
CAUSAS MONOGÉNICAS Y HEREDITARIAS-GENÉTICAS. CAUSAS CONGÉNITAS

SECCIÓN

4

SECCIÓN 4

CAUSAS MONOGÉNICAS Y HEREDITARIAS-GENÉTICAS. CAUSAS CONGÉNITAS

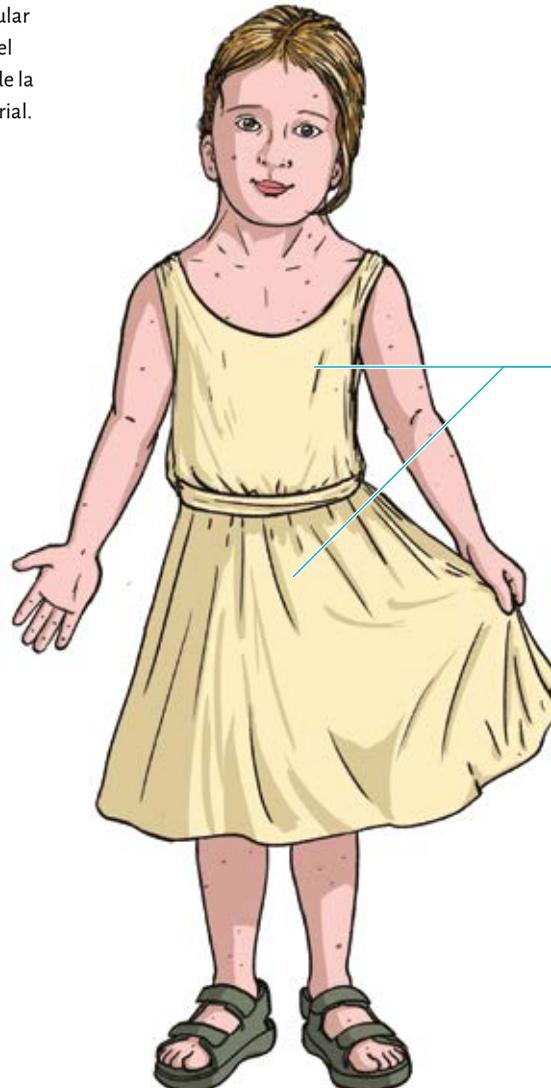
- Hipertensión arterial con renina baja
- Enfermedad de Fabry
- Coartación de aorta

HIPERTENSIÓN ARTERIAL CON RENINA BAJA

HIPERPLASIA SUPRARRENAL
CONGÉNITA. DEFICIENCIA DE
17-HIDROXIPROGESTERONA

Luis Alberto Pompozzi

Médico pediatra y especialista en Hipertensión Arterial. Jefe de la Sección de Riesgo Cardiovascular e Hipertensión Arterial del Hospital de Pediatría "Juan P. Garrahan" en Buenos Aires (Argentina). Docente de la Carrera de Hipertensión Arterial de la Universidad Favaloro (Argentina), de la Maestría de Hipertensión Arterial y Mecánica Vascular de la Universidad Austral (Argentina), y del Curso Nacional de Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.



Falta de desarrollo
de caracteres sexuales
femeninos
Oligomenorrea

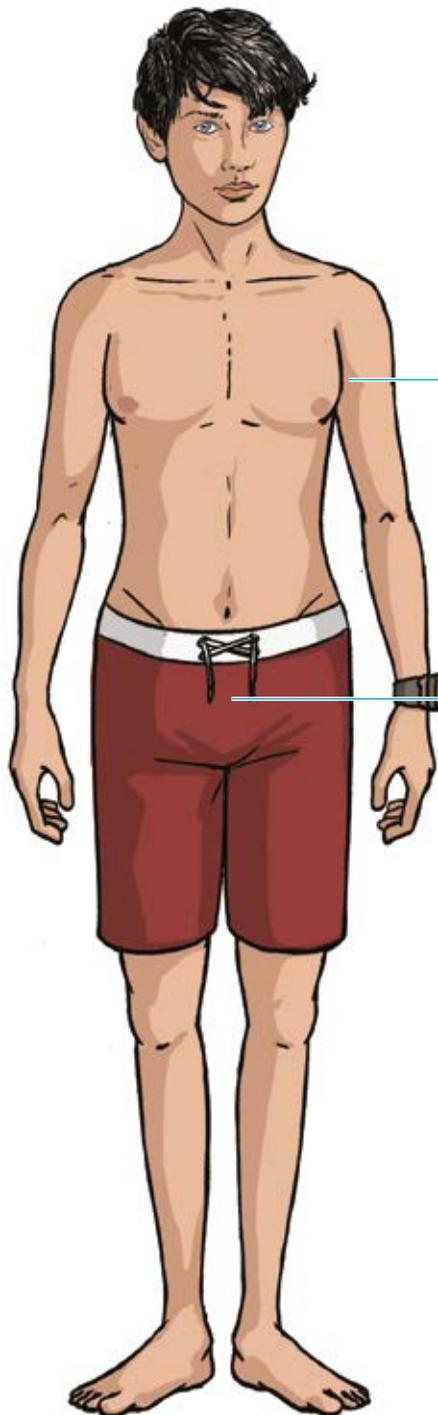
HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. DEFICIENCIA DE 17-HIDROXIPROGESTERONA

Bajo cortisol
Bajos andrógenos
Alta ACTH
Alto desoxicortisol



HTA
Hipopotasemia
Alcalosis metabólica
Falta de virilización

**Pseudohermafroditismo
masculino**



Ausencia de vello

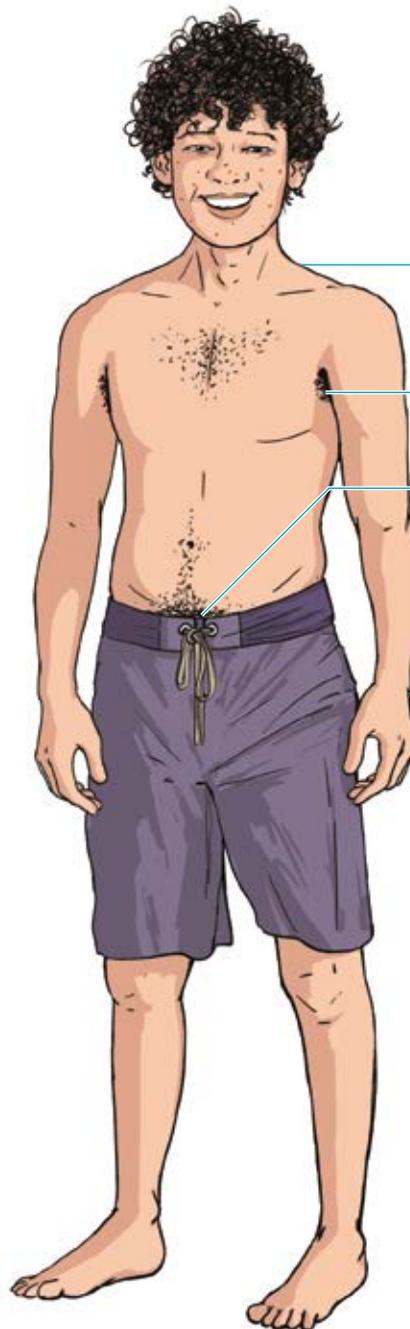
Ausencia de vello
Falta de aumento de tamaño
testicular y del pene

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. DEFICIENCIA DE 11 β -HIDROXILASA

Bajo cortisol
Alta ACTH

Alto desoxicortisol
Altos andrógenos

HTA
Hipopotasemia
Alcalosis metabólica
Baja renina



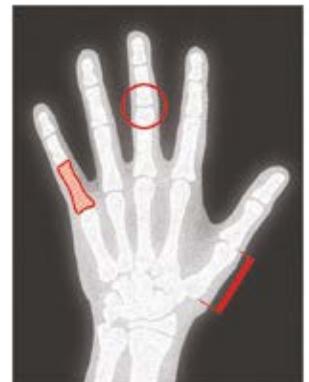
Laringe prominente

Vello axilar

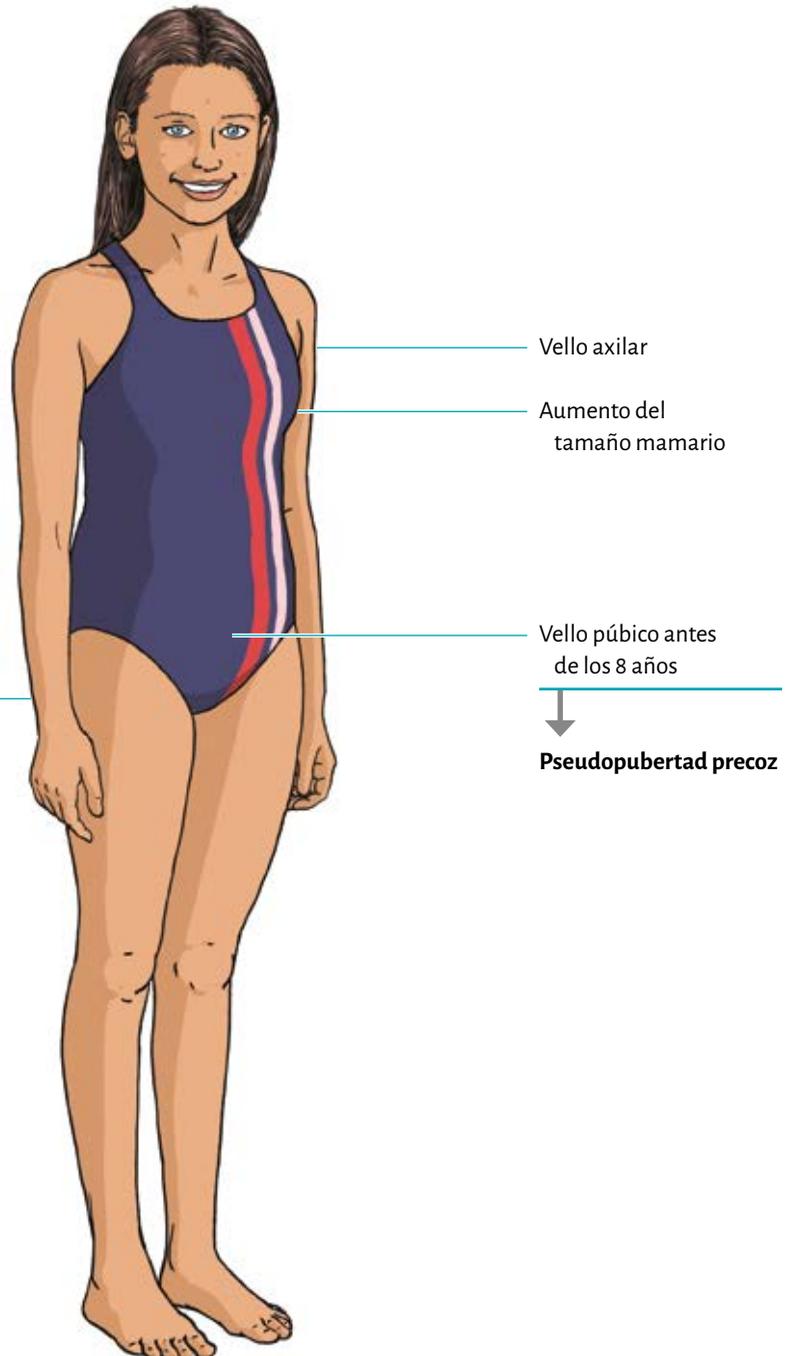
Vello púbico con
aumento del tamaño
testicular y del pene
antes de los 8 años

Pseudopubertad precoz

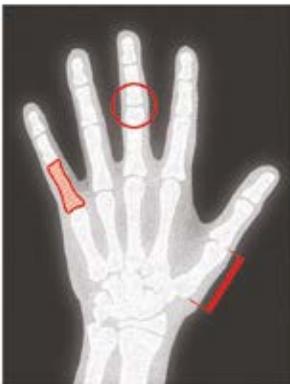
Radiografía de muñeca:
mayor edad ósea con respec-
to a la edad cronológica



HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA. DEFICIENCIA DE 11 β -HIDROXILASA



Radiografía de muñeca:
mayor edad ósea
con respecto a la edad
cronológica



DESCRIPCIÓN: Las causas monogénicas de HTA, también denominadas “HTA con renina baja”, están presentes desde el nacimiento y, si no se detectan, ponen en riesgo la vida del paciente. Todas las entidades englobadas se caracterizan por valores bajos de actividad de renina plasmática, con hipopotasemia o sin ella, alcalosis metabólica y antecedentes familiares de HTA grave, de aparición temprana, asociada con ACV, IC o HTA refractaria.

Desarrollo y aspectos clínicos

Las entidades que provocan HTA con renina baja son las siguientes:

- a) hiperaldosteronismo familiar;
- b) hiperplasia suprarrenal congénita;
- c) síndrome de Liddle;
- d) exceso aparente de MNC;
- e) pseudohiperaldosteronismo tipo II o síndrome de Gordon.

Hiperaldosteronismo familiar

Existen cuatro tipos, que se describen en los subapartados que siguen.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO I O HIPERALDOSTERONISMO SUPRIMIBLE POR DEXAMETASONA. Se trata de una enfermedad hereditaria, autosómica dominante. Es la forma monogénica más frecuente. El diagnóstico confirmatorio es el hallazgo de un gen híbrido que se expresa en la zona fascicular suprarrenal y se forma por entrecruzamiento de porciones de los genes que codifican las enzimas 11α -hidroxilasa (*CYP11B1*) y aldosterona sintasa (*CYP11B2*) en el cromosoma 8q. Dichas enzimas catalizan los pasos finales en la producción de cortisol y aldosterona, respectivamente. Para que el producto sea funcionante, el gen híbrido debe contener el intrón 2 del *CYP11B1*, por lo cual es capaz de responder a los estímulos de la ACTH. De esta forma, la producción de aldosterona y de los esteroides adrenales 18-hidrocortisol y 18-oxocortisol queda bajo el control de dicha hormona. El cuadro clínico se caracteriza por HTA de moderada a grave, alcalosis metabólica y ACV hemorrágico en etapas tempranas de la vida. El tratamiento consiste en suprimir la ACTH con dosis bajas de glucocorticoides. Los pacientes pueden responder también a la espironolactona.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO II. Es una manifestación autosómica dominante que se asocia con la hiperplasia de la corteza suprarrenal, con un adenoma productor de aldosterona o con ambos, y que no responde a dexametasona. El gen involucrado estaría ubicado en el cromosoma 7, en la región 7p22, pero no está tan claro. Su presentación clínica en niños y adolescentes es similar a la del hiperaldosteronismo primario, pero, a diferencia de este, está involucrada una gran cantidad de familiares. Se diagnostica por exclusión de otras causas de hiperaldosteronismo. El tratamiento consiste en administrar antagonistas de los receptores de MNCy, en caso de adenoma unilateral productor de aldosterona, se realiza una adrenalectomía.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO III. Se debe a una rara mutación heterocigota del gen *KCNJ5*, que se encuentra en la región cromosómica 11q24; se lo conoce también como “síndrome de Geller”. La mutación del gen *KCNJ5* afecta la selectividad interna de

un canal de potasio, lo que desencadena la despolarización de la membrana y el aumento de la entrada de calcio en las células glomerulosas suprarrenales. Esto, a su vez, conduce al hiperaldosteronismo con HTA, hiperplasia suprarrenal e hipopotasemia grave. El tratamiento, por lo general, requiere una suprarrenalectomía bilateral, en especial, en los casos resistentes a los antialdosterónicos.

HIPERALDOSTERONISMO FAMILIAR TIPO IV. Se lo ha encontrado en cinco familias no relacionadas y se debe a una mutación heterocigota (*M1549V*) del gen *CACNA1H*, que codifica un canal de calcio y se expresa en las células glomerulosas suprarrenales. La expresión del canal mutante conduce un flujo de calcio ionizado hacia la célula glomerulosa, y esto genera un estímulo constante para la producción de aldosterona. El tratamiento se basa en el uso de antagonistas de los receptores de MNC.

Síndrome de Liddle

Se trata de una entidad autosómica dominante rara que cursa con valores bajos de renina y aldosterona. Se ha demostrado que es consecuencia de una mutación con ganancia de función en los genes *SCNN1A*, *SCNN1B* y *SCNN1G*, que codifican las subunidades α , β y γ del canal epitelial del sodio en el túbulo contorneado distal. El gen *SCNN1A* se localiza en el brazo corto del cromosoma 12, y los genes *SCNN1B* y *SCNN1G*, en el del 16. La mutación causa la retención de sodio y de agua, lo que ocasiona sobrecarga de volumen, HTA y supresión de renina y aldosterona. El tratamiento consiste en administrar amilorida y triamtereno para bloquear los canales epiteliales de sodio.

Exceso aparente de mineralocorticoides

Se trata de una deficiencia congénita, autosómica recesiva, de una de las isoformas de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II, que provoca HTA con valores bajos de renina y aldosterona, pero con un aumento de la actividad mineralocorticoidea. Esta enzima confiere especificidad al receptor de MNC tipo I por la aldosterona, al transformar el cortisol en cortisona. Su deficiencia produce la ocupación de dicho receptor por el cortisol, lo que lleva a la retención de sodio con pérdida de potasio y sobrecarga de volumen. Si bien la concentración plasmática de cortisol es normal, la eliminación de sus metabolitos está elevada con respecto a los de cortisona. El tratamiento consiste en bloquear los receptores de MNC con espironolactona.

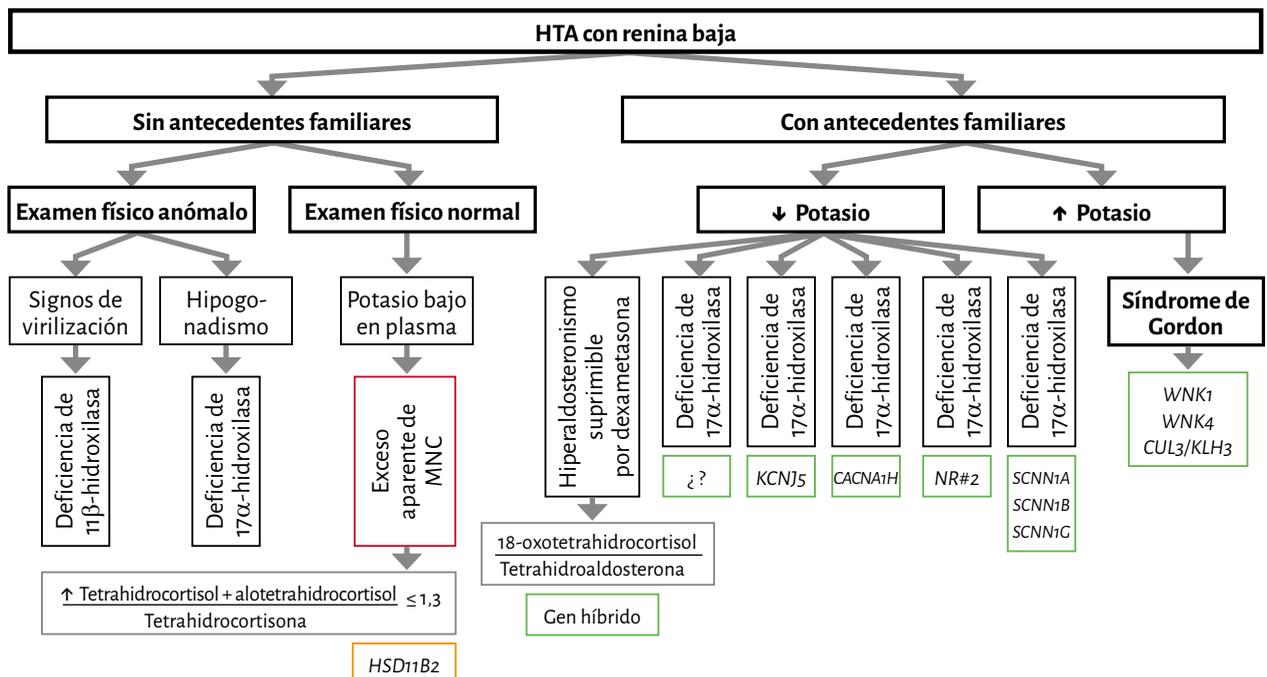
Hiperplasia suprarrenal congénita

Es una afección autosómica recesiva debida a una deficiencia de enzimas involucradas en la síntesis de cortisol. Se presenta

Cuadro 1. Mecanismos fisiopatológicos y recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de las diferentes entidades que producen hipertensión arterial con renina baja.

Síndromes	Mecanismo fisiopatológico			Diagnóstico específico		Tratamiento específico
	Potasio	Renina	Aldosterona	Locus	Gen	
Hiperaldosteronismo suprimible por dexametasona (autosómico dominante)	Normal o ↓	↓	↑	8q	Híbrido de <i>CYP11B1</i> y <i>CYP11B2</i>	Dosis bajas de glucocorticoides, espironolactona y amilorida
Síndrome de Liddle (autosómico dominante)	Normal o ↓	↓	↓	12p 16p	<i>SCNN1A</i> , <i>SCNN1B</i> y <i>SCNN1G</i> (subunidades α, β y γ del canal epitelial de sodio en el túbulo contorneado distal)	Amilorida o triamtereno
Hiperplasia suprarrenal congénita (autosómica recesiva)	Normal o ↓	↓	↓		Tipo IV: <i>CYP11B</i> (11β-hidroxilasa) Tipo V: <i>CYP17A1</i> (17α-hidroxilasa)	Esteroides y espironolactona
Exceso aparente de MNC (autosómico recesivo)	Normal o ↓	↓	↓	16q	11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa	Espironolactona
Pseudohiperaldosteronismo tipo II o síndrome de Gordon (autosómico dominante)	↑	↓	↓	12 y 17	<i>WNK1</i> <i>WNK4</i> <i>CUL3/KLH3</i>	Dosis bajas de hidroclorotiazida

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO



NICOLÁS

(13 AÑOS)

Consulta por antecedentes de pubertad precoz y episodios de parálisis periódica. Comenzó con caracteres sexuales secundarios a los 7 años y 3 meses, con prominencia laríngea en el cuello y vello axilar. A los 9 años y 6 meses, ya tenía vello púbico y espermatorrea. Durante el examen físico, presentó un valor promedio de varias tomas de la PA de 148/110 mmHg. Además, se evidencia piel oscura, y la maduración sexual corresponde al estadio V de Tanner. Con esto se confirma pubertad precoz con HTA grave.

Los análisis clínicos arrojan los siguientes resultados: valores bajos de potasio plasmático con alcalosis metabólica, valores de aldosterona dentro de la normalidad y actividad baja de renina plasmática, valores bajos de cortisol y elevados de 17-hidroxiprogesterona, androstenediona, ACTH y 17-cetosteroides úricos. Se determinan valores normales de hormonas tiroideas. La radiografía de muñeca arroja, según el Atlas de Greulich y Pyle, una edad ósea de 17 años y 8 meses (o sea, cuatro años y ocho meses mayor que la edad cronológica).

Ante todo esto, se piensa que el paciente podría tener deficiencia de 11 β -hidroxilasa. Se solicita el estudio molecular, y se halla el gen híbrido *CYP11B2/CYP11B1*.

La PA se trata, en principio, con dexametasona (0,75 mg/d), pero no se logra controlarla completamente, por lo que se decide agregar espironolactona (25 mg/d). Se logra la remisión de la hiperplasia de las glándulas suprarrenales a los 9 meses, y la PA está controlada. El paciente mejora de forma definitiva a los veinte meses, aproximadamente. El estudio genético de los miembros de su familia revela que cinco de ellos tienen la misma mutación recesiva.

AUTOEVALUACIÓN

1. Llega a su consultorio una adolescente de 16 años con HTA, previamente sana y sin antecedentes familiares de HTA. Durante el interrogatorio dirigido refiere polidipsia y nicturia. Acude con los resultados de los análisis clínicos, cuyos hallazgos significativos son valor bajo de potasio, valor normal de sodio y alcalosis metabólica. ¿Qué piensa que puede presentar?

- a) Enfermedad renovascular.
- b) Enfermedad con renina baja.
- c) Respuestas a y b.

2. En relación con una enfermedad monogénica, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es incorrecta?

- a) La actividad baja de renina plasmática no es patogénica en el grupo de enfermedades monogénicas.
- b) La HTA resistente puede ser motivo de sospecha.
- c) Muchos de estos pacientes no presentan síntomas, y es alta la morbimortalidad si no se hace el diagnóstico precoz.

3. Llega a su consultorio una adolescente de 14 años preocupada por no presentar, al momento, caracteres sexuales secundarios. Al examinarla, usted registra valores elevados de PA. ¿Qué decisión toma respecto a la paciente?

- a) La deriva a un ginecólogo/a.
- b) Decide realizar un MAPA para confirmar la HTA y, en caso de que eso suceda, iniciará la búsqueda de DOB y descartará una enfermedad secundaria.
- c) Lo asume como normal, ya que es parte del desarrollo de una paciente con HTA.

4. ¿Cuál de los siguientes enunciados sobre las enfermedades monogénicas es falso?

- a) En el síndrome de Gordon, o pseudohiperaldosteronismo tipo II, los valores de potasio están elevados.
- b) En la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de 11 β -hidroxilasa, la edad ósea está aumentada con respecto a la edad cronológica.
- c) Los IECA y los bloqueantes de los canales de calcio son fármacos de primera línea para estos pacientes.

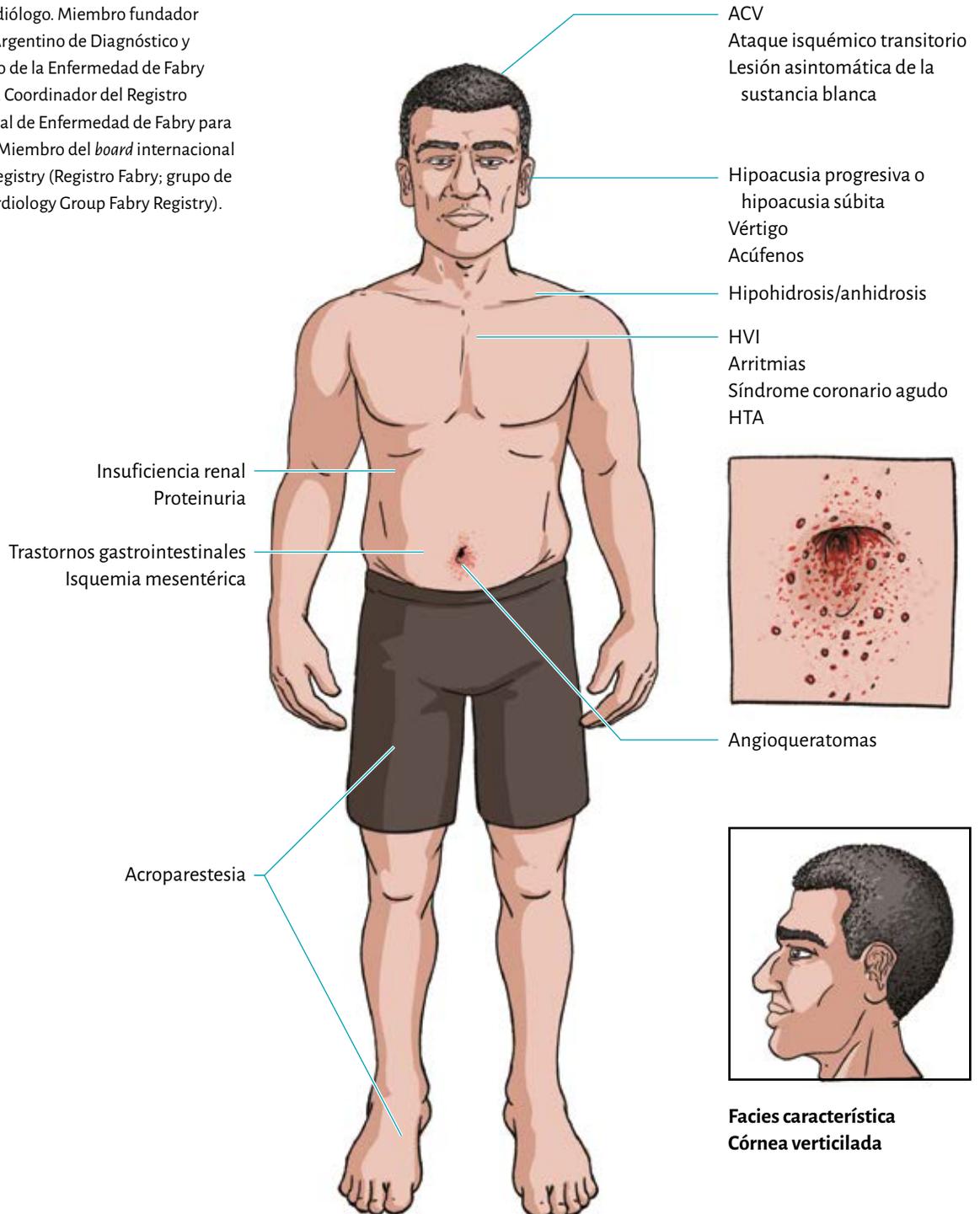
5. ¿En cuál de estas tres enfermedades monogénicas se indican triamtereno o amilorida como fármacos de primera línea para tratar la PA?

- a) Síndrome de Liddle.
- b) Hiperplasia suprarrenal congénita.
- c) Exceso aparente de MNC.

ENFERMEDAD DE FABRY

Gustavo Cabrera

Médico cardiólogo. Miembro fundador del Grupo Argentino de Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Fabry (GADYTEF). Coordinador del Registro Internacional de Enfermedad de Fabry para Argentina. Miembro del *board* internacional del Fabry Registry (Registro Fabry; grupo de trabajo: Cardiology Group Fabry Registry).



DESCRIPCIÓN: La enfermedad de Fabry es el resultado de la deficiencia total o parcial de la enzima lisosomal α -galactosidasa A, que tiene como consecuencia el acúmulo patológico de glicoesfingolípidos (principalmente, globotriaosilceramida y su forma desacilada, globotriaosilesfingosina) en casi todas las células del organismo. La deficiencia enzimática se debe a mutaciones en el gen *GLA*, localizado en el brazo largo del cromosoma X. La herencia está ligada a ese cromosoma.

Prevalencia

De acuerdo con el Registro Fabry Internacional, la prevalencia es de 1 en 22.570 hombres con formas clásicas y de 1 en 1390 hombres con formas tardías, que son las más frecuentes. Suele afectar más a los varones que a las mujeres, y a edades más tempranas.

Las mujeres pueden manifestar desde formas muy poco sintomáticas de la enfermedad hasta formas graves similares a la descrita en los hombres. Se ha reconsiderado el concepto de “mujeres portadoras” en las enfermedades ligadas al cromosoma X, ya que la inactivación aleatoria de uno de los cromosomas X puede explicar la presencia o ausencia de síntomas. El fenotipo se relaciona con el porcentaje de células que expresen el cromosoma X mutado o el sano. La edad de las manifestaciones cerebrovasculares y renales en las mujeres depende de la cantidad de células que expresan el cromosoma X mutado, según el Registro Fabry Internacional.

Mecanismos fisiopatológicos

HIPERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA

- Del 1% al 2% del incremento de la masa ventricular corresponde al depósito miocárdico de glicoesfingolípidos.
- El depósito de globotriaosilceramida en los cardiomiocitos activa hormonas, endotelina-1 y globotriaosilesfingosina, y esto causa HVI e hipertrofia vascular.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

- HTA secundaria por insuficiencia renal e isquemia renal por depósitos de material en los glomérulos y en las paredes de las arteriolas renales. Esta ha sido la causa más frecuente en los pacientes con enfermedad de Fabry en la Argentina.
- Depósitos de material en la pared arterial, lo que genera el remodelado y la pérdida de la microcirculación, con aumento de las resistencias vasculares periféricas.
- Disautonomía progresiva con hipertensión supina e hipotensión ortostática.

Aspectos clínicos

FORMA CLÁSICA (TIPO 1). Se manifiesta antes de que la persona cumpla 10 años de la siguiente manera:

- Acroparestesias, parestesias o dolor en manos y pies; alternan con crisis de dolor neurítico, a las que se denomina “crisis Fabry”, desencadenadas por ejercicio, fiebre o cambios en la temperatura ambiental.
- Dolor abdominal luego de ingerir alimentos y diarreas frecuentes.

- Lesiones dermatológicas (angioqueratomas): pápulas rojo-vinosas en la zona del traje de baño y en la zona umbilical.
- Hipohidrosis y anhidrosis.

Durante la segunda y la tercera década de la vida, aparecen los siguientes signos y síntomas:

- hipoacusia progresiva o aguda, vértigo y acúfenos;
- depósitos corneales (córnea verticilada);
- insuficiencia renal, precedida por albuminuria/proteinuria;
- HVI;
- isquemias cerebrales silentes.

Además, se produce la muerte prematura, en general, por una causa CV.

FORMA DE INICIO DEL ADULTO (TIPO 2). Se manifiesta con compromiso cardíaco o renal, sin los signos y síntomas descritos en la forma clásica. Es alta la prevalencia de HVI (53%), según el registro argentino de enfermedad de Fabry. Esta tiene carácter progresivo, suele ser concéntrica y no produce alteraciones de la fracción de eyección, pero sí compromiso diastólico de grado leve o moderado. De las HVI diagnosticadas, el 1-2% se deben a la enfermedad de Fabry. La HVI presenta características ecográficas indistinguibles de las observadas en la miocardiopatía hipertrófica.

Este tipo de HVI, junto con la fibrosis, se asocia con arritmias (un ejemplo es la FA, más prevalente que en la población general), trastornos de conducción, isquemia miocárdica y enfermedad coronaria. La valvulopatía por enfermedad de Fabry es, en general, leve.

PRONÓSTICO. De acuerdo con el Registro Fabry Internacional (2848 pacientes), la expectativa de vida es, en promedio, de 58 años en el hombre y de 75 años en la mujer, pero con calidad de vida alterada por daño renal y cardíaco. La HTA es un indicador de mal pronóstico en estos pacientes, ya que potencia los efectos de la enfermedad en el corazón, en las arterias y en los riñones.

Diagnóstico

En el algoritmo de diagnóstico se esquematiza la secuencia. Los métodos empleados dependerán del sexo de la persona:

- En hombres, demostración de actividad deficiente de la α -galactosidasa A en plasma o leucocitos.
- En mujeres, estudio genético para identificar la mutación del gen *GLA* (con la técnica anterior, 40% de falsos negativos).

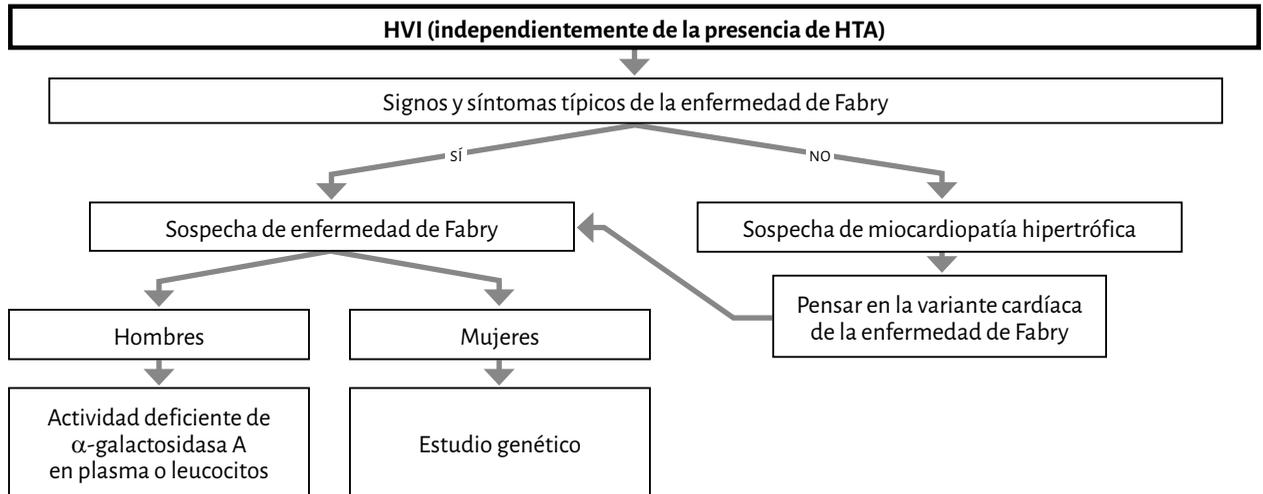
Tratamiento

El tratamiento de la enfermedad de Fabry excede el objetivo de este capítulo, pero, básicamente, puede dividirse de esta forma:

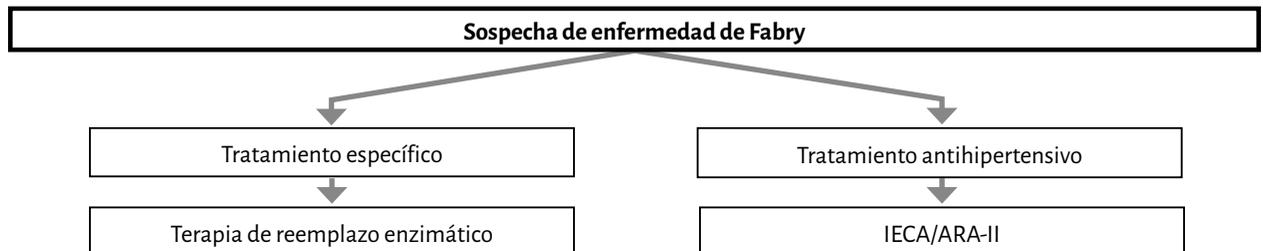
- específico (terapia de reemplazo enzimático o chaperonas farmacológicas; previene el daño orgánico);
- sintomático.

Si el paciente tiene HTA o proteinuria, el tratamiento debe focalizarse en inhibir el SRAA (véase el algoritmo de tratamiento).

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO



ALGORITMO DE TRATAMIENTO



LUCAS

(40 AÑOS)

Consulta por HTA y “corazón grande”, diagnóstico que recibió cuando tenía 31 años, en ocasión de un examen médico pre-ocupacional. Por ecocardiograma, se constata que presenta HVI concéntrica grave y PA de 150/100 mmHg, a pesar de estar medicado con un betabloqueante. Como antecedente, un hermano falleció a los 40 años luego de tres en diálisis, la madre recibió el diagnóstico de HVI, y otros familiares menos cercanos también tuvieron muertes prematuras, insuficiencia renal y afecciones cardíacas. Esto, sumado a una facies particular (arcos superciliares prominentes, anchura bitemporal mayor, plenitud bitemporal, cejas tupidas, ptosis palpebral, ángulo nasal agudo, alas nasales gruesas, nariz bulbosa, mentón alargado, labios gruesos), hipohidrosis, angioqueratomas en la zona periumbilical, dolores en manos y pies desde la infancia que se exacerban al hacer ejercicio y con la exposición al calor ambiental, hacen sospechar que presenta la enfermedad de Fabry.

Se confirma la sospecha al determinar la actividad de la α -galactosidasa A, casi indetectable, e identificar una mutación en el gen *GLA*. Este diagnóstico fue el primero en esa familia y luego se confirman seis casos más, incluida la madre, dos hermanos, la hija del paciente y dos sobrinas. Dada la falta de antecedentes familiares de HTA, se sospecha que podría ser secundaria a la enfermedad de Fabry, debido a los mecanismos antes descriptos. El paciente inicia terapia de reemplazo enzimático con agalsidasa beta, y se le indica, además, un inhibidor del SRAA. Como resultado, se controla de modo adecuado la PA, se estabilizan la función renal y la HVI, y se reduce la proteinuria.

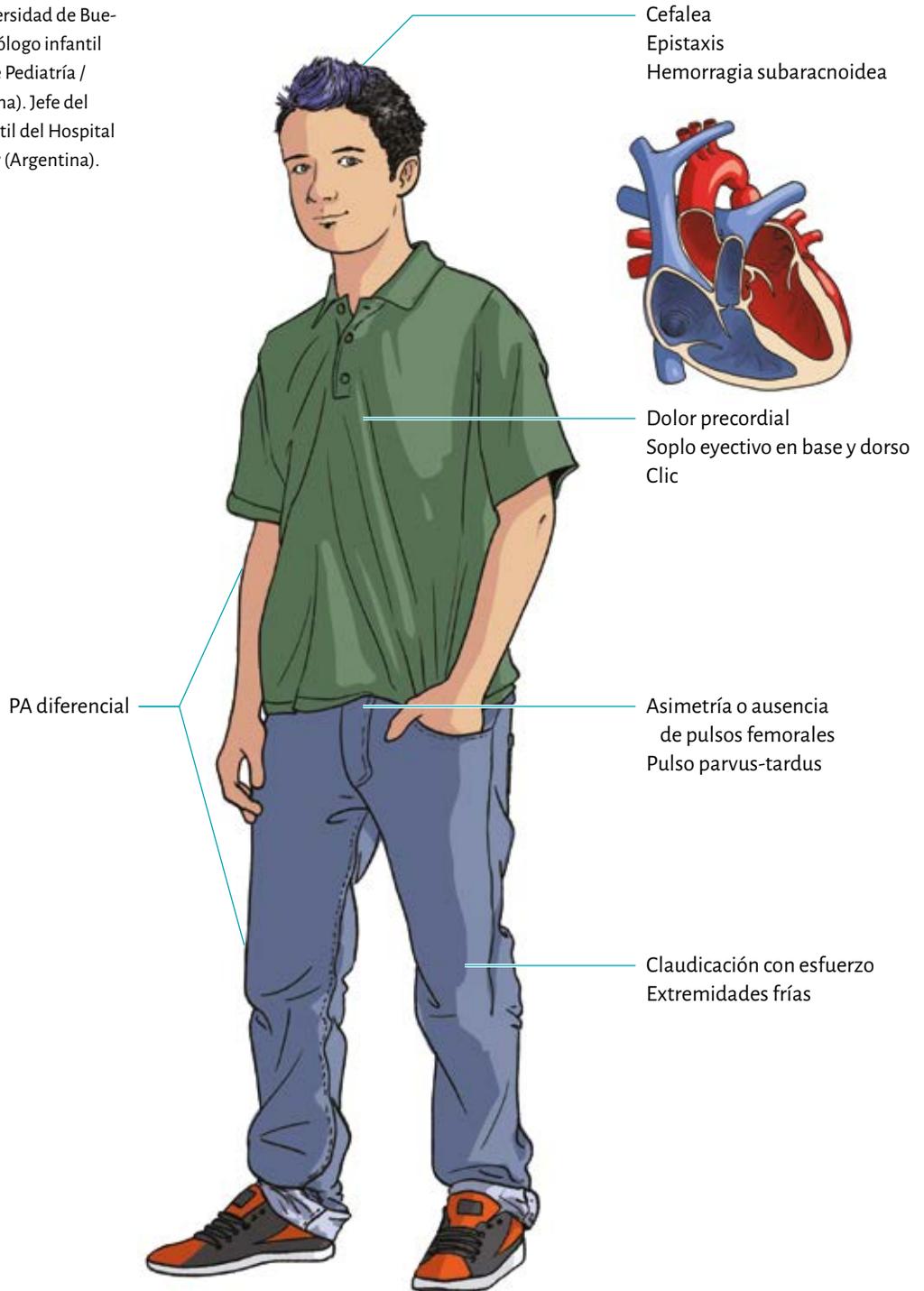
AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuáles son los síntomas típicos de la enfermedad de Fabry tipo 1?
 - a) Dolor abdominal y hepatoesplenomegalia.
 - b) Dolor en miembros inferiores relacionado con la marcha, sudoración profusa.
 - c) Acroparestesias, hipohidrosis, intolerancia al frío y al calor, angioqueratomas y dolor abdominal posprandial.
2. ¿Qué porcentaje de pacientes con diagnóstico de miocardiopatía hipertrófica pueden tener enfermedad de Fabry?
 - a) 0%.
 - b) 10%.
 - c) 1-2%.
3. ¿Cómo se diagnostica la enfermedad de Fabry?
 - a) Medición de la actividad residual de la α -galactosidasa A en sangre en hombres y mujeres.
 - b) Medición de la actividad residual de la α -galactosidasa A en sangre en hombres e identificación de la mutación del gen *GLA* en mujeres.
 - c) Ninguna de las anteriores.
4. Respecto de las formas clásicas de la enfermedad de Fabry (tipo 1), ¿cuál de estas opciones es correcta?
 - a) Todas las mujeres presentan signos y síntomas de la enfermedad.
 - b) El fenotipo de la enfermedad en las mujeres depende de la inactivación aleatoria del cromosoma X.
 - c) El fenotipo va a depender necesaria y exclusivamente de la mutación del gen *GLA*.

COARTACIÓN DE AORTA

Augusto Gutiérrez

Magíster en Hipertensión Arterial y Mecánica Vascul. Médico por la Universidad de Buenos Aires (Argentina) y cardiólogo infantil por la Sociedad Argentina de Pediatría / Ministerio de Salud (Argentina). Jefe del Servicio de Cardiología Infantil del Hospital Universitario Austral en Pilar (Argentina).



DESCRIPCIÓN: La coartación de la aorta es un estrechamiento localizado de la aorta descendente, en general, en la inserción del conducto arterioso justo distal a la arteria subclavia izquierda. Se debe a una membrana en la pared posterior y lateral de la aorta opuesta al *ductus* y puede tener diferentes grados de hipoplasia del arco. Este defecto suele tener como consecuencia una sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo.

Prevalencia

La coartación de aorta representa el 6-8% de los defectos cardíacos congénitos. Su prevalencia es de 6/10.000 casos/nacidos vivos, y es más común en los hombres (59%). La mayoría de los casos son esporádicos, pero puede haber manifestación familiar (10% de coartación de aorta en niñas) o alteraciones genéticas, como en el síndrome de Turner (30% de dicho síndrome).

La forma más común es la coartación localizada. Rara vez ocurre en la aorta abdominal. En adultos, puede asociarse con la válvula aórtica bicúspide (85%); en menores de 1 año, el 48% de los casos están asociados con otras afecciones, como comunicación interventricular, estenosis valvular aórtica, estenosis mitral o estenosis subaórtica.

Mecanismos fisiopatológicos

- Obstrucción mecánica del flujo. Es, en gran parte, responsable de la elevación de la PA en los miembros superiores.
- Hipoperfusión renal. Aumenta la secreción de renina y la expansión de volumen posterior. Esta produce mayor elevación de la PA, lo que restaura la perfusión renal y normaliza la secreción de renina.
- HVI. Permite disminuir la tensión del miocardio por la poscarga aumentada. El diámetro diastólico es normal, y la fracción de eyección es normal o está aumentada, sin IC.
- Desarrollo de circulación colateral. Permite disminuir la poscarga del ventrículo izquierdo y la diferencia de presión entre miembros superiores e inferiores.
- HTA en pacientes corregidos. Se debe a cambios en la reactividad vascular en respuesta a catecolaminas, distensibilidad arterial disminuida por cambios estructurales en la pared, reducción de sensibilidad de barorreceptores, valores elevados de adrenalina y noradrenalina, y coexistencia de HTA esencial.

Aspectos clínicos

El signo típico de la coartación de aorta es la HTA. Es asintomática, excepto cuando produce niveles extremos de HTA, dado que causan cefalea, IC o disección aórtica. Otros síntomas son dolor en el pecho, extremidades frías y claudicación intermitente.

Los hallazgos durante el examen físico son los siguientes: auscultación cardíaca con clic y soplo sistólico eyectivo (válvula aórtica bicúspide), soplo sistólico o continuo en el área interescapular paravertebral izquierda. El choque de la punta puede ser enérgico y sostenido. Las mujeres pueden tener talla baja,

pliegues en el cuello, línea del cabello baja e implantación baja de orejas, características del síndrome de Turner.

Habitualmente, es suficiente para el diagnóstico clínico medir la PA y palpar los pulsos en los cuatro miembros. Existe presión diferencial, menor en el hueso poplíteo que en el codo. Puede no haber pulsos femorales, o su amplitud puede estar disminuida (pulso *parvus-tardus*) respecto de los radiales.

Diagnóstico

Se indican los siguientes estudios, que se esquematizan en el algoritmo:

- ECG. Puede ser normal o pueden verse ondas S profundas en precordiales derechas y ondas R prominentes en las izquierdas, signos de HVI. Ocasionalmente, existe retraso en la conducción ventricular derecha.
- Radiografía de tórax. El tamaño del corazón es, habitualmente, normal. Puede haber muescas en el borde inferior del tercio posterior de las costillas tercera a octava debidas a la erosión de arterias colaterales (signo de Roesler) e indentación de la pared aórtica en el sitio de la coartación (signo del 3).
- Ecocardiograma. Permite llegar al diagnóstico; evaluar la gravedad, los defectos asociados (válvula aórtica bicúspide, estenosis valvular o subvalvular, alteraciones mitrales) y la hipertrofia ventricular, y hacer el seguimiento luego de la reparación.
- RMN. Permite determinar la ubicación, la gravedad, la circulación colateral y los aneurismas endocraneales, y hacer el seguimiento luego de la reparación. Comparada con la TAC, evita la exposición a radiación. El riesgo de aneurismas intracraneales demostrado por RMN es del 5-10% en adultos, con más frecuencia en los de mayor edad y con HTA.
- Cateterismo cardíaco diagnóstico. Se indica cuando se sospecha una enfermedad coronaria asociada.

En mujeres con coartación de aorta, debe realizarse el cariotipado porque los mosaicismos pueden no producir los hallazgos clínicos sugestivos del síndrome de Turner.

Tratamiento

DE LA COARTACIÓN DE AORTA. El procedimiento dependerá de la edad del paciente y de otras variables:

- Adultos y niños que pesan más de 20-25 kg. Se justifica la angioplastia con *stent* si se cumplen estas condiciones: gradiente en reposo > 20 mmHg por presión diferencial y por ecocardiograma, evidencia radiológica de circulación

colateral, HTA, IC o síntomas atribuibles a la coartación de aorta. No se debe confiar solo en el gradiente de reposo, ya que está influido por el grado de circulación colateral.

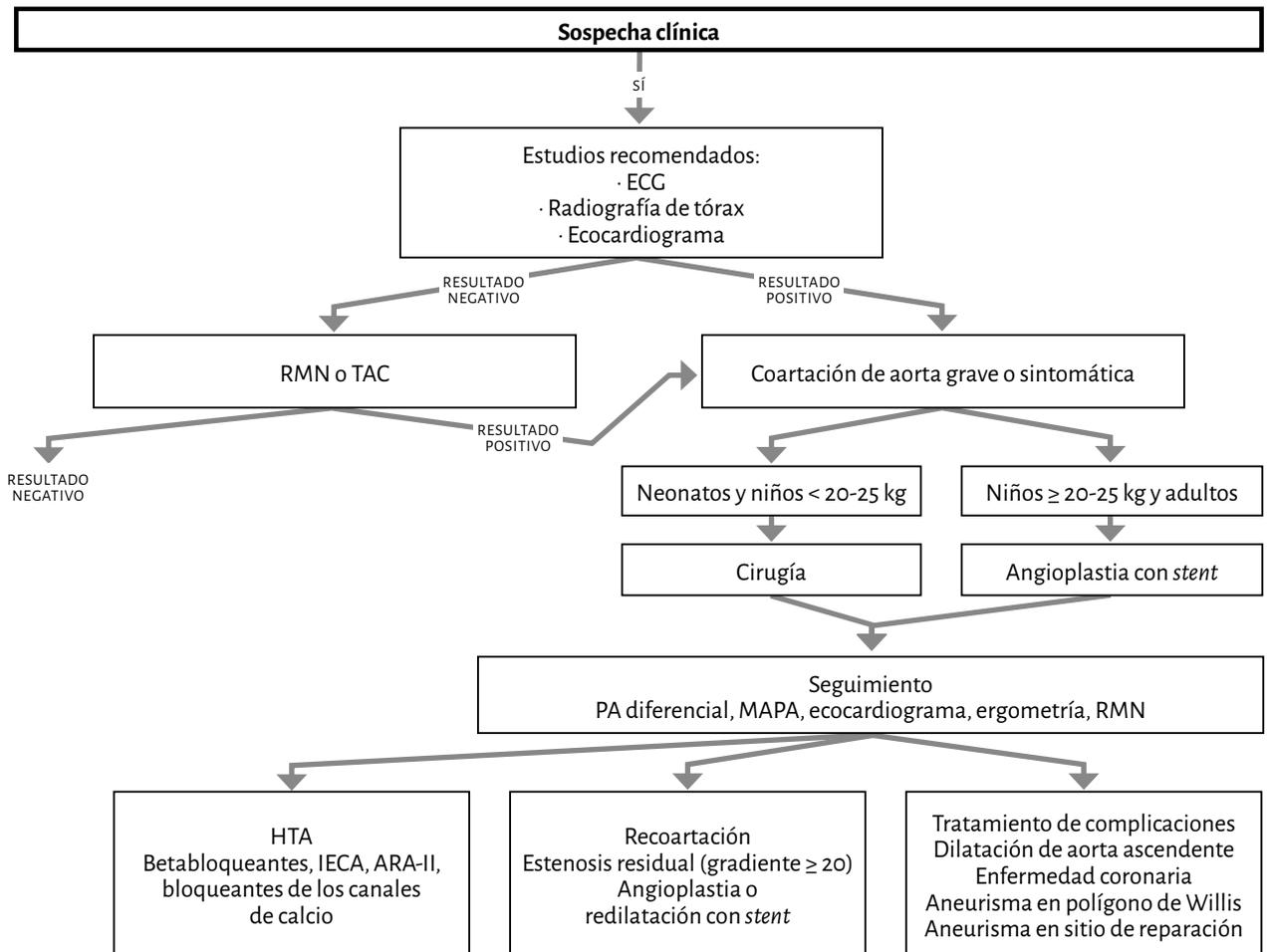
— Neonatos, lactantes y niños que pesan menos de 20-25 kg. Se sugiere una reparación quirúrgica por el menor riesgo de reintervención.

Cuanto más tardía es la reparación, mayor es la probabilidad de HTA residual. Siempre debe excluirse la recoartación

(gradiente ≥ 20 mmHg). El aneurisma en el sitio de la reparación es una complicación que requiere seguimiento y una eventual cirugía.

DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PERSISTENTE. Se la trata igual que la HTA esencial. Los betabloqueantes se indican si está dilatada la aorta ascendente. En casos de regurgitación aórtica, se indican IECA o ARA-II, pero se evitan los betabloqueantes, ya que prolongan la diástole y pueden aumentar la insuficiencia.

ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO



NAHUEL (15 AÑOS)

Es derivado al cardiólogo por sobrepeso y registros de PA de 150/80 mmHg. Durante el interrogatorio, no se identifican causas secundarias. Tiene una abuela hipertensa que sufrió un IAM a los 60 años. Pesa 87 kg, el IMC es de 27,6 kg/m², y la PA promedio en la consulta, de 134/82 mmHg (percentil 95 de PA: 134/85 mmHg). Juega al fútbol en nivel recreativo, sin síntomas.

Se ausculta un clic en base, sin soplos, con pulsos femorales, aunque difíciles de valorar por la adiposidad. El ECG es normal, la FC es de 70 lpm. Trae resultados de análisis clínicos: el hemograma, el lipidograma y las funciones renal y tiroidea son normales; ionograma = 140/4,7/104 mEq/L, glucemia = 95 mg/dL, insulinemia = 20,26 µU/ml, índice HOMA = 4,75, ácido úrico = 5,6 mg/dL, y orina sin microalbuminuria. El fondo de ojo es normal. Un ecocardiograma reciente informa HVI = 135 g/m², con fracción de eyección conservada y sin cardiopatía estructural.

Se solicita el MAPA, y se obtienen los siguientes resultados: PA promedio diurna = 139/80 mmHg, PA promedio nocturna = 122/67 mmHg, ritmo autonómico conservado con patrón de comportamiento *dipper* y PP elevada (60 mmHg). Se le indica amlodipina (5 mg/d), y se solicita una ecografía Doppler renal, en la que se observan riñones de forma y tamaño conservados, arterias renales con flujo tipo *parvus-tardus*, índice de resistencia de 0,26 (izquierda) y 0,30 (derecha). Estos hallazgos sugieren que presenta estenosis bilateral significativa de las arterias renales.

Se indica una TAC toracoabdominal para confirmar el diagnóstico. El estudio revela arterias renales normales, coartación de aorta grave posductal de la aorta torácica, con trayecto filiforme de 1,5 mm de diámetro y circulación colateral prominente a través de ambas arterias mamarias internas, epigástricas superiores e inferiores bilaterales, e intercostales.

Se indica un cateterismo cardíaco, que confirma los hallazgos anteriores, con un gradiente de 33 mmHg a través de la coartación. Se realiza una angioplastia con un *stent* cubierto, que es eficaz, ya que desaparece el gradiente. El paciente evoluciona sin complicaciones y, como se logran valores normales de PA, de 117/65 mmHg, se suspende amlodipina.

AUTOEVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el signo típico de la coartación de aorta?

- a) HTA y disminución de amplitud o ausencia de pulsos femorales.
- b) Disnea de esfuerzo, con claudicación de miembros inferiores o sin ella.
- c) Soplo eyectivo en base y dorso, con clic y disminución o ausencia de pulsos femorales.

2. Respecto a la coartación de aorta en la mujer, ¿cuál de estas afirmaciones es correcta?

- a) Es más frecuente que en varones.
- b) Puede asociarse con el síndrome de Turner y debe solicitarse el cariotipado.
- c) Debe aconsejarse evitar el embarazo.

3. Respecto a la persistencia de la HTA en el paciente operado de coartación de aorta, ¿cuál de estas afirmaciones es correcta?

- a) El riesgo de que la HTA persista es mayor cuanto más tardía es la intervención.
- b) Despierta sospecha de recoartación, que debe descartarse.
- c) Respuestas a y b.

4. ¿Qué fármacos se indican para tratar la HTA persistente en pacientes operados de coartación de aorta?

- a) Betabloqueantes en casos de regurgitación aórtica y dilatación de la aorta ascendente.
- b) Asociación de betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, IECA o ARA-II.
- c) Bloqueantes de los canales de calcio en casos de dilatación aórtica.

5. ¿Qué requiere un paciente de 30 kg con coartación de aorta moderada, gradiente de 30 mmHg, normotenso en reposo y con HTA en la ergometría?

- a) Control clínico.
- b) Reparación quirúrgica de la coartación.
- c) Angioplastia con colocación de *stent*.