Hipertensión pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría: tratamiento con sildenafil. A propósito de un caso

Pulmonary hypertension associated with the human immunodeficiency virus in children: treatment with sildenafil. A case report

Dra. Carolina Stepffer^a, Dra. Evelyn Gaynor^a, Dra. Mariela López^b, Dra. Norma E. González^b, Dra. Micaela Arri^a y Dra. Ana M. S. De Dios^a

RESUMEN

La hipertensión pulmonar asociada a la infección por virus de inmunodeficiencia humana es una enfermedad sumamente infrecuente en pediatría, por lo que requiere alta sospecha clínica para llegar a su diagnóstico. Su apariciónes de pronóstico desfavorable, pero el diagnóstico precoz y el tratamiento específico pueden mejorar su evolución. Se presenta el caso clínico de un paciente de 15 años con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana de transmisión vertical, sin tratamiento antirretroviral, con tos y disnea de esfuerzo progresiva asociadas a signos de falla cardíaca derecha en el cual se diagnosticó hipertensión pulmonar grave. Luego de descartarse otras causas, se asumió la hipertensión pulmonar asociada a la infección por virus de inmunodeficiencia humana. Se realizó el tratamiento con sildenafil y presentó buena respuesta.

Palabras clave: VIH, hipertensión pulmonar, pediatría, citrato de sildenafil.

ABSTRACT

Pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection is an extremely rare disease in pediatrics; it requires a high clinical suspicion to reach a diagnosis. Its appearance poses an unfavorable prognostic, but early diagnosis and specific treatment can improve outcomes. We report the clinical case of a fifteen-year-old patient diagnosed with human immunodeficiency virus infection of vertical transmission, without antiretroviral treatment, with cough and progressive exertional dyspnea, associated with signs of right heart failure in which severe pulmonary hypertension was diagnosed. After discarding other causes, it was assumed pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. Treatment was performed with sildenafil with good response.

Key words: HIV, pulmonary hypertension, pediatrics, Sildenafil citrate.

a. División Cardiología.
b. División Neumotisiología.
Hospital de Niños Pedro de Elizalde,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Mariela López: mariela_lopez11@hotmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 29-7-2017 Aceptado: 27-11-2017 http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e437

Cómo citar: Stepffer C, Gaynor E, López M, et al. Hipertensión pulmonar asociada al virus de la inmunodeficiencia humana en pediatría: tratamiento con sildenafil. A propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(3):e437-e441.

INTRODUCCIÓN

La hipertensión pulmonar (HTP) asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en pediatría es una enfermedad infrecuente y requiere alta sospecha clínica para llegar a su diagnóstico.¹

Se considera HTP al aumento de la presión media de la arteria pulmonar ≥ 25 mmHg evaluada mediante cateterismo cardíaco derecho.² En pediatría, existen múltiples causas; la más frecuente es la idiopática y la asociada a cardiopatías congénitas (*Tabla 1*).

La prevalencia de HTP asociada a infección por VIH en niños y adolescentes no se conoce. En adultos, es de 1000 a 2500 veces más frecuente que en la población general, y se recomienda realizar un ecocardiograma anualmente como método de detección, en el que se observa una prevalencia de 0,4-0,6%. ^{1,2} El diagnóstico precoz puede mejorar la evolución. El pronóstico de la HTP sin tratamiento es ominoso, con una supervivencia media de 6 a 8 meses, sin diferencias significativas entre HTP idiopática e HTP asociada a VIH. ¹⁻³

En el manejo de la HTP, se emplean drogas de sostén y drogas específicas que tienen acción sobre el lecho vascular pulmonar. El fármaco más utilizado inicialmente es el sildenafil debido a la mayor disponibilidad, fácil administración y escasos efectos adversos. ^{4,5} Algunos autores proponen también iniciar el tratamiento antirretroviral (TARV) en pacientes con diagnóstico de HTP asociada a VIH, independientemente de la carga viral. ⁶

Se presenta el caso de un adolescente con HTP y síndrome de inmunodeficiencia adquirida, asociación sumamente infrecuente en pediatría.

CASO CLÍNICO

Paciente de 15 años con diagnóstico de VIH de transmisión vertical sin TARV, que consultó por tos y disnea progresiva de un mes de evolución. En regular estado general, desnutrido, presentaba ortopnea, vasos yugulares ingurgitados, signo

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión pulmonar en pediatría²⁻¹⁵

1. Hipertensión arterial pulmonar

- a. Idiopática
- b. Familiar
- c. Inducida por drogas y toxinas
- d. Asociada a las siguientes:
 - Enfermedades del tejido conectivo
 - Infección por virus de inmunodeficiencia humana
 - Hipertensión portal
 - Enfermedades cardíacas congénitas
 - Esquistosomiasis
 - 1´ Enfermedad pulmonar venooclusiva y/o hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1" Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda

- a. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo
- b. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo
- c. Enfermedad valvular
- d. Obstrucción del tracto de entrada o salida del corazón izquierdo congénito o adquirido y cardiomiopatías congénitas

3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias o hipoxemia

- a. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- b. Enfermedad pulmonar intersticial
- Enfermedades pulmonares con patrón de compromiso mixto restrictivo y obstructivo
- d. Trastornos respiratorios durante el sueño
- e. Hipoventilación alveolar
- f. Exposición crónica a grandes alturas
- g. Anomalías del desarrollo

4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad tromboembólica crónica

5. Hipertensión pulmonar con mecanismo multifactorial incierto

- a. Desórdenes hematológicos (anemia hemolítica crónica, desórdenes mieloproliferativos, esplenectomía)
- Desórdenes sistémicos (sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis)
- c. Desórdenes metabólicos
- d. Otros (obstrucción tumoral, insuficiencia renal crónica, hipertensión pulmonar segmentaria).

de Dressler positivo, segundo ruido cardíaco reforzado, soplo diastólico en foco pulmonar. Tensión arterial de 110/80 mmHg, saturación de oxígeno de 97%. Hipoventilación en ambas bases pulmonares con predominio derecho, con matidez de columna. Hepatomegalia y edema en los miembros inferiores.

El padre había tenido tuberculosis pulmonar un año antes, con baciloscopías positivas, sin administración de quimioprofilaxis a los contactos.

Derivado desde un centro de mediana complejidad, para el manejo multidisciplinario especializado, se internó en el Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde" con diagnóstico de VIH, sospecha de HTP, sospecha de tuberculosis y desnutrición crónica.

El examen de laboratorio mostró glóbulos blancos: 3140/mm³ (neutrófilos: 54%; linfocitos: 39%); hemoglobina: 11 g/dl; plaquetas: 250000/mm³; eritrosedimentación: 133 mm/h; aspartatoaminotransferasa: 84 UI/L; alaninaaminotransferasa: 65 UI/L; albúmina: 3,2 g/dl. Perfil tiroideo y colagenograma normal. Carga viral: 9770 copias/ml; CD4: 38 cel./ml.

Radiografía de tórax: derrame pleural derecho y cardiomegalia (*Figura 1*). Ecografía pleural: despegamiento de 85 mm en la línea axilar posterior derecha. Ecografía abdominal:

Figura 1. Radiografía de tórax de ingreso



Se observa opacidad paracardíaca derecha. Cardiomegalia a expensas de cavidades derechas. Arco medio pulmonar prominente

hepatomegalia homogénea, líquido libre en Douglas, retroperitoneo libre. Punción pleural: líquido claro, con pleocitosis de predominio monomorfo y detección de adenosina deaminasa positivo (ADA > 60 U/L). Examen directo y cultivo para gérmenes comunes, hongos y micobacterias negativos.

Ecocardiograma: HTP grave con presión estimada en la arteria pulmonar de 63 mmHg, medida por insuficiencia tricuspídea de 58 mmHg. Dilatación grave de la arteria pulmonar, dilatación y disfunción del ventrículo derecho (VD), derrame pericárdico. Se descartó cardiopatía estructural (Figura 2. A).

Angiotomografía de tórax con contraste: adenopatías en el espacio retrocavo pretraqueal, pre- y subcarinal, derrame pericárdico, sin defectos de relleno en los troncos de los grandes vasos. Parénquima pulmonar con imágenes nodulillares calcificadas en el lóbulo medio y segmento basal del lóbulo inferior derecho. Derrame pleural derecho. Centellograma de ventilación/perfusión normal, ecodoppler portal y de miembros inferiores normal.

Por la clínica y los hallazgos ecocardiográficos, se estadificó al paciente como HTP de alto riesgo debido a que presentaba signos clínicos de falla de VD, disnea de clase funcional IV, ecocardiograma con disfunción de VD y derrame pericárdico. Debido a su estado clínico, no se pudo realizar el cateterismo cardíaco.

Se inició el tratamiento con 1,5 mg/kg/día de sildenafil y 1,5 mg/kg/día de espironolactona. Por presentar contacto con un enfermo bacilífero, poliserositis, imágenes tomográficas pulmonares compatibles y ADA positiva en el líquido pleural, se asumió como serositis tuberculosa y se agregó isoniacida, rifampicina, pirazinamida, etambutol y corticoides. A los 20 días de haber iniciado el tratamiento antituberculoso, comenzó a recibir TARV (efavirenz-tenofovir-abacavir). Luego de 47 días de internación, con buena evolución clínica, se decidió su egreso hospitalario y continuó su seguimiento multidisciplinario en forma ambulatoria en nuestra Institución.

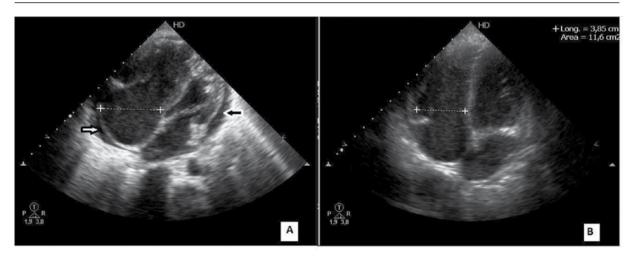
Desde el punto de vista infectológico, evolucionó favorablemente con buena adherencia al TARV y cumplió 9 meses de tratamiento antituberculoso (2 meses de cuatro drogas y 7 meses de isoniazida-rifampicina).

Desde el punto de vista cardiológico, presentó buena respuesta al tratamiento, evaluado mediante ecocardiograma, clase funcional y test de caminata de 6 minutos (TC6m); mejoró e, incluso, normalizó dichos parámetros (*Tabla 2, Figura 2. B*).

DISCUSIÓN

Si bien la HTP asociada al VIH es infrecuente, su prevalencia en pacientes adultos con VIH/sida es mayor que en la población general.¹⁻⁷ En pediatría, son menos los casos reportados; esto

FIGURA 2. A: Ecocardiograma inicial. Se observa una grave dilatación de cavidades derechas. Abombamiento del septum interventricular hacia el ventrículo izquierdo. Derrame pericárdico tipo III (flechas). **B**: Ecocardiograma a los 5 meses de tratamiento. Se observa mínima dilatación de cavidades derechas. Sin derrame pericárdico



podría deberse a una menor prevalencia, a un menor tiempo de progresión de la patología y al subdiagnóstico, ya que la detección sistemática de HTP en niños con VIH no se realiza.

La patogenia es desconocida e independiente de la carga viral, el recuento de CD4 o las infecciones oportunistas. Los hallazgos histológicos no difieren de la HTP idiopática, y se encuentra, en el 78% de los casos, arteriopatía plexiforme. La hipótesis sobre su origen es multifactorial. El VIH no infecta directamente las células del endotelio de la vasculatura pulmonar, pero induce una reacción inflamatoria crónica con aumento de la liberación de citoquinas proinflamatorias. También se ha descrito mayor prevalencia de HLA-DR6 y HLA-DR52 en pacientes con HTP asociada a VIH.^{8,9}

La clínica es inespecífica. El síntoma principal es la disnea, generalmente, progresiva. Otros hallazgos frecuentes son fatiga, edemas o síncope. El examen físico puede revelar signos de HTP o de insuficiencia cardíaca derecha. La radiografía de tórax suele mostrar cardiomegalia con prominencia del arco medio pulmonar y el electrocardiograma, sobrecarga de cavidades derechas. Cabe señalar que, en los pacientes infectados con VIH, se dificulta aún más la

interpretación de la clínica y los exámenes complementarios, especialmente, si padecen otras comorbilidades, por ejemplo, tuberculosis, como en el caso presentado.

El ecocardiograma es esencial en el diagnóstico y el seguimiento porque descarta cardiopatías congénitas, permite estimar las presiones pulmonares mediante la insuficiencia tricuspídea y pulmonar, evalúa los signos indirectos de HTP, como la dilatación de las cavidades derechas y de la arteria pulmonar, evalúa la disfunción ventricular y permite definir parámetros de mal pronóstico, como el derrame pericárdico. 10,11 Se recomienda realizar un cateterismo cardíaco derecho luego del ecocardiograma para confirmar el diagnóstico.12 Sin embargo, cuando el estado crítico del paciente no lo permite, se puede comenzar el tratamiento solo con el diagnóstico clínico y ecocardiográfico,² como en el caso que se presenta. El TC6m y el dosaje de biomarcadores (péptido natriurético tipo B/ propéptido natriurético cerebral N-terminal -B-type natriuretic peptide/N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BNP/NT-proBNP, por sus siglas en inglés-) se emplean para la estadificación inicial y la evaluación de la respuesta al tratamiento.² En este paciente, no

Tabla 2. Evolución del aspecto cardiológico del paciente

	Clase funcional	TC6m	Ecocardiograma	Tratamiento
Inicio	IV	240 M	Sin cardiopatía estructural Htp grave IT de 58mmHg, PEAP de 63mmHg Grave dilatación de las cavidades derech Derrame pericárdico abundante	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h + Espironolactona: 1,5 mg/kg/día
2 meses	II	450 M	HTP moderada-grave IT de 43 mmHg, PEAP de 48 mmHg Dilatación de las cavidades derechas Sin derrame pericárdico	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h
5 meses	I	520 M	HTP leve-moderada IT de 27 mmhg, peap de 32 mmHg Mínima dilatación del VD	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h
12 meses	s I	No realizado por presentar una fractura de fémur	HTP leve IT de 20 mmhg, PEAP de 25 mmHg Función adecuada del VD	Sildenafil: 0,5 mg/kg/dosis cada 8 h

TC6m: test de caminata de 6 minutos; HTP: hipertensión pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea;

PEAP: presión estimada en la arteria pulmonar; VD: ventrículo derecho.

Clase funcional según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA):

I: sin limitación a la actividad física.

II: escasa limitación a la actividad física.

III: marcada limitación a la actividad física.

IV: incapaz de realizar cualquier actividad física sin malestar.

se realizaron biomarcadores por la falta de disponibilidad en nuestro medio.

El tratamiento de HTP en pediatría está estandarizado según las guías clínicas de manejo, pero no se encuentra una recomendación específica para la asociada al VIH. El fármaco más utilizado es el sildenafil. Es un inhibidor de la fosfodiesterasa 5 que actúa por la vía del óxido nítrico mediante el guanosín monofosfato cíclico (GMPc) y regula el tono vasomotor pulmonar con efecto vasodilatador y antiproliferativo. En algunos reportes de casos, se atribuye al sildenafil una mejoría de los síntomas, parámetros clínicos, ecocardiográficos y hemodinámicos, 13,14 pero, hasta el momento, no se han publicado estudios controlados, aleatorios, multicéntricos y doble ciego. Debido a esto, el tratamiento y seguimiento se basa, muchas veces, en la opinión de expertos o grupos de trabajo, por lo que se considera fundamental resaltar la buena respuesta de nuestro paciente al tratamiento instaurado con sildenafil.13

La HTP asociada al VIH es una rara complicación de la infección por este virus. La fisiopatología es compleja y probablemente multifactorial; en ella, podrían contribuir la inflamación sistémica por VIH y la coinfección con otros microorganismos. ⁶⁻⁹ En el manejo de esta patología, son importantes tanto la terapia específica de la HTP como el TARV y el de las infecciones concomitantes. Esta conducta, adoptada en nuestro paciente, demostró buenos resultados.

CONCLUSIÓN

La aparición de síntomas cardiopulmonares no explicados en pacientes con infección por VIH debe sugerir la necesidad de descartar HTP asociada. Se considera que debería recomendarse su detección en la población pediátrica tal como se realiza en los adultos, recordando que el pronóstico de la HTP es desfavorable, pero que, con un tratamiento precoz, se puede modificar su evolución. Sería necesaria la realización de estudios controlados para conocer su frecuencia y definir el tratamiento de la HTP asociada al VIH en pediatría. En el caso presentado, se observó buena respuesta al tratamiento instaurado con sildenafil.

REFERENCIAS

- L'Huillier AG, Posfay-Barbe KM, Pictet H, et al. Pulmonary arterial hypertension among HIV-infected children: Results of a National Survey and review of the literature. Front Pediatr 2015;3:25.
- 2. Abman SH, Hansmann G, Archer SL, et al. Pediatric pulmonary hypertension: Guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation* 2015;132(21):2037-99.
- 3. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection: comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation*1994;89(4):2722-7.
- Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double blind, crossover study. J Am Coll Cardiol 2004;43(7):1149-53.
- Otero González I, Blanco Aparicio M, Souto Alonso A, et al. Hipertensión pulmonar: eficacia clínica del sildenafilo en clases funcionales II-III. Arch Bronconeumol 2007;43(5):272-6.
- Pugliese A, Isnardi D, Saini A, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients with cardiac involvement. J Infect 2000;40(3):282-4.
- Atamañuk N, Martini Novas S. Hipertensión pulmonar asociada al HIV. Actual SIDA Infectol 2014;22(84):23-32.
- 8. Almodovar S, Cicalini S, Petrosillo N, et al. Pulmonary hypertension associated with HIV infection: pulmonary vascular disease: the global perspective. *Chest* 2010;137 (Suppl 6):S6-12.
- Mirrakhimov AE, Ali AM, Barbaryan A, et al. Human immunodeficiency virus and pulmonary arterial hypertension. ISRN Cardiol 2013;903454.
- 10. Skinner GJ. Echocardiographic Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension for Pediatricians and Neonatologists. *Front Pediatr* 2017;5:168.
- 11. Georgescu AM, Moldovan C, Szederjesi J, et al. Echocardiographic characteristics of pulmonary arterial hypertension in children with horizontally transmitted HIV. *Adv Clin Exp Med* 2017;26(3):475-81.
- 12. Galiè N, Hoeper M, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of pulmonary Hypertension of the European Society of cardology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009;30(20):2493-537.
- 13. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2012;125(2):324-34.
- 14. Barst RJ, Beghetti M, Pulido T, et al. STARTS-2: long-term survival with oral sildenafil monotherapy in treatment-naive pediatric pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;129(19):1914-23.
- Ivy D, Abman SH, Barst RJ, et al. Pediatric Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol 2013;62(Suppl 25):D117-26.