatías Congénitas:

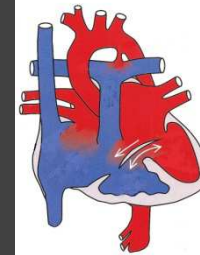
Las cardiopatías congénitas (CC) tienen una incidencia de aproximadamente 8 - 10 por 1000 nacidos vivos



Éstos defectos se caracterizan por ser un grupo heterogéneo de comunicaciones y conexiones anormal entre las cavidades y vasos con diferente consecuencias hemodinámicas

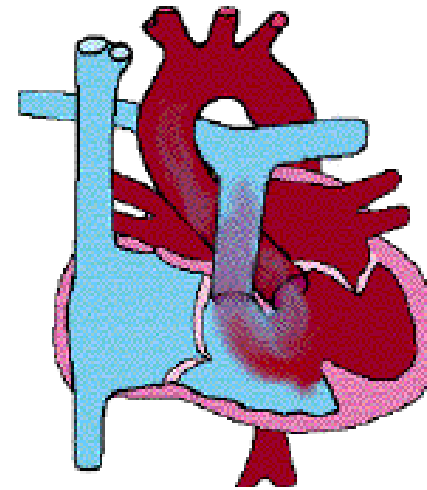


**HAP asociada con CC  
prevalencia: 10 %**



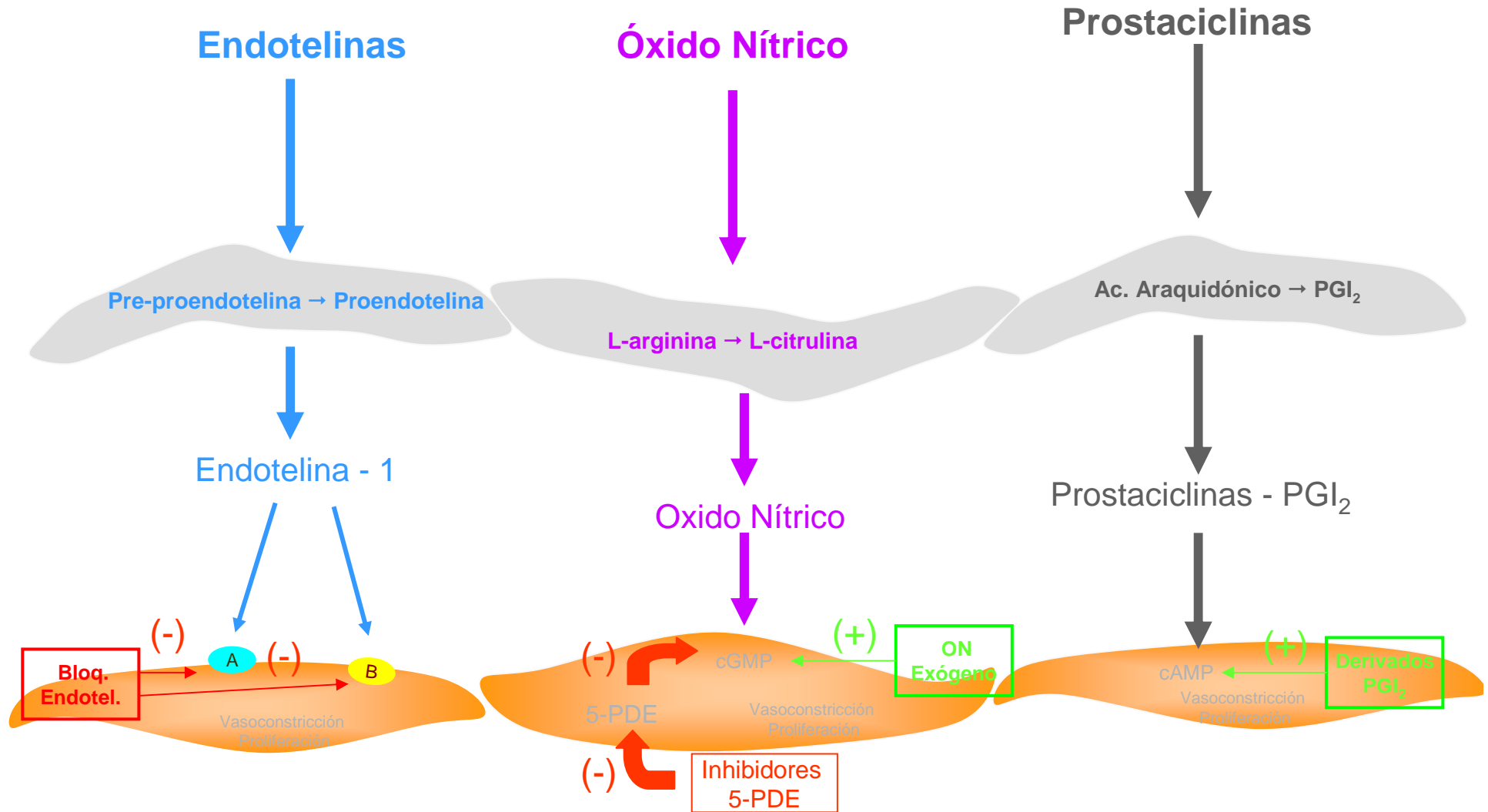
## Síndrome de Eisenmenger:

REPRESENTA LA FORMA MÁS  
AVANZADA DE HAP ASOCIADA CON CC



HAP secundaria a elevación de las resistencias vasculares pulmonares con cortocircuito bidireccional ó de derecha a izquierda, ya sea a nivel ventricular, arterial ó auricular

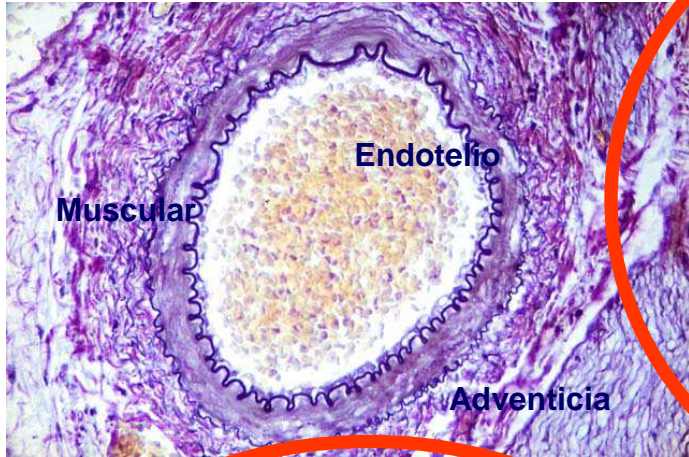
# Mecanismos moleculares involucrados



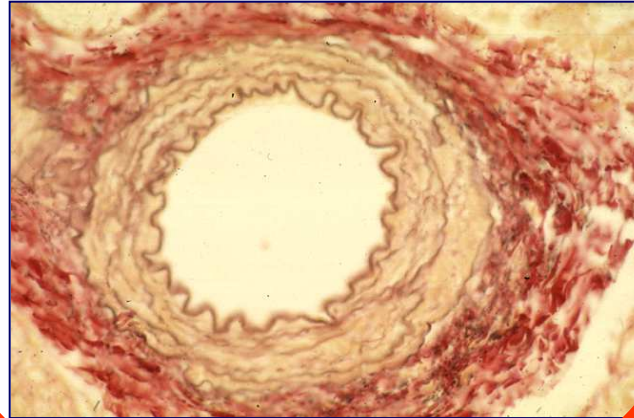


# Lesiones comunes:

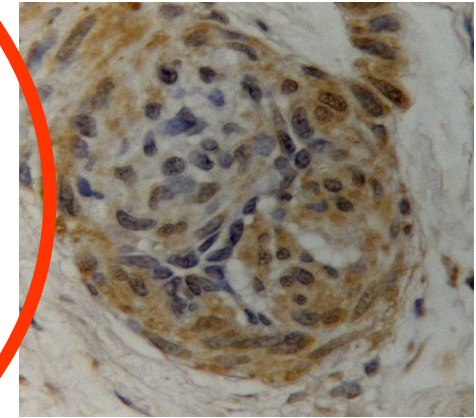
Arteria Pulmonar Normal



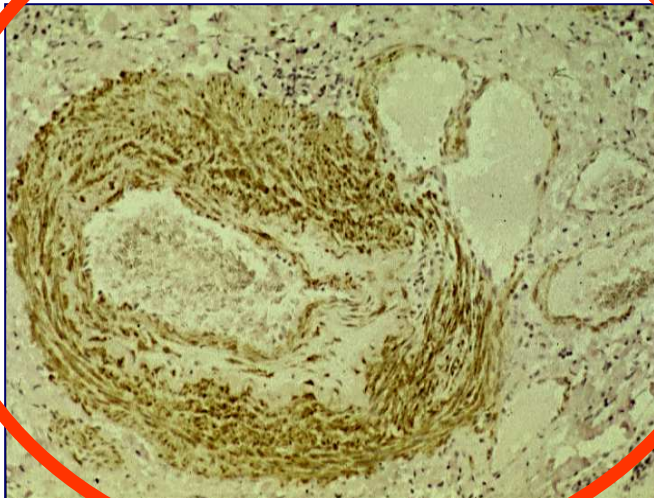
Hipertrofia de la muscular



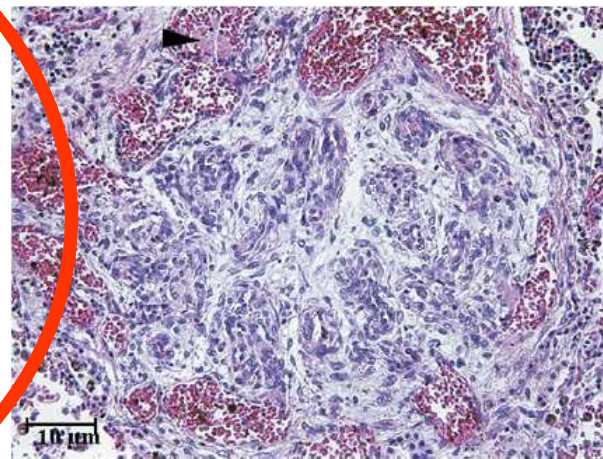
Hiperplasia endotelial



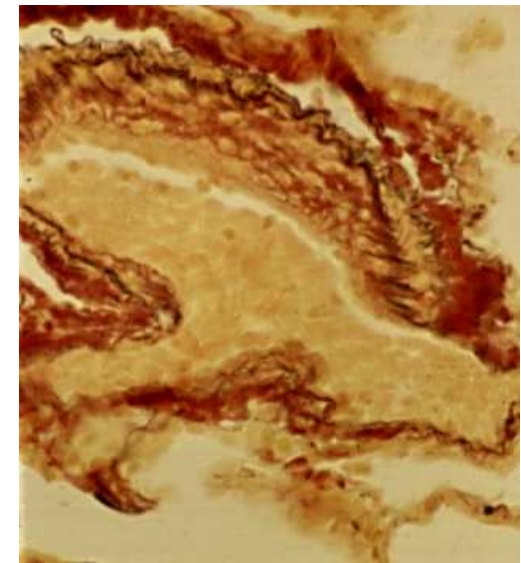
Lesión Plexiforme



Lesión Glomeruloide



Lesión Tromboembólica



# Diagnóstico:

## SIGNOS Y SÍNTOMAS

Disnea (60%)

Fatiga (19%) → (73%)

Precordialgia (7%) → (47%)

Pre-síncope (41%) → (41%)

Síncope (8%) → (36%)

Edema de MI (3%) → (37%)

Palpitaciones (5%) → (33%)

Fenómeno de Ranaud (10%)

## EXAMEN FISICO

Edema periférico (32%)

Auscultación:

R<sub>2</sub> ↑ (93%)

R<sub>3</sub> + (23%)

Soplo sistólico en FT (40%)

Soplo Diastólico en FP (3%)

Cianosis (20%)

# Diagnóstico:

## SIGNOS Y SINTOMAS

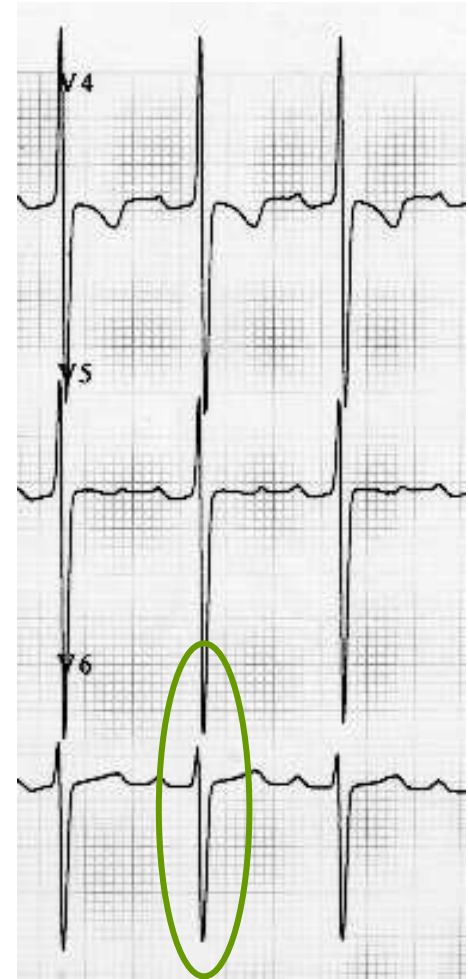
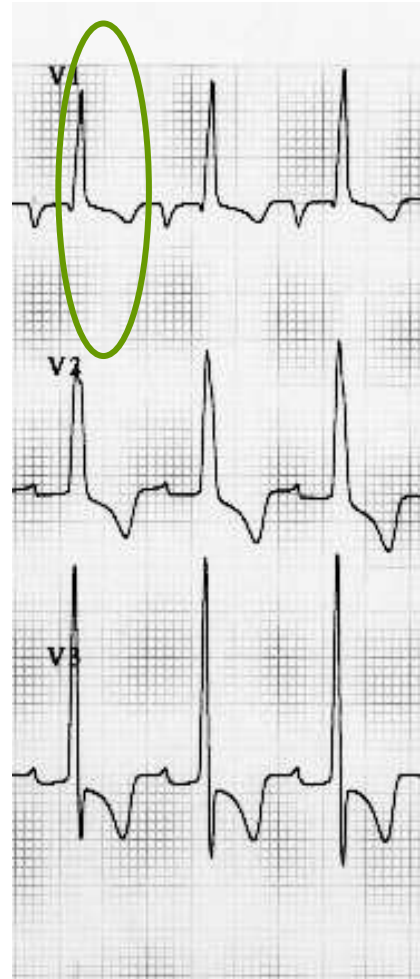
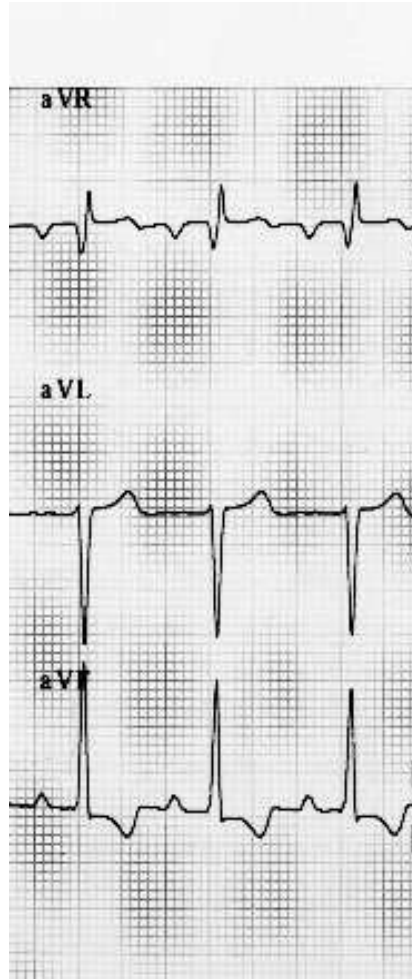
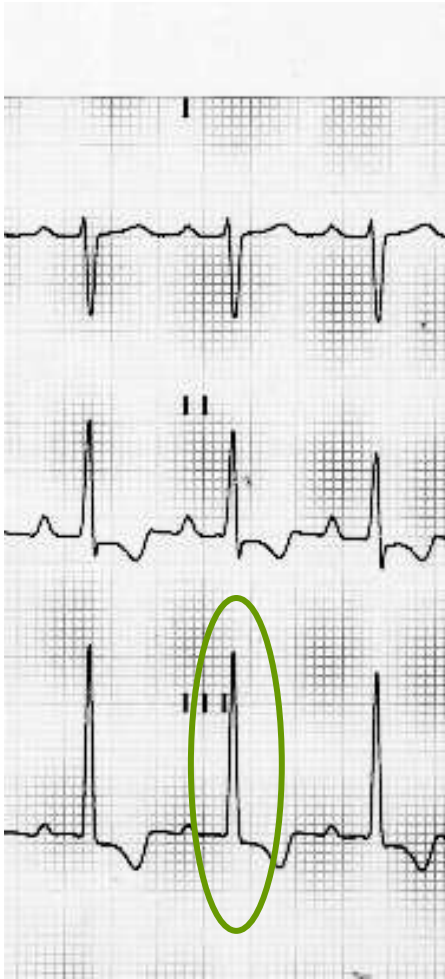
- Antecedentes de congestión pulmonar en la infancia (Hiperflujo – IC)
- Cianosis y disnea progresiva (secundaria a inversión del shunt)
- Signos de bajo volumen minuto (disnea – fatiga – síncope)
- Síntomas neurológicos por hiperviscosidad (cefaleas – mareos – visión borrosa)
- IC derecha
- Hemóptisis

## EXAMEN FÍSICO

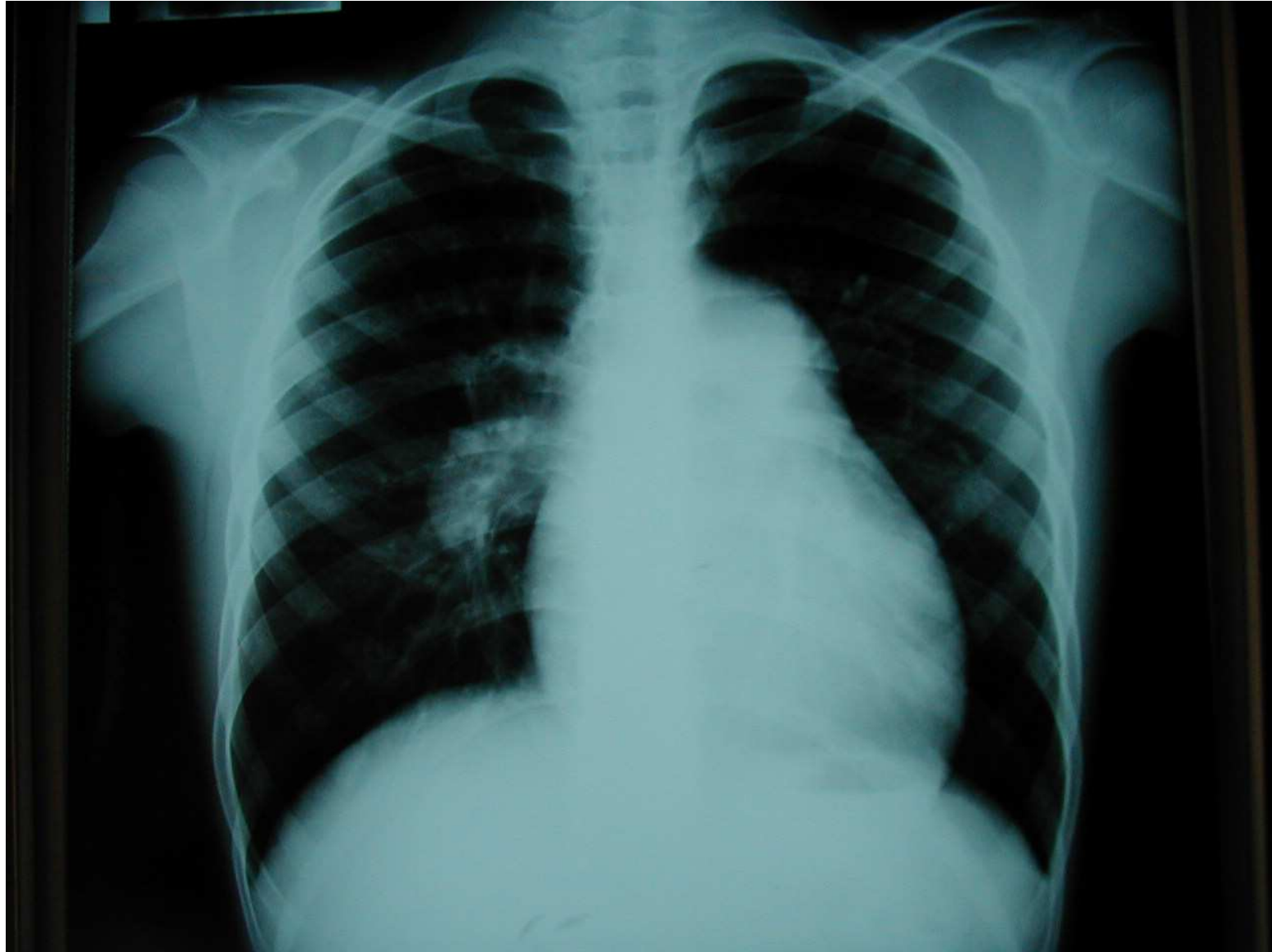
- Cianosis central
- Hipocratismo digital
- Dressler
- Click pulmonar - Segundo ruido ↑ (palpable)
- Soplo diastólico por IP (Graham Steele)
- Soplo holosistólico por IT



# ECG

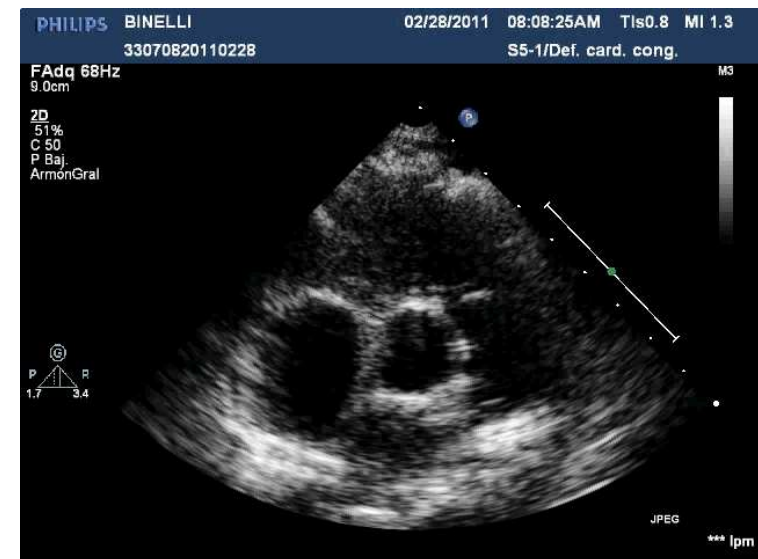


**Radiografía de Tórax:**

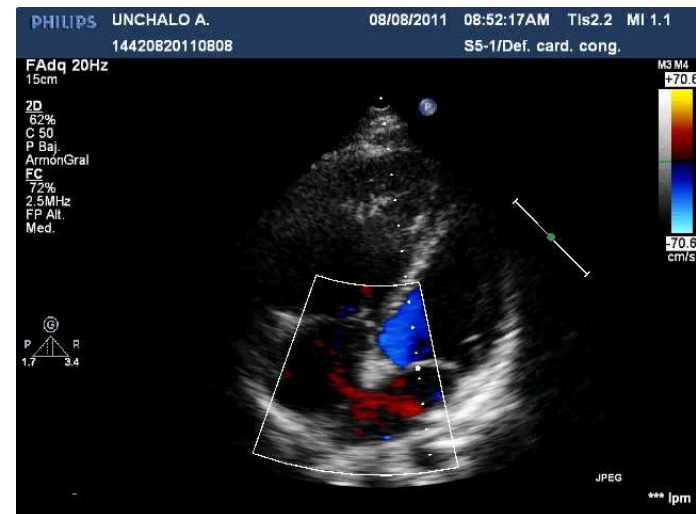
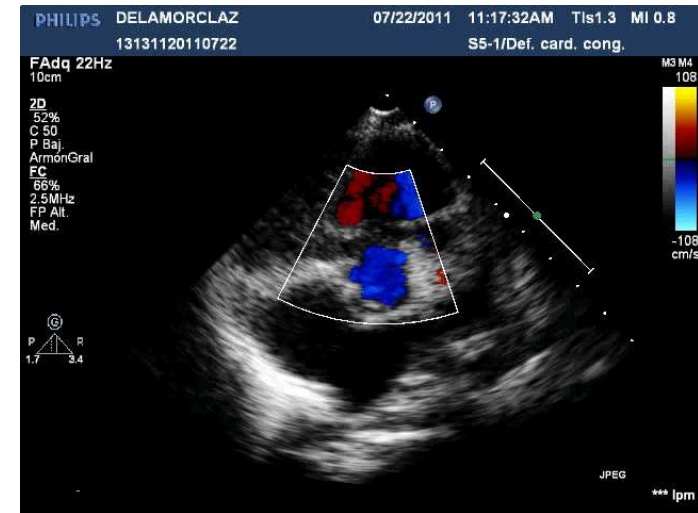
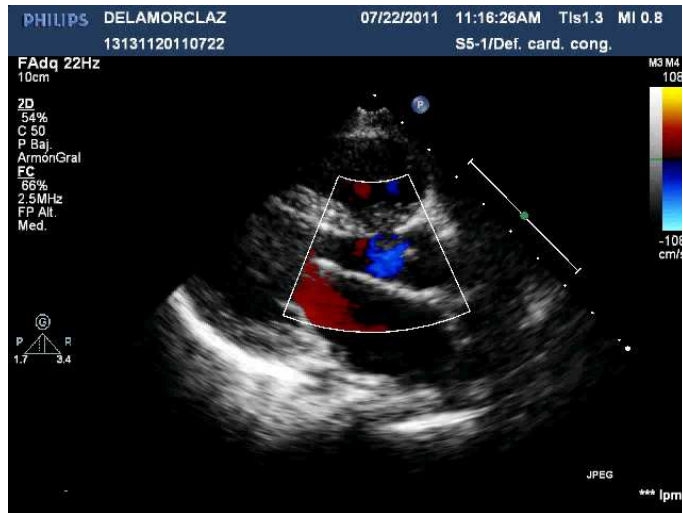


# Ecocardiograma:

1. Evaluar función ventricular
2. Estimar PAP
3. Evaluar las estructuras cardíacas



# Ecocardiograma



## **Estudio hemodinámico:**

### **Permite valorar con precisión**

Descartar cardiopatías

Presiones

Resistencias

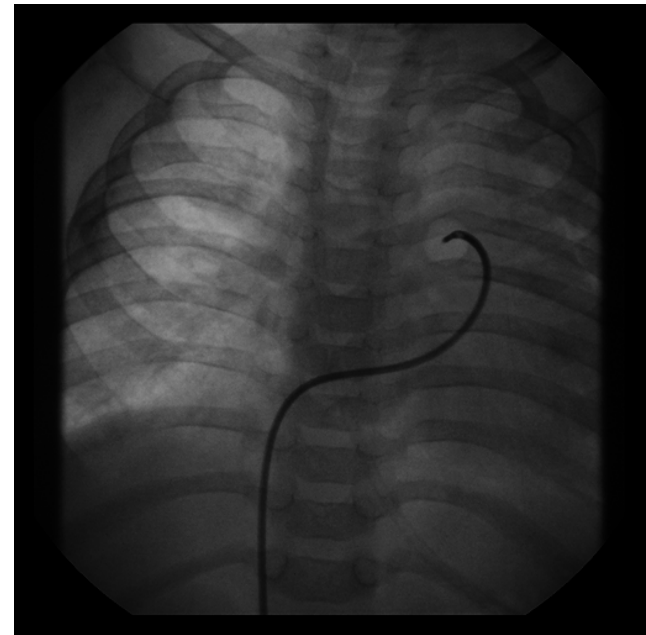
Saturación de Oxígeno

Función Ventrículo izquierdo

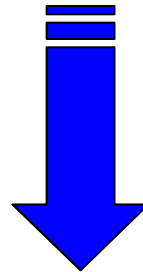
### **Test de vasoreactividad**

PAM < 40 mmHg / PA ↓ 10 mmHg

20% respondedores



*LA HIPERTENSIÓN PULMONAR ES UNA ENFERMEDAD “INCURABLE”*



El objetivo primario del tratamiento es mantener al paciente con la menor sintomatología posible a la espera de la aparición de un tratamiento curativo o plantear el trasplante

# Tratamiento

## MEDIDAS TERAPÉUTICAS

- ✓ Digitálicos?
- ✓ Diuréticos
- ✓ Anticoagulación
- ✓ Oxígeno

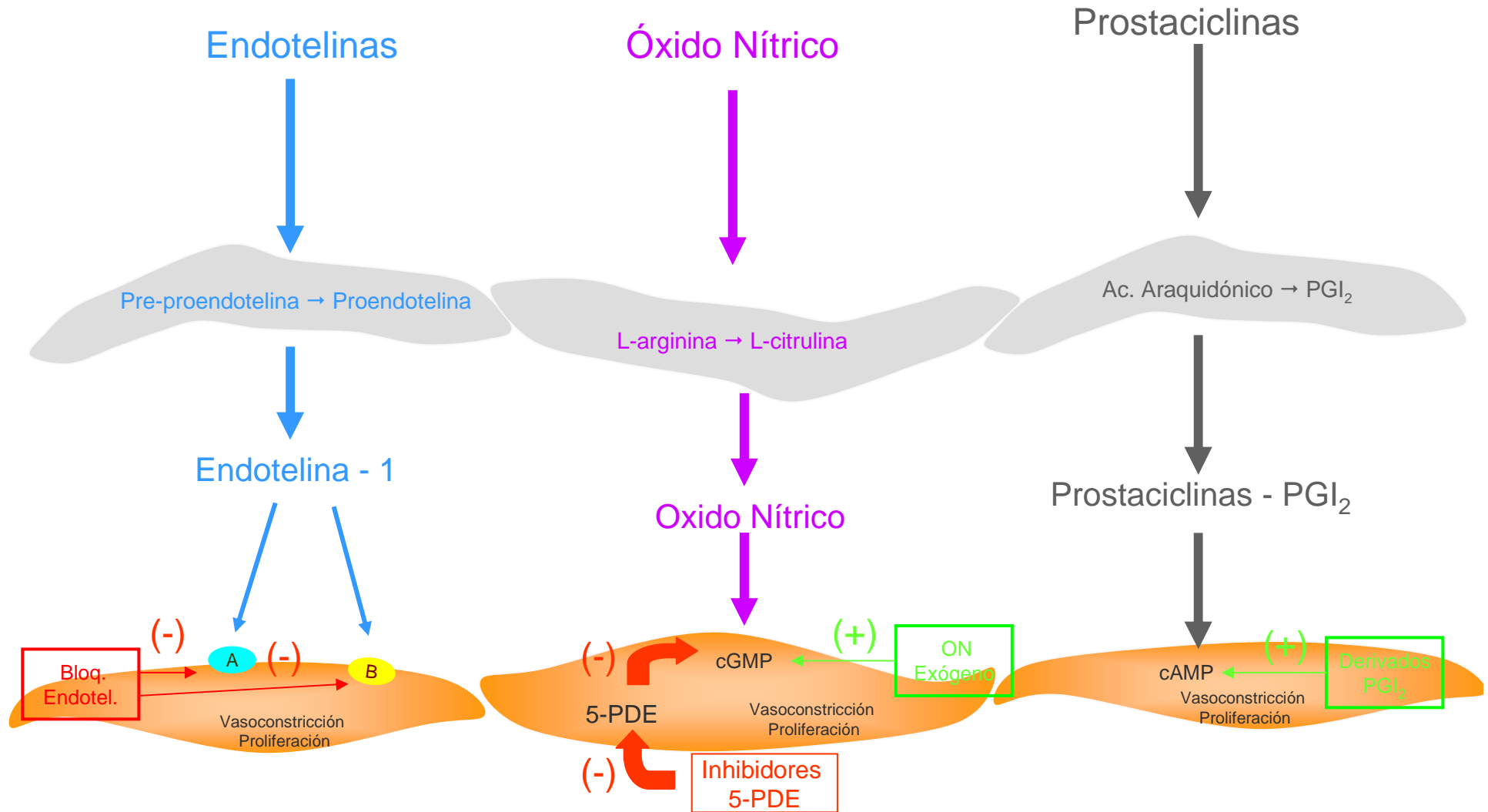
## MEDIDAS GENERALES

- ✓ Vacunación: Influenza  
Antineumocócica
- ✓ Medidas antitérmicas precoces
- ✓ Prevención de la constipación

## TTO ESPECÍFICO

- ✓ Bloqueantes Cálculos
- ✓ Prostaciclina y prostanoides
- ✓ Antagonistas Endotelina
- ✓ Oxido Nítrico
- ✓ Bloqueantes de la 5-PDE

# Mecanismos moleculares involucrados





# TEST DE VASOREACTIVIDAD

RESPONDEDOR

NO RESPONDEDOR

**Clase Funcional I-IV**  
Amlodipine, diltiazem,  
nifedipine (B)

Respuesta sostenida  
Clase Funcional I-II

SI

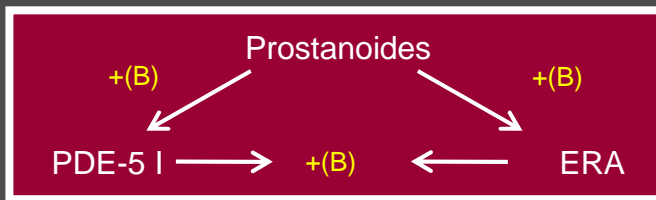
NO

Amlodipine, diltiazem,  
nifedipine (B)

NIVEL DE RECOMENDACIÓN	CF II	CF III	CF IV
A	Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil	Ambrisentan, Bosentan, Epoprostenol IV, Iloprost inh, Sildenafil	Epoprostenol IV
B	Tadalafil	Tadalafil, Treprostinil SC	Iloprost inh
C		Beraprost	Treprostinil SC
E/B		Iloprost IV, Treprostinil IV	Iloprost IV, Treprostinil IV. Terapia combinada
E/C			Ambrisentan, Bosentan, Sildenafil, Tadalafil
NO APROVADO		Treprostinil inh.	Treprostinil inh.

INADECUADA RESPUESTA CLÍNICA

Combinación de terapia



INADECUADA RESPUESTA CLÍNICA

Septostomía auricular (E/B) y/o  
Transplante Pulmonar (E/A)

# Bloqueantes cálcicos

*Grupo químicamente heterogéneo de compuestos que inhiben el influjo de  $Ca^{2+}$  por los Canales L, en la membrana celular*  
*“el efecto directo sobre la pared del vaso pulmonar es desconocido”*

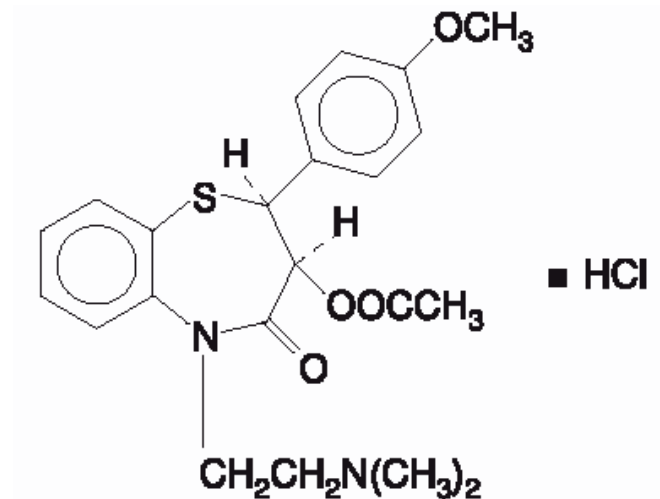
✓ 40 % de los pacientes responden al TTO (20% en adultos)

✓ La dosis - respuesta es incierta:

- ✗ Nifedipina 120 – 240 mg / día
- ✗ Diltiazem 240 – 360 mg / día
- ✗ Amlodipina 20 – 40 mg / día

✓ Efectos Adversos:

- ✗ Hipotensión sistémica
- ✗ Edema Pulmonar
- ✗ Fallo VD (Inotrópicos negativos)
- ✗ Muerte



# Prostaglandinas

Vasodilatadores, producidos en el endotelio, metabolitos del AA

## ENDOVENOSAS

- Epoprostenol
- Treprostinil
- Iloprost

## ORALES

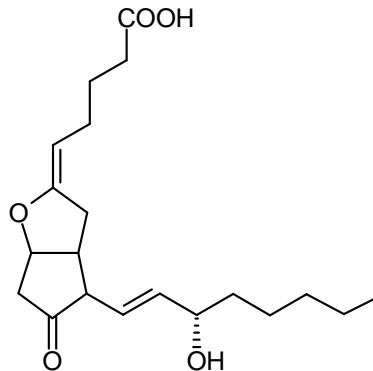
- Beraprost

## SUBCUTÁNEAS

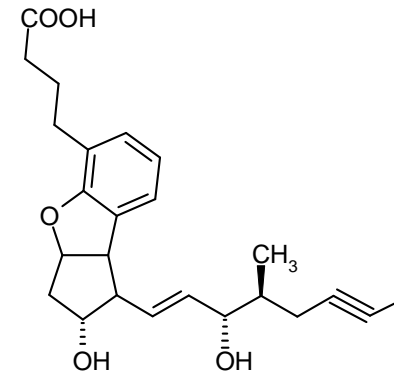
- Treprostinil
- Uniprost

## INHALADAS

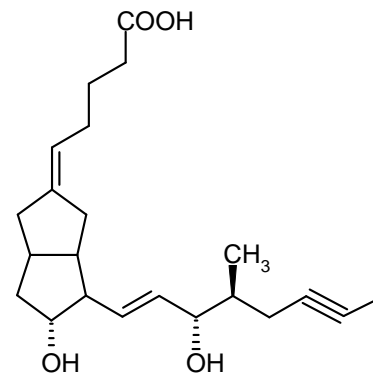
- Iloprost
- Treprostinil



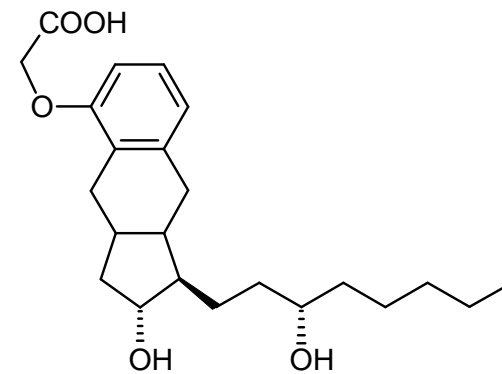
PGI<sub>2</sub> (t<sub>1/2</sub> = 2 min)  
Poor selectivity



Beraprost (t<sub>1/2</sub> ~30-55 min)  
IP > EP<sub>3</sub> >> EP<sub>1</sub>



Iloprost (t<sub>1/2</sub> ~15 min)  
IP=EP<sub>1</sub>=EP<sub>3</sub> >> EP<sub>2</sub>/EP<sub>4</sub>



UT-15 (t<sub>1/2</sub> ~34-86 min)  
IP &? Treprostinil

# Bloqueantes endotelínicos



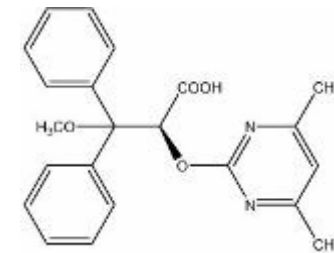
## DUALES (ANTAGONISTAS ET-A y B)

✓ **BOSENTAN** ⇨ TRACLEER



## SELECTIVOS (ANTAGONISTAS ET-A)

✓ **Ambrisentan**



## EFFECTOS ADVERSOS

- ✓ HEPATOTOXICIDAD
- ✓ TERATOGÉNICOS
- ✓ INFERTILIDAD ¿?



DOSIS DEPENDIENTE

# Óxido nítrico

## VASODILATADOR INHALADO SELECTIVA ACCION SOBRE LOS VP

- ✓ HTP
- ✓ Peri-operatorio de CCV
- ✓ Exacerbaciones de HPI
- ✓ Otras formas de HTP

### Efectos adversos:

1. Efecto rebote



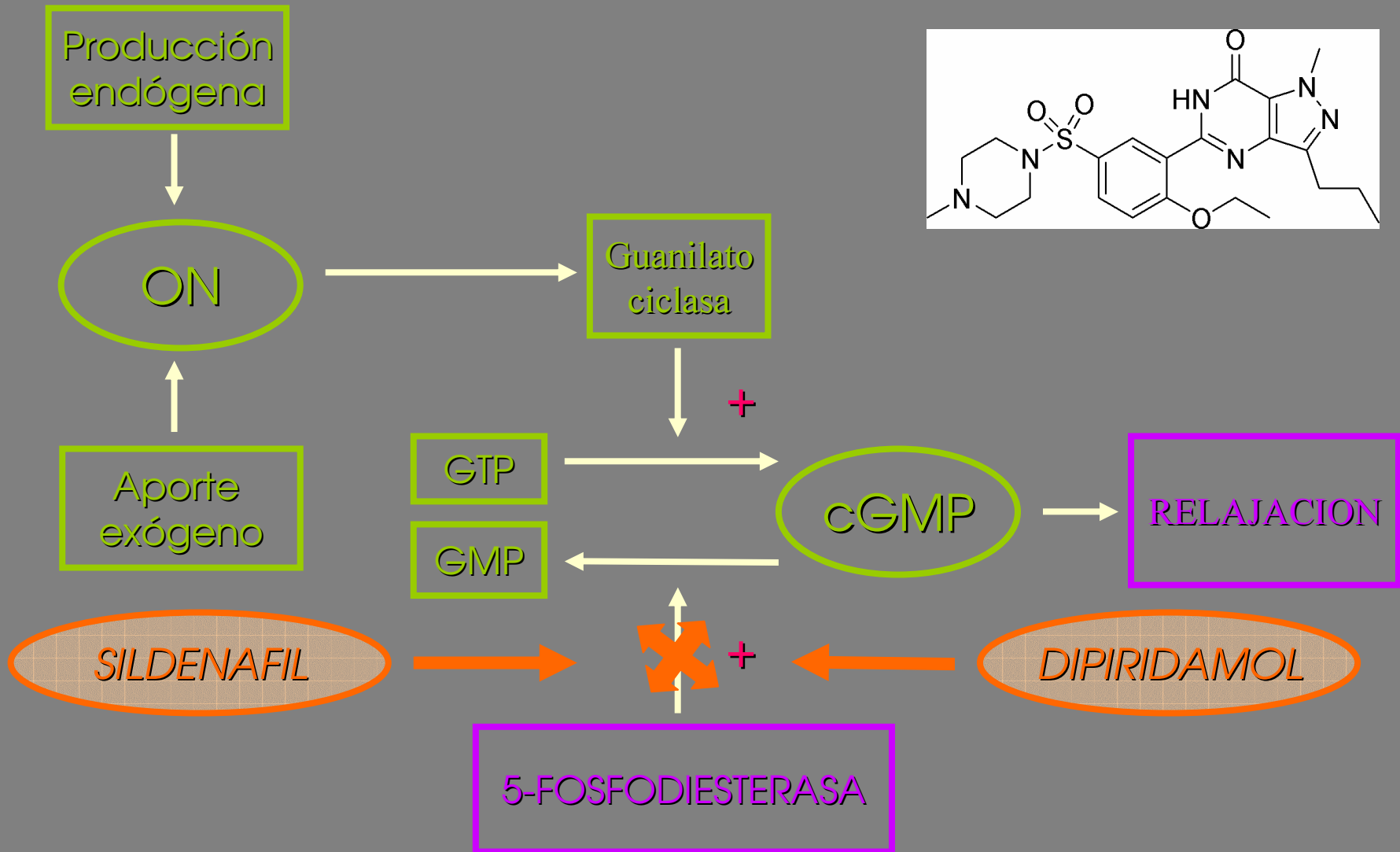
1. Tolerancia

### Tratamiento:

✓ Asociación con otras drogas

✓ TTO combinados a largo plazo

# Bloqueantes de la 5-fosfodiesterasa



# Bloqueantes de la 5-fosfodiesterasa

## Sildenafil – Vardenafil – Tadalafil

- ✓ TTO del efecto rebote del ON (Junto con el dipyridamol)
- ✓ En el post-quirúrgico de cirugía cardiovascular
- ✓ Para potenciar el efecto vasodilatador de las PGI<sub>2</sub> – ON – Bloq. Endotelínicos
- ✓ Dosis:
  - Hasta 4 mg/kg/día con intervalo de dosis de 6 – 8 horas
  - Dosis máxima 25 mg/dosis cada 8 horas
- ✓ Efectos Adversos: Cefalea, dispepsia, diarrea, mialgias, tos, epistaxis, insomnio, disturbios visuales, gastritis, etc.

# *Tratamientos Quirúrgicos*

1) *Trombendarctomía*

2) *Septostomía*

3) *Anastomosis de Potts*

4) *Indicaciones de Trasplante:*

- Clase Funcional III - IV
- Comienzo del TTO con PGI<sub>2</sub> / su fallo / ó la no tolerancia a sus efectos adversos

*Debe tenerse en cuenta la evolución de la enfermedad y el tiempo de la espera en lista según la región*