

# Hipertensión pulmonar en el postoperatorio de cirugía cardíaca en cardiopatías congénitas: fisiopatología, clínica y manejo

Dimpna C. Albert<sup>1</sup>  
Montserrat Pujol<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Adjunto  
de Cardiología  
Pediátrica

<sup>2</sup>Médico Adjunto  
de Unidad  
de Cuidados Intensivos  
Pediátricos  
Hospital  
Valle de Hebrón  
Barcelona

La hipertensión arterial pulmonar (HTP) es una condición frecuentemente asociada a cardiopatías congénitas que puede complicar la evolución postoperatoria de dichos pacientes. Se produce por un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, en relación con la entidad nosológica de la que sea portador el paciente. El éxito en su tratamiento dependerá de su acertada valoración y manejo preoperatoria, de una adecuada técnica quirúrgica y anestésica y del tratamiento adecuado farmacológico y de sostén durante el postoperatorio. La HTP puede condicionar, de manera continuada o en forma de "crisis", fallo en la función ventricular derecha, con la consiguiente disminución del llenado ventricular izquierdo (o hipoxia severa por cortocircuito derecha-izquierda en aquellos casos con shunts residuales) y con ello, la disminución de la perfusión global del organismo.

Consideramos que un paciente presenta hipertensión pulmonar, cuando la presión media de la arteria pulmonar es mayor del 20% de la presión media sistémica. Su valor en condiciones normales oscila entre 10-20 mm de Hg, aceptamos que existe HTP cuando la presión media en la arteria pulmonar es superior a 25 mmHg. Antes de la cirugía cardíaca se deberá realizar una metódica evaluación preoperatoria de la HTP asociada y debe ser estudiada su reversibilidad con "Test agudos de vasodilatación" en el momento del estudio hemodinámico. Aquellos casos con cifras de presión pulmonar que se acercan o igualan a las de la presión sistémica, pero que disminuye con los tests de reversibilidad, son considerados de alto riesgo durante el postoperatorio, y la normalización de la presión pulmonar se logra de manera paulatina a lo largo de días, semanas o incluso meses.

## Desarrollo vascular pulmonar

La circulación pulmonar sufre importantes cambios fisiológicos y anatómicos durante las primeras ho-

ras, semanas y meses de vida. En el útero materno, las arterias pulmonares tienen una pared relativamente gruesa y su resistencia vascular es elevada. Tras el nacimiento, se produce una dilatación y reclutamiento de pequeñas arterias, que se asocia a una disminución de la resistencia vascular, y se continua hasta la 1<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> semana de vida, en que se llega a los niveles del adulto. Además, disminuye el espesor de sus paredes, alcanzándose esos mismos niveles, en las arterias más grandes a los 3-4 meses. Si la hipertensión pulmonar se mantiene tras el nacimiento, como ocurre en algunos defectos cardíacos congénitos, la regresión de la musculatura arterial fetal ya no se produce. Después del nacimiento, existe también un crecimiento del lecho vascular, aumentando el número de pequeños vasos pulmonares en proporción al número de alvéolos. Las alteraciones provocadas en el lecho vascular, como las producidas en relación con algunas cardiopatías congénitas, afectan pues, a los vasos preexistentes, pero también pueden dificultar el crecimiento normal del lecho vascular.

## Factores determinantes de la presión arterial pulmonar

Depende del tono vascular pulmonar y del flujo pulmonar.

### *Tono vascular pulmonar*

La regulación del tono vascular pulmonar viene influenciada por:

- El endotelio.
- Influencias nerviosas.
- Otras influencias.
- *El endotelio* es el factor más importante, porque elabora múltiples mediadores que actúan sobre

Correspondencia:

Dimpna C. Albert Brotons  
Hospital Vall de Hebrón  
Pº Valle de Hebrón, 119  
08035 Barcelona

el tono vascular como, por ejemplo, las prostaglandinas (vasoconstrictoras unas, vasodilatadoras otras), el óxido nítrico (NO) (obviamente vasodilatador), y la endotelina (vasoconstrictora). También interviene en el metabolismo de otras sustancias.

– *Factores relajantes:* en las células endoteliales, a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, mediante la fosfolipasa, se forma ácido araquidónico, que se metaboliza para producir *prostaciclina* (PGI<sub>2</sub>), que es un potente vasodilatador. Numerosos factores locales y circulantes estimulan su producción endotelial, así como otros factores, como por ejemplo el flujo sanguíneo pulmonar y cambios cíclicos en el volumen pulmonar asociados a la respiración y a la ventilación mecánica. La PGI<sub>2</sub> activa la adenilciclasa, aumentando el AMP cíclico intracelular, el cual inhibe la agregación plaquetaria y disminuye el tono de la musculatura lisa. La *acetilcolina* estimula los receptores muscarínicos de las células endoteliales de los vasos sanguíneos, para que éstas liberen sustancias que producen relajación del tono vascular como, por ejemplo, el *EDRF*. Este es un potente relajante, con una vida media entre 6-50 seg. y que se ha identificado con el óxido nítrico. Difunde a la célula muscular lisa, donde estimula la síntesis de GMP cíclico, conduciendo a la relajación muscular y en consecuencia a la vasodilatación. La liberación de óxido nítrico se relaciona con el aumento del flujo sanguíneo, siendo este el primer mecanismo de regulación. La lesión del endotelio disminuye la producción de estos factores, contribuyendo a la hipertensión pulmonar crónica.

– *Factores vasoconstrictores:* El *tromboxano A2* es el mayor vasoconstrictor producido en las células endoteliales (por la vía de la ciclooxigenasa). La *endotelina* es un potente vasoconstrictor pulmonar, producido básicamente en los vasos pulmonares. El *factor activador de plaquetas* tiene un efecto variable, produciendo un aumento de la producción de tromboxanos, aunque a dosis bajas, puede producir vasodilatación.

El endotelio pulmonar no sólo sintetiza sustancias vasomoduladoras, sino que puede interactuar con otros moduladores y puede convertir productos inactivos en formas activas y a la inversa.

2. *Influencias nerviosas:* el pulmón tiene inervación adrenérgica y colinérgica a nivel de las venas y responde a una regulación neural, aunque posi-

blemente existan otros factores desconocidos. Cuando se estimulan los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, se produce vasoconstricción, y al estimularse los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, se produce vasodilatación.

3. *Otras influencias:* A diferencia de los vasos sanguíneos sistémicos que se dilatan con la *hipoxia*, las arterias pulmonares presentan vasoconstricción con ella, sin saberse la causa. Así, la vasoconstricción en regiones pulmonares hipóxicas mejora la relación ventilación / perfusión, mientras que la hiperoxia, parece que causa vasodilatación. El *pH* afecta a la circulación pulmonar de forma opuesta a la sistémica. La acidosis es un potente vasoconstrictor pulmonar, que actúa sinérgicamente con la hipoxia alveolar, para aumentar las resistencias vasculares pulmonares. Por el contrario, la alcalosis es un vasodilatador pulmonar. Muchos estudios (aunque no todos) demuestran que el pH sanguíneo “per se” es el factor operativo que controla las resistencias vasculares, porque la alcalosis inducida por la infusión de una base es tan efectiva como la respiratoria. El nivel de pCO<sub>2</sub> es menos importante. Parece que el mecanismo por el que la alcalosis produce disminución de las resistencias vasculares pulmonares es multifactorial. Primero, porque la disminución de la concentración de hidrogeniones intracelular inhibe la permeabilidad del calcio al músculo liso pulmonar y segundo, porque el aumento de frecuencia respiratoria con la ventilación mecánica, induce la liberación de PGI<sub>2</sub>.

### Flujo pulmonar

La presión en la arteria pulmonar se relaciona directamente con el flujo pulmonar. El flujo vascular pulmonar dependerá de la capacidad de bombeo del ventrículo derecho en sentido positivo y de la presión en aurícula izquierda en sentido negativo, así como de los cambios al nivel de la presión intratorácica igualmente en sentido negativo.

### Pacientes candidatos a desarrollar hipertensión pulmonar

1. Cardiopatías con aumento del flujo pulmonar.
2. Cardiopatía con obstrucción al retorno venoso pulmonar.
3. Cardiopatías con hipoxia crónica.

4. "Síndrome de HPPRN - Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido".
5. Niños afectos de hipoplasia pulmonar.
6. Niños con hipoxemia crónica, por ejemplo, por obstrucción alta de vías aéreas.
7. Tromboembolismo pulmonar.
8. Hipertensión portal.

## Hipertensión pulmonar en las cardiopatías congénitas

Muchas lesiones cardíacas se asocian con enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar. Con la ayuda de la ecocardiografía se pueden realizar la mayoría de los diagnósticos y recurriremos al estudio hemodinámico para la valoración de las presiones y resistencias pulmonares, efectuando test vasodilatador agudo con Oxígeno 100%, Oxido nítrico inhalado o prostaciclina endovenosa durante el momento del cateterismo en aquellos casos en que las resistencias pulmonares sean elevadas, para ver su reversibilidad y posibilidad quirúrgica.

Dentro de las cardiopatías que condicionan HTP preoperatoria tenemos:

### *Lesiones obstructivas*

Algunas de las formas de obstrucción del corazón izquierdo pueden ocasionar HTP aunque el hecho clínico más típico de estas cardiopatías es la congestión pulmonar pasiva y el riesgo elevado de desarrollar edema agudo de pulmón. La HTP suele producirse por el aumento de la presión venocapilar retrógrada y suele ser más fácilmente reversible una vez operado y corregida la lesión.

### *Lesiones con gran flujo*

Los defectos cardíacos congénitos que se pueden asociar con hipertensión pulmonar son:

- Persistencia del conducto arterioso
- CIV
- Canal aurículoventricular común\*
- Transposición de grandes arterias asociado a defecto septal interventricular amplio
- Truncus arteriosus
- Ventana aorto-pulmonar

\*Especialmente los niños afectos de síndrome de Down con estas cardiopatías presentan con mayor facilidad HTP.

- Defectos complejos sin limitación del flujo pulmonar (Atresia tricuspídea, Ventrículo único, Doble salida ventricular derecha).

En ellos existe inicialmente un cortocircuito izquierda-derecha que genera aumento del flujo pulmonar. Posteriormente, por elevación de las resistencias vasculares pulmonares, ese cortocircuito puede invertirse presentando cianosis: es el llamado síndrome de Eisenmenger. Se desarrollan cambios estructurales en las arterias pulmonares periféricas produciéndose entonces una verdadera enfermedad vascular pulmonar obstructiva. Entre las diferentes cardiopatías la incidencia es variable. Así, los pacientes afectos de truncus arteriosus y canal aurículoventricular no corregidos desarrollan fácilmente enfermedad vascular pulmonar irreversible. Esta complicación es rara en la CIA tipo ostium secundum. La naturaleza progresiva de estas enfermedades obliga a su intervención antes de los 2 años de edad, ya que si se retrasa persiste la hipertensión arterial pulmonar y progresa la enfermedad vascular. Es difícil definir quien desarrollará hipertensión pulmonar.

### *Determinación de las resistencias vasculares pulmonares*

Las resistencias vasculares pulmonares pueden calcularse por la siguiente ecuación:

$$RVP = PAP - PAI / Qp$$

Siendo:

- RVP (resistencia vascular pulmonar expresada en unidades wood/ m<sup>2</sup>)
- PAP (presión media en arteria pulmonar expresada en mm de Hg)
- PAI (presión media en aurícula izquierda expresada en mm de Hg)
- Qp (flujo sanguíneo pulmonar en L/min/m<sup>2</sup>)

Cardiopatías con relaciones de RVP/RVS superiores o iguales a 0,7, sin respuesta a medidas vasodilatadoras (óxido nítrico), se considera que son ya inoperables.

## Anatomía patológica de la enfermedad vascular pulmonar obstructiva

Heath y Edwards describieron los cambios progresivos de la vascularización pulmonar, que se producen en la hipertensión pulmonar secundaria a los defectos septales congénitos:

- *Grado I:* Hipertrofia medial con extensión de la musculatura lisa hacia el interior de arterias no musculares. La hipertrofia medial se identifica en las primeras semanas de vida, en pacientes con lesiones cardíacas, que tienen asociado un aumento de la presión de la arteria pulmonar, facilitando su vasoconstricción.
- *Grado II:* Proliferación de la íntima celular.
- *Grado III:* Fibrosis de la íntima, a veces con dilatación vascular generalizada precoz.
- *Grado IV:* Adelgazamiento medial y atrofia con formación de dilataciones y lesiones plexiformes.
- *Grado V:* Formaciones angiomasoides.
- *Grado VI:* Presencia de necrosis fibrinoide.

El término de enfermedad vascular pulmonar obstructiva se refiere a estos cambios patológicos, en especial a los que son ya irreversibles (grados III-VI).

## Clínica de la hipertensión arterial pulmonar en las cardiopatías

Podemos distinguir dos grandes situaciones:

### *Crisis de hipertensión pulmonar*

Son episodios de elevación de las resistencias vasculares pulmonares, a nivel sistémico o supra-sistémico, que tienen lugar casi siempre en el postoperatorio de determinadas cardiopatías. Se identifican clínicamente, por aparición de hipoxemia por disminución del flujo sanguíneo pulmonar, aumento de la presión venosa central, y disminución de la presión en aurícula izquierda y del gasto cardíaco por disminución del retorno venoso pulmonar. Es importante prever los pacientes con riesgo de presentar estas crisis para así poderse anticipar en la monitorización y en la actuación. Pueden asociarse o no a manipulaciones.

### *Hipertensión pulmonar establecida*

En cardiopatías congénitas con shunt izquierda-derecha importante, que por hiperflujo desarrollan hipertensión pulmonar, o con lesiones obstructivas con shunt derecha-izquierda, que no se han intervenido, o se han reparado tardíamente. Estos pacientes presentan infecciones respiratorias de repetición, disfunción del ventrículo derecho y finalmente, cuando las resistencias vasculares pulmonares son mayores

a 800 dinas-sec-cm<sup>-5</sup> y la presión de la arteria pulmonar se iguala a la sistémica, llegan a presentar el llamado Síndrome de Eisenmenger, con cortocircuito derecha-izquierda o bidireccional. El paciente presenta cianosis, acropaquia, policitemia, disnea, síncope y hemoptisis. Raramente aparece antes de los 20 años, y los pacientes fallecen hacia los cuarenta.

## Prevención preoperatoria de la hipertensión pulmonar asociada a las cardiopatías congénitas

Consistirá en la oportuna reparación del defecto que dependerá del tipo de cardiopatía. En aquellos casos en que no sea posible una cirugía correctora, puede estar indicada la realización de un cerclaje de la arteria pulmonar, para la prevención de las alteraciones vasculares patológicas.

Durante el acto quirúrgico, la liberación de diversos mediadores de la inflamación durante la CEC puede aumentar la reactividad vascular, y exacerbar más la condición de HTP previa a la cirugía. Se ha involucrado al factor de necrosis tumoral alfa, endotelina y diversas endotelinas en el aumento de la presión pulmonar incluso en pacientes previamente normotensos. Se altera, además durante la cirugía la liberación de sustancias vasodilatadoras; y las plaquetas y leucocitos, en interacción con el endotelio, se degranulan y liberan sustancias vasoconstrictoras como los tromboxanos y los leucotrienos. Es por ello importante tomar en cuenta el tiempo de CEC, el tipo de cirugía a efectuarse y la presencia de condiciones que provocan HTP como acidosis e hipoxemia.

## Diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar en el postoperatorio cardíaco

Ante la sospecha de HTP se debe realizar una ecocardiografía y determinar a través de la insuficiencia tricuspídea o de la insuficiencia pulmonar la presión del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar, además nos dará información sobre el estado de la reparación quirúrgica, si existen lesiones residuales o no y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (función sistólica del ventrículo izquierdo).

Si es posible la colocación de un catéter de Swan Ganz (difícil en niños y en algunas reparaciones qui-

rúrgicas por la posición de la pulmonar), éste nos puede dar información útil, valorando la Presión capilar pulmonar, presión arteria pulmonar y gasto cardiaco. En algunos casos, el cirujano cardiaco puede dejar directamente un catéter en la arteria pulmonar, dando directamente la presión de la pulmonar y teniéndola monitorizada de manera continua podemos evaluar la presión pulmonar en relación con la sistémica. Sin embargo en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se hace por la evaluación clínica, aumento brusco de la presión en aurícula derecha con descenso de la presión en aurícula izquierda, de saturación y aumento de la hepatomegalia son los datos que nos harán sospechar las crisis de HTP.

## Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en el postoperatorio cardíaco

Para prevenir y tratar las crisis de hipertensión pulmonar, conviene seguir las siguientes recomendaciones:

### Medidas generales de sostén

1. *Cuidados de soporte general:* conseguir una correcta temperatura, tensión arterial y gasto cardiaco con ayuda de fluidos o agentes inotrópicos.
2. *Analgesia y sedación:* consiste en el mantenimiento de una correcta analgesia y sedación, para amortiguar la respuesta de las resistencias vasculares pulmonares a los estímulos externos. Se recomienda, la infusión continua de fentanilo a dosis altas (5-10 microg / Kg / hora ) por ser más potente y tener menos efecto sobre el sistema vascular que la morfina. El paciente debe permanecer bien sedado, habitualmente con perfusión continua de midazolam, hasta una dosis de 6 microg / Kg / min , y curarizado. Antes de cada manipulación, sobre todo en el caso de aspiración endotraqueal, se debe administrar fentanilo en bolus a dosis de 1-10 microg / Kg e.v. junto con sedación y curación, que evitará también la posibilidad de aparición de un tórax rígido por el fentanilo.
3. *Controlar el hematocrito:* debe ser superior al 30%, para mejorar el transporte de oxígeno. No obstante, hematocritos demasiado elevados en el postoperatorio, elevan las resistencias vasculares pulmonares.
4. *Ventilación asistida y aporte de oxígeno:* el oxígeno es un vasodilatador importante a nivel de

la circulación pulmonar. FIO<sub>2</sub> altas producen una disminución importante de las resistencias vasculares pulmonares en más del 40%. Se ha estudiado que en el período post-CEC inmediato, hay una falta de respuesta del lecho vascular pulmonar al oxígeno, produciendo un descenso inicial trivial de las resistencias vasculares. FIO<sub>2</sub> > 60% puede producir lesión pulmonar.

Mantendremos un pH alcalino entre 7,45-7,55, por el efecto del pH y la pCO<sub>2</sub> sobre el tono vascular pulmonar, dependientes de la ventilación mecánica. No obstante esto presenta un inconveniente: que el aumento del volumen corriente y la frecuencia respiratoria en un pulmón no homogéneo puede provocar barotrauma, así como disminución del retorno venoso, y por ello la hiperventilación puede comprometer la función cardiovascular y exacerbar la hipoxemia. La administración puntual de bicarbonato para alcalinización del pH puede realizarse, pero no de manera continuada pues puede dificultar el balance electrolítico. Se recomienda la ventilación controlada con frecuencias respiratorias bajas, y volúmenes corrientes adecuados para que así mejore la relación ventilación-perfusión y disminuyan las resistencias vasculares pulmonares. En aquellos casos con patología respiratoria asociada y requerimientos de presiones de la vía aérea elevadas, puede iniciarse estrategia respiratoria con Ventilación de alta frecuencia, que pretende mantener dicha presión sin provocar barotrauma. Es importante evitar la sobre distensión pulmonar, para evitar la compresión de los capilares. Así pues, aunque en pacientes con patología pulmonar puede estar indicado el uso de PEEP para conseguir una buena capacidad residual funcional, en pacientes con parénquima pulmonar normal, puede estar contraindicada por aumentar la resistencia vascular pulmonar. Debe evitarse la presencia de derrame pleural y atelectasias, y realizarse aspiraciones para evitar el acúmulo de secreciones, no a intervalos determinados, sino individualizando a cada paciente.

### Óxido nítrico (NO)

Es útil en el postoperatorio de pacientes intervenidos de cardiopatías congénitas, así como en el tratamiento de la hipertensión de pulmonar del recién nacido o del adulto y del síndrome del distress respiratorio del adulto, en este caso por su efecto sobre el shunt intra pulmonar al mejorar la relación ventilación-perfusión de los alvéolos ventilados. Tiene interés también, como agente diagnóstico en los pacientes afectados de cardiopatías congénitas con hipertensión arterial pulmonar, para valorar su reversibilidad.

El ON es un gas, vasodilatador pulmonar fisiológico y que puede actuar de forma selectiva sobre el pulmón dado que es de fácil administración por vía inhalatoria. Además, el inicio y fin de su acción son rápidos, lo que unido a una vida media corta permite una regulación estrecha del efecto terapéutico. El NO cuando se inhala a bajas concentraciones activa la adenilato ciclasa, aumentando la producción de GMP cíclico que es el que produce la relajación muscular y por tanto la vasodilatación pulmonar. El NO cruza el epitelio alveolar y la pared vascular, llegando a la luz del capilar donde la hemoglobina rápidamente lo inactiva, impidiendo que produzca hipotensión sistémica. El 80-90% del NO inhalado reacciona con la hemoglobina de los hematíes formando nitrosilhemoglobina y meta hemoglobina, los cuales por oxidación forman nitritos y nitratos. La mayoría de este nitrato se excreta por orina. Una pequeña parte lo hace por las glándulas salivales, donde por la flora bucal se convierte en nitrógeno. Los nitratos, también pasan al intestino donde se reducen a amonio y posteriormente a urea que se elimina por el riñón o pasa a las heces. Así pues, es un vasodilatador pulmonar selectivo con mínimos efectos hemodinámicos, de fácil administración y de vida media corta por lo que se puede valorar su efecto rápidamente.

El NO se identifica con el factor relajante del endotelio (EDRF), sintetizado a partir de la L-arginina, por acción de la enzima óxido nítrico sintetasa. Se sospecha que durante el *by-pass* se produce una disfunción endotelial que impide la liberación de NO, perdiéndose su acción sobre el lecho vascular pulmonar. Esto se ha comprobado mediante la infusión de acetilcolina en la arteria pulmonar (en condiciones normales por estimulación de los receptores muscarínicos de las células endoteliales se libera NO); después del *by-pass* no se produce vaso dilatación pulmonar porque no se libera NO. Su aplicación puede iniciarse una vez finalizada la corrección, ayudando a la salida de *by-pass*. Se recomienda empezar en pacientes con saturación de hemoglobina < 90% y  $FiO_2 > 75\%$  o con presión en arteria pulmonar superior al 50% de la presión sistémica.

#### Formas de administración

La forma más práctica y difundida de aplicar este tratamiento consiste en disponer de una bombona con ON disuelto en nitrógeno a una concentración conocida a la que se acopla un rotámetro de precisión y conectada a la rama inspiratoria del circuito del respirador. La conexión al circuito se realiza de unos 20 cm de la pieza en Y con la finalidad de minimizar el contacto del ON con el oxígeno previo a la entrada

del gas en el paciente, pero de manera que permita una mezcla de los gases que favorezca una distribución homogénea del ON en el árbol respiratorio.

#### Dosis

La dosificación del ON se realiza regulando el flujo de gas de la bombona de forma que se obtenga la concentración deseada en partes por millón (ppm) en la rama inspiratoria del circuito. En la hipertensión pulmonar, se ha demostrado escaso beneficio por encima de las 20 ppm.

Al iniciar el tratamiento con ON se debe siempre evaluar la respuesta del enfermo al mismo, ya que sólo aquellos pacientes que respondan favorablemente deberán continuar el tratamiento. Para ello, se realizará una gasometría arterial en los 15 minutos previos a la administración de ON. Después se administrará ON a la dosis máxima en función de la indicación (20 ppm en caso de síndrome de dificultad respiratoria agudo) y se efectuará una nueva gasometría al cabo de 60 minutos. Durante este intervalo de tiempo no se deben modificar los parámetros ventilatorios. Se considera que existe respuesta al tratamiento si el índice de hipoxemia ( $PaO_2/FiO_2$ ) experimenta una mejoría igual o superior al 20%. Tanto si existe respuesta como si no, se procederá a disminuir la dosis de ON a 15, 10 y 5 ppm cada 30 minutos. En los enfermos que no hayan respondido inicialmente se suspenderá el tratamiento con ON tras comprobar que no se produce un empeoramiento al reducir progresivamente la dosis de ON. En los enfermos con respuesta inicial positiva se continuará la administración de ON a la dosis mínima que permita mantener la respuesta inicial conseguida. En ocasiones la reducción debe ser mucho más lenta, y puede ser requerido durante un periodo prolongado. Como con cualquier vasodilatador, la hipertensión pulmonar puede rebotar con la retirada del NO.

#### Efectos secundarios

- Formación de dióxido de nitrógeno ( $NO_2$ ): es un gas tóxico formado por la reacción del NO con el oxígeno. El 50% del  $NO_2$  inhalado se queda en el pulmón reaccionando con el agua, formando ácido nítrico y nitroso que son los responsables de la toxicidad pulmonar. Deben monitorizarse sus niveles, los límites de seguridad están en 5 ppm. A 25 ppm causa cambios histológicos, y en animales, dosis de 5000 ppm pueden provocar edema pulmonar, hemorragia y ser mortales.
- Formación de metahemoglobinemia: En los pacientes tratados con óxido nítrico, deben

monitorizarse los niveles de metahemoglobinemia, porque pueden tener déficits congénitos de metahemoglobina reductasa o defectos relativos, como los prematuros.

- *Inhibición de la agregación plaquetaria*, a vigilar en pacientes con diátesis hemorrágica.

Si la dosis se mantiene por debajo de 40 ppm, los efectos secundarios son poco frecuentes.

### Vasodilatadores endovenosos

Entre ellos destacamos:

1. Antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos:
  - *Tolazolina*: era el tratamiento más utilizada en la pasada década, sobre todo en neonatos. Bloquea los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, disminuye las resistencias vasculares pulmonares y menos las periféricas. Junto a la vasodilatación hay taquicardia, por respuesta refleja, por facilitación de la liberación de noradrenalina y por estimulación directa sobre el corazón. Su uso está limitado por sus efectos secundarios, vasodilatación sistémica importante. Dosis inicial: 1-2 mg / Kg e.v. en 10 minutos. Dosis de mantenimiento: 1-2 mg / Kg / hora.
2. Nitrovasodilatadores:
  - *Nitroprusiato*: vasodilatador arterial y venoso, disminuye las resistencias periféricas y el retorno venoso. Actúa directamente sobre el músculo liso vascular, a través del aumento del GMP cíclico intracelular. Tiene una acción inmediata, pero fugaz, ya que penetra en los hematíes donde se liberan grupos - CN, que posteriormente son metabolizados en el hígado a tiocianato, el cual después es eliminado lentamente por el riñón. La acumulación de iones cianuro puede originar acidosis metabólica, arritmias e hipotensión. En caso de intoxicación, conviene administrar tiosulfato sódico para facilitar su conversión en tiocianato, pudiendo ser útil también la hidroxicoalamina por convertirse en cianocobalamina. En pacientes con insuficiencia renal, la acumulación de tiocianato puede inducir psicosis, delirio, espasmos musculares y convulsiones. El nitroprusiato se debe administrar en inyección continua a dosis de: 0,5 - 10 microg / Kg / minuto.
  - *Nitroglicerina*: es un vasodilatador predominantemente venoso, que estimula la guanilato ciclasa, aumentando entonces el GMP cíclico

que actúa sobre la ATPasa-Ca de la membrana, favoreciendo su expulsión de la célula e induciendo la relajación de la musculatura lisa en todo el organismo. Tiene una acción inmediata y corta. Su vida media, al administrarla vía endovenosa, es de 2-3 minutos. Los efectos secundarios descritos son: hipotensión, taquicardia, rubefacción facial, y a dosis altas metahemoglobinemia, cianosis y bradicardia. Se ha descrito tolerancia a infusiones prolongadas. Dosis: 3-5 microg / Kg / minuto.

3. Agonistas  $\beta$ -adrenérgicos
 

Actúan aumentando el AMP cíclico intracelular y produciendo vasodilatación pulmonar. El *isoproterenol*, o cualquier  $\beta$ -adrenérgico, relaja la musculatura lisa incluyendo la bronquial. Su utilidad es limitada, porque también estimula los receptores  $\beta_1$  produciendo aumento de la contractibilidad miocárdica y taquicardia. Produce un aumento de la presión arterial sistólica, pero una disminución de la diastólica, que puede empeorar la perfusión miocárdica, mientras que se aumenta su demanda de oxígeno. Como efecto secundario importante debe tenerse presente la posibilidad de aparición de arritmias. Dosificación: 0,05-1 microg/Kg/minuto.
4. Inhibidores de la fosfodiesterasa:
 

Facilitan la entrada de calcio en la célula por la inhibición del enzima que metaboliza el AMP cíclico. Dentro del grupo de las biperidinas destacan: la *amrinona* y la *milrinona*. Se caracterizan por ejercer un poderoso efecto inotrópico positivo y vasodilatador. Su acción puede verse antagonizada por bloqueantes de la entrada del calcio o por fármacos que inhiben la producción de AMP cíclico. Actualmente utilizamos la *milrinona*, porque es 15 veces más potente que la *amrinona* con similares efectos hemodinámicos. No incrementa el consumo de oxígeno miocárdico, produce vasodilatación coronaria y aumenta el flujo renal. Entre sus ventajas respecto a la *amrinona* destaca que no produce trombocitopenia ni fiebre, y puede ser administrada con menos limitaciones logísticas. Puede exacerbar las arritmias ventriculares. Dosificación: 0,4 -1 microg / Kg / minuto, previa carga a 50 microgramos / Kg.
5. Prostaglandinas:
 

*Prostaciclina* =  $PGI_2$  = *Epoprostenol* = *Flofan*<sup>®</sup>: es más potente como vasodilatador que la  $PGE_1$ . Es una prostaglandina que se sintetiza al nivel de los vasos sanguíneos pulmonares. Se puede administrar en perfusión continua endovenosa a dosis de 1-16 ng / Kg / minuto. Destaca por su actividad vasodilatadora en todos los territorios,

también produce broncodilatación. Provoca aumento del volumen de eyección, disminución de la tensión arterial media y de las resistencias periféricas. Es el inhibidor más potente de la agregabilidad plaquetaria, efecto que junto a la hipotensión que produce hace que su uso sea limitado.

Todos ellos presentan dos limitaciones:

1. Hipotensión por relajación de la musculatura lisa sistémica.
2. Falta de total efectividad en el control de la hipertensión pulmonar aguda.

Por sus posibles complicaciones, junto a sus efectos no totalmente satisfactorios, todos estos fármacos endovenosos, han sido desplazados como tratamientos de primera línea por el óxido nítrico.

### **Nuevos tratamientos médicos de la HTP**

El manejo de la HTP está cambiando en los últimos años debido a la aparición de nuevos fármacos. Estos fármacos son evaluados inicialmente bajo ensayo clínico y aprobados como alternativa para el tratamiento de la HTP, de momento en la de causa primaria, pero se están empleando como tratamientos de rescate en el resto de patologías.

Los últimos tratamientos son:

1. Análogos de la prostaciclina con diferentes vías de administración:
  - Subcutánea: Treprostinil
  - Inhalada: Iloprost
  - Oral: Beraprost
2. Antagónistas de la endotelina-1: Bosentan
  - Es un antagonista de los receptores A y B de la endotelina-1 (ET-1) que se administra por vía oral. La ET-1 es un potente vasoconstrictor endógeno e induce proliferación de las células musculares lisas de las paredes de las arterias pulmonares.
3. Liberadores y potenciadores de óxido nítrico.
  - L-Arginina
  - Sildenafil: Viagra
    - Es un inhibidor potente y selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, muy abundante en los vasos pulmonares. Potencia el efecto de otros vasodilatadores como el NO y el iloprost inhalado, ya que disminuye la degradación de GMP cíclico.

### **Tratamientos avanzados**

La ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) es la última escala del tratamiento de la HTP en edad pediátrica. Fue descrita inicialmente para el tratamiento de la HPPRN pero su uso fue ampliándose a cualquier lesión en la que la oxigenación estuviera comprometida. Es el término empleado para describir la *Circulación Extra Corpórea (CEC) prolongada* realizada con una máquina corazón-pulmón, similar a la máquina de by-pass que se utiliza habitualmente en la cirugía a corazón abierto. De hecho se trata de establecer un circuito extracorpóreo en el que la sangre venosa es drenada a través de una cánula a un circuito mecánico que contiene una membrana artificial oxigenadora que hace de pulmón (allí se produce el intercambio gaseoso), retornando al paciente una vez oxigenada.

Existen dos tipos de ECMO: venoarterial (VA) y venovenoso (VV). El VA precisa dos catéteres, uno venoso y otro arterial, y da soporte al corazón y al pulmón; el VV precisa sólo de un catéter venoso y sólo da soporte a los pulmones del niño. De esta manera se logra aumentar la saturación venosa y la oxigenación tisular.

En nuestro Hospital se inició el programa de la ECMO desde el 2002, asistiéndose hasta la actualidad a un total de 6 pacientes, de ellos en 3 casos se aplicó para manejo de HTP:

- En 1 Recién nacido con Retorno venoso infradiaphragmático obstructivo con hipoxemia severa, se inicia ECMO durante 24 horas hasta estabilización del paciente (pre-cirugía), fue intervenido con éxito, al año de vida esta asintomático;
- 1 lactante de 2 meses con Truncus arterioso intervenido, se inició ECMO a la salida de CEC por crisis de HTP y disfunción ventricular izquierda, se efectuó asistencia durante 3 días, en la actualidad esta vivo y con buena evolución tras 4 meses;
- 1 lactante de 1 mes y medio afecto de Atresia pulmonar y CIV sometido a corrección quirúrgica con crisis de HTP y disfunción ventricular derecha, salida de ECMO a los 20 días.

Como vemos la ECMO es una técnica de rescate que tiene su utilidad para el manejo de la HTP pre y post-cirugía cuando el resto de las estrategias farmacológicas y médicas no han funcionado.

Como conclusiones, el tratamiento de la HTP es de vital importancia para asegurar la buena evolución del paciente sometido a cirugía cardíaca. El tratamiento debe ser integral y es una línea de investigación abierta al futuro.

## Bibliografía recomendada

- Kulik TJ. Hipertensión pulmonar. En: Nadas AS; Fyler DC. *Cardiología pediátrica*. Madrid: Mosby 1994;83.100.
- Pujol M. *Hipertensión arterial pulmonar en el postoperatorio de Cirugía cardiovascular. Fisiopatología, clínica y manejo. I Curso de Manejo postoperatorio de cardiopatías congénitas*. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Barcelona: Hospital Valle de Hebrón, 1999.
- Martin LD, Wetzel RC. Regulation of pulmonary vascular tone and blood flow. En: Nichols DG. *Critical heart disease in infants and children*. Filadelfia: Mosby 1995; 75-122.
- Wessel DL, Adatia I, Thompson JE, Hickey PR. Delivery and monitoring of inhaled nitric oxide in patients with pulmonary hypertension. *Critical care medicine* 1994; 22:930-8.
- Lázaro Salvador M. Nuevos tratamientos médicos. Hipertensión arterial pulmonar. Documento consenso sobre la hipertensión arterial pulmonar de la Reunión de la Sociedad Española de Cardiología, 2001.
- Montserrat L, Penas Lado M, Castro-Beiras A. Esperanzas y experiencias en el tratamiento de la hipertensión pulmonar severa. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:228-9.
- Tratamiento intensivo de la Hipertensión arterial pulmonar en recién nacidos y niños: <http://www.cirpedal.com.ar/hipert.htm>.
- López-Herce J, Cueto E, Carrillo A, et al. Respuesta aguda a la administración de óxido nítrico en niños. *An Esp Pediatr* 1997;46:581-6.