



Revista argentina de cardiología

ISSN: 1850-3748

Sociedad Argentina de Cardiología

Ruiz-Mori, Enrique; Quispe Silvestre, Edgar; Ayala-Bustamante, Leonor;
Avila-Carrión, Graciela; Rivas Flores, Rowel Rolando; Quevedo, José Maya
Hipertensión Pulmonar por Dasatinib en un paciente de los Andes peruanos a 3660 m
Revista argentina de cardiología, vol. 90, núm. 3, 2022, Mayo-Junio, pp. 237-239
Sociedad Argentina de Cardiología

DOI: <https://doi.org/10.7775/rac.es.v90.i3.20524>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=305372651014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en [redalyc.org](https://www.redalyc.org)

redalyc.org
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.
(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican.

Ramiro M. Pellicciari^{1,2}*, Benjamín Chiostri^{2,3}*, Jorge Gómez¹, Francisco Ruiz Guiñazú^{1,2}, Andrea Hozbor¹, Carlos Vazquez^{1,2}

¹Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil de Mar del Plata, Buenos Aires. Argentina

²Hospital Universitario Austral, Buenos Aires. Argentina
Unidad de Cirugía Cardiovascular Pediátrico del Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil de Mar del Plata.

Dirección Avenida Juan José Paso 867,

Mar del Plata, Buenos Aires. Argentina

E-mail: Ramiro Marcos Pellicciari.

Email: ramiropellicciari@gmail.com.

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:235-237.
<http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i3.20525>

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, Rao VK, Coles JG, Freedom RM, et al. What is the optimal age for repair of tetralogy of Fallot? *Circulation* 2000;102(suppl III):III123-9.
2. Dohlen G, Chaturvedi RR, Benson LN, Ozawa A, Van Arsdell GS, Fruitman DS, et al. Stenting of the right ventricular outflow tract in the symptomatic infant with tetralogy of Fallot. *Heart* 2009;95:142-7. <https://doi.org/10.1136/heart.2007.135723>
3. Sousa Uva M, Lacour-Gayet F, Komiya T, Serraf A, Bruniaux J, Touchot A, et al. Surgery for tetralogy of Fallot at less than six months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1291-300.
4. Vohra HA, Adamson L, Haw MP. Is early primary repair for correction of tetralogy of Fallot comparable to surgery after 6 months of age? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7:698-701. <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.180083>
5. Gladman G, McCrindle BW, Williams WG, Freedom RM, Benson LN. The modified Blalock-Taussig shunt: clinical impact and morbidity in Fallot's tetralogy in the current era. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:25-30. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(97\)70113-2](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(97)70113-2)
6. Sandoval JP, Chaturvedi RR, Benson L, Morgan G, Van Arsdell G, Honjo O. Right Ventricular Outflow Tract Stenting in Tetralogy of Fallot Infants With Risk Factors for Early Primary Repair. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003979. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.003979>

Hipertensión Pulmonar por Dasatinib en un paciente de los Andes peruanos a 3660 m

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) tiene una incidencia que oscila entre 1,5 y 32 pacientes por millón; es una entidad de mal pronóstico, con una tasa de mortalidad estandarizada en EE.UU. entre 4,5 y 12,3 por 100 00 habitantes, y una supervivencia a cinco años del 56%. (1) La HAP se define cuando la presión sistólica pulmonar supera los 30 mmHg o la presión arterial pulmonar (PAP) media es ≥ 25 mmHg; las etiologías son muy variadas, e incluyen la secundaria a

fármacos (grupo 1 de la clasificación clínica del 6º Simposio Mundial de HAP: inducida por drogas/toxinas).

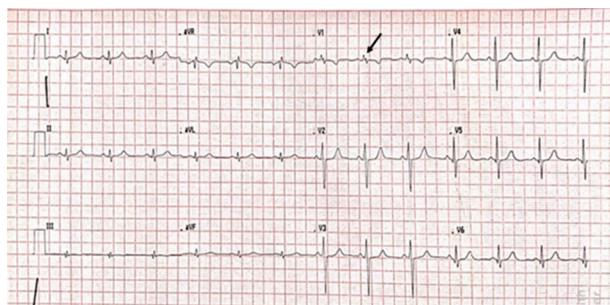
El dasatinib es un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITK) de segunda generación, aprobado por la FDA desde 2010 como tratamiento de primera línea en leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+. Diversos estudios clínicos demostraron en pacientes con diagnóstico de LMC en fase crónica, que el dasatinib es superior al imatinib, ya que genera una respuesta más rápida y efectiva, a nivel clínico, hematológico y molecular. Sin embargo, con dasatinib se han descrito eventos adversos cardiovasculares, tales como prolongación del intervalo QT, derrames pleurales y pericárdicos, infiltrados pulmonares parenquimatosos e HAP.

Considerando que no existen reportes en la literatura sobre HAP y dasatinib en sujetos que habitan en la altura, nuestro objetivo es describir el caso de un paciente natural de una ciudad a 3660 m., quien fue diagnosticado de LMC y recibió dasatinib, con desarrollo de HAP, a fin de determinar si la altura influyó en el desarrollo de la misma.

Se trata de un varón de 42 años, natural de Huancavelica, Perú; con diagnóstico de LMC en fase crónica en 2009, por citometría de flujo. Se indicó en marzo 2011 imatinib 400 mg/día. Como no hubo respuesta, en setiembre de 2014 se rotó a dasatinib 100mg/día durante 21 meses, seguido de 140 mg en días alternos durante 25 meses más. En junio de 2019 el paciente refirió disnea, cansancio, cefalea y pérdida de peso (5 kg); acudió a Urgencias por dificultad respiratoria grave y fiebre. En la tomografía de tórax se evidenció derrame pericárdico leve y derrame pleural bilateral, que requirió drenaje, con mejoría clínica. En el ECG: trastorno de conducción de la rama derecha (Figura 1). El ecocardiograma mostró un ventrículo derecho severamente dilatado, con contractilidad normal, y fracción de eyeccción 3D 42%; dilatación marcada de la aurícula derecha e insuficiencia tricuspidia moderada. La función del ventrículo izquierdo era normal, con el tabique interventricular desplazado por sobrecarga del ventrículo derecho. Hipertensión pulmonar severa, con PAP sistólica de 100 mmHg y derrame pericárdico leve (Figura 2). En la angiotomografía computarizada pulmonar se evidenció derrame pleural bilateral, sin imágenes de tromboembolismo pulmonar.

Se realizó una junta médica que suspendió el dasatinib y continuó tratamiento con nilotinib. El paciente tuvo controles médicos cada 3 meses; no se observó progresión de la HAP. Nueve meses después de suspender el dasatinib, hubo resolución completa de los síntomas, el ECG se normalizó; la PAP sistólica en el ecocardiograma retornó al nivel basal y las cavidades derechas volvieron a la normalidad.

Nuestro paciente presentaba PAP sistólica basal de 40 mmHg, característica de un poblador andino. Perú es un país atravesado longitudinalmente por la cordillera de los Andes; en esta región viven 8 726 000



personas (28,1% de la población peruana), adaptadas a vivir en alturas superiores a los 3500 m. A esta altura, la baja presión barométrica provoca una menor presión parcial de oxígeno inspirado en relación a los sujetos de la costa; la hipoxia produce cambios fisiológicos en la circulación pulmonar, descritos por primera vez por el investigador peruano Dante Peñaloza hace 62 años (2), con aumento de células musculares lisas (CML) en las pequeñas arterias pulmonares y muscularización de las arteriolas, con aumento de la resistencia vascular pulmonar y el desarrollo de HAP. La PAP media describe una curva parabólica: a 2000 m el valor es 15 mmHg y a 4500 m es 30 mmHg, pudiendo llegar hasta 40 mmHg (3), como en nuestro paciente. La prevalencia de HAP inducida por la altitud en Sudamérica es 5-18%.

Un segundo mecanismo de HAP inducida por la altura sería la vasoconstricción de los vasos precapilares pulmonares, que explican el 80% del aumento de la resistencia vascular pulmonar, y de las pequeñas venas pulmonares ($<900 \mu\text{m}$), que determinan el 20% restante. Esta respuesta vasoconstrictora a la hipoxia hipobárica tiene dos etapas, una inicial a los pocos segundos de la exposición a la privación de oxígeno

alveolar que alcanza su valor máximo a los 15 minutos, seguida de una segunda etapa con un aumento más gradual de la presión arterial pulmonar que alcanza una meseta a las 2 horas y se mantiene durante 8 horas. La primera etapa sería consecuencia de la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO) en las mitocondrias de las CML de la capa media de las arteriolas; este exceso de ERO induce alteración en los canales de potasio, aumento del calcio intracelular y posterior vasoconstricción. La segunda etapa estaría regulada por alteraciones en la función endotelial: aumento de la producción de endotelina-1 y tromboxano A2, con reducción de la síntesis de prostaciclina y óxido nítrico. (3)

El tratamiento de la LMC es imatinib, un ITK de primera generación. Sin embargo, se han aprobado ITK de segunda generación como dasatinib, como tratamiento de primera línea en LMC en fase crónica (desde noviembre de 2007 en EE.UU.), debido a que producen una mejor respuesta molecular y clínica, gracias a su potencia sobre el BCR-ABL1 no mutado, 325 veces mayor que imatinib, con un control temprano de la enfermedad. (4)

Tanto el imatinib como el dasatinib son ITK que actúan sobre la quinasa BCR-ABL; sin embargo, sus efectos son opuestos. El imatinib mejora la HAP, mientras que el dasatinib origina HAP (incidencia 0,2-5%). (5) Esta complicación es tardía, y se presenta alrededor de los 34 meses (rango 8-48 meses). En el caso de nuestro paciente se presentó a los 46 meses de tratamiento; el hecho de ser un paciente andino no determinó que tuviera una presentación más temprana o que los síntomas fueran más graves. El mecanismo por el cual el dasatinib produce HAP no está definido. El dasatinib se diferencia de otros ITK, debido a su acción inhibidora de las quinasas de la familia Src, que degradan los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) activados y otros factores de crecimiento; permitiendo la proliferación de CML en ramas de la arteria pulmonar. Asimismo, se ha demostrado que existe disfunción endotelial pulmonar o lesión vascular por aumento del estrés oxidativo. (5)

El paciente presentó derrame pleural, una de las reacciones adversas más frecuentes al dasatinib (incidencia 14-60%); el 90% de los casos se presenta en el primer año, el fenómeno es reversible al suspender el tratamiento. El mecanismo puede ser autoinmune o por inhibición del PDGFR beta, lo que provocaría retención de líquidos; también hay alteración de la permeabilidad endotelial pulmonar. Diversos estudios reportan que la HAP es la mayor comorbilidad en pacientes con derrame pleural por dasatinib. Los pacientes con derrame pleural también pueden presentar derrame pericárdico (29%). (6)

Los síntomas de la HAP son inespecíficos, como dificultad respiratoria, disnea, dolor torácico, tos, hemoptisis. El examen físico es útil pero inespecífico. La sensibilidad del ECG es bastante baja para la detección del agrandamiento del ventrículo derecho (20%). La

ecocardiografía tiene alta sensibilidad y especificidad. Las manifestaciones hemodinámicas mejoran cuando se suspende el medicamento, aunque algunos pacientes requerirán tratamiento para HAP. Nuestro paciente mejoró clínicamente tras la suspensión de la droga; el ECG y el ecocardiograma se normalizaron, sin recibir tratamiento.

En conclusión, vivir a gran altura no generó cambios en la evolución de la HAP por dasatinib.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/Material suplementario).

Consideraciones éticas

No aplican.

**Enrique Ruiz-Mori^{1,2}, Edgar Quispe Silvestre¹,
Leonor Ayala-Bustamante¹,
Graciela Ávila-Carrión^{1,2},
Rowel Rolando Rivas Flores¹,
José Maya Quevedo¹**

¹Servicio de Cardiología, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima. Perú

²Facultad de Medicina Humana de la Universidad de San Martín de Porres, Lima. Perú
E-mail: cruizm@usmp.pe

BIBLIOGRAFÍA

1. Zelt JG, Sugarman J, Weatherald J, Partridge ACR, Liang JC, Swiston J, et al. Mortality trends in pulmonary arterial hypertension in Canada: a temporal analysis of survival per ESC/ERS Guideline Era. *Eur Respir J*. 2021;2101552. <https://doi.org/10.1183/13993003.01552-2021>.
2. Penalosa D. Effects of high-altitude exposure on the pulmonary circulation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2012;65:1075-8. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.06.027>
3. Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, Kosanovic D, Weissmann N, Ghofrani HA, et al. Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:1692. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041692>.
4. Kubota K, Imai Y, Oh I, Ueno S, Kanda Y, Kario K. Relationship between Dasatinib-induced Pulmonary Hypertension and Drug Dose. *Intern Med*. 2022 Jan 13. <https://doi.org/10.2169/internal-medicine.8392-21>.
5. Guignabert C, Phan C, Seferian A, Huertas A, Tu L, Thuillet R, et al. Dasatinib induces lung vascular toxicity and predisposes to pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126:3207-18. <https://doi.org/10.1172/JCI86249>.
6. Liu R, Tang Y, Fu T, Zhou J, Ma L, Yuan J, et al. Dasatinib-Induced Pulmonary Arterial Hypertension: A Case Report. *Research Reports in Clinical Cardiology*. 2021;12:83-9. <https://doi.org/10.2147/RRCC.S316980>

Resultados quirúrgicos en la rehabilitación de ramas pulmonares hipoplásicas continuas en pacientes menores de 6 meses. Experiencia de un centro

La hipoplasia severa de las ramas pulmonares es incompatible con la vida, salvo que el flujo pulmonar se mantenga a través del ductus arterioso o colaterales aortopulmonares.

Es de vital importancia re establecer el flujo pulmonar antes del año de vida para que el desarrollo pulmonar final no se vea alterado de forma definitiva. Para este propósito se han descrito una serie de técnicas quirúrgicas que fomentan el desarrollo de las arterias pulmonares.

Este trabajo expone nuestra experiencia en rehabilitar las ramas pulmonares hipoplásicas continuas en pacientes menores de 6 meses.

En un estudio de cohorte retrospectivo, se revisaron las historias clínicas electrónicas de pacientes menores de 6 meses de edad con ramas pulmonares hipoplásicas, sometidos a procedimientos quirúrgicos para asegurar un flujo pulmonar adecuado desde enero 2015 a diciembre 2020 en el Hospital de niños Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

Se excluyó a los pacientes con procedimientos previos o con ramas pulmonares no continuas. Se consideraron ramas pulmonares hipoplásicas aquellas con *score Z* < -2 por ecocardiograma. Para el cálculo del valor *Z* se utilizó la calculadora Parameter *Z* (Children's Hospital of Michigan).

Fueron consideradas muertes operatorias las ocurridas dentro de los 30 días posteriores a la cirugía, o más allá de los 30 días si el paciente no había sido extenado, y mortalidad tardía, la que se produjo después de los 30 días de la cirugía si el paciente estaba extenado.

Fueron consideradas reintervenciones, todos los procedimientos quirúrgicos o los cateterismos terapéuticos realizados posteriormente a la cirugía.

Diez pacientes cumplían con los criterios de inclusión, el 70% de sexo masculino. La media de edad fue $1,87 \pm 1,7$ meses; la media de peso fue $4,04 \pm 1,28$ Kg, la de talla $52,95 \pm 5,48$ cm, y la de superficie corporal $0,23 \pm 0,04$ m². La patología más frecuente fue la atresia pulmonar (30% de los casos), la media del *score Z* de las ramas pulmonares derecha e izquierda previa al procedimiento fue $-3,99 \pm 1,98$ y $-2,36 \pm 1,67$ respectivamente.

El procedimiento más utilizado (7 casos) fue el *shunt* de Blalock Taussig modificado (anastomosis subclavio pulmonar mediante un tubo de polietetrafluoretileno, PTFE), cuyas medidas variaron entre 3 a 4 mm; se usaron 2 *shunt* centrales en 2 casos y en el restante se colocó un tubo biológico valvulado de 12 mm, de ventrículo derecho a la arteria pulmonar, con plastia de ramas pulmonares.