

Prostaciclina nebulizada como tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria en una niña de 2 años

R. Puigarnau Vallhonrat, M. Pons Ódena y E. Carballo Ruano

Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-Hospital Clínic. Servicio de Pediatría. Sección de Cardiología. Universidad de Barcelona. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

(*An Esp Pediatr* 2000; 53: 372-376)

Introducción

La hipertensión pulmonar primaria es una entidad de origen desconocido e infrecuente en la edad pediátrica. Se define como un aumento de la presión media de la arteria pulmonar superior a 25 mmHg en reposo con presión de enclavamiento normal y ausencia de causas secundarias. En el tratamiento se usan los diuréticos, bloqueadores del canal del calcio y, en los pacientes que no responden, prostaciclina endovenosa continua. Presentamos una paciente tratada con prostaciclina nebulizada objetivándose una mejoría clínica durante 4 meses.

Observación clínica

Niña de 2 años de edad ingresada por presentar fallo cardíaco derecho que se estabiliza con oxigenoterapia, restricción de líquidos y diuréticos. La paciente es diagnosticada de hipertensión pulmonar primaria tras excluirse las etiologías secundarias. Se realiza cateterismo cardíaco confirmatorio del diagnóstico, sin respuesta positiva al test de vasodilatación. Dado el deterioro clínico se inicia tratamiento con prostaciclina nebulizada. Se observa una mejoría clínica y una disminución de las necesidades de oxígeno y diuréticos durante 4 meses. Tras este período presenta un empeoramiento clínico, por lo que se decide instaurar tratamiento con PGI₂ endovenosa continua. La paciente fallece a los 6 meses del diagnóstico por fallo cardíaco.

Discusión

El uso de prostaciclina en el manejo de la hipertensión pulmonar primaria es una alternativa aceptada en aquellos pacientes que no responden al tratamiento habitual. La mejoría transitoria en la calidad de vida y las necesidades de oxígeno en nuestra paciente apoya el uso de prostaciclina nebulizada como opción útil en pacientes pediátricos.

Palabras clave:

Hipertensión pulmonar primaria. Niños. Prostaciclina nebulizada. Prostaciclina infusión continua.

NEBULIZED PROSTACYCLIN TREATMENT FOR PULMONARY HYPERTENSION IN A 2-YEAR-OLD GIRL

Introduction

Primary pulmonary hypertension is an unusual disease of unknown aetiology in childhood. It is defined as a mean pulmonary artery pressure greater than 25 mmHg at rest with normal wedge pulmonary pressure and absence of secondary causes. Treatment is based on diuretics and calcium-channel blockers and, in non-responders, on continuous intravenous prostacyclin. We report the case of a patient who was treated with nebulized prostacyclin who showed clinical improvement for 3 months.

Case report

A 2-year-old child with right heart failure was admitted and stabilized with oxygen, restriction of liquids, and diuretics. The patient was diagnosed with primary pulmonary hypertension after exclusion of secondary causes. Cardiac catheterization confirmed the diagnosis. Pulmonary vascular reactivity did not test positive. Because of clinical deterioration, treatment with nebulized prostacyclin was started. We observed clinical improvement with a decrease in oxygen and diuretics demand for 3 months. After this period, the patient deteriorated and continuous intravenous prostacyclin was started. The patient died of heart failure 6 months after diagnosis.

Discussion

The use of prostacyclin in the management of primary pulmonary hypertension is an alternative in non-responding patients. Clinical improvement and decrease in oxygen demand support the use of nebulized prostacyclin as a useful approach in pediatric patients.

Key words:

Primary pulmonary hypertension. Children. Nebulized prostacyclin. Continuous intravenous prostacyclin.

Correspondencia. Dra. R. Puigarnau Vallhonrat. Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Déu. Passeig Sant Joan de Déu, 2. Esplugues de Llobregat. Barcelona.

Recibido en diciembre de 1999.

Aceptado para su publicación en julio de 2000.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar primaria (HTP1^a) es una entidad infrecuente^{1,2} en la población general (1-2 casos/10⁶ habitantes/año)³⁻⁶ y más rara aún en la población pediátrica. Presenta cierto predominio por el sexo femenino. Se define por una presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg en reposo y de 30 mmHg durante el ejercicio con presión de enclavamiento normal en ausencia de una causa identificable^{6,7}.

La fisiopatología de esta entidad es controvertida; se cree que existe un daño endotelial producido por un agente nocivo que unido a una susceptibilidad individual provoca un edema endotelial, trombosis local y aumento de la agregabilidad con liberación de sustancias vasoactivas y factores de crecimiento local que provocan una disminución del calibre vascular y un aumento de la presión pulmonar¹.

La etiología es desconocida y algunos autores⁶ proponen una cierta predisposición, quizá determinada genéticamente. Se han descrito formas familiares, de herencia autosómica dominante con fenómeno de anticipación, es decir, en las generaciones siguientes aparece la enfermedad de forma más grave o más precoz. Recientemente se ha localizado el gen responsable de la HTP1^a familiar en el cromosoma 2 (2q 31-32)⁴. La HTP1^a se ha asociado a otras entidades como el síndrome de Budd-Chiari, trombosis venosa portal, cirrosis hepática e hipotiroidismo autoinmune^{6, 7}.

El diagnóstico se realiza por exclusión de un conjunto de entidades que se pueden manifestar como hipertensión pulmonar (HTP) (tabla 1)^{2,7}. Se suele diagnosticar en fases avanzadas de la enfermedad, presentándose de forma más frecuente con disnea de esfuerzo, astenia, edemas periféricos, dolor torácico, síncope, palpitations y muerte súbita^{7, 8}.

El pronóstico sin tratamiento es sombrío y sólo el 25% de los pacientes sobreviven a los 5 años⁴ después del diagnóstico, produciéndose habitualmente la muerte por fallo cardíaco derecho¹. En series seleccionadas de pacientes adultos, con buena respuesta al tratamiento crónico con bloqueadores del canal del calcio, se han conseguido supervivencias del 95% a los 5 años³.

El tratamiento tiene que individualizarse según las necesidades de cada paciente y según la fase de la enfermedad en que se encuentra, y se basa en aliviar los efectos producidos por la vasoconstricción pulmonar y un bajo gasto cardíaco¹. Se aplica como tratamiento de base oxígeno, restricción hídrica, diuréticos, antiagregantes^{1,4,5} y anticoagulantes, de elección la warfarina^{3,4,6}. En los últimos años se ha ensayado óxido nítrico^{5,9} (NO) y prostaciclina⁹⁻¹¹ (PGI₂), administrada tanto de forma intravenosa (i.v.) continua^{10,11} como nebulizada^{9,12}, con buenos resultados⁹⁻¹¹. En general, el tratamiento con PGI₂ se considera como un puente hacia el trasplante pulmonar o cardiopulmonar, único tratamiento definitivo de la enfermedad. Dada la baja supervivencia tras el

TABLA 1. Enfermedades que cursan con hipertensión pulmonar^{2,7}

1. Causas cardíacas
Hipertensión pulmonar hiperkinética
Cardiopatías congénitas con <i>sbunt</i> sistémico-pulmonar
Hipertensión pulmonar venosa
Disfunción del corazón izquierdo
Obstrucción del corazón izquierdo estenosis mitral, cor <i>triatratum</i> , etc.
2 Alteraciones pulmonares:
Enfermedad parenquimatosa pulmonar
Obstructiva: fibrosis quística
Restrictiva: fibrosis intersticial
Obstrucción de vías aéreas superiores
Hemangiomas pulmonar capilar
Alteraciones torácicas (p.ej. cifoscoliosis)
Hipoxia inducida (p.ej. altitud)
Alteración regulación nerviosa respiratoria
3. Enfermedades sistémicas
Esclerodermia (síndrome de CREST)
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad mixta del tejido conectivo
Artritis reumatoide
Sarcoidosis
4. Obstrucción de los vasos pulmonares
Tromboembolismo pulmonar
Hemoglobinopatías
Fibrosis o tumores mediastínicos
Cuerpos extraños (p.ej. talco i.v.)
Ova emboli (p.ej. esquistosomiasis)
Deshidratación
Mixoma aurícula derecha
Endocarditis derecha
<i>Sbunt</i> aurículo-atrial en hidrocefalia
Tumor <i>emboli</i>
Sepsis
5. Otras etiologías
Fármacos anorexígenos: aminorex, fenfluramina
Drogas psicótropas: L-triptófano, cocaína
Síndrome del aceite tóxico
Infección por el VIH
Quimioterapia: bleomicina, ciclofosfamida, etc.

trasplante, algunos autores se plantean el tratamiento prolongado con PGI₂. Presentamos el caso de una paciente de 2 años de edad, diagnosticada de HTP1^a que recibió tratamiento con PGI₂ nebulizada observándose una mejoría clínica durante 4 meses.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 2 años de edad que acude a urgencias por presentar cuadro de dificultad respiratoria, edemas palpebrales y hepatomegalia de 5 cm.



Figura 1. Distribución heterogénea de los macroagregados en el lecho vascular pulmonar bilateral con múltiples lesiones hipoperfundidas de configuración irregular.

Como antecedentes patológicos personales destacan: un bajo peso al nacer para edad gestacional con posterior estancamiento pondoestatural (-2 desviaciones estándar [DE] hasta los 6 meses de vida, bajando a -3 DE a los 11 meses) y episodios de dificultad respiratoria catalogados como bronquitis obstructivas agudas de repetición.

La paciente no presenta antecedentes familiares de interés.

A la exploración física del ingreso destaca un regular estado general, afebril, palidez cutánea, tiraje intercostal y subcostal moderado con una frecuencia respiratoria de 60 resp/min. Edemas palpebrales. Microadenopatías laterocervicales, inguinales y axilares. Curva de peso y altura a -3 DE. No se aprecian acropaquias. La auscultación pulmonar sólo evidencia una espiración alargada. Tonos cardíacos rítmicos, sin soplos con una frecuencia cardíaca de 131 pulsaciones/min. Abdomen globuloso, depresible, hepatomegalia de 5 cm, sin esplenomegalia. Resto de la exploración dentro de la normalidad.

Ingresa en nuestro Servicio con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca derecha y se instaura tratamiento con oxigenoterapia, restricción hídrica y diuréticos. La radiografía de tórax revela un edema pulmonar con lí-

neas B de Kerley, tórax acampanado y cardiomegalia. La ecocardiografía evidencia una gran dilatación de cavidades derechas (septo interventricular tipo II-III y una gran dilatación del tronco de la arteria pulmonar con insuficiencia pulmonar y tiempo de aceleración disminuido). Se estima una presión media de la arteria pulmonar de 55-60 mmHg. Confirmado el diagnóstico de HTP se realizan exploraciones complementarias para descartar la patología que, de forma secundaria, se presenta como HTP. Se realiza gammagrafía pulmonar (fig. 1), estudio de la coagulación, inmunoglobulinas, poblaciones linfocitarias, serologías frente al virus de la inmunodeficiencia humana, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, rubéola, citomegalovirus y herpes, lipidograma, test del sudor, ecografía abdominal, enzima conversiva de la angiotensina, ANA, factor reumatoide, anticuerpo anticentrómero, anti-ADN y anti-scl-70, anticoagulante lúpico, C_3 y C_4 , que fueron normales.

Queremos destacar en nuestra paciente un hipotiroidismo subclínico (T_3 : 2 nmol/l, T_4 : 20,2 pmol/l, TSH: 5,01 mU/l), anticuerpo antimicrosomal negativo y anticuerpo antitiroglobulina negativo, y un anticuerpo anticardioplipina de 17 GPL, alteraciones asociadas a la HTP^{13,14}.

Ante la negatividad de las pruebas complementarias se diagnostica de HTP^{1a}. El tratamiento con oxígeno, restricción hídrica y diuréticos no evidencia mejoría clínica. La prueba terapéutica con nifedipina sin asociación de inotrópicos (inicio progresivo hasta alcanzar dosis de 0,8 mg/kg/día) se suspende al séptimo día por aumento de las necesidades de oxígeno secundario a una alteración en la relación V/Q (ventilación/perfusión). La falta de eficacia de la prueba terapéutica se hubiera precedido de realizar el cateterismo cardíaco previamente. Se realiza cateterismo cardíaco (fig. 2) confirmatorio del diagnóstico de HTP^{1a} durante el cual se administra óxido nítrico y PGI_2 i.v., observándose una mínima respuesta vasodilatadora pulmonar. A pesar de la ausencia de respuesta vasodilatadora en el cateterismo cardíaco se instaura, con autorización para uso compasivo, tratamiento con PGI_2 nebulizada (Epoprostenol, Flolan[®], Wellcome, 1 μ g/ml solución tamponada con glicina), mediante el compresor CR-60 a 50 μ g cada 3 h con un descanso nocturno de 6 h (6 μ g/kg/3 h). A pesar de que la anticoagulación forma parte de la terapia inicial en la HTP^{1a} en el adulto, en nuestra paciente se prioriza el tratamiento con PGI_2 , que ha demostrado tener efecto antiagregante².

Se observa a los 15 días una mejoría clínica con aumento de la actividad física pasando de una puntuación IV en la escala funcional de la New York Heart Association (NYHA) a una puntuación de II-III, una mejoría en ecocardiografía (desaparición de la insuficiencia tricuspídea, por lo que no se puede estimar la presión media de la arteria pulmonar y menor desviación del septo interventricular), y a la vez una disminución de las necesi-

dades de oxígeno y diuréticos durante aproximadamente 3 meses. No aparecen efectos secundarios relevantes a la administración de PGI₂ nebulizada. Tras este período, la paciente presenta un agotamiento de la respuesta a la medicación, con retorno a su estado clínico inicial, por lo que se decide instaurar un tratamiento con PGI₂ i.v. continua, dada la mayor experiencia reflejada en la bibliografía, a través de un catéter venoso con reservorio subcutáneo (Port-a-cath®), a dosis inicial de 2 ng/kg/min aumentándola progresivamente hasta 30 ng/kg/min. Presenta cuadros de diarrea y vómitos como efectos secundarios transitorios del tratamiento al incrementar la dosis. Ante el empeoramiento clínico, se plantea el trasplante cardiopulmonar, posibilidad que rechaza la familia. A pesar del tratamiento con PGI₂ intravenosa continua, la paciente desarrolla un deterioro clínico progresivo durante 2 meses, falleciendo a los 6 meses del diagnóstico por insuficiencia cardíaca.

DISCUSIÓN

La PGI₂ es un prostanoide endógeno sintetizado en el endotelio vascular a partir del ácido araquidónico por la vía de la enzima ciclooxigenasa, de forma continua. Es un potente vasodilatador endógeno y un agente antiagregante plaquetario². Estudios recientes han demostrado una alteración en el equilibrio de los metabolitos del tromboxano (Tx) y de la PGI₂, sugiriendo que podría haber una alteración en la producción de vasodilatadores-vasoconstrictores en la patogenia de la HTP1^a. La infusión de PGI₂ se está utilizando durante el cateterismo cardíaco para determinar el grado de reversibilidad de la vasoconstricción en casos de HTP. A la vez, podría ser un buen indicador para valorar la respuesta a vasodilatadores orales y para determinar la dosis de PGI₂ para mantener un tratamiento prolongado aunque varios autores^{1,15} no encuentran relación entre la respuesta a la PGI₂ administrada de forma aguda y la supervivencia en los pacientes que se usa la PGI₂ i.v. continua, indicando que podría actuar en otras vías que no fuera exclusivamente la vasodilatación. Así, la PGI₂ puede actuar por diferentes mecanismos sobre la fisiopatología de la HTP1^a, como demuestra el hecho de una mejoría clínica a la PGI₂ en pacientes con prueba vasodilatadora negativa¹⁶.

En los pacientes con HTP1^a grave (escala clínica III-IV de la NYHA) además del tratamiento convencional con oxígeno, restricción hídrica y diuréticos, en los últimos años se usa como pilar fundamental del tratamiento la PGI₂ i.v.^{10,11,17} continua, ya que se ha demostrado que produce una disminución de las resistencias vasculares pulmonares, aumenta el gasto cardíaco y consecuentemente la oxigenación de los tejidos. Clínicamente se ha observado un aumento de tolerancia del ejercicio y a la vez una mejoría en el curso de la HTP1^a, pero no se ha demostrado que la PGI₂ revierta el proceso. Se suele iniciar el tratamiento a dosis de 1-2 ng/kg/min aumentan-



Figura 2. Cateterismo cardíaco: dilatación de tronco de la arteria pulmonar con ramas que a partir del bivio pulmonar se reducen considerablemente sin llegar a opacificar las ramas vasculares periféricas. La perfusión pulmonar derecha está más reducida que la izquierda. El retorno venoso pulmonar es normal.

do la dosis de 1-2 ng/kg/min cada 6-8 h durante 4-6 días², siempre ajustando las dosis a la clínica del paciente y a la aparición de efectos secundarios.

Debido a los efectos secundarios¹ y a la necesidad de colocar un reservorio subcutáneo para la infusión continua mediante bomba portátil para la administración de la medicación, se han buscado vías alternativas o fármacos análogos para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Algunos autores han usado la PGI₂ administrada en aerosol⁹ que produce una vasodilatación pulmonar selectiva, mejora el gasto cardíaco y mejora la relación V/Q en pacientes con HTP1^a^{9,18}; y últimamente se han utilizado en casos puntuales, análogos estables de la PGI₂ con un tiempo de vida media más prolongado que permiten una mejor administración^{2,13,19-24}.

La elección de la vía nebulizada como primer escalón en el tratamiento de nuestra paciente fue basada en la mejor tolerancia de la administración y la edad. La dosificación e intervalo se calcularon según los datos publicados referente a la farmacocinética del fármaco¹⁸.

Creemos que el uso de la PGI₂ nebulizada en el manejo de la HTP1^a es una alternativa válida en aquellos

pacientes que no responden al tratamiento convencional en espera del trasplante pulmonar o cardiopulmonar, especialmente si la infusión i.v. continua presenta dificultades, o en aquellos pacientes que el trasplante sea una alternativa difícil, por escasa probabilidad de encontrar donante dada la edad y peso de la paciente.

La vía nebulizada es un modo de administración eficaz, con menos efectos secundarios y más cómodo en la edad pediátrica, permitiendo administrarse de manera ambulatoria por los familiares de forma relativamente sencilla. La administración por vía nebulizada evita los inconvenientes relacionados con el catéter i.v. y reservorio subcutáneo y la dependencia de una bomba de infusión continua.

Actualmente los tratamientos a largo plazo¹⁶ se utilizan como puente para llegar en las mejores condiciones posibles al trasplante pulmonar o cardiopulmonar, tratamiento definitivo de la enfermedad aunque algunos autores, dada la baja supervivencia del trasplante en la HTP^{1a}, plantean el mantenimiento de la PGI₂ de forma permanente. La mala evolución de nuestra paciente puede deberse al avanzado estado de su enfermedad en el momento del diagnóstico.

Están introduciéndose para uso clínico análogos estables de la PGI₂, como el iloprost, o alguno administrado por vía oral como el beraprost, que podrían ser el futuro tratamiento de esta entidad^{2,13,19-24}.

Agradecimientos

Dr. Mortera, Dr. Zunzunegui.
Sección de Cardiología. Servicio de Farmacia.

BIBLIOGRAFÍA

- Cremona G, Higenbottam T. Role of prostacyclin in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1995; 75: A67-A71.
- Kneussl MP, Lang IM, Brenot FP. Medical management of primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 1996; 9: 2401-2409.
- Gaine SP, Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 29: 719-725.
- Haworth SH. Primary pulmonary hypertension in childhood. *Arch Dis Child* 1998; 79: 452-455.
- Atz AM, Wesswl DL. Inhaled nitric oxide and heparin for infantile primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1998; 351: 1701.
- Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1997; 336: 111-117.
- Barst RJ. Diagnosis and treatment of pulmonary artery hypertension. *Pediatrics* 1996; 8: 512-519.
- Farnie DE, Storrow A, Whitley H. Syncope in a 2-year-old: ED presentation of primary pulmonary hypertension. *Ann Emerg Med*, 1997; 30: 337-342.
- Santak B, Schleiber M, Kuen P, Lang D, Radermacher P. Prostacyclin aerosol in an infant with pulmonary hypertension. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 233-235.
- Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112: 485-491.
- Barts RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoom MD, Rich S, Badesch DB et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 296-302.
- Olschewski H, Ghofrani HA, Walrath D, Temmesfeld-Wollbrück B, Grimminger F, Seeger W. Recovery from circulatory shock in severe primary pulmonary hypertension with aerosolization of iloprost. *Intens Care Med* 1998; 24: 631-634.
- De la Mata J, Gómez-Sánchez MA, Aranzana M, Gómez-Reino JJ. Long-term iloprost therapy for severe pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1528-1533.
- Cervera R, Asherson RA. Síndrome antifosfolípido: una entidad en evolución. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 215-217.
- Schmiedt MI, Shettigar UR, Siddique G, Bialow M, Carranza S. Unpredictable response to vasodilator therapy in primary pulmonary hypertension. *Int J Pharmacol Ther* 1998; 36: 435-440.
- Barst R, Maislin G, Fishman AP. Vasodilator therapy for primary pulmonary hypertension in children. *Circulation* 1999; 99: 1197-1208.
- McLaughlin VV, Genthner DE, Panella MM, Rich S. Reduction in pulmonary vascular resistance with long-term epoprostenol (prostacyclin) therapy in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 273-277.
- Olschewski H, Walrath D, Schermuly R, Ardeshir G, Grimminger W. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 1996; 124: 820-824.
- Scott JP, Higenbottam T, Wallwork J. The acute effect of the synthetic prostacyclin analogue iloprost in primary pulmonary hypertension. *Br J Clin Pract* 1990; 44: 231-234.
- Saji T, Ozawa Y, Ishikita T, Matsuura H, Matsua N. Short-term hemodynamic effect of a new oral PGI₂ analogue, beraprost, in primary and secondary pulmonary hypertension. *Am Cardiol* 1996; 78: 244-247.
- Okano Y, Yoshioka T, Shimouchi A, Satoh T, Kunieda T. Orally active prostacyclin analogue in primary pulmonary hypertension. *Lancet* 1997; 349: 1365.
- Takigiku K, Shibata T, Yasui K, Iwamoto M, Sagawa K, Yamaoka K et al. Treatment of infantile primary pulmonary hypertension by intravenous infusion of lipo-prostaglandin I₂ analog. *J Pediatr* 1997; 130: 835-838.
- Channick RN, Newhart JW, Johnson FW, Williams PJ, Auger WR, Fedullo PF et al. Pulsed delivery of inhaled nitric oxide to patients with primary pulmonary hypertension: an ambulatory delivery system and initial clinical tests. *Chest* 1996; 109: 1545-1549.
- Barst RJ. Recent advances in the treatment of pediatric pulmonary artery hypertension. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 331-344.