

Crisis hipertensiva en el lactante: su manejo terapéutico con nitroprusiato de sodio

ANA MYRIAM SCHROH
CELIA OLGA CONA
CARLOS DE ROSAS
CARLOS FARINELLI
Hospital Italiano,
Mendoza.

Este trabajo tuvo por objeto actualizar el manejo terapéutico de la crisis hipertensiva del lactante utilizando nitroprusiato de sodio, a través de la presentación de dos pacientes, cuyas edades eran inferiores al año de vida en el momento de la consulta. Coartación de aorta severa y lesión de las pequeñas arterias renales asociada a neurofibromatosis fueron las causas etiológicas de las crisis hipertensivas en dichos pacientes. Adecuados valores tensionales fueron obtenidos administrando nitroprusiato de sodio por vía endovenosa (5-12 microgramos/kg/min). La medicación fue mantenida por un tiempo promedio de 72 horas, sin que aparecieran manifestaciones de toxicidad, taquifilaxia o refractariedad al tratamiento. El nitroprusiato de sodio fue una droga eficaz para el tratamiento de la crisis hipertensiva en pacientes de corta edad, cuando fue utilizado en dosis suficiente, la que debió ser determinada para cada paciente en particular.

La crisis hipertensiva del lactante es una entidad muy poco frecuentemente diagnosticada, debido a la rareza en sí de la misma y a la falta de control de la tensión arterial en los lactantes por parte del médico pediatra. En este trabajo presentamos y comentamos las historias clínicas de dos niños menores de un año, con crisis hipertensiva que sólo cedieron con la utilización de nitroprusiato de sodio.

Historia Clínica Nº 1

Niño de 10 meses de vida que ingresó al Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Italiano por presentar encefalopatía hipertensiva. Las cifras tensionales en miembros superiores eran de 280/140 mmHg. Entre los antecedentes personales se constató que el período de gestación fue de 36 semanas; el peso de nacimiento 2.750 g; presentó una ictericia fisiológica en la primera semana de vida que obligó a utilizar luminoterapia. Padeció cuadros repetitivos de bronquitis. A los tres meses de vida es derivado por el clínico pediatra a un especialista en cardiología infantil, quien diagnosticó coartación de aorta, lo que se confirmó por estudio hemodinámico.

A los diez meses de vida ingresó al Servicio de Terapia Intensiva por crisis hipertensiva. En dicha ocasión se constató a través del examen clínico que el paciente se encontraba excitado, febril (temperatura axilar: 38°C), con vómitos en chorro, sin signos neurológicos de focalización. Adecuado desarrollo ponderoestatural para la edad. Pulsos femorales disminuidos respecto de los braquiales. Frecuencia cardíaca (FC) 140/min; tensión arterial (TA) en miem-

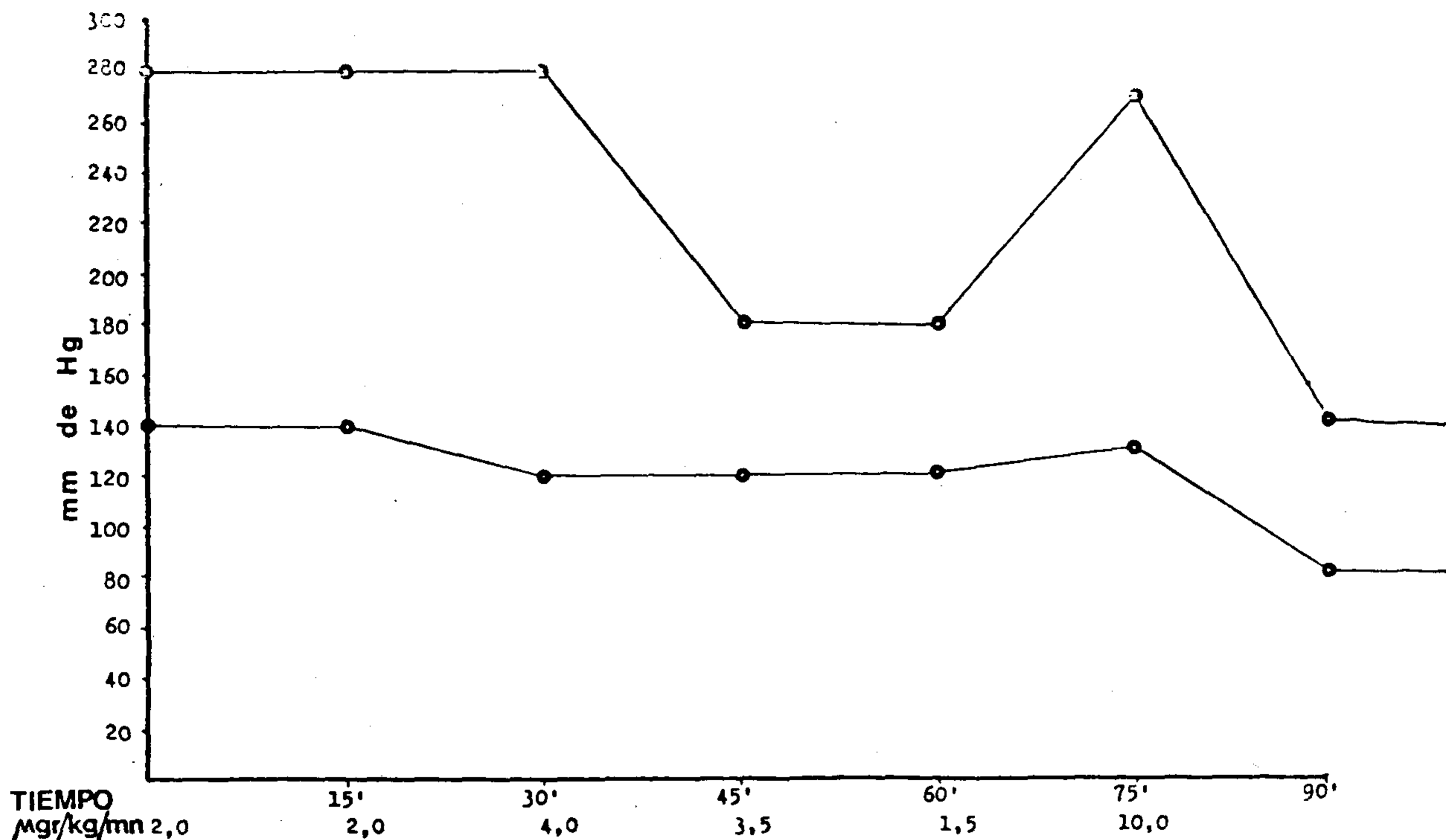


Fig. 1. Variaciones de la tensión arterial sistólica (línea superior) y tensión arterial diastólica (línea inferior) con la administración de nitroprusiato de sodio (NP) en un lactante con crisis hipertensiva (secundaria a coartación de aorta).

bros superiores: 280/140 mmHg; TA en miembros inferiores: 90/60 mmHg. Auscultación: ruidos cardíacos apagados; soplo sistólico en mesocardio II/III en VI con irradiación a base, axilas y dorso. Hígado a 2 cm del reborde costal. Pulmones: roncus y rales gruesos diseminados. Oligúrico. El paciente se encontraba medicado con 1 mg/kg/día de furosemida y 30 mg/kg/día de alfa-metildopa.

Se solicitaron exámenes complementarios de rutina que fueron absolutamente normales. Se realizó fondo de ojo, el cual no mostró alteraciones. Se lo medicó con nitroprusiato de sodio (NP), comenzando con 1 microgramo/kg/min, incrementando la dosis hasta obtener cifras tensionales adecuadas, lo cual se logró administrando NP a razón de 8-12 microgramos/kg/min, cesando los vómitos y sedándose el paciente. Controlada la TA, se decidió enviar a cirugía a fin de corregir quirúrgicamente la coartación de aorta, a las 48 horas de su ingreso.

Durante la administración de NP no hubo modificaciones en el nivel plasmático de urea y creatinina, como tampoco se registraron variaciones en el estado de equilibrio ácido-base (Fig. 1).

Historia Clínica Nº 2

Paciente de sexo masculino de cinco meses de edad, llevado a la consulta el 26/6/1981 por presentar irritabilidad, vómitos, desviación ocular de pocas horas de evolución. El embarazo y el parto de este niño fueron normales, con un peso de nacimiento de 3.100 gramos. Durante sus cinco meses de vida no padeció de enfermedades y su desarrollo psicomotor era el adecuado. El padre (30 años) era sano; la madre (27 años) era de origen peruano y se le había diagnosticado una neurofibromatosis de Von Recklinghausen.

El paciente ingresó al Servicio de Terapia Intensiva con el diagnóstico de hipertensión endocraneana. Por el examen físico se comprobó que el niño presentaba irritabilidad, palidez, rigidez de nuca, fontanela tensa y estrabismo convergente. En piel se observaron manchas tenues color café con leche en tórax y abdomen. La FC era de 170/min; la auscultación cardíaca y respiratoria era normal. Hígado se palpaba a 4 cm del reborde costal. La TA en miembros superiores e inferiores era de 300/200 mmHg. Se hizo punción lumbar, obteniéndose líquido cefalorraquídeo hemorrágico. Se diagnosticó

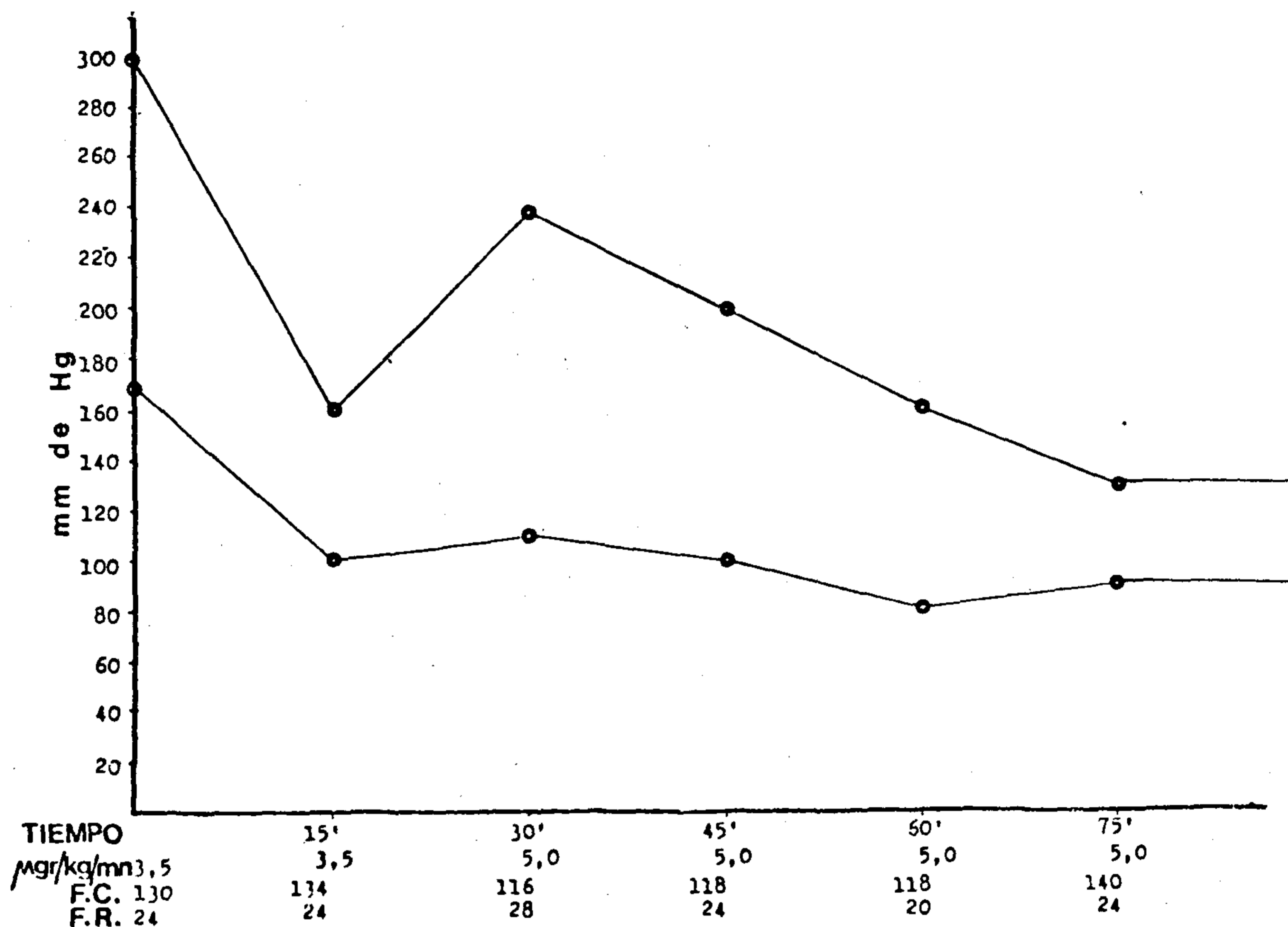


Fig. 2. Variaciones de la tensión arterial sistólica (línea superior) y tensión arterial diastólica (línea inferior) con la administración de nitroprusiato de sodio (NP) en un lactante con crisis hipertensiva (secundaria a arteriopatía renal).

hemorragia subaracnoidea por hipertensión arterial. Se medicó con reserpina y furosemida, y dada la falta de respuesta terapéutica, se comenzó a administrar NP por vía endovenosa a dosis crecientes, obteniendo valores tensionales adecuados con una dosis de 5 microgramos/kg/min de NP.

Se efectuaron exámenes de laboratorio de rutina, que fueron normales. La tomografía axial computada de cerebro diagnosticó hidrocefalia secundaria a la hemorragia cerebral. La pielografía descendente fue normal. Los sucesivos dosajes de catecolaminas urinarias, 17-hidroxicorticoides y 17-cetosteroides (en orina de 24 horas) se encontraron dentro de límites normales. El estudio dinámico renal con radioisótopos reveló lleno simultáneo de ambos riñones, con menor acumulación de material radioactivo en riñón derecho. La arteriografía renal selectiva mostró una menor vascularización del riñón derecho, con imágenes compatibles con el diagnóstico de arteritis. Estudiado el origen de la hipertensión arterial, se concluyó que la misma era debida a

la lesión de los pequeños vasos renales por la neurofibromatosis. Una vez que la crisis hipertensiva fue controlada y la TA se mantuvo estable (TA sistólica 100/120 mmHg; TA diastólica 70/80 mmHg), terapéutica antihipertensiva por vía oral fue utilizada (captopril: 50 mg/día; propranolol 7 mg/kg/día; furosemida 1 mg/kg/día) (Fig. 2).

RESULTADOS

Los dos casos presentados fueron pacientes de muy corta edad (niños menores de un año) que ingresaron a una unidad de cuidados intensivos por crisis hipertensiva de diferente etiología.

Fue utilizada con éxito la infusión endovenosa de NP que permitió mantener niveles adecuados de TA (comenzando con dosis de 1 microgramo/kg/min, de acuerdo a lo aconsejado por la literatura^{1,2}). En el primer caso la respuesta clínica fue la buscada cuando se utili-

zaron dosis muy superiores a las descriptas (8-12 microgramos/kg/min) y en el segundo paciente la TA fue controlada con dosis promedio de 5 microgramos/kg/min. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca y/o respiratoria durante la administración de NP.

Niveles deseables de TA fueron alcanzados dentro de los cinco primeros minutos de comenzar la administración de NP, cuando se utilizaron dosis adecuadas para cada paciente. Dicha medicación fue mantenida por un tiempo promedio de 72 horas, no registrándose durante el mismo fenómeno de taquifilaxia o refractariedad al tratamiento. Los signos neurológicos mejoraron en forma notable dentro de las primeras 24 horas de administración del NP. La función renal, evaluada a través de los niveles séricos de urea y creatinina aparentemente no se deterioró como consecuencia del tratamiento en ninguno de los dos pacientes.

No hubo signos ni síntomas de toxicidad. La misma fue evaluada a través del examen clínico, el equilibrio ácido-base (en ningún caso se desarrolló acidosis metabólica). No nos fue posible dosar tiocianatos en plasma.

DISCUSION

El presente trabajo tiene por objeto actualizar el manejo terapéutico de la crisis hipertensiva durante la lactancia, utilizando como droga de elección al nitroprusiato de sodio. Durante la infancia, la hipertensión arterial reconoce generalmente a la patología renal como causa etiológica, ya sea ésta de tipo vascular o parenquimatosa, sin olvidar a la coartación de aorta y a síndromes endocrinológicos como responsables de la misma.

No se conoce realmente la causa de la hipertensión arterial en la coartación de aorta. Se ha sugerido que los dos principales mecanismos son la obstrucción mecánica y el aumento de la resistencia vascular sistémica, de origen renal, a través del sistema renina-angiotensina. La obstrucción mecánica causada por la coartación es la explicación más sencilla del incremento de la tensión arterial, ya que en esta situación el volumen sistólico es expulsado y pasa a un receptáculo aórtico de poca capacidad. La disminución en el tamaño de la cámara de compre-

sión arterial puede explicar el aumento de la presión sistólica y los cambios característicos en el contorno del pulso arterial en el sentido proximal a la coartación. La obstrucción mecánica no explica el aumento en la resistencia vascular periférica en sentido distal a la coartación, o la disminución tardía de la tensión arterial que se observa después de la eliminación quirúrgica de la obstrucción mecánica.³ Debe recordarse, además, que la anomalía no cardíaca más importante en pacientes con coartación es el aneurisma del polígono de Willis, que afecta al 10% de los pacientes.⁴

En la neurofibromatosis la hipertensión arterial es una asociación frecuente. Es fundamental descartar la presencia de un feocromocitoma, el cual se encuentra en el 5% de los casos.⁵ También se ha llamado la atención sobre la presencia de coartación de aorta abdominal⁶ y vasculopatía renal.^{5,6,7,8} Esto se debe a la proliferación de tejido neurofibromatoso en las terminaciones nerviosas de los vasos sanguíneos, que compromete a la adventicia y a la media de la pared arterial, originando estrechamiento de los vasos y dilataciones aneurismáticas de los mismos.

La crisis hipertensiva, que es el común denominador en los dos pacientes pediátricos presentados, es definida como aquella situación clínica en donde la tensión arterial sistólica supera los 200 mmHg y la diastólica es superior a los 140 mmHg,⁹ considerando que, dada la edad de los pacientes, la TA sistólica máxima normal (percentil 95) es de 115 mmHg, de acuerdo con el estudio efectuado en el Hospital de Brompton, Londres.¹⁰

La crisis hipertensiva puede ser adecuadamente controlada en pacientes pediátricos de corta edad, utilizando nitroprusiato de sodio por vía endovenosa; la dosis debe ser determinada para cada paciente en particular. El mecanismo íntimo de la acción hipotensora del NP es discutido.

Needleman y colaboradores¹¹ consideran que se trata de una droga vasodilatadora que actúa en la membrana exterior del músculo liso sobre diversos receptores, pero a través de un único intermediario en el que el radical SH es muy importante.

Haensler y Thorens¹² consideran que el

mecanismo de acción del NP no es claro, pero podría ser debido a una hiperpolarización del músculo liso de la pared del vaso producida por la droga, o bien por una interacción de la misma con las proteínas plasmáticas. El calcio también podría jugar algún papel, aunque el NP no actúa como antagonista de este ión al modo del verapamil. La descomposición del NP en contacto con sangre o tejidos es atribuible a la interacción de su átomo de Fe con grupos sulfhidrilos (debido al alto contenido de grupos sulfhidrilos de los glóbulos rojos). La demora observada en completarse la reacción, al incubar mezclas de sangre o glóbulos rojos con NP, probablemente refleje el tiempo requerido para el contacto del NP con los grupos sulfhidrilos intracelulares. El hecho de que esta reacción es completada sólo después de un tiempo de latencia, mientras la respuesta hipotensora es rápida y de corta duración, indica que la descomposición no es esencial para la actividad hipotensora.¹³

El NP es destruido por la hemoglobina libre e intracelular en una reacción no enzimática. Según Smith y Kruszyna^{14,15} un electrón de Fe es transferido de la hemoglobina al NP (sin catálisis enzimática), originando metahemoglobina y un radical NP inestable, que se destruye originando cinco grupos cianuro, uno de los cuales reacciona con la metahemoglobina para dar cianmetahemoglobina. Los otros cuatro radicales cianuro son convertidos en tiocianatos a partir de tiosulfatos en el hígado, reacción que es catalizada por la enzima rodanasa. Lang es el primero en estudiar esta enzima.¹⁶ La administración prolongada de NP resulta en acumulación de tiocianatos en sangre. El tiocianato es oxidado a cianuro por la tiocianatooxidasas contenidas en los eritrocitos.¹⁷ El cianuro también puede convertirse en tiocianato por acción de la transferasa sulfurobetamercaptopiruvato que existe en los eritrocitos, pero la reacción es demasiado lenta como para tener valor clínico.

Johnson¹⁸ dice que los efectos circulatorios del NP son similares a los de los nitritos, y concluye que la acción hipotensora del NP es debida a relajación vascular periférica y que su grupo nitroso (NO) es su radical activo.

La droga actúa primariamente sobre la musculatura vascular, relativamente independiente del sistema nervioso.¹³ En sujetos hipertensos, la vasodilatación renal es más o menos proporcional a la caída de la TA, y la filtración glomerular no disminuye en forma proporcional por la caída de la presión arterial.

La droga es de muy considerable uso práctico en el tratamiento de pacientes con encefalopatía hipertensiva. Signos y síntomas desaparecen dramáticamente cuando la TA es reducida a valores normales por infusión constante de la droga. No ocurre taquifilaxia, por lo que no es necesario incrementar constantemente la dosis; es una droga barata y las infusiones se preparan fácilmente y son estables.¹³

Según Schlant y colaboradores¹⁹ la administración de NP por vía endovenosa reduce marcadamente la TA, con una ligera disminución del volumen minuto cardíaco y moderada reducción de la resistencia periférica total. La disminución de la contractilidad miocárdica no es un efecto primario del NP sino quizás es debido a la disminución del llenado cardíaco por el *pooling* de sangre a nivel periférico, aunque es posible que la disminución de la contractilidad sea debida a la formación de tiocianato o cianuro.

Además es interesante señalar que la disminución de la resistencia vascular producida por el NP no se manifiesta sólo en el lecho vascular sistémico, sino también a nivel pulmonar y miocárdico. Esto es debido a que la droga actúa directamente sobre el músculo liso de las paredes de los vasos. Además relaja el músculo liso intestinal y uterino. La relajación de la musculatura lisa del sistema venoso contribuye a la disminución de la presión venosa central.²⁰

Con respecto al efecto tóxico del NP, éste se debe a la acumulación de tiocianatos y cianuros en la sangre circulante, originando una hipoxia histotóxica por bloqueo de la enzima citocromo oxidasa.¹² El tiocianato es excretado casi exclusivamente por el riñón¹³ y los niveles plasmáticos pueden ser rápidamente reducidos por diálisis peritoneal.²¹ Los síntomas de toxicidad del NP comienzan a aparecer con niveles plasmáticos de tiocianatos de 5-10 mg%, y la terapéutica debe ser discontinuada cuando la concentración de tiocianatos excede los 13 mg%.^{21,22}

Las principales manifestaciones clínicas de toxicidad son: fatiga, náuseas, anorexia, desorientación, alteraciones de conducta, contracciones musculares, rash cutáneos, etcétera.^{13,21,23}

El desarrollo de hipotiroidismo con la administración prolongada de NP también ha sido comunicado, lo cual sería el resultado de la acción antitiroidea del tiocianato.²⁴

Nosotros concluimos que el NP es una droga eficaz en el manejo de la crisis hipertensiva en el lactante; la dosis debe ser ajustada en forma individual para cada paciente, hasta obtener una respuesta terapéutica adecuada.

HYPERTENSIVE CRISIS DURING THE LACTATION PERIOD IN CHILDREN, THE TREATMENT WITH SODIUM NITROPRUSSIDE

The hypertensive crisis in children must be considered according to recent studies a medical emergency requiring prompt attention. During the crisis blood pressure readi values over 200/140 mmHg. We report here two clinical cases of hypertensive crisis during the lactation period succesfully treated with sodium nitroprusside. The diagnosis in one child was coarctation of aorta. During the crisis an intravenous infusion of sodium nitroprusside was indicated with an initial dose of one microgram/kg/min progresively increased to 10 microgram/kg/min. Lower tensional values permitted eventually the surgical correction of the congenital anomaly. The other child had a renal vasculopaty associated to a von Recklinghausen disease. The maximal dose in this case was 5 microgram/kg/min of sodium nitropusside. Lower tensional levels were reached sodium nitroprusside was replaced with captopril orally. No side effects during the treatment were observed (approximately 72 hours) and routine renal function test were also within normal limits. Heart and respiratory rates remanined unchanged. These observations indicate that sodium nitroprusside could be a usefull drug in the immediate control of the hypertensive crisis in children. Since the dose must be adjusted individually more clinical experience will be necessary.

BIBLIOGRAFIA

- Gordillo Paniagua G, Velázquez Jones L, Martini R, Valdez-Bolaños E: Sodium nitroprusside treatment of severe arterial hypertension in children. *J Pediatr* 87: 799, 1975.
- Nourok DS, Gwinup G, Hamwi GJ: Phentolamine-resistant pheochromocytoma treated with sodium nitroprusside. *JAMA* 183: 841, 1963.
- Cheitlin MD: Coarctation of aorta. *Med Clin N Amer* 61: 655, 1977.
- Perloff JK: Cardiopatías congénitas. Diagnóstico clínico, 2ª ed, p 142. Editorial Panamericana. Buenos Aires, 1981.
- Sighier F: L'association neurofibromatose hypertension artérielle. *Semaine H Paris* 37: 1491, 1961.
- Messerli FH: Renovaskulare hypertonic bei neurofibromatose. *Schweiz Med Waschv* 10: 372, 1973.
- Halper M: Vascular lesions causing hypertension in neurofibromatosis. *N Engl J Med* 29: 248, 1965.
- Feyer F: Uber neureme und neurofibromatose nach Untersuchungen am Menschlichen Magen. *Darmschlanch Wien Med Wchnschr* 98: 287, 1948.
- Olson DL, Lieberman E: Hipertensión arterial en niños. *Pediat Clin N Amer* 41: 803, 1976.
- de Swiet MD, Fayers P, Shinebourne EA: Systolic blood pressure in a population of infants in the first year of life: The Bropton Study. *Pediatrics* 65: 1028, 1980.
- Needleman R: Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther* 187: 324, 1973.
- Haensler G, Thorens S: The pharmacology vasoactive antihypertensives. *Vascular neuroeffector mechanisms. 2nd Int Symp. Odense, 1975.*
- Page IH, Corcoran AC, Dustan HP, Koppanyi T: Cardiovascular actions of sodium nitroprusside in animals and hypertensive patients. *Circulation* 11: 188, 1955.
- Smith RP, Kruszyna H: Use and toxicity of nitroprusside (letter). *N Engl J Med* 292: 1081, 1975.
- Smith RP, Kruszyna H: Nitroprusside produces cyanide poisoning via a reaction with hemoglobin. *J Pharmacol Exp Ther* 191: 557, 1974.
- Lang K: Die Rhodanbildung im Tierkorper. *Biochem Ztschr* 259: 243, 1933.
- Goldstein F, Rieders F: Conversion of thiocyanate to cyanide be an erythrocytic enzyme. *Am J Phisiol* 173: 287, 1953.
- Johnson CC: The actions and toxicity of sodium nitroprusside. *Arch Internat Pharmacodyn* 35: 480, 1929.
- Schlant RC, Tsagaris TS, Robertson J: Studies of the acute cardiovascular effects of intravenous sodium nitroprusside. *Am J Cardiol* 9: 51, 1962.
- Rowe GG, Henderson RH: Systemic and coronary hemodynamic effects of sodium nitroprusside. *Am H Journal* 87: 83, 1974.
- Palmer RF, Lassetter KC: Sodium nitroprusside. *N Engl J Med* 292: 294, 1975.
- Ahearn DJ, Grim CE: Treatment of malignant hypertension with sodium nitroprusside. *Arch Intern Med* 133: 187, 1974.
- Loggie JMH: Hypertension in children and adolescents. *J Pediatr* 74: 640, 1969.
- Nourok DS, Glasscock RJ, Solomon DH, Maxwell MH: Hypothyroidism following prolonged sodium nitroprusside therapy. *Am J Med Sci* 248: 129, 1964.